

Handbuch Psychoonkologie

Anja Mehnert
Uwe Koch
(Hrsg.)

Handbuch Psychoonkologie

Anja Mehnert
Uwe Koch
(Hrsg.)

Handbuch Psychoonkologie



Prof. Dr. Anja Mehnert, geb. 1973. 1993–1999 Studium der Psychologie an der Universität Hamburg. 2005 Promotion. 2010 Habilitation. 1999–2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Psychologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Seit 2012 Leiterin der Sektion Psychosoziale Onkologie und seit 2014 Professorin für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie an der Universität Leipzig. Forschungsschwerpunkte: Psychoonkologie, Versorgungsforschung, Interventionsforschung.

Prof. Dr. Uwe Koch, geb. 1943. 1965–1976 Studium der Psychologie und Humanmedizin an der Universität Hamburg. 1972 Promotion. 1978 Habilitation. 1970–1979 Wissenschaftlicher Assistent am Psychologischen Institut der Universität Hamburg sowie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 1979–1993 Leiter des Lehrstuhls für Rehabilitationspsychologie an der Universität Freiburg. 1993–2007 Direktor des Instituts und der Poliklinik für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Seit 2007 hauptamtlicher Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Forschungsschwerpunkte: Psychologie chronischer Erkrankungen, Psychoonkologie, Versorgungsforschung, Rehabilitationsforschung.

Wichtiger Hinweis: Der Verlag hat gemeinsam mit den Autoren bzw. den Herausgebern große Mühe darauf verwandt, dass alle in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen, Internetlinks etc.) entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abgedruckt oder in digitaler Form wiedergegeben wurden. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes und der digitalen Produkte können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright-Hinweis:

Das E-Book einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar.

Der Nutzer verpflichtet sich, die Urheberrechte anzuerkennen und einzuhalten.

Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG
Merkelstraße 3
37085 Göttingen
Deutschland
Tel.: +49 551 99950 0
Fax: +49 551 99950 111
E-Mail: verlag@hogrefe.de
Internet: www.hogrefe.de

Satz: Mediengestaltung Meike Cichos, Göttingen
Format: PDF

1. Auflage 2016

© 2016 Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen

(E-Book-ISBN [PDF] 978-3-8409-2474-3; E-Book-ISBN [EPUB] 978-3-8444-2474-4)

ISBN 978-3-8017-2474-0

<http://doi.org/10.1026/02474-000>

Nutzungsbedingungen:

Der Erwerber erhält ein einfaches und nicht übertragbares Nutzungsrecht, das ihn zum privaten Gebrauch des E-Books und all der dazugehörigen Dateien berechtigt.

Der Inhalt dieses E-Books darf von dem Kunden vorbehaltlich abweichender zwingender gesetzlicher Regeln weder inhaltlich noch redaktionell verändert werden. Insbesondere darf er Urheberrechtsvermerke, Markenzeichen, digitale Wasserzeichen und andere Rechtsvorbehalte im abgerufenen Inhalt nicht entfernen.

Der Nutzer ist nicht berechtigt, das E-Book – auch nicht auszugsweise – anderen Personen zugänglich zu machen, insbesondere es weiterzuleiten, zu verleihen oder zu vermieten.

Das entgeltliche oder unentgeltliche Einstellen des E-Books ins Internet oder in andere Netzwerke, der Weiterverkauf und/oder jede Art der Nutzung zu kommerziellen Zwecken sind nicht zulässig.

Das Anfertigen von Vervielfältigungen, das Ausdrucken oder Speichern auf anderen Wiedergabegeräten ist nur für den persönlichen Gebrauch gestattet. Dritten darf dadurch kein Zugang ermöglicht werden.

Die Übernahme des gesamten E-Books in eine eigene Print- und/oder Online-Publikation ist nicht gestattet. Die Inhalte des E-Books dürfen nur zu privaten Zwecken und nur auszugsweise kopiert werden.

Diese Bestimmungen gelten gegebenenfalls auch für zum E-Book gehörende Audiodateien.

Anmerkung:

Sofern der Printausgabe eine CD-ROM beigelegt ist, sind die Materialien/Arbeitsblätter, die sich darauf befinden, bereits Bestandteil dieses E-Books.

Inhaltsverzeichnis

	Vorwort der Herausgeber <i>Anja Mehnert und Uwe Koch</i>	11
1	Geschichte und Entwicklung der Psychoonkologie <i>Uwe Koch, Jimmie C. Holland und Anja Mehnert</i>	13
2	Krebsepidemiologie in Deutschland <i>Sylke R. Zeissig und Maria Blettner</i>	23
3	Ätiologische und pathogenetische Grundlagen der Krebsentstehung <i>Anna Brandt und Martin Trepel</i>	31
4	Zielgerichtete medikamentöse Therapie <i>Florian Lordick</i>	42
5	Medizinische Grundlagen der Krebserkrankung und der onkologischen Versorgung <i>Ulrich R. Kleeberg</i>	53
6	Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Spätkomplikationen multimodaler Krebstherapien <i>Georgia Schilling und Dirk Arnold</i>	67
7	Sekundärneoplasien nach Primärtherapie als besondere Belastung von Krebspatienten <i>Carsten Bokemeyer</i>	77
8	Das Versorgungssystem für Krebskranke in Deutschland <i>Nicole Ernstmann, Tristan D. Gloede und Holger Pfaff</i>	86
9	Palliativmedizinische Versorgung onkologischer Patienten <i>Karin Oechsle</i>	94
10	Somatische Risikofaktoren für die Krebsentstehung <i>Carmen Jochem und Michael Leitzmann</i>	103
11	Psychosoziale Risikofaktoren bei der Entstehung einer Krebserkrankung <i>Corinna Bergelt</i>	113

12	Soziale Ungleichheit und Krebs <i>Jens Klein und Olaf von dem Knesebeck</i>	121
13	Krankheits- und behandlungsübergreifende psychosoziale Belastungen und Behandlungsbedarf <i>Joachim Weis, Sigrun Vehling, Anja Mehnert und Uwe Koch</i>	133
14	Brustkrebs und gynäkologische Tumoren <i>Melanie Wollenschein und Anke Rohde</i>	141
15	Patienten mit gastrointestinalen Tumoren <i>Beate Bestmann und Thomas Küchler</i>	153
16	Prostatakrebs und urologische Tumoren <i>Alexander Krüger</i>	168
17	Hämatologisch-onkologische Systemerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Stammzelltransplantation <i>Harald Bailer und Norbert Grulke</i>	180
18	Kopf-Hals-Tumoren <i>Susanne Singer, Helge Danker und Judith Keszte</i>	185
19	Lungenkrebs <i>Martin B. Steins, Michael Thomas und Anette Brechtel</i>	196
20	Hautkrebs <i>Gerhard Strittmatter</i>	203
21	Psychoonkologische Diagnostik in der Onkologie <i>Anja Mehnert</i>	216
22	Partizipative Entscheidungsfindung und Empowerment: Stärkung der Patientenbeteiligung in der Onkologie <i>Martin Härter und Corinna Bergelt</i>	224
23	Kommunikation und Kommunikationstrainingsprogramme in der Onkologie <i>Wolf Langewitz und Alexander Kiss</i>	234
24	Laienätiologie und Krankheitsverarbeitung <i>Wolfgang Söllner, Barbara Stein und Johannes Kruse</i>	251

25	Soziale Unterstützung bei Tumorpatienten <i>Friedrich Balck</i>	272
26	Familie, Partnerschaft und Krebs <i>Jochen Ernst und Gregor Weißflog</i>	284
27	Sexualität und Krebserkrankungen <i>Bernhard Strauß</i>	296
28	Lebensqualität im Kontext der Psychoonkologie <i>Thomas Küchler</i>	307
29	Fatigue – das tumorassoziierte Erschöpfungssyndrom <i>Jens Ulrich Ruffer</i>	316
30	Schmerz und Schmerztherapie <i>Friedemann Nauck</i>	327
31	Psychologische Aspekte hereditärer Krebserkrankungen <i>Monika Keller</i>	341
32	Kognitive Funktionsstörungen bei Krebserkrankungen und -therapien im Erwachsenenalter <i>Angela Scherwath</i>	353
33	Weibliche Fertilität und Krebserkrankung <i>Melanie Wollenschein, Anke Rohde und Katrin van der Ven</i>	365
34	Psychoneuroimmunologie und Krebs <i>Stefan M. Gold und Karl-Heinz Schulz</i>	373
35	Belastungsfaktoren und psychosoziale Belastungsreaktionen bei Kindern und Jugendlichen <i>Alain Di Gallo und Barbara Griefmeier</i>	384
36	Diagnostik und Therapie bei Kindern, Jugendlichen und ihren Familien <i>Barbara Griefmeier und Alain Di Gallo</i>	394
37	Krebs im jungen Erwachsenenalter – Adolescent and young adults (AYA) with cancer <i>Kristina Geue, Katja Leuteritz und Annekathrin Sender</i>	406

38	Kinder krebskranker Eltern <i>Franziska Kühne, Birgit Möller und Georg Romer</i>	416
39	Psychosoziale Gesundheit älterer Patientinnen und Patienten in der Onkologie <i>Monika Bullinger</i>	424
40	Interkulturelle Aspekte und Migration <i>Jacob Spallek, Yüce Yılmaz-Aslan, Lena Spallek, Yeşim Gök und Oliver Razum</i>	444
41	Psychoonkologische Versorgung in Deutschland <i>Corinna Bergelt, Christina Reese und Uwe Koch</i>	454
42	Onkologische Rehabilitation und Rückkehr von Krebspatienten zur Arbeit <i>Uwe Koch, Hilke M. Rath und Anja Mehnert</i>	464
43	Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie <i>Ulrike Heckl und Joachim Weis</i>	474
44	Ambulante psychosoziale Krebsberatungsstellen <i>Antje Lehmann-Laue und Martin Wickert</i>	483
45	Psychoonkologische Versorgung im Allgemeinkrankenhaus durch Liaisondienste <i>Barbara Stein und Wolfgang Söllner</i>	493
46	Gemeinschaftliche Selbsthilfe <i>Bernhard Borgetto</i>	506
47	Zum Stand der Interventionsforschung in der Psychoonkologie <i>Hermann Faller</i>	517
48	Psychoedukation <i>Hermann Faller</i>	529
49	Psychodynamische Interventionen bei Krebspatienten <i>Manfred E. Beutel</i>	536
50	Entspannungsverfahren <i>Christina Rosenberger</i>	546

51	Körperliche Aktivität und Tumorerkrankungen <i>Karl-Heinz Schulz und Sandra van Eckert</i>	554
52	Künstlerische Therapien <i>Sabine Rittner und Rolf Verres</i>	567
53	Komplementärmedizin bei Krebspatienten <i>Matthias Rostock und Reinhard Saller</i>	579
54	Psychopharmakologische (Mit-)Behandlung von psychischen Beeinträchtigungen bei Krebspatienten <i>Francesca Regen, Kim Hinkelmann und Christian Otte</i>	587
55	Grundlagen psychotherapeutischer Interventionen bei Krebs: Verständnis und Zielperspektiven, Interventionsansätze und Settings <i>Frank Schulz-Kindermann und Christina Rosenberger</i>	604
56	Psychologische Interventionen bei Progredienzangst <i>Peter Herschbach und Andreas Dinkel</i>	618
57	Trauer <i>Frank Schulz-Kindermann</i>	625
58	E-Health-Angebote in der Onkologie <i>Holger Schulz, Juliane Fink und Birgit Watzke</i>	635
59	Maladaptive Krankheitsverarbeitung: Anpassungsstörung, Angststörungen und Posttraumatische Belastungsstörung <i>Martin Teufel und Stephan Zipfel</i>	646
60	Depression und Suizidalität <i>Martin Härter und Lena Krause</i>	665
61	Sinnorientierte Interventionen <i>Sigrun Vehling</i>	676
62	Stigmatisierung und Krebs <i>Jochen Ernst</i>	689
63	Cancer Survivorship-Programme <i>Georgia Schilling und Anja Mehnert</i>	701

64	Perspektiven der Psychoonkologischen Forschung <i>Uwe Koch, Anja Mehnert und Holger Schulz</i>	710
65	Die Rolle des Psychoonkologen und Belastungen der Behandler <i>Peter Herschbach</i>	723
66	Fortbildung in der Psychoonkologie <i>Andrea Schumacher und Susanne Singer</i>	734
	Die Autorinnen und Autoren des Bandes	742
	Sachregister	752

Vorwort der Herausgeber

In den letzten Jahrzehnten, in denen sich die Psychoonkologie oder Psychosoziale Onkologie in Deutschland wie auch international zunehmend etabliert hat, hat sich neben der Auftretenshäufigkeit, Diagnostik und Behandlung auch die Wahrnehmung von Krebserkrankungen in der Gesellschaft verändert. In den Industrieländern finden wir heute die höchsten Inzidenz- und die niedrigsten Mortalitätsraten über alle Krebserkrankungen hinweg. Auch wenn Krebs noch immer zu den Krankheiten zählt, die mit einer hohen Lebensbedrohung und invasiven Behandlungen einhergehen, überleben zunehmend mehr Patientinnen und Patienten den Krebs oder sie leben lange mit der Erkrankung. Weltweit sind es mehr als 32 Millionen Menschen, die allein in den letzten fünf Jahren die Diagnose Krebs erhielten und mit ihr leben.

Therapien, die das Leben verlängern, beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten. Überleben bedeutet deshalb für viele Betroffene auch ein Leben mit körperlichen und psychosozialen Folgeproblemen. Dazu zählen beispielsweise chronische Schmerzen, Funktionseinschränkungen, Fatigue und psychosoziale Belastungen sowie Einbußen in der Selbstständigkeit im Alltag oder in der Teilhabe an Arbeit. Eine Krebserkrankung bedeutet für den Patienten wie seine Familie und das soziale Umfeld einen tiefen Einschnitt und beeinflusst alle Lebensbereiche.

Krebs ist aber auch eine Erkrankung geworden, über die offener und selbstverständlicher gesprochen wird und werden kann. Dies gilt sowohl innerhalb der Familie und im Freundeskreis als auch in Bezug auf das professionelle Behandlungsteam. Dieser offenere Umgang wird durch eine frühe und verbesserte Diagnostik, eine umfassende Behandlung und Nachsorge, die psychosoziale Aspekte als einen wichtigen Teil der Therapie berücksichtigt, und das verbesserte Überleben begünstigt, die der Erkrankung einen Teil ihres Schreckens genommen haben. Dazu beigetragen haben auch die Patienten und Angehörigen, die eine Kommunikation auf Augenhöhe, eine stärkere Beteiligung an medizinischen Entscheidungen und der Behandlung sowie die Stärkung der Patientenrechte fordern.

Die Psychoonkologie ist eine relativ junge, interdisziplinäre Disziplin, die sich in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts etabliert hat, um den zahlreichen psychosozialen Herausforderungen, mit denen Krebspatienten und Angehörige wie auch das Behandlungsteam konfrontiert sind, zu begegnen. Das Handbuch Psychoonkologie soll aktuelle Erkenntnisse und Trends in der Psychoonkologie umfassend im Sinne eines Standardwerkes für die Klinik und Forschung darstellen.

Das Inhaltsverzeichnis spiegelt die Struktur des Handbuchs wider. Nach einer kurzen Einführung in die Entwicklung der Psychoonkologie befassen sich die Autorinnen und Autoren der ersten Kapitel des Buches mit den medizinischen

Grundlagen der Krebserkrankung, dem Versorgungssystem für Krebskranke in Deutschland sowie mit verhaltensbezogenen und psychosozialen Risikofaktoren für die Krebsentstehung. Zielsetzung dieses ersten Kapitels ist es, dem Leser eine knappe und aktuelle Einführung in wichtige epidemiologische und medizinische Grundlagen der Onkologie und damit einen orientierenden Rahmen über aktuelle Entwicklungen in der onkologischen Behandlung und Versorgung von Patienten zu geben.

Der Block zu den Belastungsfaktoren und psychosoziale Belastungsreaktionen umfasst sowohl die Darstellung krankheitsübergreifender Belastungen als auch die spezifischen Belastungssituationen bei ausgewählten Diagnosegruppen. Im Anschluss an die Beiträge zur psychologischen Diagnostik, Entscheidungsfindung und Kommunikation werden spezifische Aspekte der Krankheitsverarbeitung sowie verschiedene häufige Krankheitsfolgen erläutert. In den nachfolgenden Kapiteln finden sich Beiträge zu spezifischen Zielgruppen psychoonkologischer Forschung und Versorgung wie erkrankte Kinder und Jugendliche. Die Autorinnen und Autoren der Beiträge zu psychoonkologischen Interventionen skizzieren zum einen das breite Spektrum evidenzbasierter therapeutischer Angebote für Patienten und Angehörige und gehen zum anderen auf Interventionen bei spezifischen Problemen ein. Dieser Teil des Buches fokussiert auf die aktuellen Entwicklungen psychoonkologischer Leitlinien, Merkmale der Qualitätssicherung in der Psychoonkologie, auf das psychosoziale Versorgungssystem im Überblick inklusive Krebsberatung, Konsiliar- und Liaisondienste, die onkologische Rehabilitation, die Selbsthilfe sowie spezifische Versorgungsprogramme/Survivorship-Programme. Darüber hinaus werden Aspekte psychoonkologischer Forschung erläutert. Das Handbuch schließt mit Beiträgen zur Rolle und den Belastungen psychoonkologischer Behandler und des Behandlungsteams sowie zur Fortbildung in der Psychoonkologie.

Als Herausgeber war es uns ein besonderes Anliegen, die inzwischen in vielen Bereichen breiten und fundierten psychoonkologischen Erkenntnisse für die Leser konzentriert darzustellen. Wir danken den Autorinnen und Autoren für ihre Zeit, Geduld und die Arbeit, die hinter dem Schreiben eines Beitrags steht, das Wissen und die eigenen Erfahrungen in die jeweiligen Kapitel einzubringen. Wir danken dem Hogrefe Verlag für die Bereitschaft, das Handbuch zu verlegen und die angenehme Zusammenarbeit. Insbesondere danken wir Natalie Ladehoff für die Unterstützung bei der Realisierung des Buches.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre!

Leipzig und Hamburg, im Januar 2016

Anja Mehnert und Uwe Koch

1 Geschichte und Entwicklung der Psychoonkologie

Uwe Koch, Jimmie C. Holland und Anja Mehnert

Eine systematische Entwicklung der Psychoonkologie ist international ab Mitte der 70er-Jahre des letzten Jahrhunderts zu beobachten. Die gravierenden Veränderungen im Gesundheitswesen (u. a. rasante medizintechnologische Entwicklungen, großer Wissenszuwachs, Verknappung der finanziellen Ressourcen, Veränderungen des Spektrums vieler Erkrankungen in Richtung auf chronische Erkrankungen) gingen auch einher mit wachsenden Ansprüchen der Patienten an die Gestaltung der Arzt-Patienten-Kommunikation. Das paternalistische Modell der Arztrolle verlor schrittweise an Bedeutung, Patienten entwickelten höhere Ansprüche im Sinne eines stärker patientenorientierten und von Partizipation geprägten Arztverhaltens. Diese Veränderung von Einstellungen tangierte auch den Umgang mit Krebs. Das vorher häufig tabuisierte und stigmatisierende Wort „Krebs“ wurde zunehmend im Kontext mit der Diagnose einer Krebserkrankung ausgesprochen und die mit dieser Diagnose verbundenen Gefühle der Patienten konnten häufiger angesprochen werden. Ein zweites Stigma, das die Berücksichtigung von psychologischen Aspekten einer Krebserkrankung lange einschränkte, betraf die negative Haltung gegenüber psychischen Problemen und psychischen Erkrankungen. Auch hier sind inzwischen deutliche Einstellungsveränderungen in der Bevölkerung im Sinne einer größeren Offenheit festzustellen.

In den letzten 30 Jahren entwickelte sich die Psychoonkologie zu einer Teildisziplin der Onkologie wie auch der psychosozialen Medizin. Sie kann sich inzwischen auf eine breite Basis gesicherten Wissens stützen und damit substantiell zur Versorgung von Krebspatienten beitragen. Das heute verfügbare breite Spektrum psychoonkologischer Interventionen reicht von Strategien zur Veränderung von mit einem Krebsrisiko verbundenen Lebensstilen im Sinne der Primär- und Sekundärprävention und zur Verbesserung des Gesundheitsverhaltens z. B. bei der Teilnahme an Krebsfrüherkennungsmaßnahmen über den Umgang mit psychischen Problemen im Zusammenhang mit einem erhöhten genetischem Krebsrisiko, Maßnahmen zur Reduktion psychischer Belastungen und Symptomkontrolle (insbesondere bezogen auf den Umgang mit Ängsten, Depression, Schmerz oder Fatigue) bis hin zum Umgang mit den psychosozialen Folgen bei Langzeitüberlebenden nach einer Krebserkrankung (Cancer Survivorship) oder den Umgang mit den psychologischen Aspekten der Palliativversorgung. Heute, zu Beginn des 3. Jahrtausends, ist die Psychoonkologie eine der am klarsten definierte

Subdisziplin innerhalb der psychosozialen Dienste im Krankenhaus und ein Modell für die erfolgreiche Anwendung von Verhaltens- und Sozialwissenschaften in der Medizin. (vgl. Holland & Weiss, 2010; Watson et al., 2014).

1.1 Die Entwicklung der Psychoonkologie im internationalen Raum

Holland und Weiss (2010) nennen in ihrer Darstellung der Geschichte der Psychoonkologie als Wurzeln u. a. die Thanatologie-Bewegung in den frühen Jahrzehnten des letzten Jahrhunderts, Feinbergs Ansätze zur Psychotherapie mit sterbenden Patienten am Karolinska-Institut in Stockholm Mitte der 50er-Jahre, richtungsweisende Aktivitäten von Sutherland und anderen am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC; Sutherland et al., 1952; Bard & Sutherland, 1955; Dyk & Sutherland, 1956) sowie von Shands und anderen am Massachusetts General Hospital in den USA (Shands et al., 1951; Abrams & Finesinger, 1953).

Als weitere wichtige Entwicklungen beginnend in den 60er-Jahren sind die Arbeiten von Elisabeth Kübler-Ross (1969) zur Kommunikation mit Sterbenden und Cecily Saunders (Saunders & Baines, 1991) im Rahmen der Londoner Hospiz Bewegung zu nennen. In den 1970er-Jahren beginnen erste, meist kleinere Gruppen psychoonkologische Aktivitäten in verschiedenen europäischen Ländern. Als Pioniere sind hier u. a. zu nennen: Christina Bolund in Stockholm, Kati Muszbek in Budapest, Margit von Kerekjarto in Hamburg, Darius Razavi in Belgien, Steven Greer gefolgt von Maggie Watson in London und später dann Peter McGuire in Manchester. Als weitere wichtige Entwicklungen sind das Project Omega von Avery Weisman (1993) und die Etablierung des WHO „Collaborating Center for Quality of Life Research“ ab 1987 mit Fritz van Damm und später mit Neil Aaronson zu nennen (vgl. Aaronson, 1987).

Zu Beginn der 1980er-Jahre begannen sich weltweit Fachgesellschaften im Bereich der Psychoonkologie zu formieren. Im Jahr 1982 wurde die British Psychosocial-Oncology Society (BPOS), 1985 die Canadian Psychosocial Society (CAPO) und 1986 die American Psychosocial Oncology Society (APOS) gegründet. In dieser Zeit entstanden auch in Deutschland zwei Fachgesellschaften (s.u.). Auf der internationalen Ebene wurde auf Initiative von Jimmie Holland 1984 zunächst die von der amerikanischen Psychoonkologie deutlich geprägte International Psycho-Oncology Society (IPOS) gegründet. Im Sinne eines europäischen „Gegengewichts“ entstand 1987 die European Psycho-Oncology Society (ESPO), die ab Ende der 80er-Jahre regelmäßig europäische Kongresse für Psychoonkologie veranstaltete. Nach dem elften und letzten Kongress der ESPO in Heidelberg (Kongresspräsidentin: Monika Keller) strukturierte sich die ESPO

Ende 2001 um. Aus der Fachgesellschaft für Individualmitglieder wurde eine Dachorganisation von Fachgesellschaften, die European Federation of Psycho-Oncology Societies (EFPOS), die aber wenige Jahre nach ihrer Gründung ihre Aktivitäten einstellte.

Unter der Federführung von IPOS wurde 1992 der erste Weltkongress für Psychoonkologie in Beaune durchgeführt (Kongresspräsident: Robert Zittoun). Es folgten Kongresse in Kobe (1995), in New York (1996) und 1998 erstmals in Hamburg (750 Teilnehmer, Kongresspräsident: Uwe Koch). Es schlossen sich Weltkongresse in Melbourne (2000), Banff (2003), Kopenhagen (2004), Venedig (2006), London (2007), Madrid (2008), Wien (2009), Quebec (2010), Antalya (2011), Brisbane (2012), Rotterdam (2013), Lissabon (2014) und Washington DC (2015) an.

Im Jahr 1983 erschien erstmals das *Journal of Psychosocial Oncology*. Herausgeber war James R. Zabora. Zentralere Bedeutung für das Fach erlangte die von Jimmie Holland und Maggie Watson ab 1992 herausgegebene Zeitschrift *Psycho-Oncology*. Stark zur Identitätsbildung hat weiterhin das 1989 erstmals von Jimmie Holland und Julia Rowland herausgegebene *Handbook of Psycho-Oncology* beigetragen, das inzwischen in der überarbeiteten dritten Auflage erschienen ist. Das Gleiche gilt für die von IPOS kontinuierlich vergebenen Forschungspreise: der Arthur M. Sutherland Award, der Bernhard Fox Memorial Award, der Hiroomi Kawano New Investigator Award und der Noemi Fisman Award for Lifetime Clinical Excellence.

Auch einzelne Publikationen haben das Bild der Psychoonkologie in der (wissenschaftlichen) Öffentlichkeit stark mitgeprägt. David Spiegel (1989) und Fawzy und Kollegen (1993) fanden bei unterschiedlichen Gruppen von Krebskranken (Brustkrebspatientinnen, Melanom-Patienten) bei Teilnahme an psychoonkologischen Interventionsprogrammen Vorteile bezüglich der Überlebenszeit. Diese Ergebnisse, die sich in den nachfolgenden Replikationsuntersuchungen so nicht bestätigen ließen, haben Diskussionen über psychoonkologische Themen weit über die Fachgrenzen hinweg hervorgerufen.

Aus der seit Mitte der 1990er-Jahre stark durch IPOS geprägten Weiterentwicklung der internationalen Psychoonkologie sind insbesondere noch einige weitere Aktivitäten zu nennen. So wurde Ende der 90er-Jahre die IPOS Psychosocial Academy gegründet. Sie bietet mit internationalen Dozenten vor jedem der inzwischen jährlich durchgeführten Weltkongresse ein umfangreiches Workshop-Programm an. Darüber hinaus ist das IPOS Multilingual Core Curriculum in Psycho-Oncology, ein webbasiertes mehrsprachiges Fortbildungsprogramm zu nennen. Systematisch strukturierte und didaktisch gut konzipierte Vorlesungen zu zentralen Themen der Psychoonkologie werden relevanten Zielgruppen in verschiedenen Sprachen angeboten. 2006 wurde unter dem Dach von IPOS die Fe-

deration of Psycho-Oncology Societies begründet. Sie versteht sich als Austauschort der verschiedenen nationalen psychoonkologischen Fachgesellschaften.

1.2 Meilensteine der Entwicklung der Psychoonkologie in Deutschland

Die Entwicklung der Psychoonkologie in Deutschland ist auch vor dem Hintergrund der Entwicklung der Psychosozialen Medizin und hier insbesondere der Psychosomatik und der Medizinischen Psychologie zu verstehen (vgl. Weiner, 1990; Adler et al., 2011). Auf der theoretischen Ebene dominierten bis in die 1970er-Jahre verschiedene theoretische Ansätze: psychogenetische/psychoanalytische Konzepte, der Ansatz einer ganzheitlichen klinischen Medizin und psychophysiologische Ansätze. Während die Psychosomatik im engeren Verständnis die Einflüsse psychischer Faktoren auf die Entstehung bzw. Mitentstehung von körperlichen Erkrankungen fokussierte, entwickelte sich ab Mitte der 70er-Jahre komplementär die Somatopsychologie, die sich insbesondere mit den psychischen Auswirkungen von körperlichen Erkrankungen auf die psychische Befindlichkeit befasst. Dieser unterschiedlichen Betrachtung entspricht ein Wandel in der Orientierung in der frühen Psychoonkologie in Deutschland, nämlich von einem zunächst dominierenden Interesse an einer „Psychoätiologie“ der Krebserkrankung hin zu einer stärkeren Konzentration auf die Krankheitsfolgen. Eine entscheidende strukturelle Weichenstellung für die Entwicklung der psychosozialen Medizin in Deutschland war die Approbationsordnung von 1970, die zu einer Institutionalisierung der psychosozialen Fächer an den Medizinischen Fakultäten der Bundesrepublik Deutschland führte.

Ein Ereignis von besonderer Bedeutung für die Entwicklung der Psychoonkologie stellte ohne Zweifel die Gründung der Deutschen Krebshilfe durch Dr. Mildred Scheel im Jahre 1974 dar. Das von der Krebshilfe verfolgte Konzept schrieb der psychosozialen Betreuung von Krebspatienten von Anfang eine zentrale Bedeutung zu. Dies spiegelt sich auch in der Förderpolitik wider. In den 40 Jahren ihres Bestehens hat die Deutsche Krebshilfe zahlreiche Vorhaben, die einen direkten Bezug zur Entwicklung der Psychoonkologie in Versorgung und Forschung aufwiesen, finanziell unterstützt. Auf Initiative von Mildred Scheel wurde 1979 die Psychosoziale Nachsorgeeinrichtung für Krebspatienten an der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg aufgebaut. Diese erste europäische Einrichtung für die Nachbetreuung von Krebspatienten kann als Kristallisationspunkte der sich schrittweise etablierenden deutschen Psychoonkologie angesehen werden. Die Einrichtung, die inhaltlich eng mit dem Heidelberger Seminar für Psychosoziale Onkologie verbunden war, wurde bis 1984 von Almuth Sellschopp geleitet. Ihre Nachfolge übernahm ab 1984 Reinhold Schwarz.

Einen deutlichen inhaltlichen Bezug zur Entwicklung der Psychoonkologie weist die Gründung des Krebsinformationsdienstes (KID) im Jahre 1986 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg auf. Der von Almuth Sellschopp mit aufgebaute KID verstand sich von Anfang an als eine Institution zur Förderung der Patientenkompetenz. Das Angebot richtet sich an jeden, der Fragen zu Krebs hat: Patienten, ihre Familien und Freunde sowie an Menschen, die sich über Krebsvorbeugung und Krebsfrüherkennung informieren wollen. Für alle Fachleute, die an der Versorgung von Krebspatienten beteiligt sind, bietet der Krebsinformationsdienst individuell recherchierte Fakten und Quellen.

Auf die sich Ende der 1970er-Jahre in Deutschland entwickelnde Psychoonkologie nahmen über die bereits zuvor erwähnten Akteure hinaus einige weitere Personen Einfluss. Zu nennen sind hier u. a. Claus Bahne Bahnson, Margit von Kerekjarto und Fritz Meerwein. C. Bahnson – aus den USA zurückgekehrt – hatte dort u. a. in Philadelphia lange Zeit einen Consultation-Liaison-Service für Psychoonkologie aufgebaut und geleitet und in Kalifornien eine der ersten psychoneuroimmunologischen Studie weltweit initiiert. Er beriet die Deutsche Krebshilfe beim Aufbau der Psychosozialen Nachsorgeeinrichtung in Heidelberg und bot Fortbildungen und Schulungen im Bereich der Familientherapie bei Krebspatienten an (Bahnson, 1979). Margit von Kerekjarto, eine Schülerin des Hamburger Psychosomatikers Arthur Jores, führte bereits Anfang der 70er-Jahre Krebspatienten im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf psychologische Beratung und Psychotherapie durch und baute ab Ende der 70er-Jahre eine klinische und forschungsbezogene Gruppe auf, die bis heute zu den führenden psychoonkologischen Arbeitsgruppen in Deutschland zählt. Von Fritz Meerwein gingen wesentliche Impulse für die Gestaltung des ärztlichen Gesprächs aus (Meerwein, 1969, 1981). Er war auch Initiator des medizinpsychologischen Dienstes an der Abteilung für Onkologie des Universitätsspitals Zürich und gilt zu Recht als ein Pionier der Psychoonkologie in der Schweiz.

Die damalige schnelle Entwicklung der Psychoonkologie in Deutschland wurde auch durch die starke Resonanz auf Selbstdarstellungen in Büchern von betroffenen Krebspatienten in der Öffentlichkeit mitbestimmt. Zu nennen sind hier insbesondere die Bücher von Maxi Wander (1977), Fritz Zorn (1977), Susan Sonntag (1978) und Liselotte Bappert (1979). Die Sichtbarkeit der Psychoonkologie als Wissenschaftsdisziplin dürfte sich auch durch 2 Werke in der Jahrbuchreihe „Medizinische Psychologie“, nämlich „Psychosoziale Onkologie“ von Rolf Verres und Monika Hasenbring (1989) sowie von Uwe Koch und Joachim Weis „Psychoonkologie – eine Disziplin in der Entwicklung“ (2009) erhöht haben. Auch das hier vorgelegte Handbuch der Psychoonkologie versteht sich in dieser Zielsetzung. Der inzwischen erreichte Entwicklungsstand der Psychoonkologie in Deutschland wird weiterhin durch die Tatsache gestützt, dass inzwischen mehrere für diese Disziplin spezifische Forschungspreise regelmäßig vergeben wer-

den. Zu nennen sind hier der Reinhold Schwarz-Preis für Nachwuchswissenschaftler, der Helmut-Wölte Preis für innovative Projekte in der psychoonkologischen Versorgung und der Loni und Hans Faust-Preis für herausragende Projekte und Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der psychoonkologischen Versorgung. Darüber hinaus sind in den letzten 20 Jahren zahlreiche Preise des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (Roemer Preis und DKPM Promotionspreis) an Forscher und Forscherinnen verliehen worden, die im Bereich der Psychoonkologie geforscht haben.

1.3 Fachgesellschaften der Psychoonkologie

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie e.V. (dapo) wurde 1983 gegründet. In ihr haben sich verschiedene Berufsgruppen (Ärzte, Psychologen, Sozialarbeiter und Sozialpädagogen, Kreativtherapeuten, Seelsorger, Pflegekräfte und weitere Berufsgruppen) zusammengeschlossen, die in der medizinischen und psychosozialen Versorgung von Krebskranken und deren Angehörigen tätig sind. Als bundesweite Vereinigung will die dapo den Austausch zwischen den einzelnen Professionen intensivieren, Erfahrungen aus unterschiedlichen Tätigkeitsfeldern bündeln sowie deren wissenschaftliche Bearbeitung anregen und unterstützen. Weiterhin will die dapo die Anerkennung der psychoonkologischen Versorgung und Forschung als integraler Bestandteil der Onkologie unterstützen.

Die Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) wurde 1988 anlässlich des 19. Deutschen Krebskongresses in Frankfurt/Main gegründet. Ziel der Gründung war die Integration der Psychoonkologie als junges Arbeitsgebiet in die Onkologie sowie die Stärkung psychoonkologischer Forschung. Die PSO ist organisatorisch in die DKG eingebunden. Unter der Leitung des damaligen Sprechers der PSO, Reinhold Schwarz, wurden die ersten psychosozialen Krebskongresse in Deutschland in den Jahren 1989 und 1991 sowie zur Lebensqualitätsforschung in Kooperation mit der EORTC-Quality of Life Study Group 1994 und 1996 in Heidelberg durchgeführt. Die Forschungsaktivitäten im Rahmen der EORTC-Lebensqualitätsforschung werden von Susanne Singer bis heute aktiv weitergeführt. Eine weitere frühe Initiative der PSO war ein Memorandum zur Einrichtung eines Lehrstuhls für Psychoonkologie an die damalige Gesundheitsministerin Prof. Dr. Ursula Lehr im Jahre 1989. Die Initiative, die auf die akademische/universitäre Verankerung der Psychoonkologie zielte, war damals nicht erfolgreich. Erst im Jahr 2012 wurde bundesweit die erste Professur für Psychosoziale Onkologie am Universitätsklinikum Leipzig eingerichtet (Stelleninhaberin Anja Mehnert).

Ein wichtiges Anliegen der PSO war von Anfang an die Verbesserung der Qualität der psychosozialen Versorgung von Krebskranken durch entsprechende Fort-

und Weiterbildungen. Das gemeinsam seit 1994 von PSO und dapo realisierte bundesweite Programm „Weiterbildung Psychosoziale Onkologie“ (WPO) wurde 2006 als eigenständige Tochterorganisation WPO e.V. etabliert. Diese Einrichtung bietet zum einen ein interdisziplinäres Curriculum (WPO-IC) für unterschiedliche Berufsgruppen aus dem Bereich der Psychoonkologie (Psychologen, Ärzte, Sozialarbeiter, Seelsorger u. a.), zum anderen ein Curriculum für approbierte Psychotherapeuten (WPO-PT) an. Die PSO war auch die federführende Fachgesellschaft bei der Entwicklung und Implementierung der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & AWMF, 2014; Projektleitung: Joachim Weis und Uwe Koch).

Spezifisch für die Anliegen der psychosozialen Unterstützung im Rahmen der pädiatrischen Onkologie wurde 1989 die Psychosoziale Arbeitsgemeinschaft in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (PSAPOH) gegründet. Die PSAPOH versteht sich als Netzwerk und als unterstützende Organisation der im psychosozialen Bereich tätigen Mitarbeiter in Deutschland und den deutschsprachigen Nachbarländern. Die Arbeit der PSAPOH zielt auf die Förderung der psychosozialen Versorgung krebskranker und hämatologisch erkrankter Kinder und Jugendlicher und ihrer Familien als integraler Bestandteil der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. Die Förderung der Qualifikation und Fortbildung der Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen stellt ein wichtiges Anliegen dar. Die Projektgruppe Qualitätssicherung der PSAPOH hatte die Federführung bei der Entwicklung und Implementierung der S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie, die im Jahr 2008 als S3-Leitlinie von der AWMF veröffentlicht und 2013 aktualisiert wurde.

1.4 Wissenschaftliche Förderprogramme im Bereich der deutschen Psychoonkologie

Die Robert-Bosch-Stiftung förderte Ende der 70er- und in der ersten Hälfte der 80er-Jahre ausgewählte psychoonkologische Projekte mit Modellcharakter. Das erste staatlich geförderte Programm stellte der BMBF-Förderschwerpunkt „Rehabilitation von Krebskranken (1987–1995)“ dar. Die 18 Projekte des Förderschwerpunktes hatten weniger die medizinische Rehabilitation sondern vielmehr die Psychoonkologie als thematischen Schwerpunkt. Die Projekte bezogen sich auf Prozesse der Krankheitsbewältigung, Belastungen von Berufsgruppen in der Onkologischen Versorgung, psychoonkologische Versorgungsmodelle und Interventionsansätze (vgl. Koch & Weis, 1998).

Nach größerer zeitlicher Latenz beschloss 2007 die Deutsche Krebshilfe die Implementierung des Förderschwerpunktes „Psychosoziale Onkologie“. In der

ersten Förderphase standen die Themen differenzieller Versorgungsbedarf, Inanspruchnahmeverhalten, die Weiterentwicklung von Interventionen, Versorgungskonzepte der psychosozialen Versorgung sowie psychoonkologische Versorgungsstandards im Vordergrund. In der zurzeit noch laufenden 2. Ausschreibungsrunde handelt es sich insbesondere um kontrollierte Evaluationsstudien unterschiedlicher Interventions- und Versorgungsangebote.

Eine weitere inzwischen abgeschlossene Förderung der Deutschen Krebshilfe bezog sich auf den Themenkomplex „psychosoziale Hilfen für Kinder krebskranker Eltern“ (2009–2012). Mit diesem Programm war die Erwartung verbunden, psychosoziale Versorgungsangebote für Kinder und Jugendliche mit einem an Krebs erkrankten Elternteil bedarfsorientiert und qualitätsgesichert weiter zu entwickeln und mittelfristig in der Versorgungspraxis zu verankern. Das geförderte multizentrische Verbundprojekt setzte sich mit den folgenden Themen auseinander: Identifikation des differenziellen Versorgungsbedarfes, Analyse der bestehenden Versorgungsangebote, Entwicklung und Evaluation von Interventionskonzepten und Entwicklung von nachhaltigen strukturellen Versorgungskonzepten und geeigneten Qualitätssicherungsstandards (Romer et al., 2014).

Zu nennen sind darüber hinaus zwei weitere noch aktuelle Förderprogramme der Deutschen Krebshilfe mit Bezug zur Psychoonkologie: das Förderprogramm „Psychosoziale Krebsberatungsstellen“ (seit 2008) und das Förderprogramm „Palliativmedizin“ (seit 2007). Das Programm Krebsberatungsstellen verfolgt das Ziel, ein Netzwerk qualitätsgesicherter Krebsberatungsstellen („Kompetenz-Beratungsstellen“) aufzubauen, die als Impulsgeber und beratende Instanzen für weitere Beratungsstellen in Deutschland fungieren sollen. Das Programm Palliativmedizin will einen Beitrag zur Verbesserung der palliativmedizinischen Versorgung und Ausbildung leisten. Im Rahmen dieses Programms fördert die Deutsche Krebshilfe vier Stiftungsprofessuren an den Standorten Bonn, Erlangen, Freiburg und Mainz. Darüber hinaus werden stationäre und ambulante Palliativdienste sowie wissenschaftlich ausgerichtete Projekte zur palliativmedizinischen Versorgung unterstützt.

Als letztes und besonders aktuelles Programm sind Projekte im Rahmen des Förderschwerpunkts „Forschung im Nationalen Krebsplan“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zu nennen. Unter den Zielen 9 bis 13 werden Projekte gefördert, die darauf zielen, Krebspatienten bei Bedarf eine angemessene psychoonkologische Versorgung zu ermöglichen und Patientenorientierung, Kommunikation und Patientenkompetenz zu fördern.

Literatur

- Aaronson, N. (Ed.). (1987). *The quality of life of cancer patients*. New York: Ravens Press.
- Abrams, R. E. & Finesinger, J. E. (1953). Guilt Reactions in Patients with Cancer. *Cancer*, 6, 474–482. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(195305\)6:3<474::AID-CNCR2820060305>3.0.CO;2-P](http://doi.org/10.1002/1097-0142(195305)6:3<474::AID-CNCR2820060305>3.0.CO;2-P)
- Adler, R., Herzog, W., Joraschky, P., Köhle, K., Langewitz, W., Söllner, W. et al. (Hrsg.). (2011). *Psychosomatische Medizin. Theoretische Modelle und klinische Praxis* (7. Aufl.). München: Elsevier.
- Bahnon, C. B. (1979). Das Krebsproblem in Psychosomatischer Dimension. In T. v. Uexküll (Hrsg.), *Lehrbuch für Psychosomatische Medizin* (S. 685–698). München: Urban und Schwarzenberg.
- Bappert, L. (1979). *Der Knoten: Vertrauen u. Verantwortung im Arzt-Patient-Verhältnis am Beispiel Brustkrebs*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt.
- Bard, M. & Sutherland, A. M. (1955). Psychological Impact of Cancer and its Treatment IV Adaptation to Radical Mastectomy. *Cancer*, 8, 656–672. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(1955\)8:4<656::AID-CNCR2820080403>3.0.CO;2-C](http://doi.org/10.1002/1097-0142(1955)8:4<656::AID-CNCR2820080403>3.0.CO;2-C)
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & AWMF (2014). *Leitlinienprogramm Onkologie: Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Leitlinienreport 1.0 (AWMF-Registernummer: 032/051OL)*. Zugriff am 05.03.2015 unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
- Dyk, R. B. & Sutherland, A. M. (1956). Adaptation of the Spouse and Other Family Members to the Colostomy Patients. *Cancer*, 9, 123–138. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(195601/02\)9:1<123::AID-CNCR2820090110>3.0.CO;2-T](http://doi.org/10.1002/1097-0142(195601/02)9:1<123::AID-CNCR2820090110>3.0.CO;2-T)
- Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Hyun, C. S., Elashoff, R., Guthrie, D., Fahey, J. L. et al. (1993). Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Archives of General Psychiatry*, 50, 681–689. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820210015002>
- Holland, J. & Rowland, J. (1989). *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press.
- Holland, J. & Weiss, T. R. (2010). History of Psycho-oncology. In J. Holland (Ed.), *Handbook of Psycho-Oncology* (pp. 3–12). New York: Oxford University Press.
- Kerekjarto, M. v. & Schug, S. (1987). *Psychosoziale Betreuung von Tumorpatienten im ambulanten und stationären Bereich: Bilanz eines 5jährigen Modellversuchs*. München: Zuckschwerdt.
- Koch, U. & Weis, J. (Hrsg.). (1998). *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. München: Schattauer.
- Koch, U. & Weis, J. (2009). *Psychoonkologie 2009. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie* (Bd. 22). Göttingen: Hogrefe.
- Kübler-Ross, E. (1969). *Death and dying*. New York: Scribner.
- Meerwein, F. (1969). *Grundlagen des ärztlichen Gesprächs*. Bern: Huber.
- Meerwein, F. (1981). *Einführung in die Psycho-Onkologie*. Bern: Huber.
- Romer, G., Bergelt, C. & Möller, B. (Hrsg.). (2014). *Kinder krebskranker Eltern-Manual zur kind-zentrierten Familienberatung nach dem COSIP-Konzept*. Göttingen: Hogrefe.
- Saunders, C. & Baines, M. (1991). *Leben mit dem Sterben: Betreuung und medizinische Behandlung todkranker Menschen*. Bern: Huber.
- Shands, H. C., Finesinger, J. E., Cobb, S. & Abrams, R. E. (1951). Psychological Mechanisms in Patients with Cancer. *Cancer*, 4, 1159–1170. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(195111\)4:6<1159::AID-CNCR2820040603>3.0.CO;2-U](http://doi.org/10.1002/1097-0142(195111)4:6<1159::AID-CNCR2820040603>3.0.CO;2-U)
- Sontag, S. (1978). *Illness as Metaphor*. New York: Farrar, Straus and Giroux.
- Spiegel, D., Bloom, J. R. & Kraemner, H. C. (1989). Effects of psychological treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 2, 888–892. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91551-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91551-1)

- Sutherland, A.M., Orbach, C.G., Dyk, R.B. & Bard, M. (1952). The Psychological Impact of Cancer and Cancer Surgery: Adaptation to the Dry Colostomy. *Cancer*, 5, 852–872. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(195209\)5:5<857::AID-CNCR2820050503>3.0.CO;2-Y](http://doi.org/10.1002/1097-0142(195209)5:5<857::AID-CNCR2820050503>3.0.CO;2-Y)
- Verres, R. & Hasenbring, M. (Hrsg.). (1989). *Psychosoziale Onkologie. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie* (Bd. 3). Heidelberg: Springer. <http://doi.org/10.1007/978-3-642-74986-5>
- Wander, M. (1977). *Guten Morgen, du Schöne. Protokolle nach Tonband*. Berlin: Der Morgen.
- Watson, M., Dunn, J. & Holland, J. (2014). Review of the history and development in the field of psychosocial oncology. *International Review of Psychiatry*, 26, (1), 128–135. <http://doi.org/10.3109/09540261.2013.849230>
- Weiner, H. (1990). Auf dem Weg zu einem integrierten biomedizinischem Modell. *Psychotherapie, Psychosomatik und Medizinische Psychologie*, 40, 81–101.
- Weisman, A. (1993). An Omega Interview. *Journal of Death and Dying*, 27, (2), 97–103. <http://doi.org/10.2190/YTYT-9KD0-X80G-1PDH>
- Zorn, F. (1977). *Mars*. München: Kindler.

2 Krebsepidemiologie in Deutschland

Sylke R. Zeissig und Maria Blettner

2.1 Wie häufig ist Krebs?

2.1.1 Inzidenz

In Deutschland erkrankten nach Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Jahr 2010 ca. 252 400 Männer und ca. 224 900 Frauen neu an einem bösartigen Tumor. Die Diagnose einer Krebserkrankung betrifft jeden zweiten Mann (51 %) und etwa 43 % aller Frauen im Laufe ihres Lebens (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [RKI & GEKID], 2013). Diese Zahlen umfassen alle bösartigen Neubildungen einschließlich Lymphomen und Leukämien, ohne die nicht-melanotischen Hautkrebserkrankungen, die zwar sehr häufig auftreten, jedoch nur selten zum Tod führen und daher nach internationaler Übereinkunft nicht in die Schätzungen epidemiologischer Register eingehen. Bei Männern ist Prostatakrebs mit ca. 65 800 Neuerkrankungen jährlich, bei Frauen Brustkrebs mit etwa 70 300 Fällen am häufigsten (vgl. Abb. 2.1). Bei Frauen steht der Darmkrebs an zweiter Stelle, gefolgt vom Lungenkrebs, bei Männern war das Bronchialkarzinom 2010 etwas häufiger als die kolorektalen Tumoren. Die vier Tumorarten machen mehr als 50 % aller Krebserkrankungen aus. Bemerkenswert auch deshalb, weil hier ein enormes Potenzial liegt, die Krankheitslast zu reduzieren.

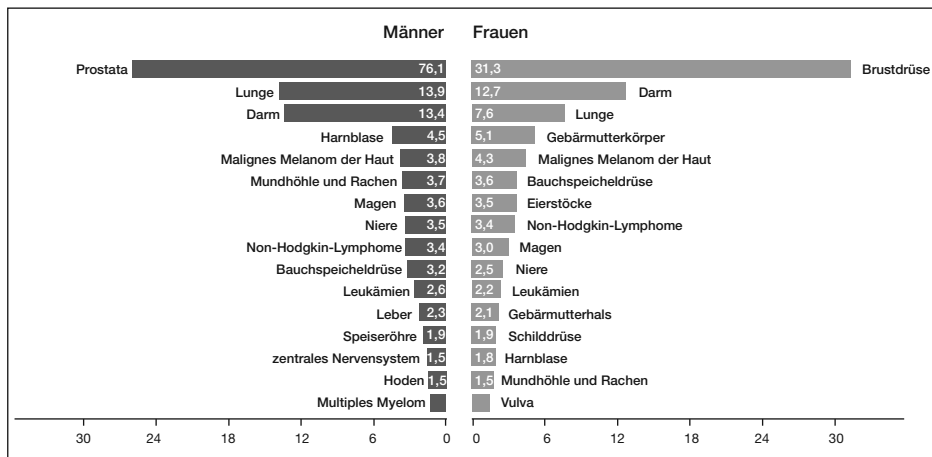


Abbildung 2.1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). Genehmigter Nachdruck aus: RKI & GEKID (2013)

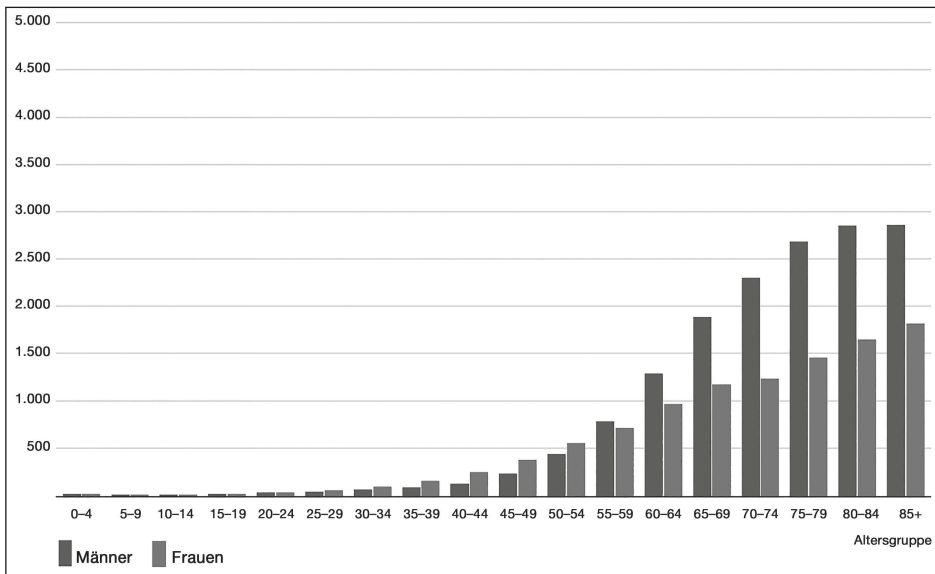


Abbildung 2.2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht für Krebs gesamt (ICD-10 C00–97 ohne C44), 2009–2010. Genehmigter Nachdruck aus: RKI & GEKID (2013)

Das Risiko, an Darmkrebs oder an Lungenkrebs zu erkranken, ist durch den Lebensstil beeinflussbar. Im Mittel erkranken Betroffene beiderlei Geschlechts mit 69 Jahren. Allerdings fällt die Beziehung zwischen Lebensalter und Krebsinzidenz bei den Geschlechtern unterschiedlich aus: Bei Männern treten Krebserkrankungen seltener vor dem 55. Lebensjahr auf. In höherem Alter kehrt sich das Verhältnis um, mit ab dem 65. Lebensjahr fast doppelt so hoher Inzidenz bei Männern (vgl. Abb. 2.2).

2.1.2 Prävalenz

Für 2010 prognostizierte das ZfKD eine 5-Jahres-Prävalenz für alle Krebserkrankungen von ca. 770 000 Männern und 753 000 Frauen. Das heißt, ca. 1,4 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebsdiagnose, die nicht länger als fünf Jahre zurück liegt und damit gemeinhin noch nicht als geheilt gilt (RKI & GEKID, 2013).

2.1.3 Mortalität

Nach Schätzungen des Robert Koch-Institutes (2013) verstirbt in Deutschland jede fünfte Frau und sogar jeder vierte Mann an Krebs. Die häufigste Krebstodesursache bei Frauen ist der Brustkrebs, bei Männern das Bronchialkarzinom

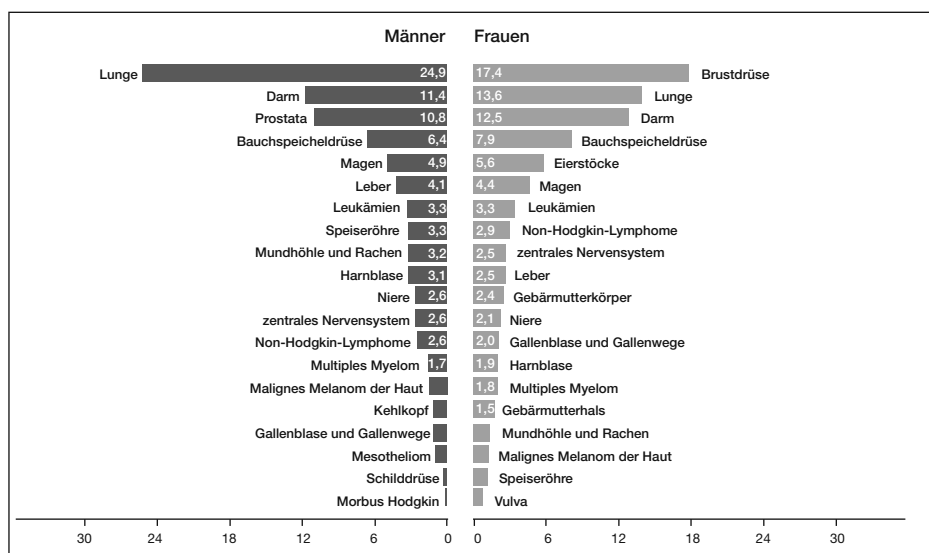


Abbildung 2.3: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010 (Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden). Genehmigter Nachdruck aus: RKI & GEKID (2013)

(RKI & GEKID, 2013). Leider ist inzwischen auch bei den Frauen Lungenkrebs an zweiter Stelle – mit einem nur geringfügig höheren Anteil als Krebserkrankungen des Darmes, die bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Todesursache darstellen (vgl. Abb. 2.3).

2.1.4 Zeitliche Trends

Absolut gesehen hat die Zahl jährlich neu auftretender Krebserkrankungen in Deutschland von 2000 bis 2010 bei Frauen um 14 %, bei Männern um 21 % zugenommen (vgl. Abb. 2.4). Allerdings ist dieser Anstieg – gerade bei den Männern – in erster Linie dem veränderten Altersaufbau der Bevölkerung geschuldet.

Entsprechend niedriger fällt der Anstieg der *altersstandardisierten* Erkrankungs-raten im gleichen Zeitraum aus: Kein Anstieg für Männer und nur 7 % für Frauen, was im Wesentlichen dem Anstieg der Neuerkrankungsraten an Brustkrebs nach Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 zugeschrieben werden kann. Die altersstandardisierten Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern rückläufig (vgl. Abb. 2.5; RKI & GEKID, 2013).

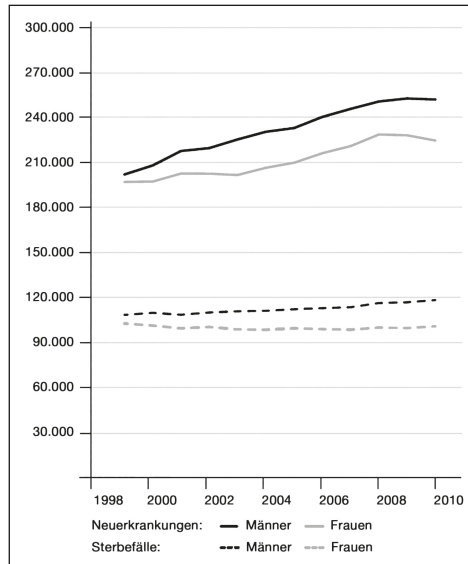


Abbildung 2.4: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, Krebs gesamt (ICD-10 C00–97 ohne C44), Deutschland 1999–2010. Genehmigter Nachdruck aus: RKI & GEKID (2013)

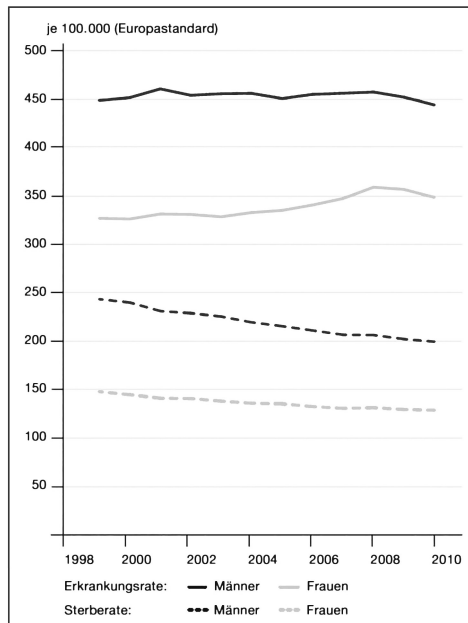


Abbildung 2.5: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, Krebs gesamt (ICD-10 C00–97 ohne C44), Deutschland 1999–2010. Genehmigter Nachdruck aus: RKI & GEKID (2013)

2.1.5 Überlebensraten

Die relativen Überlebensraten (Überleben Krebskranker in Relation zum Überleben der allgemeinen Bevölkerung, geschätzt anhand von Sterbetafeln entsprechend der Alters- und Geschlechtsstruktur) sind je nach Lokalisation stark unterschiedlich. Die Spanne reicht von über 90 % (Malignes Melanom, Hoden, Prostata) bis unter 20 % (Lunge, Speiseröhre, Bauchspeicheldrüse). Mit durchschnittlichen 61 % für Männer und 67 % für Frauen liegen die Überlebensraten aktuell deutlich besser als noch vor einigen Jahrzehnten. Dazu haben auch Verschiebungen im Spektrum der Lokalisationen beigetragen wie der Rückgang der prognostisch ungünstigen Magentumoren und bei Männern der Bronchialkarzinome bei gleichzeitiger Zunahme von Darm-, Brust- und Prostatakrebs mit eher günstiger Prognose (RKI & GEKID, 2013).

2.1.6 Prävention

In vielen epidemiologischen Studien wurden die Risikofaktoren für die verschiedenen Tumorarten untersucht, auch um mögliche Präventionsstrategien zu entwickeln. Der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen von Krebs ist das Rauchen: ca. 90 % aller Lungenkrebsfälle und etwa ein Drittel aller Krebsfälle insgesamt sind dem Tabakkonsum anzulasten (Colditz & Hunter, 2000). Neben dem Rauchen beeinflussen Ernährungsgewohnheiten, Alkohol, Übergewicht und Bewegungsmangel die Krebsentstehung. Es ist seit langem bekannt, dass Viren zu Krebs führen können: Schätzungsweise 5 bis 15 % aller Krebserkrankungen weltweit werden inzwischen Infektionen mit Viren und anderen Erregern angelastet. Am bekanntesten sind sicher die Ergebnisse zu HPV und Gebärmutterhalskrebs; Hepatitis-Infektionen können zur Entstehung von Leberkrebs beitragen. Es wird geschätzt, dass ca. 5 bis 10 % aller Tumoren durch erbliche Faktoren entstehen und nur 1 bis 2 % durch umweltbedingte Faktoren wie Luftschadstoffe und ionisierende Strahlung (Colditz & Hunter, 2000). Einige Faktoren, die zur Entstehung von Tumoren beitragen, sind auch für den weiteren Verlauf der Krankheit von Bedeutung. So wurde in einigen Studien untersucht, dass Raucher eine geringere Überlebenschance haben als Nichtraucher, ebenso ist bekannt, dass Sport als adjuvante Therapie sinnvoll ist.

2.2 Woher stammen die Daten?

2.2.1 Aufgaben epidemiologischer Krebsregister

Epidemiologische Krebsregister beobachten das Auftreten und die Trendentwicklung aller Formen von Krebserkrankungen. Damit werden Grundlagen für die Gesundheitsplanung bereitgestellt und Daten in anonymisierter Form für die epidemiologische Forschung genutzt.

Wichtige Voraussetzung zur Beantwortung dieser Fragen ist die bevölkerungsbezogene flächendeckende Erfassung aller Krebsneuerkrankungen in definierten Erfassungsgebieten (z. B. einem Bundesland).

2.2.2 Krebsregistrierung in den einzelnen Bundesländern

Inzwischen werden in ganz Deutschland neuauftretende Krebserkrankungen systematisch auf Basis eigener Ländergesetze erfasst (vgl. Tab. 2.1). Datenschutz spielt eine wichtige Rolle im sensiblen Bereich der Krebsregistrierung. Für länderübergreifende Fragestellungen ist die „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)“ ein gemeinsamer Ansprechpartner der epidemiologischen Krebsregister (vgl. Tab. 2.1). Noch ist nicht in allen Bundesländern das Ziel einer flächendeckenden Registrierung erreicht. Das Zentrum für Krebsregisterdaten schätzte jedoch 2012, dass für eine Bevölkerung von mehr als 50 Millionen Einwohnern belastbare Daten zur Inzidenz von Krebserkrankungen vorliegen (RKI & GEKID, 2013). Deutschland hat damit zur Spitzengruppe weltweit aufgeschlossen.

Tabelle 2.1: Internetadressen der Krebsregister in Deutschland

Bundesland	Internetadresse
Krebsregister Baden-Württemberg	http://www.krebsregister-bw.de
Krebsregister Bayern	http://www.krebsregister-bayern.de
Krebsregister Bremen	http://www.krebsregister.bremen.de
Hamburgisches Krebsregister	http://www.hamburg.de/krebsregister
Krebsregister Hessen	http://www.laekh.de
Krebsregister Nordrhein-Westfalen	http://www.krebsregister.nrw.de
Krebsregister Niedersachsen	http://www.krebsregister-niedersachsen.de
Krebsregister Rheinland-Pfalz	http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de
Krebsregister Saarland	http://www.krebsregister.saarland.de
Krebsregister Schleswig-Holstein	http://www.krebsregister-sh.de
Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen	http://www.krebsregister.berlin.de
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)	http://www.gekid.de
Deutsches Kinderkrebsregister	http://www.kinderkrebsregister.de

2.2.3 Deutsches Kinderkrebsregister

Seit 1980 werden am Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz Krebsfälle bei Kindern unter 15 Jahren (seit 2009 unter 18 Jahren) flächendeckend für ganz Deutschland (seit 1991 auch für die neuen Länder) erfasst. Etwa 1 800 Patienten jährlich werden aus den pädiatrisch-onkologischen Einrichtungen gemeldet, die in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zusammengeschlossen sind (vgl. Tab. 2.1).

2.2.4 Zentrum für Krebsregisterdaten

Auf Grundlage der Daten der epidemiologischen Krebsregistrierung in Deutschland schätzt das Robert Koch-Institut jährlich die Zahl aller pro Jahr in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen. Nach dem Bundeskrebsregisterdatengesetz von 2009¹ liefern die Landeskrebsregister hierfür jährlich die Daten an das 2010 neu entstandene Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD).

2.3 Wo findet man die Daten?

2.3.1 Krebs in Deutschland

Alle zwei Jahre wird von GEKID und ZfKD gemeinsam die Broschüre „Krebs in Deutschland“ herausgegeben. Darin werden für 24 ausgewählte Krebsarten Daten zur Neuerkrankungsrate (Inzidenz), Sterblichkeit (Mortalität), 5-Jahres-Prävalenz (Zahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor an Krebs erkrankt sind) und Überlebensraten dargestellt (RKI & GEKID, 2013). Informationen zu zeitlichen Trends, Risikofaktoren und zur internationalen Einordnung runden das Bild ab. Ein eigenes Kapitel ist Krebs bei Kindern und Jugendlichen gewidmet. Die Broschüre ist in gedruckter Form beim Robert Koch-Institut erhältlich bzw. steht zum Download zur Verfügung (RKI & GEKID, 2013).

2.3.2 GEKID-Atlas

Der interaktive Krebsatlas zur aktuellen Krebshäufigkeit und -sterblichkeit in den Bundesländern ist über die Homepage der GEKID (www.gekid.de) abrufbar. Dort können in tabellarischer und kartografischer Form interaktive Ländervergleiche für 23 Krebslokalisationen inklusive der Darstellung von Zeittrends durchgeführt werden.

1 www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/bkrg/gesamt.pdf

2.3.3 Berichte der einzelnen Landeskrebsregister

Viele der Landeskrebsregister veröffentlichen ihre Ergebnisse regelmäßig in Form gedruckter und/oder online verfügbarer Jahresberichte, darüber hinaus bieten inzwischen die meisten Register eine interaktive Datenbankabfrage über ihre Internetseiten an (vgl. Tab. 2.1).

2.4 Fazit

Krebs gehört in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen und ist leider auch eine häufige Todesursache. Trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie von Krebserkrankungen bleibt die Diagnose für die Betroffenen ein (lebens)bedrohliches Ereignis. Um weitere Ansätze zur Prävention generieren zu können, ist die Ursachenforschung von großer Bedeutung im Kampf gegen diese Erkrankung. Verbesserte Heilungschancen und die damit hohe Prävalenz von Krebserkrankungen in unserer Gesellschaft stellen aber auch eine Herausforderung für die Erforschung der Langzeitfolgen von Krebs dar. Für die Psychoonkologie bedeutsam sind hier besonders Studien zur Versorgungsrealität, zur Lebensqualität und zu möglichen psychischen Spätfolgen Langzeitüberlebender mit Krebs. Zur Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung wurde im Rahmen des Nationalen Krebsplans im Frühjahr 2013 das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz² (KFRG) verabschiedet. Damit ist zu erwarten, dass wir in einigen Jahren – neben der epidemiologischen – auch eine flächendeckende klinische Krebsregistrierung in Deutschland haben werden. Damit werden zukünftig sehr viel detailliertere Daten zum Verlauf von Krebserkrankungen auch für die Versorgungsforschung vorliegen.

Literatur

- Colditz, G. A. & Hunter, D. (Eds.). (2000). *Cancer Prevention: The Causes and Prevention of Cancer* (Vol. 1). Berlin: Springer.
- Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI & GEKID) (Hrsg.). (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010* (9. Ausgabe). Berlin: Autor.

2 Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil 1 Nr. 16, ausgegeben zu Bonn am 8. April 2013

3 Ätiologische und pathogenetische Grundlagen der Krebsentstehung

Anna Brandt und Martin Trepel

3.1 Tumorenentstehung

Man nimmt an, dass das Tumorwachstum von einer normalen Körperzelle ausgeht, die schrittweise zu einer sog. Tumorstammzelle transformiert (Böcker et al., 2012). Daraus bildet sich eine monoklonale Zellpopulation. Ein Teil der Tumorstammzellen differenziert sich dann mit Merkmalen ähnlich denen des Muttergewebes, ein anderer Teil proliferiert. Mit der Zeit verdrängen und ersetzen die Tumorzellen die normalen Zellen.

Eine Tumorzelle entsteht schrittweise durch eine Reihe von Defekten in verschiedenen Genen. Sie treten meist nicht zum gleichen Zeitpunkt ein, sondern entwickeln sich möglicherweise über mehrere Jahre, in denen die betroffenen Zellen entweder als Tumorzellvorstufen oder bereits als manifeste Krebszellen bestehen. Diese Defekte betreffen v. a. Gene, die regulatorische Funktionen ausüben. Zwei antagonistisch wirkende Klassen von Genen sind bei der Tumorentstehung besonders häufig verändert: wachstumsfördernde Protoonkogene und wachstumshemmende Tumorsuppressorgene (Kumar et al., 2003). Mutierte Protoonkogene werden als Onkogene bezeichnet. Die Wirkung von Onkogenen ist dominant, d. h. sie wird auch manifest, wenn nur eines der zwei Allele verändert ist. Bei den Tumorsuppressorgenen hingegen müssen beide Allele verändert sein, um Zellen zu transformieren.

Bei den genetischen Veränderungen, die zur Aktivierung von Onkogenen oder Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen, kann es sich um Punktmutationen, Translokationen, Deletionen oder Amplifikationen von Genabschnitten handeln. Einige Beispiele: Punktmutationen in RAS-Genen werden in etwa 20 % aller Tumoren gefunden, so z. B. bei Tumoren des Pankreas und des Kolons. Chromosomale Translokationen wie die Translokation t(9; 22) mit daraus resultierender Bildung des sog. Philadelphia-Chromosoms bei der chronisch myeloischen Leukämie führen durch Bruch und anschließende Verknüpfung nicht zueinander gehörender Abschnitte des Genoms zu Fusionsgenen, deren Produkte in ihrer Funktion verändert sind. Bei Deletionen oder Amplifikationen kommt es zum Verlust bzw. zur Vermehrung von genetischem Material.

3.2 Eigenschaften von Tumorzellen

In einem Versuch, trotz der großen Diversität der verschiedenen Tumorerkrankungen gemeinsame Prinzipien bei der Tumorentstehung zu identifizieren, haben Hanahan und Weinberg sechs fundamentale Eigenschaften von Tumorzellen beschrieben, welche diese während der Tumorprogression erwerben (Hanahan & Weinberg, 2000). Später wurden diese sechs Eigenschaften um zwei weitere charakteristische Eigenschaften ergänzt und es wurde vorgeschlagen, dass diesen maligne Tumoren kennzeichnenden Eigenschaften (*Hallmarks of Cancer*) als Grundvoraussetzungen eine genomische Instabilität und ein pro-inflammatorisches Tumorstroma zugrunde liegen (Hanahan & Weinberg, 2011). Im Folgenden sollen diese acht Eigenschaften von Tumorzellen sowie deren Voraussetzungen in vereinfachter Form zusammengefasst werden.

3.2.1 Genomische Instabilität und pro-inflammatorisches Tumorstroma

Den spezifischen Eigenschaften von Tumorzellen liegen als Grundvoraussetzungen eine genomische Instabilität und ein pro-inflammatorisches Tumorstroma zugrunde.

Der maligne Phänotyp entsteht durch eine Reihe von Veränderungen im Genom der Tumorzellen. Unter physiologischen Bedingungen sorgen verschiedene DNA-Reparaturmechanismen dafür, dass DNA-Schäden, die durch chemische Substanzen, Strahlen oder andere Mutagene ausgelöst werden, entfernt werden (Ciccia & Elledge, 2010). Treten beispielsweise während der DNA-Replikation Basenfehlpaarungen auf, werden diese durch das DNA-Reparatursystem erkannt und beseitigt. Vorstellbar ist, dass Tumorzellen dann entstehen können, wenn spontane Mutationen im Genom an den Stellen entstehen, die z. B. für die Regulation der DNA-Reparatur oder die für die Reparatur benötigte Zellzyklusregulation oder aber für die Regulation des programmierten Zelltodes (Apoptose, die dann initiiert wird, wenn DNA-Schäden nicht repariert werden können) verantwortlich sind. Das ist Grundlage der sog. „Genetischen Instabilität“, die dafür sorgt, dass die Zelle sich trotz fehlerhaften Genoms weiter vermehren kann und durch spontane weitere Mutationen, die ebenfalls nicht repariert werden, zusätzliche Eigenschaften erworben werden, die die Tumorzellen charakterisieren. Dies erklärt zum einen den Erwerb eines so komplexen Eigenschaftsmusters, wie es im Folgenden geschildert wird. Es erklärt aber auch die Tatsache, dass manifeste Tumoren in der Situation, in der sie klinisch apparent und diagnostiziert werden, trotz der eigentlich ursprünglich monoklonalen Zellpopulation (also alle Zellen des Tumors leiten sich wahrscheinlich aus einer Mutterzelle ab) längst sehr heterogene Zellpopulationen mit im Einzelnen möglicherweise sehr unterschiedlichen Ei-

genschaften sind. Das spielt für die pathologische Diagnostik und die medikamentöse Behandlung maligner Tumoren eine wichtige Rolle.

Eine genomische Instabilität kann nicht nur durch spontane Mutationen erworben werden, sondern auch angeboren sein. Ein Beispiel für eine solche Konstellation ist die seltene erbliche Erkrankung Xeroderma pigmentosum, die durch einen Defekt im sog. „Nukleotid-Exzisions-Reparatursystem“ charakterisiert ist, das durch UV-Strahlung verursachte DNA-Schäden repariert. Patienten mit dieser Erkrankung entwickeln nach Sonnenexposition vermehrt Karzinome der Haut.

Neben Veränderungen im Genom der Tumorzellen spielt bei der Tumorentstehung auch das Umfeld der Tumorzellen (das sog. „Microenvironment“) eine wichtige Rolle (Grivennikov et al., 2010). Dort kann man sehr häufig unterschiedlich dichte Infiltrate von Entzündungszellen beobachten. Diese Zellen, die zusammen mit anderen Zelltypen das sog. „Tumorstroma“ bilden und in engem Kontakt mit den Tumorzellen stehen, können viele der typischen Eigenschaften von Tumorzellen fördern, indem sie z. B. Wachstumsfaktoren sezernieren und die Tumorzellen so zur Proliferation anregen.

3.2.2 Das Aufrechterhalten von Wachstumssignalen

Onkogene wirken wachstumsfördernd. Die Expressionsprodukte von Onkogenen heißen Onkoproteine. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie in Tumorzellen unabhängig von Wachstumsfaktoren oder anderen äußeren Signalen produziert werden können. Wachstumsfaktoren interagieren mit ihrer Zielzelle über spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche, die meistens der Familie der Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität angehören, und aktivieren so Bestandteile der intrazellulären Signaltransduktionskaskade. Das Signal wird zum Zellkern weitergeleitet und leitet dort die Transkription von Zielgenen ein. Um Wachstumssignale aufrechtzuerhalten, bedienen sich Tumorzellen unterschiedlicher Strategien, die verschiedene Abschnitte dieser Signaltransduktionskaskade betreffen.

Tumorzellen können die Fähigkeit erwerben, den Wachstumsfaktor zu sezernieren, für den sie den passenden Rezeptor besitzen (autokrine Sekretion) und werden dadurch unabhängig von äußeren Wachstumssignalen. So sezernieren beispielsweise Glioblastomzellen häufig den Wachstumsfaktor PDGF (engl. *platelet-derived growth factor*).

Viele Tumoren weisen durch Mutationen oder Amplifikationen veränderte Wachstumsfaktorrezeptoren auf. Der Wachstumsfaktorrezeptor Her2/neu ist bei ca. 20% aller Mammakarzinome überexprimiert. Dies führt dazu, dass bereits geringe Mengen von Wachstumsfaktoren ausreichen, um die Tumorzellen zur Proliferation anzuregen. Anti-Her2-Antikörper blockieren den Her2-Rezeptor und wer-

den mit Erfolg bei Patienten eingesetzt, bei denen Her2 überexprimiert ist (Eisenhauer, 2001).

Jeder Bestandteil der intrazellulären Signaltransduktionskaskade kann potenziell als Onkogen wirken, das Wachstumssignale zum Zellkern sendet. Eine wichtige Funktion kommt hier dem Ras-Protein zu. Das Ras-Protein ist zentraler Bestandteil der Signaltransduktionskaskade vom Wachstumsfaktorrezeptor zum Zellkern (Löffler et al., 2007). Die Inaktivierung vom Ras-Protein wird über das GTPase-aktivierende Protein (GAP) vermittelt, indem es die GTPase-Aktivität von Ras fördert und es so in Ras-Guanosindiphosphat (-GDP) überführt. Das durch Mutation veränderte Ras-Protein kann das GAP-Protein nicht mehr binden, was dazu führt, dass Ras im aktivierten Zustand verbleibt und wachstumsfördernde Signale zum Zellkern senden kann.

Das Aufrechterhalten von Wachstumssignalen kann auch durch Veränderungen in Genen ausgelöst werden, welche die Transkription regulieren. Durch Überexpression des Myc-Transkriptionsfaktors werden beispielsweise verschiedene, das Zellwachstum fördernde Gene angeschaltet. Durch die Bildung von Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) können die Tumorzellen in den Zellzyklus eintreten und proliferieren (Deshpande et al., 2005). Amplifikationen des MYC-Gens werden bei verschiedenen Tumoren wie z. B. bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen oder bei Lymphomen beobachtet.

3.2.3 Das Umgehen von wachstumshemmenden Signalen

Tumorsuppressorgene wirken wachstumshemmend. Die Produkte von Tumorsuppressorgen werden auch Anti-Onkoproteine genannt. Sie hemmen den Übergang in die Synthese-Phase (S-Phase) des Zellzyklus. Die beiden am besten verstandenen Anti-Onkoproteine sind das Retinoblastom-Protein (Rb) und das Protein p53 (Burkhart & Sage, 2008; Lane, 1992; Sherr & McCormick, 2002).

Die normale Funktion von Rb besteht darin, den Eintritt in die S-Phase des Zellzyklus zu verhindern. Wenn es durch Mutationen im Retinoblastom-Gen oder Mutationen in Genen, die Rb regulieren, zu einem Funktionsverlust von Rb kommt, können die Zellen ungehindert in den Zellzyklus eintreten und proliferieren. Mutationen im Retinoblastom-Gen sind in verschiedenen Tumoren nachweisbar. Beim familiären Retinoblastom, einem Tumor der Netzhautzellen des Auges, der meistens noch vor dem fünften Lebensjahr auftritt, wird eine Mutation als Keimbahnmutation ererbt, während die zweite Mutation als somatische Mutation erworben wird.

Das Protein p53 wird auch als „Hüter des Genoms“ bezeichnet, da es beim Auftreten von DNA-Schäden den Übergang in die S-Phase des Zellzyklus hemmt, damit die Zellen die Möglichkeit bekommen, die DNA-Schäden zu reparieren

oder den programmierten Zelltod (Apoptose) einzuleiten. Bei Funktionsverlust von p53 können die Zellen ihre DNA-Reparaturmechanismen nicht aktivieren, die Apoptose kann nicht eingeleitet werden und genetische Schäden akkumulieren. p53 ist bei über der Hälfte aller malignen Tumoren mutiert.

3.2.4 Das Widersetzen gegen Apoptose

Tumorzellen können durch Mutationen in Genen, welche die Einleitung des programmierten Zelltodes, der Apoptose, regulieren, einen Überlebensvorteil gegenüber normalen Zellen erwerben. Es gibt unterschiedliche Signalwege zur Aktivierung der Apoptose. Eine zentrale Rolle in diesen Signalwegen spielen u. a. verschiedene Caspasen, die Mitochondrienmembran und das Protein Bcl-2 (Cory & Adams, 2002).

Bei einem großen Teil der follikulären Lymphome, einem Tumor aus der Gruppe der B-Zell-Lymphome, kann man die t(14; 18)-Translokation nachweisen. Durch diese Translokation wird Bcl-2 überexprimiert. Bcl-2 schützt die Lymphomzellen vor der Apoptose. Weil bei ihrer Entstehung v. a. eine verlängerte Lebensdauer der Lymphomzellen und nicht primär ein gesteigertes Zellwachstum eine Rolle spielt, wachsen follikuläre Lymphome charakteristischerweise langsam.

3.2.5 Die Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation

Telomere sind repetitive DNA-Sequenzen an den Enden von Chromosomen. Durch Verkürzung der Telomere verlieren normale Zellen nach einer gewissen Anzahl von Zellteilungen die Fähigkeit, sich weiter zu teilen, da der Verlust der Telomere chromosomale Schäden und nachfolgend den Zelltod auslöst. Durch Aktivierung des Enzyms Telomerase, das die Telomere verlängern kann und normalerweise nur in Stammzellen aktiv ist, können Tumorzellen eine Verkürzung der Telomere verhindern und sich so unbegrenzt weiter teilen (Artandi & DePinho, 2010).

3.2.6 Das Einleiten einer Neubildung von Blutgefäßen

Bei Größenzunahme eines Tumors über etwa 2 mm fängt er an, eigene Blutgefäße für die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zu bilden. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Angiogenese. Die Angiogenese ist eine wichtige Voraussetzung für das weitere Wachstum und auch für die Metastasierung von Tumorzellen (Carmeliet & Jain, 2000). Mangel an Sauerstoff löst die Bildung des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors HIF-1 aus. HIF-1 führt z. B. zur Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), welcher die Neubildung von Blutgefäßen induziert (Carmeliet, 2005). Deshalb wird beispielsweise bei der Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms

der anti-VEGF Antikörper Bevacizumab eingesetzt, der durch die Blockade von VEGF die Bildung neuer Gefäße unterbindet und so die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen vermindert.

3.2.7 Die Aktivierung von Invasion und Metastasierung

Normalerweise besteht eine strenge Trennung zwischen den verschiedenen Gewebestandteilen. Die Epithelzellschicht wird durch eine Basalmembran vom interstitiellen Bindegewebe getrennt. Beim invasiven Tumor erwerben die Tumorzellen Eigenschaften, die es ihnen ermöglicht, sich voneinander zu lösen, natürliche Grenzen wie die Basalmembran zu überwinden, in das darunterliegende Bindegewebe einzudringen und Anschluss an das Blutgefäßsystem zur weiteren Ausbreitung zu gewinnen (Klymkowsky & Savagner, 2009).

Zum Austritt aus der Blutbahn heften sich die Tumorzellen an die Gefäßwände an. Der Ort des Gefäßaustritts kann häufig durch die Lokalisation des Primärtumors und seiner Gefäßversorgung vorausgesagt werden. Es gibt aber auch Fälle, in denen die natürlichen Blut- und Lymphabflusswege die Verteilung der Metastasen nicht erklären. Man geht davon aus, dass die Organ-spezifische Metastasierung von Tumorzellen zusätzlich durch Rezeptoren auf den Tumorzellen und spezifischen Liganden auf den Gefäßendothelzellen vermittelt wird.

3.2.8 Die Deregulierung von intrazellulären Stoffwechselprozessen

Es wird vermutet, dass Tumorzellen schon zu einem frühen Zeitpunkt der Tumorentstehung metabolische Veränderungen aufweisen (DeBerardinis et al., 2008; Hsu & Sabatini, 2008). Bei der Glykolyse wird zum einen durch den Abbau von Glukose Energie erzeugt und zum anderen werden Bausteine für die Biosynthese verschiedener Zellbestandteile gebildet (Horn et al., 2002). In normalen Zellen wird Glucose, wenn ausreichend Sauerstoff vorhanden ist, zu Pyruvat oder, wenn Sauerstoffmangel herrscht, zu Laktat abgebaut.

Der Biochemiker Otto Warburg (1883–1970) stellte fest, dass sich Tumorzellen trotz der Anwesenheit von Sauerstoff durch eine hohe Konzentration von Laktat auszeichnen. Da der Abbau von Glukose zu Laktat im Hinblick auf die Energiegewinnung deutlich ineffizienter ist, ergibt sich durch den veränderten Energiestoffwechsel zunächst kein direkter Nutzen für die Tumorzellen. Möglicherweise kann jedoch durch den veränderten Energiestoffwechsel in Tumorzellen eine effektivere Biosynthese von Zellbestandteilen für die Neubildung von Zellen stattfinden.

Tumorzellen zeigen ferner häufig eine Hochregulation von Glukosetransportern, die zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in Zelle führen und dadurch die ineffiziente Energiegewinnung gewissermaßen kompensieren (Jones & Thompson,

2009). Diesen Umstand macht man sich bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Diagnostik zunutze. Dieses Verfahren basiert darauf, dass ^{18}F -Fluor-desoxyglukose (FDG) von sich schnell teilenden Tumorzellen wie Glukose aufgenommen wird und sich anreichert. Durch Darstellung der Verteilung von FDG im Körper können Tumoren und Metastasen in bildgebenden Verfahren sehr sensitiv detektiert werden – und dies auch in Situationen, in denen sie in der konventioneller Bildgebung dem Nachweis entgangen wären.

3.2.9 Das Vermeiden einer Vernichtung durch das Immunsystem

Verschiedene Komponenten des angeborenen und des erworbenen Immunsystems scheinen den Menschen vor der Entstehung von Tumoren zu schützen. Darauf weisen Experimente an immundefizienten Mäusen hin (Kim et al., 2007). Man konnte beobachten, dass sich in Mäusen, denen wichtige Bestandteile der zellulären Immunität wie zytotoxische T-Zellen oder natürliche Killerzellen (NK-Zellen) fehlen, durch Karzinogene häufiger Tumoren induzieren lassen als in immunkompetenten Kontrollen. Hinweise für das Bestehen einer Anti-Tumor-Immunantwort beim Menschen liefern Studien, die bei verschiedenen Tumorentitäten zeigen konnten, dass Patienten mit einer hohen intratumoralen Dichte von zytotoxischen T-Zellen oder NK-Zellen eine bessere Prognose als Patienten mit weniger dichten Immunzellinfiltraten hatten (Pagès et al., 2010). Es existiert also auch beim Menschen eine Anti-Tumor-Immunantwort, die gegen Neoantigene auf Tumorzellen gerichtet ist, welche im Rahmen der Mutationen, die Tumoren durchlaufen, entstanden sind. In frühen Stadien der Tumorzellentstehung kann diese Immunreaktion wahrscheinlich auch sehr effizient sein. Das trägt mutmaßlich dazu bei, dass trotz der statistisch angenommenen hohen Spontanmutationsrate in sich teilenden Körperzellen vergleichsweise selten eine Tumorerkrankung manifest wird. Voraussetzung für eine solche ist also, dass sich die Tumorzellen dem Angriff durch das Immunsystem entziehen können.

Tumorzellen nutzen dabei unterschiedliche Mechanismen, einer Vernichtung durch das Immunsystem zu entgehen. Eine Möglichkeit hierfür besteht z. B. in der Rekrutierung von immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen. Treten regulatorische T-Zellen in hoher Dichte auf, geht dies in verschiedenen Tumoren mit einer ungünstigen Prognose einher (Wilke et al., 2010). Weitere Möglichkeiten sind die Herabregulierung von Tumor(neo)antigenen, die Sekretion immunsuppressiver Zytokine oder Expression immunsuppressiver Rezeptoren. Die genauen Mechanismen, wie die Tumorzellen der Immunreaktion entgehen, sind jedoch nicht vollständig verstanden.

3.3 Kanzerogene

Ein Tumor entsteht durch eine Reihe von genetischen Defekten. Die Schäden an der DNA können spontan durch Fehler in der DNA-Replikation oder exogen durch chemische Substanzen, Strahlen, Viren oder Bakterien ausgelöst werden. Diese Faktoren werden, weil sie beim Menschen das Auftreten maligner Tumoren fördern, als Kanzerogene bezeichnet.

3.3.1 Chemische Substanzen

Viele chemische Kanzerogene sind Prokanzerogene, die erst nach enzymatischer Umwandlung im Körper ihre kanzerogene Wirkung entfalten (Böcker et al., 2012). Hierfür gibt es mehrere Beispiele. So gehören Benzpyrene zu den am längsten bekannten (Pro-)Kanzerogenen. Sie werden z. B. mit Zigarettenrauch aufgenommen, induzieren nach Umwandlung in Karzinogene transformierende Ereignisse im respiratorischen Epithel und verursachen so Bronchial- bzw. Lungenkarzinome. Ein weiteres Beispiel sind Nitrate und Nitrite, die nach Aufnahme mit der Nahrung durch Bakterien im Darm zu kanzerogenen Nitrosaminen umgewandelt werden und die Entstehung von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes begünstigen. Aromatische Kohlenwasserstoffe, die in Ruß oder Teer vorkommen, fördern die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut.

Andere kanzerogene Substanzen sind das in der chemischen Industrie eingesetzte Benzol, das akute Leukämien induzieren kann, und das früher in der Bauindustrie verwendete Asbest, das mit einer Latenz von 20 bis 40 Jahren Pleuramesotheliome auslösen kann.

3.3.2 Strahlen

UV-Strahlen entfalten ihre mutagene Wirkung durch Schädigung der DNA, indem sie die Bildung von Thymin-Dimeren begünstigen. Eine chronische Exposition gegenüber UV-Strahlung kann Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome der Haut auslösen, während eine intermittierend intensive Exposition das Entstehen von malignen Melanomen fördert. Ionisierende Strahlen wirken durch intrazellulär entstehende Sauerstoffradikale an der DNA mutagen. Als Spätfolgen der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki wurden vermehrt Leukämien, aber auch solide Tumoren beobachtet. Nach der Nuklearkatastrophe von Tschernobyl traten vermehrt papilläre Schilddrüsenkarzinome auf.

3.3.3 Viren und Bakterien

Ungefähr 15 % aller Tumoren werden durch chronische Infektionen hervorgerufen. Dabei spielen verschiedene Viren, aber auch Bakterien wie *Helicobacter pylori*

lori eine wichtige Rolle. Die in das Genom integrierte DNA verschiedener DNA-Viren interferiert mit der Expression anderer zellulärer Gene und führt so beispielsweise zur Aktivierung von Onkogenen. So führen z. B. virale Proteine von humanen Papillomaviren (HPV) zu einer Inaktivierung von Rb und p53 und verursachen damit Karzinome der Zervix uteri (zur Hausen, 2009). Bei der HPV-Infektion handelt es sich um eine Kontaktinfektion. Die Viren werden während des Geschlechtsverkehrs übertragen. Seit 2006 ist ein Impfstoff gegen die HPV-Typen, welche Zervixkarzinome auslösen können, in Deutschland zugelassen. Die ständige Impfkommission empfiehlt die Impfung für alle Mädchen von 12 bis 17 Jahren.

Hepatitis-B-Viren (HBV) können hepatozelluläre Karzinome verursachen, indem in das Genom integrierte HBV-DNA eine Überexpression des pro-proliferativen Gens Cyclin A auslöst (Bréchet et al., 2000).

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist u. a. ursächlich für die Entstehung verschiedener B-Zell-Lymphome wie die endemische Form des Burkitt-Lymphoms, das v. a. in Afrika auftritt, und Non-Hodgkin-Lymphome bei immunsupprimierten Patienten (Cohen, 2000).

Das Bakterium *Helicobacter pylori* kann Karzinome und maligne Lymphome des Magens verursachen (Fox & Wang, 2001). Die sog. MALT-Lymphome (engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*) können in frühen Stadien durch eine Eradikation des Erregers mit einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Antibiotika und Protonenpumpenhemmern, welche die Magensäureproduktion unterdrücken, geheilt werden.

3.4 Genetische Prädisposition

Man nimmt an, dass eine genetische Prädisposition für ca. 5 % aller Tumoren verantwortlich ist. Bei hereditären Tumorerkrankungen wird häufig eine Mutation als Keimbahnmutation ererbt, während die zweite Mutation als somatische Mutation erworben wird (siehe auch familiäres Retinoblastom unter Kapitel 3.2.3). Andere Beispiele für hereditäre Tumorerkrankungen sind die Hautkrankheit Xeroderma pigmentosum (siehe Kap. 3.2.1) und die familiäre Polyposis coli (FAP). Letztere ist eine autosomal-dominante Erkrankung, bei der eine Mutation im APC-Gen (engl. *adenomatous polyps of the colon*) vorliegt (Patel & Ahnen, 2012). Dies führt zu einem Funktionsverlust des APC-Proteins und über einen Anstieg von β -Catenin zu einer erhöhten Zellproliferation. Bei der klassischen FAP entstehen Hunderte bis Tausende, zunächst gutartige Adenome im Kolon und Rektum und bis zum 40. Lebensjahr entwickeln fast alle FAP-Patienten aus mindestens einem dieser Adenome ein kolorektales Karzinom.

Literatur

- Artandi, S.E. & DePinho, R.A. (2010). Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*, *31*, 9–18. <http://doi.org/10.1093/carcin/bgp268>
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., Höfler, G., Kreipe, H. & Moch, H. (Hrsg.). (2012). *Pathologie*. München: Urban & Fischer.
- Bréchet, C., Gozuacik, D., Murakami, Y. & Paterlini-Bréchet, P. (2000). Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Seminars in Cancer Biology*, *10*, 211–231. <http://doi.org/10.1006/scbi.2000.0321>
- Burkhardt, D.L. & Sage, J. (2008). Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *National Review Cancer*, *8*, 671–682. <http://doi.org/10.1038/nrc2399>
- Carmeliet, P. (2005). VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology*, *69* (3), 4–10. <http://doi.org/10.1159/000088478>
- Carmeliet, P. & Jain, R.K. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, *407* (6801), 249–257. <http://doi.org/10.1038/35025220>
- Ciccia, A. & Elledge, S.J. (2010). The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular Cell*, *40*, 179–204. <http://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019>
- Cohen, J.I. (2000). Epstein-Barr virus infection. *The New England Journal of Medicine*, *343*, 481–492. <http://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>
- Cory, S. & Adams, J.M. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews Cancer*, *2*, 647–656. <http://doi.org/10.1038/nrc883>
- DeBerardinis, R.J., Lum, J.J., Hatzivassiliou, G. & Thompson, C.B. (2008). The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metabolism*, *7*, 11–20. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>
- Deshpande, A., Sicinski, P. & Hinds, P.W. (2005). Cyclins and cdks in development and cancer: a perspective. *Oncogene*, *24*, 2909–2915. <http://doi.org/10.1038/sj.onc.1208618>
- Eisenhauer, E.A. (2001). From the molecule to the clinic – inhibiting HER2 to treat breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *344*, 841–842. <http://doi.org/10.1056/NEJM200103153441110>
- Fox, J.G. & Wang, T.C. (2001). *Helicobacter pylori* – not a good bug after all! *The New England Journal of Medicine*, *345*, 829–832. <http://doi.org/10.1056/NEJM200109133451111>
- Grivennikov, S.I., Greten, F.R. & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, *140*, 883–899. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*, 57–70. [http://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](http://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, *144*, 646–674. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hausen, H. zur (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*, *384*, 260–265. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
- Horn, F., Lindenmeier, G., Moc, I., Grillhösl, C., Berghold, S., Schneider, N. & Münster, B. (Hrsg.). (2002). *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium* (1. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Hsu, P.P. & Sabatini, D.M. (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, *134*, 703–707. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.021>
- Jones, R.G. & Thompson, C.B. (2009). Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes & Development*, *23*, 537–548. <http://doi.org/10.1101/gad.1756509>
- Kim, R., Emi, M. & Tanabe, K. (2007). Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*, *121*, 1–14. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>

- Klymkowsky, M. W. & Savagner, P. (2009). Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe. *The American Journal of Pathology*, *174*, 1588–1593. <http://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080545>
- Kumar, V., Cotran, R. S. & Robbins, S. L. (Eds.). (2003). *Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders.
- Lane, D. P. (1992). Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*, *358* (6381), 15–16. <http://doi.org/10.1038/358015a0>
- Löffler, G., Petrides, P. E. & Heinrich, P. C. (Hrsg.). (2007). *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer.
- Pagès, F., Galon, J., Dieu-Nosjean, M.-C., Tartour, E., Sautès-Fridman, C. & Fridman, W.-H. (2010). Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*, *29*, 1093–1102. <http://doi.org/10.1038/onc.2009.416>
- Patel, S. G. & Ahnen, D. J. (2012). Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Current Gastroenterology Reports*, *14*, 428–438. <http://doi.org/10.1007/s11894-012-0280-6>
- Sherr, C. J. & McCormick, F. (2002). The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*, *2*, 103–112. [http://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00102-2](http://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00102-2)
- Wilke, C. M., Wu, K., Zhao, E., Wang, G. & Zou, W. (2010). Prognostic significance of regulatory T cells in tumor. *International Journal of Cancer*, *127*, 748–758.

4 Zielgerichtete medikamentöse Therapie

Florian Lordick

4.1 Einführung

Es ist kein Zufall, in diesem Handbuch das Kapitel „Zielgerichtete medikamentöse Therapie“ unmittelbar nach dem von Anna Flammiger und Martin Trepel verfassten Kapitel „Ätiologische und pathogenetische Grundlagen der Krebsentstehung“ zu finden. Denn ohne das immer tiefere Verständnis, das wir von der Entstehung und Biologie von Krebserkrankungen erlangen, wäre die Entwicklung „zielgerichteter“ Therapien nicht denkbar.

Nicht alle Krebserkrankungen folgen einem einheitlichen Entstehungsweg. Ebenso wenig gleichen sich alle Krebserkrankungen aus einem Ursprungsorgan (z. B. der Brust) genetisch, epigenetisch und molekular. Hanahan und Weinberg skizzieren in der viel beachteten Arbeit „Hallmarks of Cancer“ den derzeitigen Kenntnisstand über relevante Tumorcharakteristika und die sich daraus ableitenden therapeutischen Interventionsmöglichkeiten (Hanahan & Weinberg, 2011; vgl. Tab. 4.1).

Tabelle 4.1: Die Charakteristika von Krebserkrankungen und ihre therapeutische Beeinflussung (nach Hanahan & Weinberg, 2011)

Krebsdefinierende Eigenschaften	Therapeutische Option (Beispiele)
Aktiviert Proliferationssignale	Inhibitoren Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR)
Entgeht der physiologischen Wachstumskontrolle	Inhibitoren Zyklinabhängiger Kinasen
Entgeht der Immunkontrolle	Immunaktivierende anti-CTLA4 Antikörper
Replikative Immortalität	Telomerase-Inhibitoren
Krebsfördernde Proinflammation	Selektive antiinflammatorische Medikamente
Aktivierung von Invasion und Metastasierung	Inhibitoren von c-MET und Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF)
Aktiviert Angiogenese	Inhibitoren des vaskulären Wachstumsfaktors (VEGF)
Genomische Instabilität	Inhibitoren von DNA-Reparaturenzymen
Deregulierter Zell-Energiestoffwechsel	Aerobe Glykolyse-Inhibitoren

Molekulare Krebsmerkmale nehmen Einfluss auf die Prognose, die Ausbreitungswege und -geschwindigkeit von Tumoren und sollten alleine schon aus diesem Grund genau untersucht werden. In der onkologischen Praxis sind solche Untersuchungen besonders relevant, die zur Auswahl einer geeigneten und mit hoher Wirksamkeit belegten Krebstherapie führen. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn ein Medikament unmittelbar in Interaktion mit einem vorhandenen Tumormerkmal tritt. Man kann dies mit einem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ gleichsetzen. Dafür gibt es zahlreiche Beispiele. Einige werden nachfolgend exemplarisch erörtert.

Dass man heutzutage individuell ausgeprägte, meist genetisch oder molekular definierte Tumorcharakteristika untersucht und zur Therapieauswahl heranzieht, wird in der jüngeren Literatur als „Personalisierte Medizin“ bezeichnet (Hallek & Wolff, 2013). Andere Autoren bevorzugen den Begriff „Molekular stratifizierte Medizin“. In den Augen erfahrener Krebstherapeuten ersetzt die „personalisierte Medizin“ auf der Grundlage genetisch ermittelter Tumormerkmale selbstverständlich nicht die komplexe Kunst einer „individuellen Patientenbetreuung“, in welche die physische Konstitution des betroffenen Menschen, seine psychosozialen Ressourcen, seine spirituellen Bedürfnisse, Lebensziele und seine autonomen und informierten Entscheidungen einfließen.

Idealerweise soll die zielgerichtete Therapie im Rahmen der „personalisierten Medizin“ zu einer besser wirksamen Behandlung mit vergleichsweise moderateren Nebenwirkungen im Vergleich zu herkömmlichen zytotoxischen Behandlungen beitragen. Diese ideale Welt existiert bei Krebserkrankungen jedoch nur bedingt. Voraussetzungen für das Eintreten eines verbesserten *klinischen Nutzens* im Rahmen der zielgerichteten Behandlung stellt Kasten 4.1 dar.

Ist eine medikamentös adressierbare Zielstruktur bekannt?

Wie relevant sind die Zielstruktur-abhängigen biologischen Effekte?

Ist der Nachweis der Zielstruktur verlässlich?

Ist eine zielgerichtete Behandlung verfügbar?

Ist das Ansprechen der Behandlung vorhersagbar?

Wie rasch treten Resistenzen auf?

Ist die Behandlung durchführbar und verträglich?

Kasten 4.1: Voraussetzungen für den Erfolg einer „Zielgerichteten Krebstherapie“

4.2 Toxizität

Zielgerichtete Therapien greifen in zelluläre und extrazelluläre Regulationsprozesse ein, die für Tumorerkrankungen von besonderer Bedeutung sind, aber in der Regel auch in physiologischen Lebensprozessen eine funktionelle Aktivität haben. Daher kann eine „Zielgerichtete Tumortherapie“ mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Dies verdeutlicht eine Analyse der Zulassungsverfahren für neue Krebstherapeutika bei der *U. S. Food and Drug Administration* (FDA): 38 zulassungsrelevante Studien aus den Jahren 2000 bis 2010 wurden analysiert. Zugelassene neue Krebsmedikamente führten zwar zu einer Verbesserung lebenszeitbezogener Endpunkte im Vergleich zu den Standardtherapien; sie erhöhten in der Summe aber auch die therapie-assoziierten Belastungen (Niraula et al., 2012): Es wurden in den innovativen Behandlungsmethoden signifikant mehr Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche, schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 und 4 nach Common Terminology Criteria, CTC) und mehr toxische Todesfälle registriert. Das Spektrum an Nebenwirkungen hat sich im Vergleich zur klassischen zytotoxischen Therapie verändert: die Knochenmarkdepression (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie) rückt in den Hintergrund. Dafür treten Nebenwirkungen an Haut, Schleimhäuten, Herz, endokrinen Funktionen und etlichen weiteren Organen auf, die während zytotoxischer Therapie bislang selten oder unbekannt waren. Sie stellen an die Expertise des behandelnden Onkologen erhebliche Herausforderungen. Die Anwendung „zielgerichtete Therapie“ stellt daher sowohl hinsichtlich der Indikationsstellung als auch des Toxizitätsmanagements hoch komplexe Anforderungen an den Arzt, und gehört in die Hand von Spezialisten.

4.3 Antihormonelle Therapie

Die antihormonelle Behandlung von Tumoren ist das älteste und am besten etablierte Prinzip einer zielgerichteten Therapie. Etliche Krebserkrankungen stehen unter dem proliferativen Einfluss steroidaler Geschlechtshormone (Testosteron, Östrogen, Progesteron). Dazu zählen bei der Frau vor allem das Mammakarzinom und beim Mann das Prostatakarzinom.

Beim Mammakarzinom gelingt die Detektion der Hormonrezeptoren und deren Expressionsstärke mittels immunhistochemischer Untersuchung. Eine endokrine Therapie kann nur bei positivem Hormonrezeptorstatus, also dem Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf Tumorzellen wirksam werden. Als etablierte antihormonelle Therapieverfahren gelten:

- Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (z. B. Tamoxifen),
- Selektive Östrogenrezeptorantagonisten (Fulvestrant),
- Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan).

Der Hormonrezeptorstatus geht in die im Jahr 2000 erstmals beschriebene und heute zunehmend gebräuchliche genetisch-molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms ein (Perou et al., 2000). Anhand ausgewählter Kriterien wird die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie, Hormontherapie oder einer Sequenz beider Behandlungsformen empfohlen (Goldhirsch et al., 2011; vgl. Tab. 4.2).

Tabelle 4.2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms anhand immunhistochemischer Faktoren und daraus abgeleitete Empfehlungen für die adjuvante Therapie (nach Goldhirsch et al., 2011)

Molekularer Subtyp	Definition	Häufigkeit (in Prozent)	Adjuvante Therapie
Luminal A	HR-positiv; HER2 negativ; niedrige Proliferationsrate (ki67)	25	Endokrin
Luminal B (HER2 negativ)	HR-positiv; HER2 negativ; hohe Proliferationsrate (ki67)	45	Endokrin +/- Chemotherapie (risikoadaptiert)
Luminal B (HER2 positiv)	HR-positiv; HER2 positiv	5–10	Chemotherapie + Trastuzumab + Endokrin
HER2 positiv	HER2-positiv HR negativ	5–10	Chemotherapie + Trastuzumab
3-fach negatives Mammakarzinom („triple negative“)	ER-, PR- und HER2-negativ	10–15	Chemotherapie

Anmerkung: HR: Hormonrezeptor (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor)

Prostatakarzinome stehen bis zum Eintreten einer sog. Hormonunabhängigkeit fast immer unter dem Einfluss männlicher Geschlechtshormone, vor allem des Testosteron. Entsprechend lässt sich das Fortschreiten von Prostatakarzinomen oft jahrelang mit anti-androgenen Medikamenten effektiv aufhalten. Zunächst kommen meist nicht-steroidale Androgenrezeptor-bindende Medikamente wie Bicalutamid zum Einsatz. Diese können kombiniert werden mit dem hypothalamischen Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH), welches über zentrale Steuerungsmechanismen die peripheren Testosteronwerte absenkt. In Kombination mit Androgen-Rezeptor-Bindern wird diese Therapieform als „totale Androgenblockade“ bezeichnet. Wenn die totale Androgenblockade versagt und das Karzinom weiter wächst, wurde Patienten mit metastasierter Erkrankung eine unse-

lektive Chemotherapie mit Doxetaxel angeboten. Jüngste Studien zeigen in dieser Situation Effekte für Abirateron. Dabei handelt es sich um einen selektiven Inhibitor des Cyp17A1-Enzyms, welches zentrale Schritte in der Androgen (Testosteron)- und Östrogen-Biosynthese katalysiert. Dadurch senkt es die Hormonproduktion in den Hoden, der Nebenniere und der Prostata. Die Einnahme von Abirateron konnte im direkten Vergleich zu Standardtherapien eine deutliche Verbesserung der Tumorkontrolle und Verlängerung der Überlebenszeit bei vergleichsweise geringer Toxizität herstellen (De Bono et al., 2011). Diese Strategie ersetzt nun zunehmend das zuvor übliche Umstellen des Patienten auf eine nebenwirkungsreichere Chemotherapie.

4.4 Wachstumsfaktor-Rezeptoren

Nach Hanahan und Weinberg (2011) wird die Aktivierung von Proliferationssignalen an Tumorzellverbände unter anderem über die Expression von Wachs-

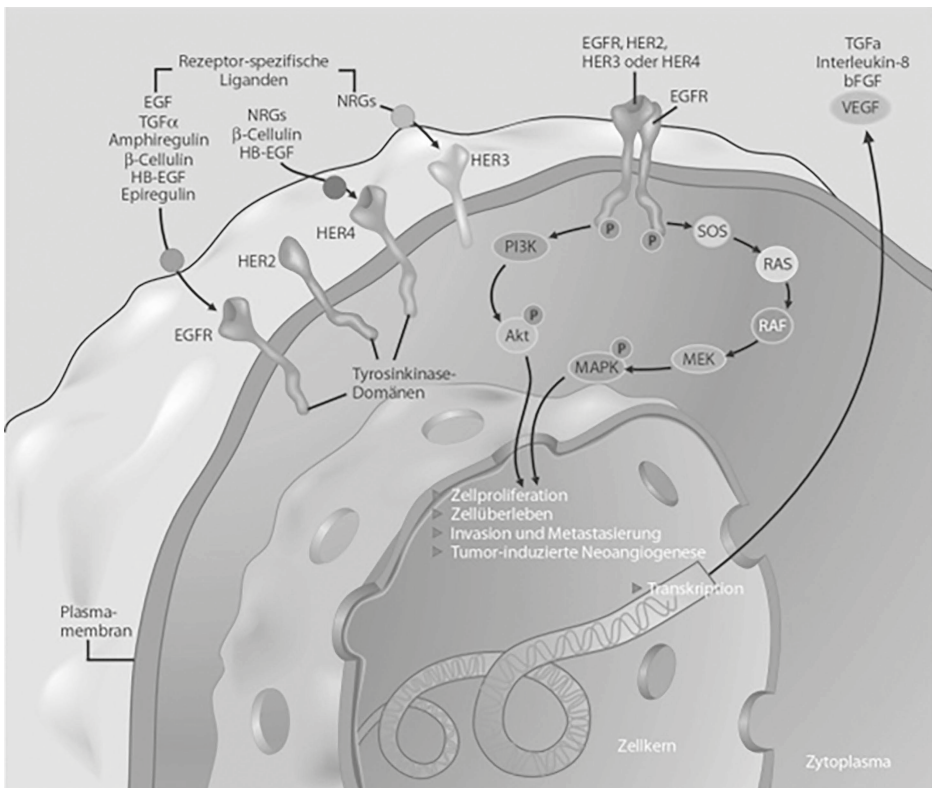


Abbildung 4.1: Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR=HER1, HER2, HER3, HER4). (Eigenes Bild)

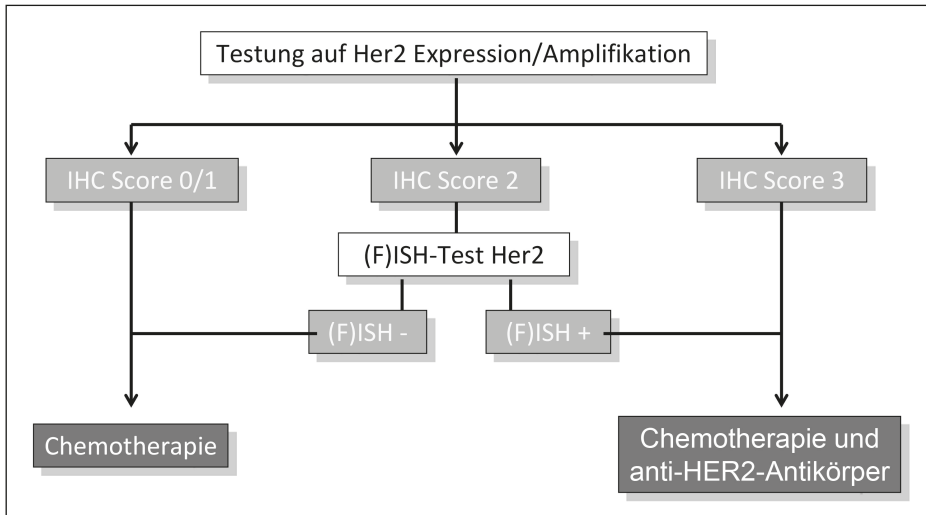


Abbildung 4.2: Testalgorithmus auf Überexpression der therapeutischen Zielstruktur *Humaner Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)*. Die Testung findet auf Proteinebene sowie auf Genebene statt. Am Testergebnis richtet sich die Auswahl der wirksamsten medikamentösen Behandlung aus. (IHC: Immunhistochemie; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)

tumsfaktor-Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche vermittelt. In der aktuellen Onkologie gehören die am häufigsten therapeutisch adressierten Zielmoleküle der Familie der *Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR)* an (vgl. Abb. 4.1). Ihre Funktion kann effektiv durch therapeutische Gabe monoklonaler Antikörper, die ganz spezifisch an Epitope der Rezeptoren binden, inhibiert werden (Ciardiello & Tortora, 2008).

EGFR wird regelhaft auf der Zelloberfläche von Tumoren epithelialen Ursprungs exprimiert. Die therapeutisch eingesetzten Antikörper Cetuximab und Panitumumab richten sich gegen EGFR und haben in der Therapie metastasierter Dickdarmkarzinome und fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome als Monotherapie, aber auch in Kombination mit Chemotherapie oder Strahlentherapie (Kopf-Hals-Tumoren) eine belegte Wirksamkeit.

HER2 wird unter anderem in Subgruppen von Mammakarzinomen und Magenkarzinomen überexprimiert. Die Diagnose der Überexpression wird auf Proteinebene mittels *Immunhistochemie*, auf genetischer Ebene (Amplifikation) mittels *In-situ-Hybridisierung* gestellt (vgl. Abb. 4.2). Die Diagnostik der Überexpression erfordert Sorgfalt und Expertise. Ihr kommt zur Therapiesteuerung eine überragende Bedeutung zu, da nur bei sicherer *HER2*-Überexpression der monoklonale Antikörper Trastuzumab wirksam werden kann (Slamon et al.,

2001; Bang et al., 2010). Bei falsch-negativen Befunden wird dem Patienten eine potenziell wirksame Therapie vorenthalten. Bei falsch-positiver Diagnose wird eine kostenaufwändige und potenziell toxische Therapie fehlindiziert. Fortentwicklungen der zielgerichteten Therapie gegen HER2, insbesondere in Form des Antikörpers Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab) sowie des Antikörper-Toxin-Konjugats TDM-1 haben in jüngster Zeit ihre Wirksamkeit beim fortgeschrittenen Mammakarzinom bewiesen (Swain et al., 2013; Verma et al., 2012).

4.5 Genveränderungen

Mutationen nennt man „Schreibfehler“ des Erbguts, die aus Änderungen in der Aminosäuresequenz der Gene oder in der Anzahl bestimmter Gene resultieren. Häufig sind Tumorerkrankungen Träger neu entstandener genetischer Alterationen. Eine Mutation kann deaktivierende, aktivierende oder auch keine (stille Mutation) Auswirkungen auf die Funktion des betroffenen Gens haben. Mutationen können spontan auftreten oder durch äußere Einflüsse verursacht werden, wie beispielsweise Strahlung oder erbgutverändernde Chemikalien. Der aktuelle Wissensstand legt nahe, dass etwa 140 Gene, wenn sie von entsprechenden Mutationen betroffen sind, die Tumorgenese vorantreiben. Man spricht von Mutationen in sog. „Driver Genen“. Ein typischer Tumor enthält zwei bis acht dieser „Driver Gen Mutationen“; weitere Mutationen, die zu keinem selektiven Wachstumsvorteil führen, werden „passengers“ (Beifahrer) genannt (Vogelstein et al., 2013). Die häufigsten Strukturfehler bekannter Tumorgene sind Einzelbasensubstitutionen, Insertionen und Deletionen, Amplifikationen und Translokationen. Den Veränderungen gemeinsam ist, dass sie zur Aktivierung tumortypischer zellulärer Signalwege führen.

Die Kenntnis von „Driver Mutationen“ hat die therapeutische Landschaft grundlegend verändert. Denn sind Tumor-treibende Genveränderungen bekannt, können gegen die aktivierten Genprodukte (u. a. Rezeptortyrosin-Kinasen) spezifische Inhibitoren entwickelt und klinisch getestet werden. Besonders bekannt ist das Beispiel der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML): Pathogenetischer Schlüssel ist die konstitutionelle Aktivierung der Abelson (Abl)-Tyrosinkinase, deren Ursache die reziproke Translokation t(9; 22) (q34; q11) („Philadelphia Chromosom“) und genomische Breakpoint-cluster-region (*BCR*)-*ABL*-*Fusion* sind (Hehlmann et al., 2007). Die Einführung des BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitors *Imatinib* hat die Behandlung der CML revolutioniert (Druker et al., 1996, 2001). Die bis dahin einzige Behandlungsform mit langdauernder Remissionschance, die Stammzelltransplantation vom Fremdspender („allogene Knochenmarktransplantation“) wurde seit Einführung von Imatinib zur selten angewandten Reservebehandlung in refraktären Fällen der CML. Es darf erwartet werden,

dass auch in anderen Indikationen, vor allem der akuten Leukämie, die wachsende Kenntnis der Krebsgenetik die schwer in den Organismus eingreifende Knochenmarkstammzell-Transplantation ablösen wird.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den „soliden Tumoren“ und den Leukämien liegt in der deutlich höheren Diversität und Komplexität der genetischen Veränderungen bei soliden Tumoren. Alterationen in den „Driver Genen“ kommen auch in soliden Tumoren vor. Hier prägen sie jedoch meistens nur eine mehr oder weniger kleine Untergruppe von Erkrankungen. Zum Beispiel finden sich die aktivierenden Mutationen im *BRAF-Gen beim Malignem Melanom* in ca. 40 bis 50 % der Fälle (Curtin et al., 2005), aktivierende Mutationen im *EGFR-Gen beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom* in weniger als 10 % (Rosell et al., 2009) und sogar noch seltener, mit einer Häufigkeit von <5 % findet sich eine *aktivierende Translokation im Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gen* (Kwak et al., 2010). Die molekulare Identifikation dieser spezifischen Unterformen ist notwendig und hilfreich, da bei Identifikation entsprechender Genveränderungen spezifische und größtenteils hochwirksame molekulare Inhibitoren gegeben werden können und dem Patienten eine nicht selektive und vor allem weniger wirksame Chemotherapie erspart werden kann. Dieses Vorgehen der molekularen Präselektion entspricht dem Prinzip der *Personalisierten Medizin*. Zu den wirksamen und verfügbaren Medikamenten zählen Vemurafenib beim fortgeschrittenen BRAF-mutierten Melanom (Chapman et al., 2011) und Erlotinib sowie Gefintib beim EGFR-mutierten Lungenkarzinom (Gao et al., 2012).

In anderen Fällen kann die Aktivierung eines Tumorgens durch Mutation zur *Resistenz* gegen bestehende Therapeutika führen. Die für Kolonkarzinome typische Mutation des *RAS-Gens* führt zu einer konstitutionellen Aktivierung des RAS-Signalwegs (Vogelstein et al., 2013). Dies hat zur Folge, dass eine Therapie des am „stromaufwärts“ angreifenden EGF-Rezeptors nicht mehr wirksam werden kann. Dies wurde in verlässlichen retrospektiven Studien für die monoklonalen EGFR-Antikörper Panitumumab und Cetuximab gezeigt und validiert (Amado et al., 2008; Karapetis et al., 2008). Die Antikörper sollen deshalb ausschließlich für die Behandlung RAS-unmutierter Tumoren angewendet werden. Auch hier handelt es sich um ein positives Beispiel der „Personalisierten Medizin“, da der individuelle Nachweis einer Tumorgenmutation dazu führt, auf ein unwirksames, potenziell toxisches und teures Medikament verzichten zu können.

4.6 Immunkontrolle

Das menschliche Immunsystem baut gegen Fremdgewebe eine immunogene Kontrolle auf. Auch Tumorerkrankungen können einer immunogenen Kontrolle

unterliegen. Das Immunsystem wird reguliert durch das komplexe Zusammenspiel zahlreicher Agonisten und Gegenspieler. Im Falle einer erfolgreichen Tumorentstehung und -ausbreitung entziehen sich Tumoren der Immunkontrolle auf vielfache Art und Weise. Es ist Gegenstand von Forschung und Entwicklung, eine gezielte Umstimulierung des Immunsystems zu bewirken, damit es gegen Tumorerkrankungen wirksam werden kann (Lesterhuis et al., 2011; Topalian et al., 2011).

Erst in jüngster Zeit wurden erfolgreiche Immun-Therapien realisiert. Dazu zählen vor allem die bereits oben angesprochenen Therapien mit monoklonalen Antikörpern. Sie setzen voraus, dass eine Tumorerkrankung eine spezifische Ausprägung immunogen erkennbarer Oberflächenmerkmale trägt. Neben der Ausschaltung relevanter Signalwege durch einen monoklonalen Antikörper, der sich etwa gegen eine Rezeptortyrosinkinase richtet, werden durch die Bindung des Antikörpers auch spezifische immunogene Prozesse aktiviert, die in der Zerstörung von Tumorzellen und Zellverbänden durch das Immunsystem resultieren. Dazu zählen vor allem die *Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC)* sowie die *Komplement-vermittelte Zytotoxizität (CDC)*. Faszinierend sind aktuelle Entwicklungen, in denen mittels industriell gefertigter Antikörper-Toxin-Konjugate Zellgifte direkt in Tumorzellen eingebracht werden. Dort entfalten sie spezifisch und ohne größere Nebenwirkungen an gesunden Körperzellen anti-tumorale Wirksamkeit (Verma et al., 2012).

Damit zytotoxische T-Lymphozyten und sog. Killerzellen gegen Tumorerkrankungen wirksam werden können, bedarf es zunächst einer komplexen Interaktion mit den Tumor-Antigen-präsentierenden Zellen (dendritische Zellen). Diese Interaktion ist zahlreichen Regulationsmechanismen unterworfen. In jüngster Zeit gelang es, durch Antagonisierung des zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens-4 (CTLA-4) durch den monoklonalen Antikörper Ipilimumab eine derartige Aktivierung des zellulären Immunsystems herzustellen. Fortgeschrittene Maligne Melanome können nach Einsatz von Ipilimumab durch das eigene Immunsystem zurückgedrängt und damit kann das Überleben der Betroffenen verlängert werden (Hodi et al., 2010).

Besondere Hoffnungen liegen auf der Generierung spezifischer antitumoral wirksamer T-Zellen durch Inkubation autolog (körpereigen) gewonnener dendritischer Zellen mit Tumorproteinen und -peptiden *ex vivo*. Die Rückführung der veränderten dendritischen Zellen kann die körpereigenen T-Zellen gegen die Tumorantigene und damit gegen die Tumorerkrankung insgesamt ausrichten (Topalian et al., 2011). Diese Anwendung ist bisher Gegenstand der Forschung und hat noch keine sicher wirksamen Anwendungsbeispiele.

4.7 Zusammenfassung

Die zielgerichtete Tumorthherapie, die hier in ihren wichtigsten Handlungssträngen aufgezeigt wurde, erweitert das Spektrum medikamentöser Therapien von Krebserkrankungen erheblich. Sie ergänzt und ersetzt zum Teil die eher unspezifische zytotoxische Chemotherapie. In den meisten Fällen kommt die zielgerichtete Therapie bisher in nicht-kurativer Intention zur Anwendung, wobei erste Anwendungsbeispiele mittlerweile auch für die adjuvant-kurative Krebstherapie bestehen. Aufgrund der Fortschritte in unserem Verständnis der Tumorgenetik und Tumorbiologie ist mit weiteren Beispielen erfolgreicher zielgerichteter Medikamentenentwicklungen zu rechnen.

Literatur

- Amado, R. G., Wolf, M., Peeters, M., Van Cutsem, E., Siena, S., Freeman, D. J. et al. (2008). Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1626–1634. <http://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116>
- Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A. et al. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376, 687–697.
- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J. et al. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine*, 364, 2507–2016. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>
- Ciardello, F. & Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England Journal of Medicine*, 358, 1160–1174. <http://doi.org/10.1056/NEJMra0707704>
- Curtin, J. A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H. N., Busam, K. J., Kutzner, H. et al. (2005). Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 353, 2135–2147. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa050092>
- De Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L. et al. (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364, 1995–2005. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
- Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, J. M. et al. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 344, 1031–1037. <http://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>
- Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E., Ohno, S., Segal, G. M., Fanning, S. et al. (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Medicine*, 2, 561–566. <http://doi.org/10.1038/nm0596-561>
- Gao, G., Ren, S., Li, A., Xu, J., Xu, Q., Su, C. et al. (2012). Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, 131, E822–829.
- Goldhirsch, A., Wood, W. S., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., Senn, H. J. et al. (2011). Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gal-

- len International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 22, 1736–1747. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- Hallek, M. & Wolff, J. (2013). Personalisierte Therapie. *Der Internist*, 54, 145–146. <http://doi.org/10.1007/s00108-012-3117-3>
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer – The Next Generation. *Cell*, 144, 646–674. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hehlmann, R., Hochhaus, A., Baccarani, M., European LeukemiaNet (2007). Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, 370, 342–350. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
- Hodi, F.S., O’Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B. et al. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 363, 711–723. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- Karapetis, C.S., Khambata-Ford, S., Jonker, D.J., O’Callaghan, C.J., Tu, D., Tebbutt, N.C. et al. (2008). K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1757–1765.
- Kwak, E.L., Bang, Y.J., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Solomon, B., Maki, R.G. et al. (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 363, 1693–1703. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
- Lesterhuis, W.J., Haanen, J.B. & Punt, C.J. (2011). Cancer immunotherapy – revisited. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10, 591–600. <http://doi.org/10.1038/nrd3500>
- Niraula, S., Seruga, B., Ocana, A., Shao, T., Goldstein, R., Tannock, I.F., Amir, E. et al. (2012). The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 3012–3019. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3824>
- Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A. et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 406, 747–752. <http://doi.org/10.1038/35021093>
- Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., Porta, R., Cardenal, F., Camps, C. et al. (2009). Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 361, 958–967. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
- Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A. et al. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*, 344, 783–792. <http://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- Swain, S.M., Kim, S.B., Cortés, J., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M. et al. (2013). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 14, 461–471. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
- Topalian, S.L., Weiner, G.J. & Pardoll, D.M. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 4828–4836. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0899>
- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I.E., Welslau, M., Pegram, M. et al. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 367, 1783–1791.
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A. Jr., Kinzler, K.W. (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339, 1546–1558. <http://doi.org/10.1126/science.1235122>

5 Medizinische Grundlagen der Krebserkrankung und der onkologischen Versorgung

Ulrich R. Kleeberg

5.1 Krebsfrüherkennung

Ziel ist es, wo möglich, Krebs in frühen Stadien zu erkennen und damit rechtzeitig entfernen zu können. Je früher Krebs erkannt wird, desto größer sind in der Regel die Heilungschancen, desto geringer das Ausmaß notwendiger operativer, chemo- und strahlentherapeutischer Interventionen und damit Belastungen und Folgen von Krankheit und Behandlung. Berichte über Erfolge der Früherkennung sind, von Ausnahmen abgesehen, widersprüchlich und ohne evidenzbasierte Minderung der Mortalität. Eindeutig nützlich ist sie bei Hautkrebs, Kolon- und Cervixkarzinom, gelegentlich in umschriebenen Risiko-Populationen wie beim Magen- und Leberkarzinom, Unsicherheit besteht beim Mamma- und Prostatakarzinom, auch technologisch begründet, und vergeblich bemüht man sich bei Bronchial- und Urogenitalkarzinomen. Ein bevölkerungsbezogenes Screening hat vielfältige inhärente Probleme: Bessere 5- oder 10-Jahres-Heilungsraten können auch Folge einer bloßen Vorverlegung der Diagnose, der „length-time bias“ sein. Falsch positive oder negative Befunde, die richtige Wahl der Zeitintervalle, die Kosten sowie ganz entscheidend die mangelhafte Compliance der Zielpopulationen belasten den Nutzen der Bemühungen.

Beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Früherkennung ist langsames, gleichförmig lineares Tumorwachstum, das es erlaubt, die Erkrankung in ihrer Entwicklung zu unterbrechen. Bei den üblichen ein- oder zweijährigen Intervallen werden eher die langsam wachsenden Tumoren erkannt. Diese sind zumeist weniger aggressiv und haben eine günstigere Prognose als schnell proliferierende, exponentiell wachsende Tumoren, die in der Zwischenzeit symptomatisch werden, die sog. „Intervall-Karzinome“. Die zeitliche Vorverlegung der Diagnose ist mit einer Abnahme der Tumorgröße verbunden, dem sog. „down staging“, was per se schon die Kurzzeitprognose verbessert. Alter und Komorbidität spielen eine entscheidende Rolle. So wird zwischen einer *relativen*, tumorbezogenen *Mortalität* und der *absoluten*, allgemeinen unterschieden. Mit zunehmendem Alter fällt die *relative*, durch eine Früherkennung geminderte Mortalität der absoluten zum Opfer. Die Bewertung eines Nutzens wird noch dadurch erschwert, dass nur ein Teil der Krebsvorstufen, der *In situ*-Karzinome, überhaupt zu den gesundheitlich relevanten invasiven Karzinomen werden. Trotzdem erfordern sie eine radikale Behandlung mit möglicher

Toxizität, mehrheitlich ohne Nutzen für die Lebenserwartung. Auch bedarf es eines geeigneten, breit verfügbaren diagnostischen Instrumentariums, was sich zwar verbessert hat, aber immer noch nicht optimal ist.

Die „Fünf-Sinne“ des Arztes sind die Grundlage jeder Prävention, aber nicht ausreichend. Sie werden ergänzt durch Hautmikroskop, Endoskop oder Ultraschall, Laborwerte von hoher, oftmals umgekehrt proportional korrelierender Sensitivität und Spezifität und – nicht zuletzt – einer großen klinisch-onkologischen Erfahrung. Technik und Leistung des Arztes setzen Qualität voraus und die gilt es erst einmal sicherzustellen. Das „Mehr-Augen-Prinzip“, interdisziplinäre Kooperation, Zertifizierung usw. sind abgesehen von der einwandfrei funktionierenden Technik *conditio sine qua non* für den Erfolg.

Das entscheidende Manko erfolgreicher Früherkennung stellt aber der Mensch selber dar, der „Vorsorge-Muffel“ mit einer nur etwa 10-prozentigen Beteiligung erwachsener Männer an den gesetzlich zu Lasten der Krankenkassen eingeführten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Deutlich vernünftiger verhalten sich Frauen, deren Teilnahme aber mit zunehmendem Alter von ca. 80 % auf 20 % abnimmt. *Sekundärprävention* ohne ständig erneute persönliche Erinnerung und verbunden mit Vorsorge, der *Primärprävention*, bleibt ein gesundheitspolitisches Desaster, was sich aus sozialen, ökonomischen und demografischen Gründen weiter verschärfen wird. Die Einsicht ist da, die Motivation zur Teilnahme geht im täglichen Leben immer wieder unter.

5.2 Erfolge und Grenzen der Krebsfrüherkennung am Beispiel ausgewählter Entitäten

5.2.1 Prostatakarzinom

Screening-Untersuchungen insbesondere auf das PSA gestützt, führten in den 1980er Jahren zu einer deutlichen Zunahme der Krebsdiagnosen und radikalen Prostatektomien, der jetzt dank des Testes früher erkannten, klinisch noch inapparenten Karzinome, ohne aber bisher die pauschalen 10- und 20-Jahres-Heilungsraten allgemein zu verbessern. So publizierten die *U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF; Chou et al., 2011)* 2011 und 2012 sowie die *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* (Djulebegovic et al., 2010), gestützt auf Metaanalysen, dass bevölkerungsbezogenes PSA-Screening „mit großer Sicherheit keinen netto Nutzen ergibt und, dass die Nachteile überwiegen“. Ob diese negativen Ergebnisse wirklich das letzte Wort bleiben, ist offen (Carlsson et al., 2012) und ein individuelles Überprüfen des PSA immer zu verantworten: Eine gezielte Auswahl der zu testenden Population, Längsschnittverläufe bei gesunden 50- bis 70-Jährigen, bei denen die natürliche Lebenserwartung nicht eingeschränkt ist, die Beachtung von Risiko-

faktoren wie familiäre Häufung, ein gefährdender Lebensstil (Übergewicht, Bewegungsarmut) und urologische Symptomatik bei initialer benigner Prostatathyperplasie erlaubt eine Selektion von Patienten, bei denen eine frühzeitige operative oder strahlentherapeutische Elimination des Karzinoms zu einer Minderung der Mortalität führt, je jünger die Patienten sind, desto eher.

5.2.2 Mammakarzinom

Ab dem 30. Lebensjahr gehört die Tastuntersuchung der Brust zur Vorsorge bei gynäkologischen Untersuchungen. Im Jahre 2005 wurde in Deutschland ein zweijähriges Mammographie-Screening für Frauen von 50 bis 69 Jahren eingeführt. Damit stieg die Erkrankungsrate durch die Vorverlegung der Diagnose scheinbar sprunghaft an, verbunden mit einem zunehmenden Anteil kleinerer Tumoren (T1) und des *Carcinoma in situ* (Cis). Nach dem Abklingen dieses Screening-Effektes, auch verbunden mit einer Überdiagnose von Karzinomen, die sonst lebenslang unentdeckt und ohne klinische Bedeutung geblieben wären, normalisierte sich der Inzidenz-Anstieg wieder; jetzt nachdem einem mutmaßlich kausalen Zusammenhang mit der postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie (HST) begegnet worden war.

Epidemiologische Daten erlauben es bisher noch nicht, mit Sicherheit von einem Nutzen der bevölkerungsbezogenen Screening-Mammographie zu sprechen, belegt durch eine abnehmende Mortalität, weder in Europa (Autier et al., 2009) noch den USA (Bleyer & Welch, 2012). Aber auch die Biologie dieser „Systemkrankheit“ eines Großteils der Mammakarzinome mindert den Langzeiteffekt der Mammographie (Brenner & Hakulinen, 2004). Jedoch konnte ohne Zweifel durch die Frühdiagnose die Primärtherapie erleichtert werden, dokumentiert u. a. durch eine entsprechende Zunahme brusterhaltender Eingriffe.

Kritisch für eine erfolgreiche Früherkennung ist nicht eine spezielle Technik, sondern es sind die kompetente Bewertung möglicher Risiken und die klinische Untersuchung, ggf. dann ergänzt durch Sonographie und Mammographie. Immer spielt auch die Beratung für eine gesunde Lebensführung und auch eine nachhaltige Korrektur des bisherigen Verhaltens eine besonders wichtige Rolle.

5.2.3 Zervixkarzinom

Die Mortalität hat sich seit 1980 mit 1 600 Patientinnen jährlich halbiert (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [RKI & GEKID], 2012). Dies ist eines der drei Paradebeispiele erfolgreicher Früherkennung, auch dank der im Vergleich zu Männern deutlich besseren Compliance.

Dem Zervixkarzinom liegt eine überwiegend sexuell übertragene Infektion mit *Humanen Papillomaviren (HPV)* zugrunde. Subtypen des onkogenen HPV-Genotyps sind weltweit Ursache ca. 20 % aller Karzinome; Vagina, Vulva, Anus und Oropharynx eingeschlossen. Die gesetzliche Früherkennung beginnt daher schon im Alter von 20 Jahren, die jährliche Compliance liegt im Zusammenhang mit Empfängnisverhütung und Schwangerschaft bei über 80 % und hat zu dem beispiellosen Erfolg dieser Früherkennung beigetragen. Seit 2007 empfiehlt die *Ständige Impfkommission (STIKO)*, Mädchen im Alter von zwischen 12 und 17 Jahren gegen die gefährlichen Subtypen *HPV 16 & 18* zu impfen, eine Maßnahme, die den Erfolg präventiver Interventionen weiter verbessern wird. Sie ersetzt nicht den Zervixabstrich, da sie nur vor den häufigsten Hochrisiko-Papillomaviren schützt – in welchem Ausmaß, ist aber in Nordeuropa noch nicht gesichert. Hauptproblem ist derzeit noch die schlechte Compliance für die drei erforderlichen Vakzinationen und natürlich bedürften auch Knaben der gleichen Prophylaxe.

5.2.4 Kolorektales Karzinom

Die häufigste Krebserkrankung in Deutschland ist das kolorektale Karzinom. Die altersstandardisierten Sterberaten sind seit 1990 um mehr als 20 % auf etwa jeweils 13 000 pro anno zurückgegangen. 2008 verstarben etwa 3 000 Frauen weniger als 1999, bei Männern blieb die Mortalität annähernd gleich. Diese Entwicklung spiegelt eindrucksvoll die Compliance als Problem von gesetzlichen, bevölkerungsbezogenen Früherkennungsmaßnahmen, der überholten Suche nach okkultem Blut im Stuhl, Hinweis für ein schon fortgeschrittenes, ulzeriertes Karzinom und der hohen Koloskopie, die es ermöglicht bereits Vorstufen wie Polypen und In situ-Karzinome zu erkennen und zu entfernen. Initiativen der Landesgesellschaften der *Deutschen Krebsgesellschaft e.V.* bemühen sich, die Teilnahme der Männer von unter 3 % zu verbessern: „1 000 mutige Männer“ begonnen in Nordrhein-Westfalen und Hamburg sollen dazu beitragen. Theoretisch ließe sich dadurch nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Mortalität drastisch senken, insbesondere die im Prekariat um etwa 20 % höher liegende und damit die Erkrankungsrate dieser demografisch wachsenden, von der Lebensführung (Übergewicht, Bewegungsmangel und Genussgiften) abhängigen Geisel zu mindern. Bei keiner Krebserkrankung gibt es ein derartig effektives und qualitätsgesichertes Verfahren. So zielen alle gesundheitspolitischen Bemühungen, von Regierung wie Krankenkassen, zuvorderst aber der *Deutschen Landeskrebsgesellschaften*, darauf ab, Motivation und Compliance zu fördern.

5.2.5 Malignes Melanom

Circa 18 000 Menschen erkranken jährlich in Deutschland, 10 % mehr Männer als Frauen und mit steigender Tendenz. Etwa die Hälfte der Melanome entwickeln

sich aus benignen *Naevuszellnaevi*, typischerweise bei Nordeuropäern vom hellen, schwer bräunenden und UV-empfindlichen Hauttyp. Natürliche wie künstliche (Sonnenbänke) oder berufsbedingte ultraviolette Strahlung, UV-A wie -B und Sonnenbrände, insbesondere bei Kindern, stellen die wichtigsten Risikofaktoren dar.

Die Inspektion der Haut, unterstützt durch spezielle Lupen, seit 2008 als Früherkennungsuntersuchung ab dem 35. Lebensjahr gesetzlich verankert, führte zwar zu einer signifikanten Größenreduktion der initialen Tumorstadien und damit zu einer Minderung der 5-Jahres-Mortalität, die Langzeitdaten sind aber immer noch unbefriedigend.

5.3 Primärprävention ist wirksamer als Sekundärprävention

Würden eine gesunde Lebensführung und zeitgerechte Früherkennung, also eine bewusste gesundheitliche Vorsorge, gemäß den derzeit bekannten Zusammenhängen befolgt, müsste nur etwa ein Drittel unserer Bevölkerung an Krebs sterben. Bleibt es beim derzeitigen Verhalten, wird Krebs die Mortalitätsstatistik schon in wenigen Dezennien anführen (World Cancer Research Fund [WCRF], 1997). Seit 50 Jahren bemüht sich Gesundheitspolitik weltweit, diese Erkenntnisse umzusetzen, scheitert aber an der ungenügenden Bereitschaft und dem mangelnden Verantwortungsbewusstsein des Bürgers.

Psychosoziale Forschung hat die Wurzeln unseres Unvermögens analysiert. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass Lebensführung von klein auf gelernt und praktiziert werden muss, dass „*schlechte Gewohnheiten*“ von alters her mit dem Sozialstatus korrelieren (Kleeberg, 2012).

5.4 Krebsdiagnostik – Voraussetzung für eine evidenzbasierte Behandlung

5.4.1 Die Erstuntersuchung

Die Anamnese, ergänzt durch die spezielle onkologische Familienanamnese, insbesondere die Frage nach der Lebensführung, den Genussgiften mit Rauchen und Alkoholkonsum, berufliche Schadstoff-Expositionen, dann die Exploration der Beschwerden wie Gewichtsabnahme, ungewohnte Minderung der Leistungsbreite, Fieberschübe, Nachtschweiße, gastrointestinale, bronchiale, neurologische, kutane Symptome... und schließlich die Zeichen, die bei der eingehenden körperlichen Untersuchung auffallen (Husten und Heiserkeit, Schluck- und Verdauungsstörungen, Schwellungen von Lymphknoten und/oder Organen, Ödeme etc.) weisen den Weg zur Verdachtsdiagnose.

Es ist immer der kranke Mensch und nicht das kranke Organ, dem unsere Aufmerksamkeit gilt. Begleitmorbidität mit Arzneimitteltoxizitäten und -interaktionen, Dissimulation wie Hypochondrie, das Bedürfnis des Patienten, vermeintlich „gute Gründe“ als Erklärung beizusteuern, können das Tumorleiden kaschieren, den Spürsinn fehlleiten, zur Fehldiagnose führen.

Moderne apparative Diagnostik ist heute in Deutschland für jedermann kurzfristig verfügbar. Sie beginnt mit dem Einfachsten, dem Ultraschall und einer Blut-, Urin- und Stuhluntersuchung. Damit lässt sich die Richtung weiterer Diagnostik schon weitgehend festlegen. Aber nur zu oft ersetzt sie eine sorgfältige Exploration mit Bewertung der Anamnese und Erhebung des klinischen Status und hat eine überhastete, organbezogene, bildgebende Diagnostik zur Folge.

5.4.2 Die fachonkologische Diagnosestellung

Fachärzte können aufgrund ihrer Expertise gezielter vorgehen, verfügen über ergänzende Techniken, wobei die Endoskopie des Gastrointestinal-, Kopf-Hals-, Bronchial- und Urogenitaltraktes mit Gewebeentnahme, die Knochenmarkpunktion, die Feinnadelbiopsie, ultraschallgesteuerte Gewebepunktionen und bildgebende Verfahren das erkrankte Organ schnell differentialdiagnostisch eingrenzen.

Zuerst wird der Allgemeinzustand des Patienten bewertet. Nebeneinander werden der rein auf das Tumorleiden bezogene *Karnofsky Index* und der allgemeine Gesundheitsstatus nach *WHO/ECOG Status* genutzt (vgl. Tab. 5.1).

Die therapeutischen Maßnahmen hängen somit vom Stadium ab, in dem sich der Tumor bei der Erstdiagnose befindet. Weltweit hat man sich seit den 1970er-Jahren auf ein einheitliches System geeinigt, entwickelt von Mitgliedern der *UICC (Union of International Cancer Control)*, das *TNM-System*.

Diese *Prognosefaktoren* werden je nach Tumorentität durch spezielle *Risikoindikatoren* ergänzt, z. B. beim Prostatakarzinom durch die *Gleason-Graduierung*, Zahl und Ausdehnung der karzinomatösen Herde bei der Biopsie und im Resektat. *Gleason 1 bis 5* gilt als niedrig, darüber bis 10 als zunehmend höher maligne.

Beim Mammakarzinom wird der *TNM-Schlüssel* durch die Rezeptoren für Östrogen (*ER*), Progesteron (*PR*) und *HER1-neu (H)* ergänzt (vgl. Immunhistologie).

Es resultiert das Ergebnis der klinischen Beschreibung der Stadienausdehnung, der Ausbreitungsdiagnostik, dem „Staging“: z. B. cT (mm DM), cN (0 – 3), cM + oder – (Organbefall nachgewiesen), also z. B. beim Mammakarzinom: c2 ypT (x mm), c1 pN(x/>10), c2 M(1-oss), ER +, PR-, H+++.

Für maligne Hämoblastosen gelten andere Prinzipien, die allgemein in *Stadien I bis IV – A (ohne) und B (mit) klinischen Symptomen* wie beim Morbus Hodgkin oder bei Malignen Lymphomen nach *Rai* oder *Binet*, sowie dem *internatio-*

nenen *prognostischen Score (IPS) oder Index (IPI)* bzw. dem *alters-adjustierten IPI (aaIPI)* definiert werden, wobei für die Art der Leukämien und Lymphome weitere spezielle Prognose-relevante „scores“ definiert und über die Jahre einer ständigen Weiterentwicklung unterzogen werden, so der *revised International Prognostic Index (R-IPI)*.

Tabelle 5.1: Onkologische Befindlichkeits-Skalen (Kleeberg, 1980)

WHO/ECOG* (Oken et al., 1982; Verger et al., 1992)	Grad	Karnofsky (Karnofsky & Burchenal, 1949)	Index
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität, keine besondere Pflege erforderlich	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden Kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %
Eingeschränkte körperliche Leistungsbreite und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig, ambulante Betreuung möglich	1	Geringfügig eingeschränkte Aktivität und Belastbarkeit	90 %
		Deutliche verringerte Aktivität, jede Aktivität anstrengend,	80 %
Arbeitsunfähig, noch selbstständige Lebensführung. Wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, tagsüber weniger als 50 % bettlägerig	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich noch selbstständig	70 %
		Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	60 %
Weitgehend unfähig sich selbst zu versorgen, kontinuierliche (auch stationäre) Pflege nötig, tagsüber mehr als 50 % bettlägerig.	3	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztl. Hilfe	50 %
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %
Ständig bettlägerig & fachpflegebedürftig	4	Dauernd bettlägerig, spezielle pflegerische & ärztliche Unterstützung	30 %
		Schwerkrank, aktive (stationäre) supportive Therapie	20 %
Moribund	5	Moribund	10 %

Anmerkung: *ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Hierauf gründend wird dann in der interdisziplinären Tumorkonferenz fachübergreifend nach der individuell optimalen Therapie gesucht, evidenzbasiert, also wissenschaftlich belegt und leitliniengerecht ... und immer mit dem klaren Bild des individuellen Kranken und seines Gesundheitsstatus vor Augen.

5.4.3 Spezielle Verfahren

Weitergehende serologische, morphologische und bildgebende Verfahren können eine gründliche und umfassende Anamnese und körperliche Untersuchung nicht ersetzen, nur ergänzen – eine Selbstverständlichkeit, die nur zu leicht übergangen wird. „Wenn’s zum Schlimmsten kommt, muss man sich den Kranken mal selber ansehen“ – seufzt der Moderator der interdisziplinären Tumorkonferenz.

Zielführend sind „spezielle diagnostische Verfahren“ auch nur dann, wenn man deren Stärken und Schwächen beherrscht und in der Diskussion mit den klinischen Befunden abgleicht.

Bildgebende Verfahren

Die *Sonographie* als *externes*, Strukturen im Körper darstellendes Verfahren fehlt heute in keiner haus- oder fachärztlichen Praxis. Sie hat zu Unrecht das Stethoskop weitgehend ersetzt, erleichtert aber die Sicherung des klinischen Befundes.

Als *internes* Verfahren und in Kombination mit der Endoskopie erlauben die transösophageale, transbronchiale, orolaryngeale und transrektale wie -vaginale Sonographie sowie die Endoskopie des Kopf-Halstraktes (Panendoskopie), Gastrointestinal-, Bronchial- und Urogenitaltraktes, den Ort des Geschehens auf Millimeter genau einzugrenzen. Dabei werden der Durchmesser des Tumors und seine Infiltration in das umgebende Gewebe, Zahl, Größe und Binnenstruktur der ggf. veränderten Lymphknoten dokumentiert.

Röntgenaufnahmen (Thorax in 2 Ebenen, Abdomenübersicht, Pyelographie, Aufnahmen des Skeletts speziell der Wirbelsäule) stehen hinter der (*Dünnschicht-Computertomographie (CT)* und der *Kernspintomographie (NMR – Nuclear magnetic resonance tomography)*) zurück – oft genug wegen vermeintlicher Vorteile an Genauigkeit, aber ohne Nutzen für den Patienten – so insbesondere in der Nachsorge, während der die frühzeitige Aufdeckung einer systemischen Metastasierung in der Regel ohne Nutzen für die Lebenserwartung bleibt und nicht die Lebenszeit, sondern die Leidenszeit verlängert (Kleeberg, 1995).

Ausnahme hiervon ist die Aufdeckung von Lokalrezidiven etwa in der Mamma durch *Mammasonographie*, *Mammographie* und *NMR* oder den Nieren nach organerhaltenden Teilresektionen.

Eine maximale bildliche Auflösung des Zielgewebes, Genauigkeit der Darstellung, Differenzierung von benigne und maligne, ist dann erforderlich, wenn hier von therapeutische Entscheidungen abhängen. So ist etwa die Durchführung einer adjuvanten Therapie beim Bronchialkarzinom, die Aufdeckung weiterer Leberherde beim Kolonkarzinom vor einer in kurativer Intention geplanten Metastatektomie und bei der Stadieneinteilung von malignen Lymphomen durch das

PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit einem CT) entscheidend verbessert worden. Schwierig bleibt die Unterscheidung entzündlicher Strukturen von malignem Gewebe, da sich letzteres bei dieser Technik gerade durch die begleitende Entzündung verrät. Die hohen Kosten des *PET-CT* haben zu einer strengen Reglementierung durch die Krankenkassen geführt. Allerdings laufen Untersuchungen, die klären sollen, ob durch den Einsatz dieser Technik die Kosten herkömmlicher Diagnostik sowie ineffektiver Therapien vermieden werden können.

Immunzytologie und Immunhistologie

Die Weiterentwicklung der lichtmikroskopischen histologischen Untersuchung von Geweben hat in den vergangenen 50 Jahren entscheidend zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen beigetragen.

Die klassische *May-Grünwald-Färbung* zytologischer Präparate, die *Giemsa-Färbung* der in Formalin fixierten Gewebeschnitte wurde ergänzt durch immunologische Verfahren, d. h. den Einsatz von (farblich) markierten Antikörpern, gerichtet gegen spezifische Glykoproteine:

- Rezeptoren (Tyrosin-Kinasen) der Zellwand wie die Hormonrezeptoren für Östrogene (ER), Progesteron (PR), Androgene (AR),
- intrazellulär gegen Schaltstellen der Signaltransduktion wie Ki67, PTEN, AKT, mTOR etc.,
- mutierte Onkoproteine wie RAS, RAF, HER2-neu, c-KIT, etc.

Der nächste Schritt in der Differenzierung von zellulären Merkmalen ist die molekularbiologische Analyse.

Molekularbiologie

Molekular Diagnostik analysiert die Zellbiologie auf der molekularen Ebene, erlaubt damit eine weit über die Mikroskopie und Protein-Färbungen hinausgehende Beschreibung von zellulären Merkmalen und deren Mutationen im Prozess der malignen Entartung. Hiermit ist eine individuelle Charakterisierung der Krebszelle möglich geworden, die sowohl eine Prädiktion der Proliferations- und Metastasierungseigenschaften, damit also der Prognose dient, als auch den Einsatz hochspezifischer, zielgerichteter Medikamente erlaubt bzw. deren Effekt abschließt, die „personalisierte“ Medizin.

Inzwischen steht eine große Palette, ständig wachsender molekularbiologischer Nachweismethoden zur Verfügung, die am bioptisch gewonnenen Gewebe durchgeführt werden. Eine orientierende Kenntnis dieser Verfahren ist für den Onkologen notwendig, da sie die Forderung an Beschaffenheit und Zustand der Probe, vital, nativ, fixiert, gefroren etc. definieren.

Für eine wachsende Zahl von Malignomen ist diese molekularbiologische Differenzierung zur Sicherung der Diagnose, zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs sowie des Therapieansprechens, möglicher Arzneimittelinteraktionen, einer besonderen Toxizität etc. obligat. So z. B. beim Mammakarzinom der Hormonrezeptor-, HER2-neu-, BRCA-Status, beim Kolonkarzinom die KRAS-Genmutation, beim Bronchialkarzinom der EGF-Rezeptor-Nachweis, beim Magenkarzinom der HER2-neu-Status, beim Melanom die BRAF-Mutation usw. Bei den Hämoblastosen wird die *klassische Zytogenetik*, der Nachweis von numerischen chromosomalen Anomalien und strukturellen Umlagerungen (Translokationen im Karyotyp) durch die *molekulare Zytogenetik* um Dimensionen verfeinert und definiert Subgruppen von akuten und chronischen Leukämien, malignen Lymphomen und Sarkomen. Mithilfe sog. DNS-Sonden, markiert mit z. B. fluoreszierenden Farbstoffen, werden die zu untersuchenden Regionen dadurch visualisiert, dass sie sich an spezifische (komplementäre) Genomregionen binden. *Spektrale Karyotypisierung*, *chromosomale komparative Genomhybridisierung*, *gewebebasierte In situ-Hybridisierung* und insbesondere die *Polymerasekettenreaktion (PCR)* und die *DNS-Sequenzanalyse* haben das Typisieren von Gewebe, auch unbekannter Provenienz, so verfeinert, dass eine individuelle, detaillierte Zuordnung von Malignomen

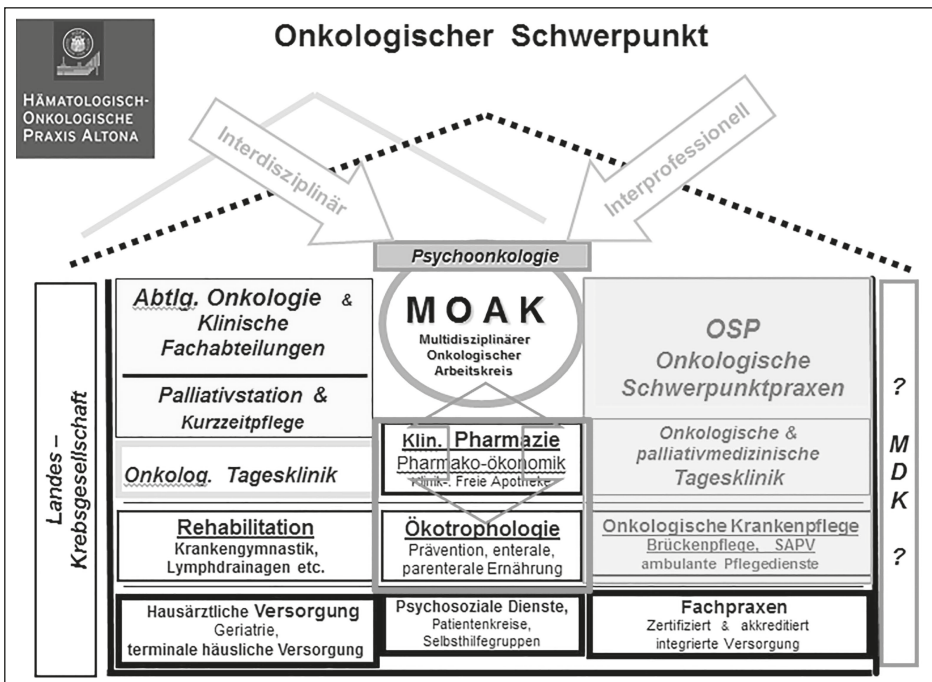


Abbildung 5.1: Kooperations-Netzwerk einer interprofessionellen Tumorkonferenz im onkologischen Schwerpunkt

heute weitgehende Erkenntnisse über die Tumorbiologie und damit die Prognose des Patienten erlauben (Lennerz et al., 2012).

Es ist unsere Aufgabe, mit einem Minimum an zeitlichem Aufwand ein Maximum an Information zu gewinnen, um zunächst zu einer sicheren Diagnose und darauf fußend zu einer evidenzbasierten Therapie zu finden (Schmitz et al., 2003). Leitlinien bilden den Korridor ab, in dem man Entscheidungen erarbeitet – in der Onkologie immer nach Besprechung in der *interdisziplinären*, medizinisch fachlichen, besser der *interprofessionellen Tumorkonferenz* mit Beteiligung der Psychoonkologie und von medizinischen Assistenzberufen, Krankenpflege, Ökotrophologie, Physiotherapie und klinischer Pharmazie. Abbildung 5.1 zeigt ein Beispiel für Kooperationswege im Rahmen der interprofessionellen Tumorkonferenz in einem onkologischen Schwerpunkt, obligat für Organschwerpunkte (C), onkologische Schwerpunkte (CC) und die umfassenden („comprehensive“) universitären Krebszentren (CCC), Garanten für eine optimale evidenzbasierte Diagnostik und Therapie.

An einem aktuellen Krankenverlauf soll die große Bedeutung einer detaillierten interprofessionellen Diagnostik und Therapie einschließlich der Nachsorge beispielhaft erläutert werden.

Kasuistik

Eine sonst gesunde, übergewichtige (BMI = 31) 57-jährige Mutter dreier Kinder mit unauffälliger Eigen- und Familienanamnese klagt über ein insbesondere postprandial zunehmendes Oberbauchdruckgefühl.

Bei der klinischen Untersuchung tastet man einen indolenten, verschieblichen Oberbauchtumor. Im Ultraschall erweist sich dieser als eine 7,5 cm im DM große, im Magenfundus gelegene Raumforderung (RF). Die hämatologischen und serologischen Laboruntersuchungen sind einschließlich der Gerinnungsparameter (Thrombozyten, Quick-Wert) unauffällig, die Tumormarker (Ca19.9, CEA, NSE, Ca 12.5, Alpha-1-Fetoprotein) negativ.

Nach Erläuterung dieses Sachverhalts willigt die von ihrem Ehemann begleitete Patientin in eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie ein. Histologisch wird in der Erstbeschreibung ein *Gastro-intestinaler-Stromatumor (GIST)* diagnostiziert und nach Ausschluss relativer und absoluter Kontraindikationen im Rahmen einer Magenteilresektion im Gesunden (R0) reseziert. 14 Lymphknoten von der großen Kurvatur des Magens werden mit entfernt. Post operationem folgt eine *FDG PET – CT* bei der sich multiple, kleine intraabdominale Metastasen finden.

Das *Tumorstadium* lautet c4 - pT3 (7,5 × 5,5 cm) – R0, cN0 (0/14), cM1.

Der *histologische* Befund zeigt sechs Mitosefiguren / 50 HPF (High power field) eines spindelzelligen Tumors. *Immunhistochemisch* markiert sich eine zytoplasmatische Positivität von CD34 und C-Kit in ca. 30% der Tumorzellen. Damit ist die Diagnose eines *GISTumors* der Risikogruppe 6a gesichert, der mit einem Metastasierungsrisiko von 55% einhergeht. Der 2 Tage später eintreffende *molekularpathologische* Befund ergibt bei der PCR (*Polymerase-Kettenreaktion*) und Gen-Sequenzierung des PDGFRA (*Platelet derived growth factor receptor A*) eine Mutation im Exon 18 vom Typ p.D842V.

In der *interdisziplinären und interprofessionellen Tumorkonferenz* wird die Patientin vom betreuenden Onkologen vorgestellt. Wegen der ausgedehnten Metastasierung kommt eine erneute operative Intervention nicht in Betracht, eine Chemotherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) *Imatinib* verbietet sich, weil die nachgewiesene Genmutation des PDGFRA mit einer primären Resistenz gegenüber TKI's verbunden ist (Jahreskosten von 40.436,- €). Obwohl die Patientin den Eingriff gut überwunden hat, physisch und psychisch stabil und zuversichtlich ist, die Nahrungsaufnahme nach partieller Gastrektomie, von der Ökotrophologin begleitet, wieder normal ist, gilt es hier, angesichts der infausten Prognose, die *palliativmedizinische* Betreuung frühzeitig in den Behandlungsplan zu integrieren. So wird die Patientin dem Palliativmediziner persönlich vorgestellt und gemeinsam mit dem Onkologen ein Behandlungs- und Versorgungskonzept erarbeitet.

Mit der Physiotherapeutin wird außerdem die große Bedeutung einer Änderung der Lebensführung mit einer das Übergewicht normalisierenden Kost und regelmäßiger täglicher körperlicher Aktivität vereinbart. Die Sozialarbeiterin sieht bei der psychosozialen Exploration der Familienverhältnisse keine Probleme. Die Patientin willigt ein, an einem Kurs der Landeskrebsgesellschaft „Jetzt Aktiv“ zur Schulung der Lebensführung teilzunehmen, obwohl sie doch so „unsportlich“ sei.

Wie die Medizin im Allgemeinen, so hat sich auch die Onkologie in Fachdisziplinen aufgeteilt, Schwerpunkte entwickelt, die ein internistischer „Allgemein-Onkologe“, geschweige denn ein „Organonkologe“, nicht mehr umfassend beherrschen kann – von Ausnahmen abgesehen. An der aufgezeigten Krankengeschichte wird deutlich, dass Krebskranke dort optimal versorgt werden, mit den engen Ressourcen der Solidargemeinschaft dort pfleglich umgegangen wird, wo sich ein Team in einem Schwerpunkt zusammenfindet. Das ist auch in *onkologischen Schwerpunktpraxen* möglich, sofern in interprofessionellen Arbeitskreisen ggf. gemeinsam mit den Kollegen der kooperierenden Klinik die einzelnen Fachkompetenzen zusammengeführt werden (vgl. Abb. 5.1).

Dabei darf die Psychoonkologie nicht eine ferne externe Zufluchtsstätte sein, sondern muss in den Tumorkonferenzen, bei denen die Krankheitsverläufe gemeinsamer Patienten vorgetragen werden, als aktiver und zur somatischen Problematik wohl informierter Partner zum bestmöglichen Erfolg beitragen (Schmitz et al., 2003).

Literatur

- Autier, P., Héry, C., Haukka, J., Boniol, M. & Byrnes, G. (2009). Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 5919–5923.
- Bleyer, A. & Welch, H. G. (2012). Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *New England Journal of Medicine*, 376, 1998–2005. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1206809>
- Brenner, H. & Hakulinen, T. (2004). Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *Journal of Clinical Oncology*, 22, 432–438. <http://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.067>
- Carlsson, S., Vickers, A. J., Roobol, M., Eastham, J., Scardino, P., Lilja, H. et al. (2012). Prostate Cancer Screening: Facts, Statistics, and Interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2581–2584. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4327>
- Chou, R., Crosswell, J. M., Dana, T., Bougatsos, C., Blazina, I., Fu, R. et al. (2011). Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 155, 762–761. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00375>
- Djulgovic, M., Beyth, R. J., Neuberger, M. M., Stoffs, T. L., Vieweg, J., Djulgovic, B. et al. (2010). Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Medical Journal*, 341, c4543. <http://doi.org/10.1136/bmj.c4543>
- Karnofsky, D. A. & Burchenal, J. H. (1949). The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In C. MacLeod (Ed.), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press.
- Kleeberg, U. R. (1980). *Vademecum der Tumortherapie*. Dobersdorf: Pechstein.
- Kleeberg, U. R. (1995). Die Tumornachsorge bedarf einer Neuorientierung! *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 71, 687–690.
- Kleeberg, B. (2012). *Schlechte Angewohnheiten – Eine Anthologie 1750–1900*. Berlin: Suhrkamp Taschenbuch Wissenschaft.
- Lennerz, J. K., Lafrate, A. J., Pfeifer, J. & Möller, P. (2012). Molekulardiagnostik in der Krankenversorgung von Krebspatienten. *Krebsmedizin*, 21, 83–90.
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T. et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5, 649–655. <http://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>
- Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI & GEKID) (Hrsg.). (2012). *Krebs in Deutschland 2007/2008* (8. Ausgabe). Berlin: Autor.
- Schmitz, S., Kleeberg, U. R., Seeber, S., Kreienberg, R., Diehl, V., Schimke, J. et al. (2003). Gesetzliche Krankenversicherung: Wenn Therapiekosten zum Zankapfel werden. *Deutsches Ärzteblatt*, 100, A1995–1997.

- Verger, E., Salamero, M. & Conill, C. (1992). Can the Karnofsky Performance Status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group Scoring Scale and vice-versa. *European Journal of Cancer*, 28A (8–9), 1328–1330.
- World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR) (1997). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC: Author.

6 Nebenwirkungen, Langzeitfolgen und Spätkomplikationen multimodaler Krebstherapien

Georgia Schilling und Dirk Arnold

6.1 Einleitung

Die Überlebensaussichten für Krebspatienten haben sich seit den 80er Jahren deutlich und stetig verbessert; die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten, bei denen 2009 bis 2010 eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde, werden auf 61 % für Männer und 67 % für Frauen geschätzt (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [RKI & GEKID], 2013). Diese Verbesserungen gegenüber den noch vor wenigen Jahren berichteten Raten von 40 bis 50 % sind durch verschiedenste Faktoren bedingt. Dazu zählen eine verbesserte Früherkennung mit der häufigeren Einleitung der Therapie in noch heilbaren Stadien, ein effektiveres Vorgehen an der Schwelle von früher unheilbaren Erkrankungen, deren Behandlung durch die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in multimodalen Ansätzen optimiert wird, sowie die Einführung von neuen Therapiemethoden wie den zielgerichteten medikamentösen Therapien auch bei unheilbaren Erkrankungen, die dann eine deutlich bessere Überlebensprognose haben können. So ist heute gerade auch eine metastasierte Erkrankung längst kein Todesurteil mehr, sondern kann durch Ausschöpfung aller Therapiemethoden durchaus einen nahezu „chronischen“ Verlauf nehmen und dem Patienten kann über Jahre ein Überleben mit guter Lebensqualität ermöglicht werden.

Das Nebenwirkungsspektrum systemischer Therapien hat sich über die Jahre und mit dem Einsatz „neuer“ Substanzen verändert, und die Fortschritte in der Supportivtherapie haben maßgeblich dazu beigetragen, die medikamentösen Therapien insgesamt verträglicher zu machen. Viele der komplexen, multimodalen interdisziplinären Therapiestrategien verbessern aber nicht nur die Prognose, sondern tragen auch zur Potenzierung einzelner akuter und chronischer Toxizitäten bei.

6.2 Multimodale interdisziplinäre Therapiekonzepte

Früher bestand eine onkologische Therapie beim Vorliegen eines lokalisierten Stadiums in der Regel aus einer operativen Entfernung des Tumors. Heute wird

diese in vielen Fällen, vor allem in fortgeschrittenen Stadien, durch eine „vorbeugende“, adjuvante Therapie, bestehend aus einer Systemtherapie ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie, ergänzt, um die Heilungschancen zu erhöhen. Neoadjuvante Behandlungsverfahren, oft ebenfalls eine Kombination aus systemischer Therapie und Bestrahlung, werden eingesetzt, um präoperativ eine Verkleinerung des Tumors zu erzielen und damit erst die Voraussetzungen für die Operabilität zu schaffen oder das Operationsausmaß zu beschränken, und um die Prognose zu verbessern.

Aber auch in der metastasierten Situation ist die Therapie – wie noch vor wenigen Jahren – längst nicht mehr auf die zytostatische (Chemo-)Therapie begrenzt. Immer häufiger kommen bei „oligometastatischen“ Erkrankungsverläufen, d. h. in Fällen, in denen die Metastasierung auf wenige Metastasen und einzelne Lokalisationen begrenzt ist und keine disseminierte Streuung vorliegt, lokale Therapieverfahren wie eine transarterielle Chemo- oder Radioembolisation (TACE und SIRT), lokal abladierende Verfahren wie die Radiofrequenz- oder Kryoablation (RFA), die intensitätsmodulierte stereotaktische Bestrahlung (Radiochirurgie) oder lokale chirurgische Eingriffe zusätzlich zum Einsatz und tragen in Ergänzung zur Systemtherapie zur Verbesserung des Überlebens der Patienten bei.

(Radio-)Immuntherapien und zielgerichtete Therapieverfahren, zu denen auch die antihormonelle Behandlung hormonsensibler Tumoren gehört, ergänzen unser heutiges Therapieportfolio in der Systemtherapie maligner Erkrankungen, ermöglichen sequentielle Therapieabfolgen, Langzeit- oder Dauertherapien und führen somit zunehmend zu einer Chronifizierung von früher rasch tödlich verlaufenden Krebserkrankungen.

Die Entscheidung über die jeweilige Behandlungsstrategie wird heutzutage in der Regel von einem Expertengremium verschiedener Disziplinen in interdisziplinären Tumorkonferenzen getroffen. Dort wird in der gemeinsamen Diskussion mit Vertretern aller an Diagnostik und Behandlung beteiligter Fachgebiete die bestmögliche individuelle Therapie für den jeweiligen Patienten erarbeitet und im Verlauf immer wieder neu kritisch beleuchtet und an die aktuelle Erkrankungs- und Therapiesituation angepasst.

6.3 Akute Nebenwirkungen

Klassische Zytostatika wirken relativ ungezielt und involvieren somit auch fast alle sich schnell teilenden Zellen im Organismus. Daher betreffen die durch sie hervorgerufenen akuten Nebenwirkungen (Akuttoxizitäten) vorwiegend die rasch proliferierenden Zellen der Haut und Schleimhäute, des blutbildenden Knochenmarks oder der Haarbälge. Es resultieren daher Entzündungen der Schleimhaut

des Mundes (Mukositiden), des Darms mit nachfolgenden Diarrhöen, Exantheme und Haarausfall sowie Blutbildveränderungen, die alle Zellreihen betreffen (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie). Weitere Akuttoxizitäten sind das Auftreten eines sogenannten Hand-Fuß-Syndroms, Thrombophlebitiden bei intravenöser Verabreichung, Polyneuropathien, Übelkeit und Erbrechen, „chemische“ Lungenentzündungen (Pneumonitiden), Herzrhythmusstörungen oder Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, bis hin zum akuten Myokardinfarkt. Eine Reihe dieser Nebenwirkungen ist heutzutage durch den prophylaktischen Einsatz von Antiemetika, Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen oder durch andere Supportivtherapien gut beherrschbar, und im Regelfall bilden sich diese akuten Nebenwirkungen nach Beendigung der Therapie rasch zurück. Bis zur Hälfte aller Patienten berichteten während der aktiven Therapiephase mit Zytostatika, und mehr als 70 % aller Behandelten bis zu 6 Monate danach, von kognitiven Funktionsstörungen, landläufig als „Chemobrain“ bezeichnet (Ahles et al., 2012). Darunter werden eine Reihe von zentralnervösen Beeinträchtigungen, wie Gedächtnisstörungen, die Unfähigkeit mehrere Dinge gleichzeitig zu tun, eine Verlangsamung der Reaktionsfähigkeit und Koordinations-, Merkfähigkeits-, Lern- oder Konzentrationsstörungen, subsumiert. Dieser Nebenwirkungskomplex kann auch als Folge einer antihormonellen Behandlung auftreten, evtl. dadurch bedingt, dass Östrogene verschiedene Gedächtnisleistungen unterstützen (Schilder et al., 2010). Die Grenzen zur Langzeittherapiefolge sind in diesem Fall verwischt, da eine nicht zu vernachlässigende Zahl von Patienten (ca. 15 bis 25 %), in einer Arbeit bis zu 61 % (Wefel et al., 2004), von diesen Einschränkungen auch noch bis zu 20 Jahre nach Beendigung der systemischen Therapie berichtet (Ahles et al., 2012).

Zielgerichtete Substanzen, die bestimmte Signaltransduktionswege im Inneren von Tumorzellen blockieren oder die gegen Oberflächenrezeptoren auf malignen Zellen bzw. Faktoren der extrazellulären Matrix gerichtet sind, führen im Allgemeinen zu weniger symptomatischen und hämatologischen Nebenwirkungen als die klassischen Zytostatika, und können daher auch über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Dennoch verursachen sie, trotz des „zielgerichteten“ Ansatzes, Nebenwirkungen, die alle Organsysteme betreffen und die denen der Chemotherapeutika gleichen (vgl. Tab. 6.1). Oft handelt es sich nicht nur um akute Toxizitäten, da „zielgerichtete“ Medikamente aufgrund ihres Wirkmechanismus, der eine chronische Beeinflussung des Signalwegs beinhaltet, über längere Zeiträume verabreicht werden; hier werden die besonderen Langzeiteffekte relevant. Der sogenannten Fatigue-Symptomatik, die sich in von Patienten oft als „bleierne Müdigkeit“ bis hin zur Depression beschriebenen Symptomen äußern kann, scheint im Zeitalter der neuen Substanzen eine besondere Bedeutung zuzukommen, da sie z. B. während einer Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) bei bis zu 40 % aller Behandelten auftritt und für die Patienten eine hoch relevante Rolle in der Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität spielt.

Tabelle 6.1: Akute Nebenwirkungen klassischer Zytostatika und zielgerichteter Substanzen (Auswahl)

Nebenwirkung	Ursächliche Agentien/Substanzklassen
kardiopulmonal	
Rhythmusstörungen	Anthrazykline, Taxane
EKG-Veränderungen	5-FU, TKI
Myokardinfarkt	5-FU, TKI
Pneumonitis	mTOR-Inhibitoren, Dacarbacin, Mitomycin, Bleomycin, Gemcitabin, Procarbazin
neurologisch	
neurokognitive Einschränkungen	Bevacizumab, Letrozol, Tamoxifen, Anastrozol
Leukenzephalopathie	Rituximab, Methotrexat, Bevacizumab, Ruxolitinib
Polyneuropathie	Platinderivate, Vincaalkaloide, Bortezomib, Cizotinib
Haut/Schleimhäute	
Mukositis	mTor-Inhibitoren, MTX
Hand-Fuß-Syndrom	Capecitabin, liposomales Doxorubicin, TKI
Exanthem	Cytarabin, Gemcitabin, anti-EGFR-Therapien, allogene Stammzelltransplantation, Bicalutamid, Ipilimumab
Nagelveränderungen	anti-EGFR-Therapien
Haarausfall	Taxane, Alkylantien, Anthrazykline
Pigmentierungsstörungen	Treosulfan, Hydroxyurea, Sunitinib, Pazopanib
Diarrhoe	Lapatinib, CPT-11, Capecitabin
Stoffwechsel	
Hyperglykämie	mTOR-Inhibitoren
Hypothyreose	Ipilimumab, TKI
Hypertriglyceridämie/Hypercholesterinämie	Bexaroten, TKI
vaskulär	
arterielle Hypertonie	Bevacizumab, Vinblastin, TKI, Aflibercept
thromboembolische Ereignisse	Bevacizumab, ImiDs, Tamoxifen
Blutungen	Bevacizumab, Dasatinib
Thrombophlebitis	Vinorelbin, Estramustin, Megestat

Tabelle 6.1: Fortsetzung

Nebenwirkung	Ursächliche Agentien/Substanzklassen
Blutbildveränderungen	
Thrombopenien	Bortezomib, Gemcitabin, Bevacizumab, Carboplatin, Tamoxifen
Neutropenie, Lymphopenie	Pertuzumab, Temozolomid
Panzytopenien	HD-CTx, Taxane, Eribulin, Etoposid, Nitrosoharnstoffe, 6-MP, Ibritumumab
sonstige	
Fatigue	TKI, Temozolomid, Topotecan, Brentuximab, m-TOR-Inhibitoren, Carfilzomib
Immunsuppression	Cladribin, Fludarabin, Bortezomib, Alkylantien, Alemtuzumab, Ofatumumab
Amenorrhoe/Azoospermie	Chlorambucil, Busulfan, Melphalan
Konjunktivitis	Pemetrexed, Cytarabin, Panitumumab

Einige der durch neuere Substanzen verursachten Nebenwirkungen sind aber tatsächlich „neu“ im Vergleich zur klassischen zytostatischen Therapie: Veränderungen im Blutzucker- oder Fettstoffwechsel (Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie) oder die Induktion einer Schilddrüsenunterfunktion sind hier zu nennen. Die Ursache hierfür ist die Interaktion der Zielstrukturen der Tumorbehandlung mit denen von „normalen“ Stoffwechselregelkreisen. Eine „neue“ Nebenwirkung ist auch durch die Substanzklasse der gegen den EGFR-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor = epidermaler Wachstumsfaktor) gerichteten Substanzen – Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab oder Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) wie Erlotinib oder Gefitinib – bedingt. Sie besteht in einer Hauttoxizität, die von einem akneartigen Ausschlag im Gesicht bis hin zu einem Ganzkörper-Exanthem reicht, zu Nagelbettentzündungen oder dem Aufbrechen von Haut oder Nägeln führt. Ein weiteres Wirkprinzip sind blutgefäßbildungshemmende, „antiangiogene“ Medikamente, wie die gegen Wachstumsfaktoren gerichteten Proteine Bevacizumab und Aflibercept, oder gegen den Gefäßendothel-Wachstumsfaktor-Rezeptor gerichtete Medikamente wie Ramucirumab oder verschiedene „Multitarget“-Kinaseinhibitoren: Diese verursachen durch die Veränderungen am Gefäßsystem häufig behandlungsbedürftigen Bluthochdruck, eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin, ein erhöhtes Perforationsrisiko, vermehrtes Auftreten von arteriellen thrombembolischen Ereignissen (wie Lungenembolien oder Hirninfarkten, besonders bei „Risikopatienten“) sowie ein erhöhtes Blutungsrisiko und eine schlechtere Wundheilung.

Da oftmals klassische Zytostatika und zielgerichtete Substanzen in der Therapie kombiniert werden, kann sich die Toxizität der einzelnen Substanzklassen durch die gemeinsame Gabe erheblich erhöhen. Dies gilt natürlich auch für die Kombination mit einer parallelen Radiotherapie, die ihrerseits ebenfalls Übelkeit und Erbrechen, Schleimhautentzündungen, Hautveränderungen oder Blutbildbeeinträchtigungen akut verursacht.

6.4 Langzeitfolgen und Spätkomplikationen der multimodalen Therapie

Alle an einer multimodalen Tumortherapie beteiligten Modalitäten können ursächlich für Spätkomplikationen und Langzeiteffekte sein; diese können sich – wie in der akuten Therapiesituation – in ihrem Potenzial für Langzeitfolgen verstärken.

Operative Eingriffe sind heute oft weniger ausgedehnt als früher; wenn möglich, werden limitierte, nervenschonende operative Verfahren eingesetzt, um einen Erhalt des Organs beziehungsweise der Organfunktion zu ermöglichen. Dennoch können, bedingt durch die funktionellen oder anatomischen Veränderungen, noch Jahre nach dem Eingriff Komplikationen und funktionelle Einschränkungen auftreten. In psychischer Hinsicht sind die Veränderungen des äußeren Erscheinungsbilds mit der empfundenen Stigmatisierung ebenso beeinträchtigend wie der entstandene Eindruck der fehlenden körperlichen Unversehrtheit.

Spätfolgen einer Strahlentherapie, die auch noch nach 20 bis 30 Jahren in Erscheinung treten können, sind im Wesentlichen durch Nekrose, Atrophie, Fibrose des bestrahlten Gewebes sowie der Schädigung von Nerven, Blut- und Lymphgefäßen bedingt. Daraus resultieren häufig entsprechende Funktionseinschränkungen der betroffenen Organe. In der Regel sind lokale Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf das bestrahlte Areal begrenzt.

Für Patienten, die aufgrund eines niedriggradigen Glioms oder eines primären ZNS-Lymphoms, sowie für Kinder, die im Rahmen einer ALL-Therapie bestrahlt wurden, werden z. B. Strahlentherapie-induzierte Spätfolgen relevant, die Monate bis Jahre nach der Bestrahlung auftreten. Sie sind im Gegensatz zu akuten und subakuten Strahlenfolgen irreversibel und deshalb von besonderer Bedeutung. Das Symptomspektrum reicht von diskreten kognitiven Defiziten über fokalneurologische Symptome bis hin zu demenziellen Krankheitsbildern (Welzel et al., 2013). Die generalisierte Hirnnekrose gilt als Maximalform der bestrahlungsbedingten Komplikationen (Engenhart-Cabillic et al., 2006; Wenz, 2012).

Eine seltene Langzeitnebenwirkung ist ein reversibles, durch migräneartige Kopfschmerzen charakterisiertes Syndrom, begleitet von fokalen neurologi-

schen Ausfällen und/oder Krampfanfällen – SMART (Strokelike Migraine Attacks after Radiation Therapy; Kerklaan et al., 2011). Ähnlich wie beim strahleninduzierten Koronararteriensyndrom wird nach kraniieller Bestrahlung ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle oder ischämische Ereignisse beschrieben (Desai et al., 2006). Die Symptomatik der strahlentherapieassoziierten Herzkrankungen (Radiation Induced Heart Diseases, RHID) reicht von klinisch inapparenten histopathologischen Veränderungen bis hin zur manifesten Erkrankung bei ca. 10 % der Betroffenen (Chello et al., 1996). Am häufigsten treten klinisch asymptomatische Perikardergüsse auf, es ist aber auch eine Entwicklung bis hin zur restriktiven Perikarditis möglich. Schäden am Myokard, Klappenapparat oder Reizleitungssystem bleiben oft subklinisch und werden häufig erst nach Jahren oder Jahrzehnten manifest. Dies gilt auch für das seltene, aber oftmals letale strahleninduzierte Koronarsyndrom (Lee et al., 2005).

Die Bestrebungen der Radioonkologie gehen daher seit Jahren hin zu gewebe-schonenden Bestrahlungsprotokollen, mit kleineren Strahlenfeldern und neuen, präziseren Bestrahlungstechniken, wie zum Beispiel der sogenannten „intensitätsmodulierten“ Radiotherapie (IMRT), die durch dreidimensionale Bestrahlungsplanung ermöglicht wird. Computergestützte Berechnungen von Strahlenfeldern ermöglichen, dass sich diese nur im Zentrum der Bestrahlung überlagern und besonders strahlensensible Gewebe maximal geschont werden.

Chemotherapeutische Langzeitorganschäden können jedes Organsystem betreffen und zu einer erheblichen dauerhaften Beeinträchtigung der Organfunktion, mit relevanter Einschränkung der Lebensqualität, führen. Fast „traditionell“ steht hier die Entwicklung einer Kardiomyopathie mit den Symptomen einer voranschreitenden Herzinsuffizienz als Folge einer Therapie mit Anthrazyklinen da, aber auch Infertilität und vorzeitige Menopause, Nierenschädigung, Osteoporose, Schwerhörigkeit (Ototoxizität), chronische Blasenentzündung, Lungenfibrose, Polyneuropathie mit funktioneller Einschränkung der Sensibilität und der motorischen Funktion des peripheren Nervensystems, neurologische Langzeitfolgen oder neurokognitive Störungen können auftreten (vgl. Tab. 6.2). Das im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung wesentlich häufigere und frühzeitigere Auftreten eines metabolischen Syndroms mit Adipositas, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und arterieller Hypertonie und dem wiederum daraus resultierenden erhöhten Risiko für Myokardinfarkte konnte ebenfalls für eine Reihe zytostatischer Kombinationstherapien gezeigt werden. Eine sehr relevante Spätkomplikation einer Chemo- oder auch Strahlentherapie ist die Erhöhung des Risikos für eine zweite maligne Erkrankung. Je nach verwendeter Substanz und Therapiemodalität können hämatologische Neoplasien (Leukämien) oder Tumorerkrankungen nach einem Zeitraum von drei bis zehn und mehr Jahren auftreten (vgl. Kap. 7).

Tabelle 6.2: Spätkomplikationen klassischer Zytostatika und zielgerichteter Substanzen (Auswahl)

Spätkomplikation	Ursächliche Agentien/Substanzklassen
Zweitmalignome	Procarbazin, Lenalidomid, Tamoxifen, Nitrosoharnstoffe
Sekundärleukämien	Etoposid, Alkylantien, Carmustin
Lungenfibrose	Lomustin, Bleomycin, Chlorambucil, Carmustin
Kardiomyopathie	Anthrazykline, Trastuzumab
Polyneuropathie	Platinderivate, Taxane, Bortezomib
Osteonekrose	Denosumab, Bisphosphonate
Osteopenie/Osteoporose	endokrine Therapien

Über Langzeitfolgen zielgerichteter Substanzen liegen bislang nur sehr wenige Daten vor, da sie erst seit etwa zehn Jahren in der häufigen klinischen Verwendung sind. Durch die langfristige, „chronische“ Verabreichung der Medikamente ist die Grenze zwischen akut-begleitender und Langzeittoxizität auch fließend. Studien belegen, dass die langfristige Einnahme aber nicht zu einer Erhöhung der Rate an Nebenwirkungen führt. Initial bestehende Nebenwirkungen scheinen im Verlauf abzunehmen; dies zeigen Untersuchungen in der Langzeittherapie des Erstgenerations-TKI Imatinib in der Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (Druker et al., 2006). Allerdings kann es sich hier um einen Selektionseffekt handeln, da die Abbruchrate bei Patienten mit schlechter Verträglichkeit höher ist. Für die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid konnte gezeigt werden, dass sie beim Einsatz in der Erhaltungstherapie beim multiplen Myelom das Risiko für Zweitmalignome und sekundäre hämatologische Erkrankungen erhöht (European Medicines Agency [EMA], 2014).

6.5 Zusammenfassung

Zahlreiche Faktoren, aber am relevantesten multimodale Therapiekonzepte, wie sie im (neo-)adjuvanten, aber inzwischen auch im metastasierten Setting zum Einsatz kommen, und die Verbesserung der Systemtherapie durch Medikamente mit innovativen Wirkprinzipien haben die Überlebensprognosen von Krebspatienten in den letzten Jahren deutlich verbessern können. Bei vielen Patienten kann heute auch bei einem bereits fortgeschrittenen Erkrankungsstadium die Perspektive auf ein Langzeitüberleben gegeben sein. Dabei hat sich das am meisten relevante und häufigste Nebenwirkungsspektrum durch den zunehmenden Einsatz neuer zielgerichteter Substanzen von den „klassischen“ Nebenwirkungen, wie

Übelkeit, Schmerzen und Haarausfall, hin zu Stoffwechselveränderungen, aber besonders hin zum Symptomenkomplex Fatigue verschoben. Die Kenntnis dieses „neuen“ Nebenwirkungsspektrums und die Weiterentwicklung supportiver Therapiemaßnahmen und Interventionsangebote in der Akut- und Langzeitbehandlung werden in der Betreuung onkologischer Patienten zunehmend an Bedeutung gewinnen. Ein wichtiges Feld für Verbesserungen ist die Anwendung von weniger radikalen bzw. schonenderen Techniken in den operativen Disziplinen und der Radioonkologie. Dieser Trend zeigt sich auch in der in Studien untersuchten Deeskalation von hochtoxischen Systemtherapieprotokollen, wie in den frühen Stadien beim Morbus Hodgkin oder den Keimzelltumoren, bei denen ein Langzeitüberleben sehr wahrscheinlich ist: generell werden selbst (geringe) Einschränkungen der „optimal möglichen“ Prognoseverbesserung in Kauf genommen, wenn sich dabei, besonders in der kurativ intendierten Therapie, bei einer großen Anzahl von Patienten relevante Nebenwirkungen verhindern lassen.

Die Detektion prädiktiver Marker für Therapieansprechen ist Gegenstand der umfangreichen klinisch-molekularbiologischen Forschung – aber auch die Identifikation von Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, eine Spättoxizität zu entwickeln, nimmt in der Bedeutung zu. Diese Identifikation kann durch klinische und ebenfalls molekularbiologische Faktoren erfolgen.

Unverändert ist es ein onkologisches Kardinalprinzip, zwischen dem potenziellen Nutzen der Therapie (Symptomkontrolle, Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben) und den möglichen therapieinduzierten Einbußen in der Lebensqualität der Patienten (Nebenwirkungen, stationäre Aufenthalte, Fahrten zu ambulanten Therapien oder notwendigen Kontrollen) abzuwägen – je nach Therapieziel.

Ein zunehmender Fokus wird sich in der Zukunft auch auf die Patientengruppe der Langzeitüberlebenden („Cancer Survivor“) richten, deren Zahl in den nächsten Jahren erheblich zunehmen wird. Diese Patientengruppe weist einen erheblichen medizinischen und psychosozialen Unterstützungsbedarf in multidimensionaler Hinsicht auf: medizinisch, psychologisch und sozialmedizinisch.

Literatur

- Ahles, T.A., Root, J.C. & Ryan, E.L. (2012). Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of science. *Journal of Clinical Oncology*, 21 (11), 1141–1148.
- Chello, M., Mastroberroto, P., Romano, R., Zofrea, S., Bevacqua, I. & Marchese, A.R. (1996). Changes in the proportion of types I and III collagen in the left ventricular wall of patients with post-irradiative pericarditis. *Cardiovascular Surgery*, 4, 222–226. [http://doi.org/10.1016/0967-2109\(96\)82320-9](http://doi.org/10.1016/0967-2109(96)82320-9)