

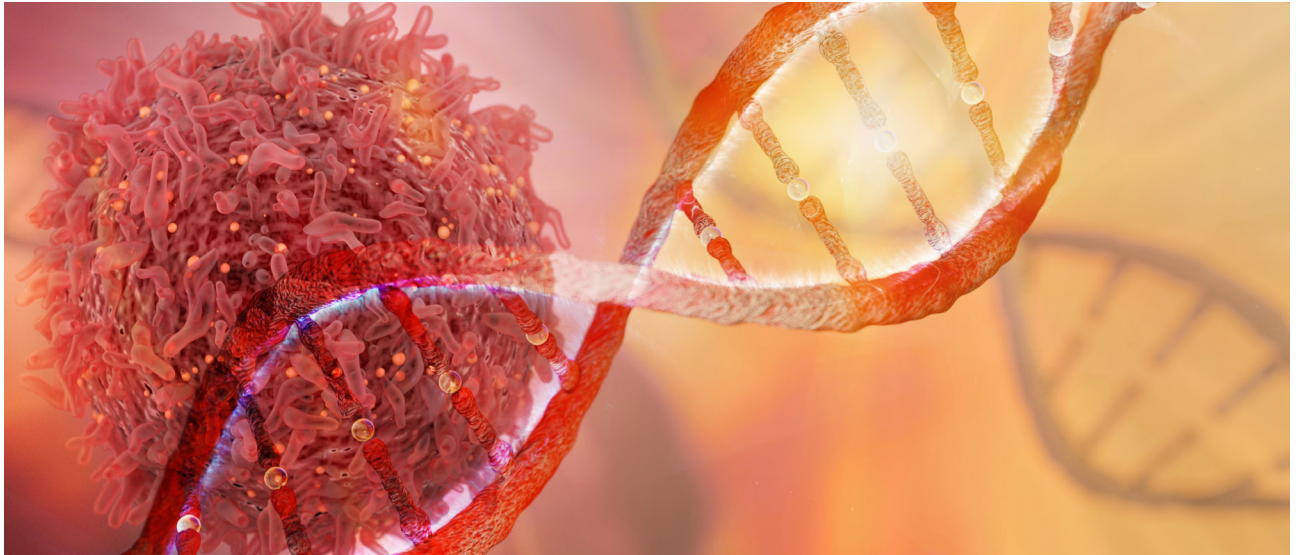
# Grundlagen zum Thema Krebs

Prävention, Entstehung und Behandlung

# Inhalt

<b>1. Grundwissen Krebs</b>	<b>4</b>
Krebsentstehung	4
Was ist Krebs?	5
Wie entsteht Krebs?	5
Kennzeichen von Krebszellen	6
Genetische Instabilität: Warum verändern sich Krebszellen so schnell?	7
Woraus ein Tumor besteht	7
Metastasen bei Krebs	8
Was sind Metastasen?	8
Wie entstehen Metastasen?	8
Immunsystem und Krebs	9
Wie entgehen Krebszellen dem Immunsystem?	9
Chronische Entzündungen: Mögliche Rolle des Immunsystems bei der Krebsentstehung?	9
<b>2. Krebsprävention</b>	<b>11</b>
Krebs vorbeugen	11
Ernährung und Körpergewicht	12
Welche Ernährung? Richtig auswählen!	12
Mögliche Schadstoffe auf dem Teller	12
Körpergewicht: Was ist empfohlen?	13
Alkohol: unterschätzte Gefahr	13
Sport und Bewegung	13
Was genau bewirkt körperliche Aktivität?	14
Empfehlungen zur körperlichen Aktivität	14
Rauchen und Passivrauchen	14
Karzinogene im Tabak	14
Tabakprodukte: Wasserpfeife, E-Shisha und E-Zigarette	15
Wie gefährlich ist Passivrauchen	15
Humane Papillomviren als Krebsrisiko	15
Was fördert die Krebsentstehung?	16
HPV-Impfung 15	16
Ultraviolette Strahlung als Krebsrisiko	16
Folgen von UV-Strahlung	16
Schutz vor UV-Strahlung	16

<b>3. Diagnose und Behandlung von Krebs</b>	<b>19</b>
Bildgebende Verfahren in der Krebsmedizin	19
Ultraschall   Sonographie	19
Röntgenbasierte Untersuchungen	19
Magnetresonanztomographie (MRT)	20
Bildgebung mit radioaktiven Substanzen	20
Biopsie	21
Mikroskopische Diagnostik	21
Molekularbiologische Diagnostik	22
Molekularbiologische Marker in der Krebsmedizin	22
Was ist die sogenannte „Liquid Biopsy“?	23
TNM-Klassifikation, Grading und Staging	23
Operationen zur Behandlung von Krebs	24
Strahlentherapie und Nuklearmedizin	24
Chemotherapie: Mit Zytostatika gegen Krebs	25
Neue Krebstherapien	25
Zielgerichtete Krebstherapie	25
Immuntherapie	26
Virotherapie	26
<b>4. Krebsforschung</b>	<b>27</b>
Forschung zu Risikofaktoren	27
Grundlagenforschung	27
Epidemiologische Studien	27
Medikamentenentwicklung	28
Grundlagenforschung	28
Präklinische Forschung	28
Klinische Studien	29
<b>Glossar</b>	<b>30</b>
<b>Impressum</b>	<b>31</b>



# 1. Grundwissen Krebs

## Hintergrundinformationen

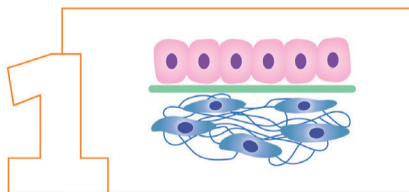
Rund 500.000 Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland an Krebs – mit steigender Tendenz. Dies stellt Krebsmedizin und Forschung vor große Herausforderungen. Denn Krebs ist ein Sammelbegriff für mehr als 200 verschiedene Erkrankungen und selbst bei einer Tumorart verläuft die Krankheit oft von Patient zu Patient unterschiedlich. Die Fortschritte in der medizinischen Forschung haben jedoch dazu

geführt, dass heutzutage immer mehr Krebspatienten geheilt werden oder zumindest eine längere Zeit mit der Erkrankung überleben können.

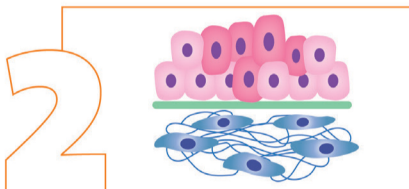
### Krebsentstehung

Für Begriffe wie „Krebs“ oder „bösartig“ gibt es keine offiziell festgelegten Definitionen. Als Krebs werden üblicherweise bösartige (maligne) Erkrankungen

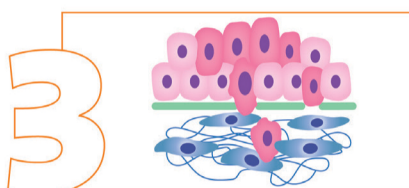
### Wie entwickelt sich Krebs?



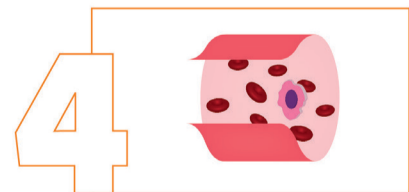
1 Zwei Gewebe, die durch eine sogenannte Basalmembran getrennt sind.



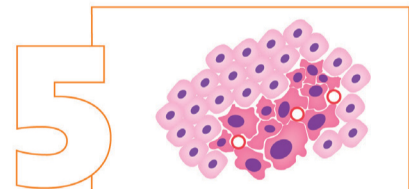
2 In einem der Gewebe vermehren sich Zellen unkontrolliert, die mehrere Fehler in ihrer Bauleitung haben.



3 Die Krebszellen durchdringen die (Basal-)Membran und wachsen zerstörend in das darunterliegende Gewebe ein.



4 Die Krebszellen streuen über Blut und/oder Lymphe in andere Organe ...



5 ... und bilden Metastasen. Einen Tumor mit Krebszellen, die in andere Gewebe einwachsen und auch in entfernte Organe streuen können, nennt man "bösartig".

### Fragen zu Krebs? Wir sind für Sie da.

☎ 0800 – 420 30 40  
täglich von 8:00 – 20:00 Uhr

✉ krebsinformationsdienst@dkfz.de

🌐 www.krebsinformationsdienst.de

© Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum

bezeichnet, bei denen sich (veränderte) Körperzellen unkontrolliert teilen. Weil Krebszellen gesunde Gewebe und Organe zerstören und so wichtige Körperfunktionen beeinträchtigen, führen viele von ihnen unbehandelt zum Tod des Patienten.

### Was ist Krebs?

Ein **Tumor** (lateinisch: Geschwulst) ist eine anormale Vergrößerung eines Gewebes. Sie entsteht, wenn sich körpereigene Zellen eigenständig, fortschreitend und überschießend teilen. Es gibt gutartige, sogenannte **benigne Tumoren**: Sie verdrängen das umliegende Gewebe, überschreiten aber die Grenze zu den Nachbargeweben nicht. Der Begriff „Krebs“ steht dagegen für bösartige Tumoren, man nennt sie auch **maligne Tumoren**. Es handelt sich dabei um Geschwulste, deren Zellen aus ihrem normalen Gewebeverband ausbrechen und zerstörend in umliegende Gewebe einwachsen. Krebszellen können sich außerdem über Blutgefäße oder Lymphbahnen ausbreiten und Absiedlungen in anderen Geweben und Organen bilden. Diese Tochtergeschwulste heißen **Metastasen**.

Mediziner teilen Tumoren nach den Geweben ein, denen sie ursprünglich entstammen.

- **Karzinome** stammen von Zellen ab, die die inneren und äußeren Oberflächen im Körper bedecken. Zu diesem Gewebe, das auch Epithel genannt wird, gehört zum Beispiel das Deckgewebe der Haut und der Schleimhaut sowie des Drüsengewebes.
- **Sarkome** entstehen im Binde- oder Stützgewebe und betreffen zum Beispiel Fettgewebe, Muskeln, Sehnen oder Knochen.
- **Blastome** nennt man embryonale Tumoren, die während der Gewebe- oder Organentwicklung entstehen.

Karzinome, Sarkome und Blastome bezeichnet man als „solide“ Tumoren, weil sie zumindest anfangs einen festen Gewebeverband und eine deutliche Begrenzung haben.

Bösartige Erkrankungen des blutbildenden oder des lymphatischen Systems (Leukämien und Lymphome) breiten sich meist von Anfang an im Körper aus. Sie werden daher auch als „systemische Krebserkrankungen“ (systemisch = den gesamten Körper betreffend) bezeichnet.

### Wie entsteht Krebs?

Nach derzeitigem Wissensstand ist Krebs vor allem eine Krankheit der Gene. Das bedeutet, dass das Erbmateriale einer gesunden Zelle so verändert wird, dass sie sich unkontrolliert teilen kann. Dabei sind zwei Arten von Genveränderungen besonders wichtig: die Tumorsuppressorgene und die Proto-Onkogene. Die Genprodukte der **Tumorsuppressorgene** müssen ausgeschaltet werden, damit Krebs entstehen kann, weil sie die Krebsentstehung hemmen. Ein bekannter Tumorsuppressor ist das p53-Protein. Werden dagegen **Proto-Onkogene** zu **Onkogenen** verändert, fördern ihre Genprodukte das Wachstum der (Krebs-) Zellen. Solche wachstumsfördernden Proteine sind beispielsweise Ras oder Myc. Weil sich so gut wie immer mehrere krebsfördernde Genveränderungen anhäufen müssen, bevor eine gesunde Zelle zur „echten“ Krebszelle wird, treten viele Krebserkrankungen häufig im fortgeschrittenen Lebensalter auf.

Die Genveränderungen, die eine gesunde Zelle zur Krebszelle machen, können Veränderungen der Basenabfolge des Erbmateriale sein (genetische Veränderungen), es können aber auch Veränderungen „auf“ dem Erbmateriale sein (epigenetische Veränderungen).

- **Genetische Veränderungen**: Verändert sich die genetische Information der DNA durch äußere oder innere Einflüsse, dann spricht man von einer **Mutation**. Solche Mutationen können zum Beispiel dazu führen, dass Proteine zu aktiv werden oder so verändert sind, dass sie ihre Funktion nicht mehr ausüben. Neben der Veränderung einzelner DNA-Bausteine können auch größere Abschnitte der Erbinformation betroffen sein: Wenn zum Beispiel Abschnitte eines verloren gehen oder fälschlicherweise mehrfach vorliegen.
- **Epigenetische Veränderungen**: Auch die übergeordnete Regulierung der Gene hat einen Einfluss auf die Genaktivität. Auf allen Ebenen der Struktur, Verpackung und Übersetzung des genetischen Materials kann es zu Störungen kommen – und alle diese Störungen können zur Entstehung von Krebs beitragen.

Während epigenetische Veränderungen nur die Aktivität von Genen und damit die Menge des Genproduktes beeinflussen, können durch genetische Veränderungen auch veränderte Genprodukte entstehen. Epigenetische Veränderungen können

prinzipiell wieder rückgängig gemacht werden, genetische Veränderungen nicht.

Alle Einflüsse, die Genveränderungen hervorrufen können, erhöhen das **Krebsrisiko**. Dazu gehören sowohl zelleigene bzw. körpereigene Einflüsse als auch Einflüsse von außen. Manche dieser Einflüsse schädigen das Erbgut direkt, beispielsweise die im Zigarettenrauch enthaltenen Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAKs). Andere, indirekte Einflüsse verändern die Bedingungen in einem Gewebe so, dass die Zellen im betreffenden Gewebe vermehrt Schäden anhäufen. Zu solchen indirekten Einflüssen gehören beispielsweise durch manche Viren und Bakterien ausgelöste Entzündungen. Bei manchen Einflüssen ist noch nicht abschließend geklärt, wie sie Genveränderungen hervorrufen. Beispiele hierfür sind Übergewicht sowie die schädigende Wirkung von Asbest.

### Kennzeichen von Krebszellen

Krebszellen entstehen aus gesunden Zellen. Es gibt einige wesentliche Unterschiede zwischen normalen, gesunden Zellen und Krebszellen. Die beiden Wissenschaftler Douglas Hanahan und Robert A. Weinberg haben die wichtigsten bekannten Eigenschaften von Krebszellen, die sogenannten „Hallmarks of Cancer“, zusammengefasst:

- **Unabhängigkeit von Wachstumssignalen:** Um sich teilen zu können, benötigen gesunde Zellen von außen einwirkende Signale durch Wachstumsfaktoren. Krebszellen benötigen diese Signale nicht mehr. Sie aktivieren häufig wachstumsfördernde Signalwege innerhalb der Zelle, sodass sie zur Teilung nicht mehr auf Signale von außen angewiesen sind.
- **Unbegrenzttes Wachstumspotenzial:** Bei gesunden Körperzellen ist die Anzahl der Zellteilungen begrenzt, denn bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Enden der Chromosomen, die sogenannten Telomere. Sind die Telomere stark verkürzt, entsteht ein Schadenssignal in der Zelle, das die Zellteilung anhält. Tumorzellen aktivieren Mechanismen, die die Telomere wieder verlängern. So umgehen sie diese natürliche „Teilungsbremse“.
- **Unempfindlichkeit gegenüber Signalen, die Wachstum und Vermehrung hemmen:** Gesunde Zellen reagieren auf wach-

tumshemmende Signale. Dadurch wird das Gleichgewicht zwischen neugebildeten und abgestorbenen Zellen im Gewebe erhalten. Diese Eigenschaft ist bei Krebszellen nicht mehr vorhanden.

- **Kein „programmierter Zelltod“:** Normale Zellen sind fähig, „Selbstmord“ (Apoptose) zu begehen, wenn sie Schäden aufweisen. Dieser Vorgang wird über komplizierte Regelwege gesteuert und kontrolliert. Die meisten Krebszellen reagieren jedoch nicht mehr auf Signale, die den programmierten Zelltod einleiten sollen.
- **Umgehung der Immunabwehr:** Krebszellen sind gegenüber ihrem Ursprungsgewebe verändert. Veränderte Zellen werden normalerweise vom Immunsystem als fremd erkannt und entfernt. Demnach muss jede Krebserkrankung einen Weg gefunden haben, vom Immunsystem nicht als fremd erkannt und/oder nicht angegriffen zu werden.
- Dies wird noch als Hallmark diskutiert: **Krebszellen stellen ihren Stoffwechsel um:** Es ist nicht abschließend geklärt, ob eine Stoffwechsellumstellung an sich wirklich dafür notwendig ist, um eine Zelle zur Krebszelle zu machen. Möglicherweise ist sie ein „Nebenprodukt“ von tumortypischen Veränderungen in bestimmten Signalwegen.

Die folgenden beiden Hallmarks gelten für solide Tumoren, nicht jedoch für systemische Krebserkrankungen.

- **Bildung neuer Blutgefäße zur Versorgung des Tumors:** Wachsende solide Tumoren benötigen wie andere Gewebe eine Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen über Blutgefäße. Normalerweise ist die Menge und Verteilung der Blutgefäße bei Erwachsenen weitgehend konstant. Tumorzellen können aber die Bildung neuer Blutgefäße anregen.
- **Invasion und Metastasenbildung:** Zellen haben in der Regel einen festen Standort im Körper – sie bleiben in ihrem Gewebeverband (zu den wenigen Ausnahmen gehören beispielsweise Blutzellen). Tumorzellen können dagegen zerstörend in umliegendes Gewebe einwachsen (Invasion). Manche Krebszellen

lösen sich sogar aus ihrem Gewebe, bewegen sich im Körper fort und bilden in anderen Geweben Tochtergeschwulste: Sie metastasieren.

Nicht alle Krebszellen müssen sämtliche Eigenschaften besitzen. Es ist nach derzeitigem Verständnis wahrscheinlich, dass bei vielen Krebserkrankungen nur ein kleiner Anteil aller Krebszellen sämtliche Eigenschaften aufweisen.

### Genetische Instabilität: Warum verändern sich Krebszellen so schnell?

Damit aus einer normalen Zelle eine Tumorzelle wird, müssen einige Veränderungen in und an der Erbinformation stattfinden. Auch im späteren Verlauf einer Krebserkrankung verändern sich Tumorzellen häufig besonders schnell. Was treibt die Entwicklung an?

In gesunden Zellen werden die meisten Schäden an der Erbinformation umgehend repariert. In vielen Krebszellen aber funktionieren die dafür verantwortlichen Reparaturmechanismen nur unzuverlässig. Viele Krebszellen weisen daher eine besonders hohe Mutationsrate auf. Auch größere Veränderungen an den Chromosomen, wie Verdoppelung oder Verlust von Abschnitten oder sogar ganzen Chromosomen findet man häufig. Fachleute bezeichnen diese Eigenschaft als „**genetische Instabilität**“.

Eine mögliche Störung der Reparaturfähigkeit erkennt man zum Beispiel an der sogenannten „**Mikrosatelliten-Instabilität**“. Als Mikrosatelliten bezeichnet man kurze, sich wiederholende Stücke der Erbsubstanz DNA, die über das ganze Genom verteilt sind. Sie sind bei der Vervielfältigung der DNA besonders fehleranfällig. Werden diese Fehler nicht korrigiert, sammeln sie sich nach und nach an. Eine Mikrosatelliten-Instabilität deutet also darauf hin, dass körpereigene Reparaturmechanismen gestört sind. Diese Beobachtung wird heute gezielt in der Diagnostik eingesetzt, zum Beispiel, wenn es darum geht, ein vererbbares Krebsrisiko zu bestimmen.

### Woraus ein Tumor besteht

Früher nahm man an, dass alle Zellen innerhalb eines Tumors die gleichen Eigenschaften aufweisen und jede Tumorzelle dazu in der Lage ist, einen ganzen Tumor zu bilden. Inzwischen gehen Experten davon aus, dass es auch in den meisten Tumoren eine mit gesunden Geweben vergleichbare Zellhierarchie („Rangfolge“) gibt. Das bedeutet, dass es auch im Tumor weniger spezialisierte Vorläuferzellen gibt,

deren Nachkommen sich dann stärker spezialisieren. Nach derzeitigem Wissensstand ist nur ein kleiner Teil der Zellen innerhalb eines Tumors in der Lage, einen vollständigen Tumor wiederherzustellen. Diese Zellen bezeichnet man deshalb als **Tumor-Stammzellen, Krebs-Stammzellen oder Tumor-initiiierende Zellen (tumor initiating cells, TICs)**.

Es gibt Hinweise darauf, dass Krebs-Stammzellen in vielen Fällen aus normalen Stammzellen entstehen, die entsprechende genetische und epigenetische Mutationen erwerben. In diesem Fall besitzen die entarteten Zellen bereits von vornherein bestimmte Eigenschaften, wie die Fähigkeit, sich unbegrenzt zu teilen. Es ist aber auch möglich, dass in manchen Fällen bereits ausgereifte (differenzierte) Zellen Veränderungen erwerben, die ihnen wieder „stammzellartige“ Eigenschaften verleihen. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Zellen auch zwischen einem stammzellartigen und einem differenzierten Erscheinungsbild wechseln können. Krebs-Stammzellen sind wegen ihren besonderen Eigenschaften mit vielen derzeit eingesetzten Krebsmedikamenten nur schlecht angreifbar.

Innerhalb des Tumors können einzelne Zellen noch weitere genetische oder epigenetische Veränderungen erwerben. Sie bilden dann einen Zellklon mit veränderten Eigenschaften. Auch innerhalb dieses Klons kann sich dann wieder eine Zellhierarchie herausbilden.

Tumoren im Gewebe bestehen nicht nur aus Tumorzellen: Weitere Zelltypen können einwandern und Teile des Tumors bilden. Auch die direkte Umgebung des Tumors spielt eine Rolle für Wachstum, Versorgung und Ausbreitung der Tumorzellen. Man nennt sie auch die **Tumor-Mikroumgebung**. Sie besteht aus verschiedenen Zelltypen sowie strukturgebenden und Signal-Molekülen, die von diesen Zellen abgegeben werden.

Beispiele sind:

- Zellen, die Blut- und Lymphgefäße zur Versorgung des Tumors bilden,
- Zellen, die eine Stützfunktion ausüben,
- Immunzellen, die in den Tumor einwandern.

Tumorzellen interagieren mit den anderen Zelltypen in ihrer Umgebung. Sie regen sie zum Beispiel dazu an, wachstumsfördernde oder Immunsystem-hemmende Signalmoleküle zu bilden. Im Gegenzug beeinflussen auch die umliegenden Zellen das Verhalten und die Eigenschaften der Tumorzellen. Sie können damit das Krebswachstum fördern oder hemmen.

## Metastasen bei Krebs

### Was sind Metastasen?

Zellen haben im Körper normalerweise ihren festen Platz. Krebszellen aus Tumoren überschreiten jedoch diese festgelegten Grenzen. Sie wachsen zerstörend in das umgebende Gewebe ein und breiten sich dort aus. Manche lösen sich aus ihrem Zellverband und gehen auf Wanderschaft.

Diese Tumorzellen können in die Blut- oder Lymphbahnen gelangen, werden dort weitertransportiert und können in andere Gewebe eindringen. Dort siedeln sich manche von ihnen an, vermehren sich und können Tochtergeschwülste des ursprünglichen Tumors bilden. Diese Absiedlungen nennt man Metastasen (vom griechischen Wort für Übersiedlung) oder Filiae (vom Lateinischen filia für Tochter). Aber: Nur ein sehr kleiner Teil der Tumorzellen ist dazu in der Lage, vollständige Metastasen in fremden Geweben auszubilden.

Tumoren können in unterschiedliche Gewebe streuen. Absiedlungen in der Umgebung des Ursprungstumors nennt man lokale, regionale oder regionäre Metastasen. Sie finden sich häufig in den Lymphknoten in der Nähe des Tumors. Tochtergeschwülste, die in einem entfernteren Gewebe angesiedelt sind, bezeichnet man als Fernmetastasen. Bei vielen Tumorarten gibt es „bevorzugte“ Organe und Regionen, in die sie häufiger streuen als in andere Gewebe. Wissenschaftler nehmen an, dass sowohl die Eigenschaften der jeweiligen Tumorzellen als auch die Bedingungen im Zielgewebe der Metastasierung dabei eine Rolle spielen.

Wenn Metastasen auftreten, können sie zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten einer Krebserkrankung festgestellt werden: Bei manchen Betroffenen sind bereits bei der ersten Diagnose Metastasen vorhanden. Bei anderen können sie im Verlauf der Erstbehandlung oder auch erst einige Zeit nach der Beseitigung des Ursprungstumors entstehen. Bei wenigen Tumorarten (z.B. beim hormonrezeptor-positivem Brustkrebs) können sich nach Jahren noch Metastasen entwickeln – obwohl der Ursprungstumor vollständig entfernt wurde. Das bedeutet, dass sich vermutlich bereits bei der ersten Diagnose bzw. zum Zeitpunkt der Operation gestreute Tumorzellen im Körper befanden. Einzelne Tumorzellen können in einem inaktiven Zustand im Gewebe überdauern ohne sich zu teilen. Manchmal gibt es auch „schlafende Tumoren“: winzige,

nicht sichtbare Metastasen, die nicht wachsen, weil genauso viele Zellen sterben wie neu gebildet werden bzw. sich die Krebszellen in einer Art „Ruhezustand“ befinden.

### Wie entstehen Metastasen?

Damit Krebszellen aus soliden Tumoren metastasieren können, müssen sie verschiedene Hürden überwinden, die normalerweise dafür sorgen, dass Zellen an ihrem vorgesehenen Ort bleiben. Sie müssen:

- **Den ursprünglichen Gewebeverband verlassen:** Bei Epithelzellen bedeutet dies, dass sie die starken Verbindungen zu ihren Nachbarzellen lösen müssen. Sie schalten dafür zum Beispiel Programme an, die eigentlich während der Embryonalentwicklung die Zellwanderung ermöglichen. Krebszellen aus Deckgeweben müssen zusätzlich die unter den Zellen liegende Schicht, die sogenannte Basalmembran, durchbrechen. Dafür bilden sie Enzyme, die diese Membran auflösen. Oder sie regen andere Zellen dazu an, solche membranauflösenden Enzyme zu bilden.
- **In Gefäße einwandern (Intravasation):** Blutgefäße sind normalerweise nicht besonders durchlässig. Um in sie einwandern zu können, müssen Krebszellen die Gefäßwand durchlässiger machen oder die Neubildung von weniger dichten, durchlässigen Gefäßen anregen. Krebszellen können auch Immunzellen oder Bindegewebszellen anlocken, die ihnen bei der Wanderung helfen. Lymphgefäße sind von vornherein durchlässiger als Blutgefäße – die Hürden für ein Eindringen der Tumorzellen in die Lymphbahnen sind also weniger hoch. Auch in den Krebszellen selbst gibt es Veränderungen, die ihnen das Finden von und Eindringen in Gefäße erleichtern.
- **In den Gefäßen überleben:** Zellen benötigen normalerweise Überlebenssignale aus ihrer direkten Umgebung. Fehlen diese, sterben sie ab. Wandernde Krebszellen müssen ohne diese Signale überleben können. Außerdem sind sie in den Gefäßen durch den Blutstrom oder den Transport mit der Lymphe mechanischen Scherkräften ausgesetzt. Und sie können vom Immunsystem des Körpers erkannt werden. Tumorzellen interagieren deshalb zum Beispiel mit Blutplättchen: Diese schützen sie beim Transport vor Schäden und



der Erkennung durch Immunzellen.

- **In einem anderen Gewebe aus den Gefäßen auswandern (Extravasation):** Um in fremde Gewebe zu gelangen, müssen Krebszellen erneut die Wände der Blutgefäße überwinden. Auch dazu nutzen Tumorzellen häufig Immunzellen, die die Aderwände durchlässiger machen.
- **Im neuen Gewebe überleben und sich vermehren:** Das neue Gewebe hat andere Eigenschaften als das Ursprungsgewebe. Um zu überleben, müssen Krebszellen sich anpassen. Auch müssen sie Eigenschaften, die für das Wandern wichtig waren, wieder verlieren: Nur so können sie sich erneut teilen und einen Gewebeverband bilden.
- **Die Nährstoffversorgung der Tochtergeschwulst sicherstellen:** Wächst die Metastase, dann benötigt sie – wie der Ursprungstumor – eine stabile Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Dafür regen die Tumorzellen die Bildung neuer Blutgefäße an.

Die Veränderungen, die Krebszellen durchlaufen um zu metastasieren, sind bisher nur zum Teil verstanden.

## Immunsystem und Krebs

Die bekannteste Funktion des Immunsystems ist die Abwehr von Infektionen. Weniger bekannt ist, dass das Immunsystem auch eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von gealterten und geschädigten Zellen spielt – auch von Krebszellen. Die Zellen und Eiweiße des Immunsystems laufen im ganzen Körper „Streife“ und unterscheiden fremd von selbst, gesund von krank oder geschädigt. Entdecken sie geschädigte Zellen, dann müssen sie:

- die Immunantwort starten und wieder beenden, um nicht versehentlich auch gesunde körpereigene Zellen anzugreifen, und
- die geschädigten Zellen zerstören,
- sich erinnern: Ein immunologisches Gedächtnis schützt vor dem erneuten Auftreten der beispielsweise durch einen Krankheitserreger befallenen Zellen.

Die Steuerung dieser Vorgänge ist komplex: Das Immunsystem soll geschädigte Zellen angreifen und zerstören, und dies möglichst rasch. Gleichzeitig darf es aber nicht auf körpereigene gesunde Zellen mit

ähnlichen Eigenschaften reagieren.

### Wie entgehen Krebszellen dem Immunsystem?

Entkommen Krebszellen dem Immunsystem, ist das nicht auf eine gezielte Strategie zurückzuführen. Vielmehr führt eine Reihe zufälliger Veränderungen dazu, dass das Immunsystem die Tumorzellen nicht mehr als geschädigt erkennt oder sie trotz Erkennen nicht angreift. Krebs ist also bei den allermeisten Patienten keine Folge eines Immundefekts oder einer pauschalen Immunschwäche.

Beispiele für solche Veränderungen sind:

- Die Tumorzellen tarnen sich: Manche Krebszellen zeigen keine tumortypischen Erkennungsmerkmale.
- Tumorzellen können das Immunsystem direkt manipulieren oder schwächen. Zwar erkennt das Immunsystem die Tumorzellen noch, es kann sie jedoch nicht mehr angreifen. Hier einige Beispiele: Tumorzellen können auf ihrer Oberfläche Merkmale tragen, die die Aktivität von T-Lymphozyten abschwächen. Oder sie bilden Botenstoffe, die die Reifung oder die Aktivität von Immunzellen hemmen. Oder sie mobilisieren regulatorische T-Zellen: Diese Zellen sind normalerweise dafür zuständig, unerwünschte Immunreaktionen zu unterdrücken und eigenes Gewebe zu schützen. Durch die Aktivierung dieser regulatorischen T-Zellen wird auch die Immunantwort gegen geschädigte und veränderte Zellen wie Krebszellen unterdrückt.
- Tumorzellen können auch andere Zellen in ihrer Umgebung dazu nutzen, das Immunsystem zu schwächen: Beispielsweise regen manche Tumoren in ihrer Umgebung an, dass sich unreife Knochenmarkszellen vermehren, die sogenannten myeloiden Suppressorzellen. Diese Zellen können die Aktivität von T-Zellen herabsetzen.

### Chronische Entzündungen: Mögliche Rolle des Immunsystems bei der Krebsentstehung

Schon vor mehr als 150 Jahren vermutete der Arzt Rudolf Virchow einen Zusammenhang zwischen Entzündungen und Krebs. Inzwischen gibt es deutliche Hinweise darauf, dass zumindest chronische – also lang anhaltende oder dauerhafte – Entzün-

dungen zur Entstehung von Krebs beitragen können. Beispielsweise haben Betroffene mit der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko für Darmkrebs. Das Risiko scheint vor allem von der Dauer des Reizzustandes abzuhängen. Man weiß allerdings auch: Nicht jede dauerhafte Entzündung führt zu Krebs.

Eine Entzündungsreaktion wird von Zellen des Immunsystems hervorgerufen: Ist Gewebe gereizt, wandern sie in die betroffene Region ein. Bei einer chronischen Entzündung sind dauerhaft Immunzellen aktiviert und schütten verschiedene Botenstoffe und andere Substanzen aus. Wie diese zur Krebsentstehung beitragen, ist noch nicht vollständig verstanden. Wissenschaftler vermuten: Immunzellen schütten während einer Entzündungsreaktion auch Substanzen aus, die das Erbmateriale von Zellen schädigen können. Sterben die geschädigten Zellen in der Folge nicht ab, können sie sich zu Krebszellen entwickeln. Eingewanderte Immunzellen bilden noch weitere Stoffe, die auf unterschiedliche Weise zur Entstehung und Weiterentwicklung von Krebs beitragen können – zum Beispiel solche, die das Selbstmordprogramm von Tumorzellen hemmen oder sie zur Zellteilung anregen. Weitere Forschung ist aber notwendig, um besser zu verstehen, wie chronische Entzündungen Krebs fördern.

#### Quellen:

Hanahan D & Weinberg RA (2011): *Hallmarks of Cancer: the next generation*. *Cell*. 2011; 144(5): 646-647. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister Deutschland (GEKID) (2019): *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Verfügbar unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 10.07.2020)t



## 2. Krebsprävention

### Hintergrundinformationen

Es gibt Krebsarten, vor denen man sich nach bisherigem Kenntnisstand kaum aktiv schützen kann. Ihre Auslöser sind zufällige genetische Fehler bei der Zellteilung. Doch gerade gegen einige der häufigeren Krebsarten lässt sich etwas tun: Das Risiko sinkt, wenn man die heute bekannten Auslöser vermeidet und darauf achtet, welche alltäglichen Verhaltensweisen Krebs vorbeugen können.

#### Krebs vorbeugen

Wichtige Fakten haben Experten der Internationalen Krebsforschungsagentur für Europa zusammengefasst: Der „Europäische Kodex zur Krebsbekämpfung“ zählt auf, was an aktuellen und wissenschaftlich untermauerten Aussagen zurzeit vorliegt. Aufgeführt sind Einflussfaktoren, die das Krebsrisiko erhöhen, und entsprechend gemieden werden sollten.

Die folgende 10 Möglichkeiten können dazu beitragen, das Krebsrisiko zu senken:

#### 1. Viel bewegen:

Bewegen Sie sich täglich mindestens 30 Minuten.

#### 2. Auf das Körpergewicht achten:

Wenn Sie übergewichtig sind, reduzieren Sie Ihr Gewicht – und nehmen Sie nicht weiter zu.

#### 3. Gesund ernähren:

Essen Sie häufig Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Gemüse und Obst. Meiden Sie kalorienreiche Lebensmittel, die viel Zucker und Fett enthalten. Bereiten Sie Ihre Mahlzeiten frisch zu, möglichst

aus regional-saisonalen Zutaten. Halten Sie den Anteil an rotem Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) gering und meiden Sie verarbeitete Fleischwaren.

#### 4. Wenig Alkohol:

Trinken Sie grundsätzlich nur wenig Alkohol – und nicht täglich. Wählen Sie öfter alkoholfreie Getränke. Der völlige Verzicht auf Alkohol ist noch besser, um das Krebsrisiko zu verringern.

#### 5. Rauchfrei:

Rauchen Sie nicht und verzichten Sie auf jeglichen Tabakkonsum. Sorgen Sie für ein rauchfreies Zuhause und unterstützen Sie Rauchfreiheit am Arbeitsplatz.

#### 6. UV-Schutz:

Wenn Sie in die Sonne gehen, achten Sie auf ausreichenden Schutz durch Schatten, Kleidung und Sonnencreme. Tragen Sie eine Sonnenbrille mit UV-Schutz und eine Kopfbedeckung. Meiden Sie, insbesondere im Sommer, die Mittagssonne und schützen Sie Ihre Kinder. Gehen Sie nicht ins Solarium.

#### 7. Krebserregende Stoffe meiden:

Tabakrauch ist ein „Innenraumgift“. Erklären Sie daher neben der Wohnung auch das Auto zur rauchfreien Zone – insbesondere dann, wenn Kinder mitfahren. Wenn Sie an ihrem Arbeitsplatz in Kontakt mit krebserregenden Stoffen kommen, befolgen Sie unbedingt die geltenden Sicherheits-

vorschriften.

#### **8. Stillen – Hormontherapie vermeiden:**

Stillen kann das Brustkrebsrisiko bei Müttern senken. Falls möglich, stillen Sie daher Ihr Kind. Eine Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden kann bei längerer Anwendung möglicherweise das Brustkrebsrisiko erhöhen.

#### **9. Impfungen für Kinder:**

Durch die Hepatitis B-Impfung für Neugeborene kann das Risiko für Leberkrebs gesenkt werden. Die Impfung gegen humane Papillomviren für Mädchen und Jungen senkt das Risiko für Gebärmutterhalskrebs, aber auch zum Beispiel für Penis-, Rachen- und Analkrebs.

#### **10. Informationen zur Früherkennung:**

Die gesetzliche Krebsfrüherkennung hat das Ziel, Krebserkrankungen in möglichst frühen Stadien aufzuspüren. Diese lassen sich dann meist schonender und erfolgreicher behandeln als in späten Stadien. Informieren Sie sich über die Untersuchungen und entscheiden Sie, ob Sie teilnehmen wollen.

## **Ernährung und Körpergewicht**

Eine abwechslungsreiche Kost, die reich an pflanzlichen Lebensmitteln ist, ist am besten geeignet, um das Krebsrisiko zu senken. Auch die Energiebilanz und das Körpergewicht spielen eine große Rolle. Deshalb lässt sich eine gesunde Ernährung, die vor Krebs schützt, nicht von körperlicher Bewegung trennen.

Für mindestens elf Krebsarten besteht ein Zusammenhang zwischen einem hohen Körperfettanteil und einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Dazu gehören beispielsweise Krebs des Dick- und Enddarms, der Leber und der Niere. Bei Frauen erhöht starkes Übergewicht zusätzlich das Risiko für unter anderem Brustkrebs nach den Wechseljahren und Gebärmutterkörperkrebs.

### **Welche Ernährung? Richtig auswählen!**

Der Europäische Kodex zur Krebsbekämpfung definiert gesunde Ernährung als „die richtige Menge und Auswahl an verschiedenen Lebensmitteln, die den Körper mit allen Kalorien (Energie) und Nährstoffen zur Deckung seines jeweiligen Bedarfs versorgen. [...] Die richtige Menge und Auswahl an Nahrungsmit-

teln und Getränken ist je nach Alter, Körpergröße und Lebensstil von Mensch zu Mensch unterschiedlich.“

Die Empfehlungen des Europäischen Kodexes zur Krebsbekämpfung decken sich weitestgehend mit den allgemeinen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). Eine gesunde Ernährungsweise senkt nicht nur das Krebsrisiko, sondern auch das Risiko für andere Krankheiten, z.B. Diabetes oder Herzkrankungen.

Empfohlen wird eine Ernährung aus vorwiegend pflanzlichen Bestandteilen (Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte). Täglich sollten wenigstens 400 g Obst und Gemüse und 30 g Ballaststoffe verzehrt werden. Dies entspricht in etwa „5 Handvoll“: Fünfmal am Tag sollte Obst und Gemüse gegessen werden, wobei die Portion in etwa so groß wie die eigene Faust sein sollte. Empfehlenswert sind drei Teile Gemüse und zwei Teile Obst. Die Obst- und Gemüsesorten sollten möglichst unterschiedliche Farben aufweisen, da hierdurch viele unterschiedliche sekundäre Pflanzenstoffe verzehrt werden. Ballaststoffe werden vom Körper nicht verdaut, sie regen den Darm an, unterstützen den Stoffwechsel und verlängern das Sättigungsgefühl. Zu vermeiden sind kalorienreiche (> 225 – 275 Kilokalorien [kcal]/100 g), stark fetthaltige (> 20 g Fett/100 g) und sehr zuckerhaltige Lebensmittel (>15 g Zucker/100 g).

Rotes Fleisch (Rind, Schwein, Lamm und Ziege) ist eine gute Quelle für Proteine und weitere wichtige Nährstoffe. Ein hoher Konsum ist jedoch ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung von Darmkrebs. Daher wird geraten, maximal 500 g rotes zubereitetes Fleisch (entspricht etwa 700 – 750 g Rohgewicht) pro Woche zu konsumieren. Verarbeitetes Fleisch (Wurst, Speck, Schinken) sollte möglichst gemieden werden.

Der tägliche Salzkonsum sollte 5 – 6 g nicht überschreiten. Daher wird empfohlen, salzhaltige Lebensmittel mit > 1,5 g Salz pro 100 g zu meiden. Insbesondere industriell verarbeitete Lebensmittel weisen häufig einen hohen Salzgehalt auf. Durch das Zubereiten bzw. Kochen mit Grundnahrungsmitteln kann die Salzzufuhr am besten kontrolliert werden.

### **Mögliche Schadstoffe auf dem Teller**

Die Schadstoffbelastung ist innerhalb der Europäischen Union in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. In Deutschland gelten strenge Grenzwerte für Rückstände, zum Beispiel für Pflanzenschutzmittel, Schwermetalle oder radioaktive Stoffe. Den-

noch können Nahrungsmittel Stoffe enthalten, die einen Einfluss auf das Krebsrisiko haben.

Verschimmelte Lebensmittel sollten entsorgt werden. Das Wegschneiden betroffener Stellen reicht nicht aus. Problematisch sind besonders die Stoffwechselprodukte der Schimmelpilze, die Aflatoxine. Aflatoxine können das Risiko für Leberkrebs erhöhen und werden von der internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) als krebserregend für den Menschen eingestuft.

Bei der Nahrungszubereitung sollte auf zu starkes Rösten, Anbraten und Grillen verzichtet werden. Beim Grillen und Räuchern können heterozyklische aromatische Amine (HAA) und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) entstehen. Diese Stoffe können das Risiko für Darmkrebs erhöhen. Das Bundesministerium für Risikobewertung (BfR) empfiehlt unter anderem, Fleisch nicht zu heiß anzubraten und beim Grillen Schalen zu verwenden, damit kein Fett in die Glut tropfen kann. Der Grillrost sollte möglichst hoch befestigt werden, damit die Flammen nicht das Grillgut berühren können.

Durch Backen, Braten, Rösten, Grillen und Frittieren von kohlenhydratreichen Lebensmitteln und der Aminosäure Asparagin (z.B. Pommes, Chips) kann ab einer Temperatur von 120 Grad Celsius Acrylamid gebildet werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat verschiedene Studien zum Zusammenhang von Acrylamidaufnahme und Krebs ausgewertet. Das BfR kommt zu dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang weder ausgeschlossen noch angenommen werden kann. Daher empfiehlt das BfR als vorsorgliche Maßnahme: Lebensmittel „vergoldet statt verkohlen“.

### Körpergewicht: Was ist empfohlen?

Ein gesundes Körpergewicht senkt die Wahrscheinlichkeit, an bestimmten Krebsarten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes zu erkranken. Der World Cancer Research Fund (WCRF) empfiehlt ein Gewicht zu halten, das einen Körpermassenindex (Body Mass Index [BMI]) von 18,5 kg/m<sup>2</sup> nicht unterschreitet und von 24,9 kg/m<sup>2</sup> nicht überschreitet.

Man berechnet seinen BMI-Wert, indem man das Körpergewicht (in Kilogramm) durch das Quadrat der Körpergröße (in Meter) teilt: **BMI = Körpergewicht in Kilogramm : (Körpergröße in Meter)<sup>2</sup>**. Laut Definition haben Erwachsene ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> Übergewicht, starkes Übergewicht (Adipositas)

beginnt ab einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Für Kinder und Jugendliche gelten andere Referenzwerte, da ihre körperliche Entwicklung alters- und geschlechtsabhängig ist. Es existieren international verschiedene Festlegungen der Grenzwerte. Häufig wird mit Perzentilen gearbeitet. Das bedeutet, dass das Gewicht eines Kindes mit einer gleichaltrigen, gleichgeschlechtlichen Referenzpopulation verglichen wird.

### Alkohol: Unterschätzte Gefahr

Hoher Alkoholkonsum ist eine Ursache für mindestens sieben Krebsarten: Krebs der Mundhöhle, der Speiseröhre, des Halses, der Leber, des Dickdarms, des Enddarms und der Brust. Erwachsene Männer ab 21 Jahren sollten pro Tag maximal 20 g reinen Alkohol konsumieren. Das entspricht etwa einem halben Liter Bier oder etwa einem Viertelliter Wein. Erwachsene Frauen ab 21 Jahren sollten maximal 10 g Alkohol konsumieren. Das entspricht in etwa einem Viertel Liter Bier oder etwa einem Achtelliter Wein. Außerdem sollte man nicht regelmäßig Alkohol trinken. An mindestens zwei Tagen in der Woche sollte man ganz auf Alkohol verzichten. Wer etwas trinken möchte, sollte dies möglichst zu den Mahlzeiten tun. Bis zum 20. Lebensjahr gibt es keinen risikoarmen Alkoholkonsum. Alkohol ist für Jugendliche und junge Erwachsene immer riskant, weil er Entwicklungsprozesse, z.B. im Gehirn, stören kann.

Wird Alkohol gemeinsam mit Tabak konsumiert, verstärken sich die schädlichen Einflüsse deutlich, insbesondere im Hinblick auf Krebs der Mundhöhle und der Speiseröhre.

### Sport und Bewegung

Forschungsergebnisse zeigen, dass regelmäßiges Training biologische Vorgänge und Faktoren beeinflusst, die an der Entstehung der Tumoren beteiligt sind. Krebsforscher konnten in Studien belegen, dass Bewegung beziehungsweise Sport das Risiko für Dickdarmkrebs und wahrscheinlich für Brust und Gebärmutterkörperkrebs, senkt. Bei weiteren Krebsarten wie Krebs der Niere, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Prostata, Eierstöcke und des Magens vermuten Wissenschaftler einen ähnlichen Zusammenhang. Die Belege dafür sind aber noch nicht ausreichend.

Unabhängig vom Krebsrisiko gilt: Wer sich viel bewegt, vermindert das Risiko für Herz-Kreislauf-

Erkrankungen, Diabetes, Schlaganfall, Knochen- und Muskelabbau sowie Depressionen.

### Was genau bewirkt körperliche Aktivität

Erste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zeigen: Regelmäßiges Training beeinflusst einige biologische Vorgänge und Faktoren, die auch an der Krebsentstehung beteiligt sind.

- **Einfluss auf Sexualhormone:** Insbesondere Östrogen kann ein Wachstumsreiz für Tumorzellen sein. Der Hormon-Stoffwechsel wird vom Gewicht mit beeinflusst – denn auch im Fettgewebe können Sexualhormone produziert werden, sogar noch nach den Wechseljahren. Eine grobe Faustregel besagt in etwa: Je länger Frauen dem Einfluss von Sexualhormonen ausgesetzt sind, desto höher ist ihr Risiko für Brustkrebs und Krebs des Gebärmutterkörpers. Und je übergewichtiger eine Frau im Lauf ihres Lebens ist, umso länger beeinflussen Östrogene und weitere Hormone ihren Körper.
- **Einfluss auf Insulinspiegel:** Bei Tumorarten, die mit Übergewicht und Bewegungsmangel in Verbindung stehen, spielen auch der Insulinspiegel sowie die Konzentration weiterer Botenstoffe im Blut eine Rolle. Auch ein Teil dieser Botenstoffe wird im Fettgewebe gebildet und dann in das Blut abgegeben, die sogenannten Adipokine. Die Faustregel bleibt in etwa die gleiche wie bei den Sexualhormonen: Je höher der Anteil an Körperfett, desto höher ist auch die Konzentration weiterer Botenstoffe, die sich wie Insulin auf das Krebswachstum auswirken können.
- **Einflüsse auf chronische Entzündungsprozesse, metabolisches Syndrom:** Forscher vermuten außerdem, dass Sport und Bewegung auch regulierende Effekte auf chronische Entzündungsprozesse im Körper, auf das Immunsystem sowie auf körpereigene Reparaturmechanismen für das Erbmaterial haben. Ein Beispiel ist das sogenannte metabolische Syndrom. Rein statistisch sind nicht nur die Zuckerkrankheit Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch bestimmte Krebsarten mit diesem metabolischen Syndrom verknüpft.

### Empfehlungen zur körperlichen Aktivität

Experten sind sich einig: Es lohnt sich, aktiv zu sein. Und das möglichst täglich. Der Kodex zur Krebsbekämpfung sowie der World Cancer Research Fund (WCRF) empfehlen pro Woche mindestens 150 Minuten moderate Bewegung oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität. Damit ist nicht nur „Sport“ im eigentlichen Sinne gemeint – auch Hausarbeit, Gartenarbeit oder die Fahrt mit dem Rad zur Arbeit zählen. Außerdem wird geraten, so wenig wie möglich zu sitzen. Kinder und Jugendliche sollten täglich mindestens 60 Minuten mäßig bis intensiv körperlich aktiv sein. Das tägliche Ziel kann auch über mehrere kürzere Einheiten erreicht werden (z.B. zwei Einheiten mit je 30 Minuten).

Welche Formen der Bewegung zur Krebsvorbeugung besonders geeignet sind, müssen Forscher erst noch herausfinden. Grundsätzlich scheint jede Art der körperlichen Bewegung nützlich zu sein und je mehr körperliche Aktivität, desto besser. Was man machen kann und sollte, hängt von persönlichen Vorlieben, vom Alter, vom allgemeinen Gesundheitszustand und von eventuell vorhandenen Vorerkrankungen ab.

### Rauchen und Passivrauchen

Rauchen ist der wichtigste vermeidbare Risikofaktor der Krebsentstehung. Die Beziehung zwischen Tabakkonsum und Lungenkrebs ist besonders auffallend. In Deutschland sind bei Männern vermutlich neun von zehn, bei Frauen mindestens sechs von zehn Lungenkrebserkrankungen auf das aktive Rauchen zurückzuführen. Das schätzen das Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.

Wissenschaftler haben aber auch Zusammenhänge zwischen Rauchen und der Entstehung weiterer Krebsarten nachgewiesen. Dazu zählen neben Lungenkrebs fast alle Kopf-Hals-Tumoren (Krebs der Mundhöhle, des Mund- und Nasenrachenraums, der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhle sowie des Kehlkopfes), Speiseröhrenkrebs, Magenkrebs, Darmkrebs, Krebs der Gallenblase und Gallenwege, Leberkarzinom sowie zahlreiche weitere Krebsarten.

### Karzinogene im Tabak

Nikotin ist nur einer unter tausenden Inhaltsstoffen des Tabakrauchs. Diese Substanz ist mit ihrer

anregenden und zugleich beruhigenden Wirkung auf das Nervensystem verantwortlich für die suchterzeugende Wirkung des Rauchens. Direkt krebs-erzeugend sind jedoch überwiegend andere Stoffe, wie z.B. Produkte einer unvollständigen Verbrennung vom Typ der so genannten polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK), die sich abhängig von Temperatur und anderen Faktoren in wechselndem Umfang bilden. Die wichtigsten sonstigen bisher nachgewiesenermaßen oder stark verdächtigen Krebs erzeugenden Substanzen im Tabakrauch sind Nitrosamine sowie einige Metalle oder Metallsalze, zum Beispiel Nickel oder Cadmium.

Viele der im Tabakrauch enthaltenen Substanzen reagieren mit dem Erbgut der Zellen im menschlichen Körper. Dabei kann es zu Veränderungen oder Mutationen kommen, die die Steuerung von Wachstum, Teilung und Überlebenszeit einer Zelle entgleisen oder versagen lassen.

### **Tabakprodukte: Wasserpfeife, E-Shisha und E-Zigarette**

Vergleicht man verschiedene Untersuchungen, fallen zwar geringfügige Unterschiede in der Beurteilung des Risikos verschiedener Formen des Tabakgenusses auf. Unstrittig ist aber, dass nicht nur Zigaretten, sondern auch Zigarren und Pfeifen gesundheitsschädigend wirken, so die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC).

Vor allem bei Jugendlichen sind seit einigen Jahren Wasserpfeifen („Shisha“) beliebt. Nach Angaben des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) sind die vom Wasserpfeifenrauch ausgehenden Gefahren für die Gesundheit ähnlich hoch wie bei Zigaretten. Selbst tabakfreie Wasserpfeifen, bei deren Konsum unter anderem Kräutermischungen oder Gele verwendet werden, setzen krebserzeugende oder giftige Substanzen frei.

Tabakerhitzer, im Englischen Tobacco Heating Systems (THS) genannt, sind elektrische Geräte, in denen sich spezielle Tabaksticks erhitzen lassen. Eine Studie des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) und des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamts (CVUA) Sigmaringen hat gezeigt, dass Tabakerhitzer zwar weniger Schadstoffe freisetzen als herkömmliche Zigaretten, gesundheitliche Risiken bestehen beim Gebrauch aber dennoch. Dazu trägt neben den immer noch enthaltenen giftigen und krebserzeugenden Stoffen im Dampf

auch der Nikotingehalt der Produkte bei. Dieser entspricht dem von Zigaretten, was ein ähnliches Suchtpotenzial der Tabakerhitzer nach sich zieht.

Auch die sogenannten elektronischen „Zigaretten“ (E-Zigaretten), die seit einiger Zeit im Handel erhältlich sind, gelten unter Experten als nicht ungefährlich. Diese Geräte verbrennen keinen Tabak. Sie „verdampfen“ eine Mischung aus Nikotin und, je nach Produkt, unterschiedlichen Aromen und Hilfsstoffen. Diese Flüssigkeiten werden oft als „Liquids“ bezeichnet. In einer anderen Variante werden Zigaretten nur noch erhitzt, um das suchtauslösende Nikotin freizusetzen. Die langfristigen Folgen und mögliche Risiken nikotinhaltiger E-Zigaretten sind noch nicht abschließend erforscht.

### **Wie gefährlich ist Passivrauchen?**

Auch Passivrauchen gefährdet die Gesundheit. Wer sich regelmäßig in Räumen aufhält, in denen geraucht wird, hat ein erhöhtes Risiko für viele Krankheiten und Beschwerden wie Herz-Kreislauf-, Krebs- und Atemwegserkrankungen. Der Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs ist nach Angaben der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) eindeutig wissenschaftlich belegt. Für Kehlkopfkrebs und Tumoren des Rachenbereichs ist ein entsprechender Zusammenhang in begrenztem Umfang ebenfalls gezeigt worden, so die IARC.

Es gibt, soweit man heute weiß, keinen unteren Grenzwert für eine Konzentration von Tabakrauch in der Luft, die als nicht gesundheitsgefährdend und noch tolerabel angesehen werden könnte.

### **Humane Papillomviren als Krebsrisiko**

Fast jeder Mensch infiziert sich im Laufe seines Lebens mit humanen Papillomviren (HPV). Einige Vertreter dieser großen Gruppe von Viren führen zu eher harmlosen Zellveränderungen, etwa Warzen. Eine Infektion mit bestimmten HPV-Typen erhöht jedoch das Risiko für einige Krebsarten. Die internationale Krebsforschungsagentur (IARC) ordnet derzeit etwa zwölf genitale HPV-Typen sicher als Hochrisikotypen ein, darunter vor allem HPV 16 und HPV 18. Weitere Hochrisikotypen gelten als möglicherweise krebserregend, zu ihrer Gefährlichkeit sind aber noch Fragen offen. Die am häufigsten von HPV hervorgerufene Krebserkrankung ist Gebärmutterhalskrebs. Seltener werden andere Tumorerkrankungen, wie z.B. Vulva-

und Scheidenkrebs, Penis- und Analtumoren sowie Kopf-Hals-Tumoren durch HPV verursacht.

### Was fördert die Krebsentstehung?

Zu den krebsfördernden Faktoren gehören Rauchen, andere sexuell erworbene Infektionen (Herpes simplex 2, Chlamydien), eine langjährige Einnahme der „Pille“ oder ein geschwächtes Immunsystem. Frauen, die öfter schwanger waren, tragen ein leicht erhöhtes Risiko, dass sich aus einer anhaltenden HPV-Infektion ein Tumor am Gebärmutterhals entwickelt. Das gilt auch für Frauen, die schon als Teenager Kinder geboren haben.

Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass sich eine „Spirale“, ein sogenanntes Intrauterinpressar (IUP) zur Empfängnisverhütung, positiv auf Zellveränderungen am Gebärmutterhalskrebs auswirkt. Eine Infektion mit HPV verhindert die Spirale jedoch nicht.

### HPV-Impfung

Seit einigen Jahren gibt es Impfstoffe gegen eine Infektion mit HPV. Die HPV-Impfungen haben das Ziel, vor Krebs und seinen Vorstufen an Gebärmutterhals, After, im Genitalbereich sowie im Mund-Rachen-Raum zu schützen. Alle HPV-Impfstoffe verhindern mit hoher Sicherheit eine Ansteckung mit den krebs-erzeugenden humanen Papillomviren 16 und 18. In Deutschland stehen derzeit zwei Impfstoffe zur Verfügung: ein Zweifachimpfstoff (Cervavix®) und ein Neunfachimpfstoff (Gardasil®). Der Neunfachimpfstoff deckt fünf weitere krebserregende HPV-Typen ab und schützt zusätzlich vor HPV 6 und 11, die gutartige Genitalwarzen auslösen.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut (RKI) empfiehlt derzeit die HPV-Impfung vorrangig für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Kinder erhalten zwei Impfdosen in den Oberarm im Abstand von 5 bis 13 Monaten. Bei Jugendlichen ab 15 Jahren bis einschließlich 17 Jahren sind drei Spritzen notwendig: Eine zu Beginn, eine zweite Impfdosis nach einem Monat bzw. nach zwei Monaten und die dritte Dosis nach 6 bis 12 Monaten. Die Krankenkassen übernehmen die Kosten.

Die Impfstoffe gelten als sicher und gut verträglich. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der Impfstoffe sind Hautreaktionen an der Einstichstelle: mit Rötung, leichten Schmerzen, Schwellung. Hinzu kommen können auch Kopfschmerzen.

## Ultraviolette Strahlung als Krebsrisiko

Die wichtigste Quelle natürlicher UV-Strahlung ist die Sonne. UV-Strahlung hat positive Effekte auf den Körper, sie regt zum Beispiel die Vitamin D-Bildung an. Sie kann aber auch erhebliche negative Auswirkungen bis hin zur Entstehung von Krebserkrankungen haben. Der Zusammenhang zwischen UV-Strahlung und Krebsentstehung gilt als belegt. Daher stuft die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) UV-Strahlung als eindeutig krebserregend ein, unabhängig davon, ob sie natürlich oder künstlich ist.

Mittlerweile weiß man, dass alle UV-Arten gleichermaßen schädlich sind. Auch künstliche UV-Quellen wie Solarien können der Haut Schaden zufügen – zum Beispiel beim sogenannten Vorbräunen. In Deutschland gelten für Solarien daher gesetzliche Schutzbestimmungen für die Nutzung von Solarien. So dürfen Minderjährige nicht ins Sonnenstudio.

### Folgen von UV-Strahlung

Je nach Wellenlänge und Stärke hat UV-Strahlung verschiedene Wirkungen auf den menschlichen Körper. Zu viel UV-Strahlung kann Sonnenbrände, Augenentzündungen und allergieähnliche Reaktionen auslösen. Langfristige Schäden durch UV-Licht sind neben beschleunigter Hautalterung, Schädigung der Augen (insbesondere bei Kindern) und einer Trübung der Linse (Katarakt) vor allem Hautkrebs-erkrankungen.

UV-Strahlung schädigt die Erbsubstanz (DNA) von Hautzellen. Meist sind die Zellen fähig, diese Schäden selbst zu reparieren. Gelingt das nicht, können Zellen entarten und es können sich Tumoren bilden. Außerdem kann UV-Strahlung das Abwehrsystem des Körpers (Immunsystem) schwächen und damit die körpereigene Abwehrreaktion gegen Erreger und Krebszellen behindern.

Nicht jede Person ist gleichermaßen empfindlich gegenüber der UV-Strahlung. So legen die Erbanlagen den individuellen Hauttyp fest und bestimmen dadurch, wie viel Sonne der einzelne Mensch verträgt.

### Schutz vor UV-Strahlung

Kinder und Erwachsene sollten künstliche UV-Strahlung (Solarium, Höhensonne) meiden. Das gilt auch für das Sonnenlicht um die Mittagszeit, insbesonde-



re im Sommer. Es wird empfohlen, Schatten aufzusuchen, lichtdichte Kleidung, eine Kopfbedeckung und Sonnenbrille zu tragen. Auch mit Sonnenbrille sollte man nicht direkt in die Sonne schauen. Sonnenschutzmittel auf unbedeckte Körperteile aufzutragen ist empfehlenswert. Das verwendete Mittel – mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) mit mindestens 20 oder höher – sollte neben UV-B auch vor UV-A-Strahlung schützen. Um die Schutzwirkung zu erhalten, ist nach zwei Stunden oder nach dem Baden Nachcremen notwendig. Im Gebirge und am Meer muss der Lichtschutzfaktor höher gewählt werden. Hellhäutige (Hauttyp I und II) brauchen einen höheren Lichtschutzfaktor: LSF über 30, im Hochsommer und südlichen Ländern über 50.

Kinder und Jugendliche brauchen konsequent sehr guten Sonnenschutz. Das ist besonders wichtig, da der Schutz vor starker UV-Belastung und Sonnenbränden im Kindes- und Jugendalter das Risiko für schwarzen Hautkrebs senkt. Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von etwa zwei Jahren sollten auf keinen Fall der direkten Sonne ausgesetzt werden. Für sie sind UV-dichte Textilien in der Sonne ein Muss. Bei hellhäutigen Kleinkindern kann ergänzend ein Sonnenschutzmittel aufgetragen werden.

Besondere Beachtung sollte man auch dem UV-Index (UVI) schenken. Der UV-Index ist international einheitlich festgelegt. Er ist ein Maß für die Sonnenbrandwirksamkeit der UV-Strahlung. Je höher der UV-Index ist, desto höher ist auch das Risiko für sofortige Gesundheitsschäden wie Sonnenbrand und Langzeitfolgen wie Hautkrebs. Aktuelle Messwerte und eine Prognose des UV-Index für verschiedene Regionen in Deutschland gibt es beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS).

#### Quellen:

Bundesamt für Strahlenschutz (BfS): UV-Strahlung. Verfügbar unter: [https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/uv\\_node.html](https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/uv_node.html) (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Ausgewählte Fragen und Antworten zum Grillen. Verfügbar unter: [https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zum\\_grillen-9484.html](https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zum_grillen-9484.html) (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Fragen und Antworten zu Acrylamid. Verfügbar unter: [https://www.bfr.bund.de/de/fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_acrylamid-1955.html](https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_acrylamid-1955.html) (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Ausgewählte Fragen und Antworten zu Wasserpipeen. Verfügbar unter: [https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte\\_fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_wasserpipeen-8953.html](https://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_wasserpipeen-8953.html) (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Vorläufige Risikobewertung von Tobacco Heating-Systemen als Tabakprodukte. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/rauchen-und-passivrauchen.php#quellen> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE): Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/fm/10-Regeln-der-DGE.pdf> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE): Alkohol – Richtwert für Alkohol. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/alkohol/> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

International Agency for Research on Cancer (IARC): Europäischer Kodex Zur Krebsbekämpfung – 12 Möglichkeiten, Ihr Krebsrisiko zu senken. Verfügbar unter: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/de/> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

International Agency for Research on Cancer (IARC): Wie viel körperliche Aktivität sollte ich ausüben? Verfügbar unter: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/de/12-moeglichkeiten/koerperliche-aktivitaet/961-wie-viel-koerperliche-aktivitaet-sollte-ich-ausueben> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

International Agency for Research on Cancer (IARC): Passivrauch. Verfügbar unter: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/de/12-moeglichkeiten/passivrauch> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

International Agency for Research on Cancer (IARC): Humanes Papillomvirus. Verfügbar unter: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/de/12-moeglichkeiten/impfungen-und-infektionen/humanes-papillomavirus-hpv> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

International Agency for Research on Cancer (IARC): UV/Sun exposure. Verfügbar unter: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/sun-uv-exposure-recommendation> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Robert Koch Institut (RKI): Faktenblatt zur HPV-Impfung. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.html;jsessionid=C98A11366E0BC00E-934DEF17104420D0.internet062?nn=2375548> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

World Cancer Research Fund (WCRF): Be a healthy weight. Verfügbar unter: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/be-healthy-weight> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

World Cancer Research Fund (WCRF): Be physically active. Verfügbar unter: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/be-physically-active> (letzter Zugriff: 10.07.2020).

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister Deutschland (GEKID) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Verfügbar unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 10.07.2020).



## 3. Diagnose und Behandlung von Krebs

### Hintergrundinformationen

Bildgebende Verfahren, Biopsie, mikroskopische und molekularbiologische Diagnostik – in der Onkologie stehen vielfältige Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Klassische Verfahren werden dabei immer weiter verbessert, molekularbiologische Analysen kommen vermehrt hinzu.

Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie sind seit Jahrzehnten wichtige Pfeiler der Krebstherapie. Durch Fortschritte in der medizinischen Forschung können diese heute durch weitere Verfahren, wie zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie, ergänzt werden. Neue Krebstherapien stehen inzwischen zur Behandlung von vielen, aber nicht allen Krebspatienten zur Verfügung.

### Bildgebende Verfahren in der Krebsmedizin

Bildgebenden Verfahren sind Diagnosemethoden, die auch in der Krebsmedizin eine große Rolle spielen. Sie liefern unter Verwendung verschiedener Techniken ein „Abbild“ eines möglichen Tumors an Ort und Stelle. Das Röntgen war das erste dieser bildgebenden Verfahren und klassische Röntgenbilder sind bis heute in vielen Situationen unverzichtbar. Inzwischen ebenso wichtig: Ultraschall, Computertomographie, Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie, Szintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

### Ultraschall | Sonographie

Als Ultraschall bezeichnet man Schallwellen ober-

halb der menschlichen Hörschwelle. Die Schallwellen werden von verschiedenen Geweben und Strukturen im Körper unterschiedlich reflektiert. Oft wird ein Ultraschall bei Beschwerden oder Krankheitszeichen zur ersten Orientierung gemacht. Bei der Unterscheidung zwischen Krebs und anderen Veränderungen der Gewebe kann eine Ultraschalluntersuchung helfen, wie zum Beispiel bei der Abgrenzung von Tumoren von harmloseren Zysten oder Entzündungen. Die Sonographie reicht nicht aus, um eine Krebsdiagnose zu sichern. Sie kann jedoch angewendet werden, um andere Untersuchungen zu unterstützen.

Anders als beim Röntgen bzw. der Computertomographie oder einer PET ist man keiner Strahlenbelastung ausgesetzt.

### Röntgenbasierte Untersuchungen

**Röntgen:** Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen, die den Körper durchdringen können. Dabei werden die Strahlen mehr oder weniger stark abgeschwächt, denn Gewebe und Organe sind unterschiedlich strahlendurchlässig. Diesen Effekt macht man sich bei der Bildgebung zunutze: Gewebe wie etwa Knochen, die die Röntgenstrahlen nicht gut durchlassen, erscheinen auf dem Bild hell. Da Röntgenstrahlung ionisierende Strahlung ist, kann sie – vor allem in höheren Dosen – Zellen und deren Erbmateriale schädigen. Daher werden Röntgenstrahlen heutzutage in möglichst geringer Dosierung einge-

setzt und nur dann, wenn es wirklich notwendig ist.

Die Strahlenbelastung eines Patienten durch eine Röntgenuntersuchung ist in der Regel niedrig. Trotzdem müssen Nutzen und mögliches Risiko einer Röntgenuntersuchung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

**Computertomographie (CT):** Die Computertomographie ist ein computerunterstütztes Röntgenverfahren, mit dem Strukturen und Organe im Körperinneren dargestellt werden können („Schicht-röntgen“). So sind Veränderungen oft besser zu sehen als bei der herkömmlichen Röntgenuntersuchung. In der Tumordiagnostik wird die Computertomographie eingesetzt, um Größe, Ausdehnung und Lokalisation von Tumoren und ihren Absiedlungen zu beurteilen. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnose und der Verlaufsbeurteilung von Krebserkrankungen.

Wie bei gewöhnlichen Röntgenuntersuchungen macht man sich bei der CT die unterschiedliche Durchlässigkeit verschiedener Körpergewebe für Röntgenstrahlen zunutze. Je dichter ein Gewebe ist, desto schlechter lässt es die Strahlen hindurch. Dichte Gewebe wie Knochen können mit einer CT gut dargestellt werden. Um Gewebe und Gefäße besser darstellen zu können, werden Kontrastmittel eingesetzt.

Wie alle Röntgenuntersuchungen ist die Computertomographie mit einer Strahlenbelastung verbunden. Bei einer CT werden mehr Röntgenbilder angefertigt als bei „normalen“ Röntgenuntersuchungen. Sie darf, wie die normale Röntgenuntersuchung auch, nur eingesetzt werden, wenn der zu erwartende Nutzen für den Patienten deutlich größer ist als die Gefahr von Spätschäden durch die Röntgenstrahlung.

### Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit der Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie genannt, werden Schnittbilder des menschlichen Körpers erzeugt. Im Gegensatz zur Computertomographie nutzt die MRT jedoch keine ionisierenden Strahlen wie Röntgenstrahlen, sondern magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen (Radiowellen). In der klinischen Diagnostik werden für die MRT in der Regel die Eigenschaften von Wasserstoffkernen genutzt. Auf Grund der Verteilung der Wasserstoffkerne im Körper sind Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des Gewebes möglich. Mit der MRT kann man „weichere“ Gewebe gut darstellen. Auch bei der MRT kann die Darstellung von

Gewebe und Gefäßen durch Kontrastmittel verbessert werden.

Langfristige Nebenwirkungen durch die bei der MRT verwendeten Hochfrequenz- oder Magnetfelder sind bisher nicht bekannt. Auch die verwendeten Kontrastmittel gelten als nebenwirkungsarm und werden in der Regel gut vertragen.

### Bildgebung mit radioaktiven Substanzen

**Szintigraphie:** Mit Hilfe der Szintigraphie können Stoffwechselfvorgänge des Körpers sichtbar gemacht werden. Hierfür wird ein radioaktives Arzneimittel (Radiopharmakon) verabreicht. Eine spezielle Kamera und ein angeschlossener Computer berechnen Bilder aus der Strahlung, die der Körper wieder abgibt. Wie stark oder wie schwach sich der verwendete Stoff in der zu untersuchenden Körperregion anreichert, hängt von der Art des Gewebes ab: Tumoren und Metastasen speichern die Substanz oft stärker als gesundes Gewebe, manchmal auch weniger stark. Szintigraphische Methoden können zur Untersuchung vieler Organsysteme eingesetzt werden. Häufige Anwendungen betreffen das Skelett, die Schilddrüse, die Lunge, die Nieren, das Gehirn oder das Herz.

Eine der am häufigsten angewendeten szintigraphischen Untersuchungen ist die Skelettszintigraphie. Sie eignet sich sehr gut, um Veränderungen im Knochenstoffwechsel aufzuspüren. Diese können ein Hinweis auf Knochentumoren oder Absiedelungen anderer Krebserkrankungen in die Knochen sein.

Die Strahlenbelastung durch eine Szintigraphie ist gering. Sie liegt zwischen der durch eine Röntgenaufnahme und der durch eine Computertomographie verursachten Belastung.

### Positronen-Emissions-Tomographie (PET):

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren. Sie unterscheidet sich von anderen bildgebenden Verfahren wie Computertomographie oder Kernspintomographie. Die PET arbeitet häufig mit Substanzen, die auch normalerweise im Körper verstoffwechselt werden, wie beispielsweise Zucker oder Aminosäuren. Die Substanzen werden radioaktiv markiert, um sie mittels PET sichtbar zu machen. Solche radioaktiv markierten Substanzen gehören zu den Radiopharmaka. Sie werden auch „Tracer“ genannt. Dort, wo sich diese Tracer im Körper anreichern, wird mit entsprechenden Messgeräten die höchste Strahlung gemessen. Benutzt man

als Tracer radioaktiv markierten Zucker, sieht man in der PET Gewebe besonders deutlich, die viel Zucker aufnehmen. Das ist bei vielen Tumoren der Fall. Andere Tumoren kann man z.B. mit radioaktiv markierten Aminosäuren nachweisen. Man kann mit der PET also Stoffwechseleigenschaften nachweisen. Außerdem ist es möglich für die PET Substanzen einzusetzen, die an bestimmte Strukturen auf der Oberfläche von Zellen binden.

Eine Weiterentwicklung der PET ist die PET/CT: Hier sind Positronen-Emissions-Tomograph und Computertomograph in einem Gerät vereint. Kombiniert man die Bilder der beiden Untersuchungen miteinander, dienen die CT-Bilder als „Landkarte“.

Die PET beziehungsweise die Kombination aus PET und Computertomographie (PET/CT) wird in der Onkologie zunehmend eingesetzt: Sie kann bei verschiedenen Tumoren wie zum Beispiel Lungenkrebs und bei Lymphomen andere Verfahren bei der Diagnostik, der Bestimmung des Tumorstadiums (Staging) und der Therapiekontrolle ergänzen.

Die bei einer PET eingesetzten radioaktiven Substanzen geben wenig Strahlendosis ab und haben eine kurze Halbwertszeit, verschwinden also rasch wieder aus dem Körper. Nach bisherigem Wissensstand ist daher das Risiko für akute oder langfristige Strahlenschäden durch eine PET-Untersuchung gering. Wird eine PET/CT durchgeführt, kommt allerdings die Strahlenbelastung durch die bei der CT verwendete Röntgenstrahlung hinzu. Man versucht, die Strahlenbelastung für den untersuchten Patienten möglichst gering zu halten.

## Biopsie

Werden bei einer ärztlichen Untersuchung wie etwa beim Abtasten oder beim Einsatz bildgebender Verfahren krebsverdächtige Veränderungen entdeckt, kann es notwendig sein, Krebs durch die Untersuchung einer Gewebeprobe sicher zu bestätigen oder auszuschließen.

Die Entnahme von Zellen oder Gewebe aus einem verdächtigen Bereich nennt man Biopsie. Die Gewebeprobe wird feingeweblich (histologisch) begutachtet sowie mit weiteren Verfahren, z.B. Antikörper-Färbungen, untersucht. Mit einer Biopsie lassen sich unter anderem das Ursprungsgewebe des Tumors, seine Gut- oder Bösartigkeit sowie der Differenzierungsgrad des Tumors ableiten. Auch können typische

Merkmale bestimmter Krebsformen erkannt werden: Manche Krebsformen haben charakteristische Merkmale, die sie besonders angreifbar für bestimmte Therapieverfahren machen. In molekularbiologischen Tests werden daher auch solche Eigenschaften im Biopsiematerial überprüft. Zellen einer bestimmten Brustkrebsform sowie manche Magenkarzinome tragen beispielsweise auf ihrer Oberfläche vermehrt so genannte HER2-Rezeptoren. In hoher Anzahl fördern diese „Antennen“ das schnelle und unkontrollierte Wachstum des Tumors. Sie können aber durch einen Antikörper blockiert werden, wodurch das Wachstum des Tumors gehemmt wird. Die Ergebnisse der Untersuchung des bei der Biopsie gewonnenen Materials sind in diesem Fall entscheidend für die richtige Therapiewahl.

Je nach erkranktem Organ und Verdachtsdiagnose kommen verschiedene Vorgehensweisen bei der Gewinnung einer Gewebeprobe in Frage. Die Wahl des Biopsieverfahrens hängt vom zu untersuchenden Organ, von der Gewebearart, von der Verdachtsdiagnose und von der Größe des verdächtigen Bezirks ab. Darüber hinaus kommt es auch darauf an, ob für eine sichere Diagnose „zusammenhängendes“ Gewebe benötigt wird („Histologie“) oder ob einzelne Zellen für die Begutachtung ausreichen („Zytologie“). Derzeit werden in den meisten Fällen eine oder mehrere Stanzbiopsien durchgeführt, bei denen nicht nur einzelne Zellen, sondern Gewebestücke gewonnen und untersucht werden können.

## Mikroskopische Diagnostik

Die feingewebliche Untersuchung einer Gewebeprobe dient dazu, die Diagnose zu sichern und mehr über die Eigenschaften des Tumors herauszufinden. Dazu wird das durch eine Biopsie oder während einer Operation gewonnene Gewebe üblicherweise in dünne „Scheibchen“ geschnitten und auf Glas-Objektträger aufgebracht, die anschließend unter dem Mikroskop untersucht werden können.

Standardmäßig färbt man das Gewebe mit Hämatoxylin und Eosin an, um verschiedene feingewebliche Strukturen und Zellen gut zu erkennen. Je nach Krebsart können weitere Färbungen hinzukommen, zum Beispiel Färbungen mit markierten Antikörpern, die ganz gezielt bestimmte Eiweiße markieren.

Solche Färbungen kann bei der Beurteilung helfen,

ob es sich um einen bösartigen Tumor handelt oder nicht, und um welche Form bzw. Unterform es sich handelt. Andere „Marker“ können dazu genutzt werden, die Eigenschaften des Tumors und damit die Prognose des Patienten abzuschätzen und die Therapie daran anzupassen.

Eine Sonderstellung in der feingeweblichen Diagnostik nehmen die verschiedenen Formen von „Blutkrebs“ ein, da diese als einzelne Zellen vorliegen. Daher kann beispielsweise eine Blutprobe auf einen Objektträger aufgebracht und dort untersucht werden. Meist wird heutzutage eine sogenannte Durchfluss-Zytometrie durchgeführt, bei der die Zellen (mit oder ohne entsprechende Färbung) in einem Gerät an einer Art „Laser-Lichtschranke“ vorbeigeführt, maschinell gezählt und auf ihre Eigenschaften hin analysiert werden.

## Molekularbiologische Diagnostik

Seit die Desoxyribonukleinsäure (DNA) als Träger der Erbinformation identifiziert wurde, arbeiten Wissenschaftler daran, die Geheimnisse des Erbmaterials zu lüften. Erkenntnisse über den Aufbau und die Funktionsweise der DNA tragen entscheidend dazu bei, die Ursachen von Krebserkrankungen zu entschlüsseln. So konnten mit Hilfe molekularbiologischer Methoden bereits bei einigen Tumorarten die entscheidenden „Fehler“ im genetischen Bauplan der Krebszellen entdeckt werden, die zur Krebsentstehung führen. Kennt man die genetischen Defekte im Detail, ergeben sich mögliche Angriffspunkte einer gezielten Krebstherapie.

### Molekularbiologische Marker in der Krebsmedizin

Ganz allgemein stehen Begriffe wie „Marker“ oder manchmal auch „Faktor“ in der Medizin für biologische Merkmale, die eine bestimmte Situation oder einen bestimmten körperlichen Zustand besonders kennzeichnen.

Bekannt im Zusammenhang mit Krebs ist der Begriff **Tumormarker**. Tumormarker weisen auf einen Tumor hin, weil sie entweder nur bei einer Krebserkrankung vorliegen, oder weil sie bei Krebspatienten in auffällig anderer Menge gebildet werden als bei Gesunden.

Häufig handelt es sich bei Tumormarkern um Zucker-Eiweiß-Moleküle (sogenannte Glykoproteine). Dazu gehört beispielsweise AFP (Alpha-Fetoprotein), das normalerweise nur während der Embryonalentwicklung gebildet wird. Erhöhte Werte nach der

Geburt können auf einen Lebertumor hindeuten. Auch PSA, das prostataspezifische Antigen, gehört biochemisch zu dieser Gruppe: Es kann bei Prostatakrebs, aber auch bei Prostataentzündungen vermehrt entstehen.

Andere Tumormarker sind Enzyme oder Hormone. Ein Beispiel ist hCG (Choriongonadotropin, englisch: human chorionic gonadotropin), ein Hormon, das normalerweise während einer Schwangerschaft gebildet wird. Findet es sich bei Männern, kann dies auf einen Hodentumor hindeuten, bei nicht schwangeren Frauen auf Eierstockkrebs oder auf eine Reihe seltener anderer Tumoren.

In der Krebsmedizin zunehmend wichtiger werden Form- oder Mengenänderungen der Erbsubstanz, die Aktivität oder der „Status“ einzelner Gene, und die Messung auffälliger, für bestimmte Tumorzellen hochspezifischer Genprodukte. Hier treten Begriffe in den Vordergrund wie „genetischer“ beziehungsweise **„molekularbiologischer“ Marker**, sowie **Prognosefaktor** (Merkmal zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs) und **prädiktiver Faktor** (Merkmal zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirksamkeit einer Behandlung).

In den letzten Jahren haben vor allem Gene an Bedeutung für die Krebsdiagnostik gewonnen, die an Wachstumsprozessen der Zellen beteiligt sind. Zu diesen sogenannten „genetischen“ beziehungsweise molekularbiologischen Markern gehören beispielsweise das HER2-Gen sowie das Protein, für das es die „Bauanleitung“ enthält, der sogenannte HER2-Rezeptor: Der Nachweis besonders vieler HER2-Rezeptoren ist zum einen typisch für Brustkrebs- und Magenkrebsgewebe. Bei Frauen mit Brustkrebs deutet dies außerdem darauf hin, dass die Erkrankung möglicherweise besonders aggressiv verlaufen wird. Der HER2-Status ist also ein Prognosefaktor, und er ist außerdem ein Hinweis darauf, dass die Behandlung mit einem Antikörper gegen diesen Rezeptor erfolgreich sein kann, hat also prädiktive Aussagekraft. Auch zeigt dieses Beispiel, dass nicht immer das Gen selbst untersucht werden muss. In der Praxis ist die Untersuchung, ob das „Genprodukt“ vorhanden ist oder nicht, oft einfacher. Darüber können Rückschlüsse auf Veränderungen des Gens beziehungsweise seiner Aktivität gezogen werden.

Je detaillierter Wissenschaftler die molekularen Ursachen von Krebserkrankungen verstehen, desto besser lassen sich Vorhersagen dazu treffen, wie

die Erkrankung bei einem einzelnen Krebspatienten verlaufen wird und wie seine Behandlung gestaltet werden muss. Bereits jetzt sind einige sogenannte Biomarker bekannt, die solche Einschätzungen erlauben. Bereits seit einigen Jahren können beispielsweise einzelne Gene im Tumorgewebe auf krebsfördernde Veränderungen hin untersucht werden. Der rasante technische Fortschritt der letzten Jahre und Jahrzehnte erlaubt es zunehmend, viele solcher Gene gleichzeitig zu untersuchen (Stichworte Gen-Panels und Tumor-Genomsequenzierung), und in einigen Fällen das Untersuchungsmaterial für solche Biomarker-Analysen aus dem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zu gewinnen (Stichwort Liquid Biopsy). Ziel der Forschungsanstrengungen: Irgendwann jeden Krebspatienten wirklich passgenau auf seine Erkrankung abgestimmt, also gewissermaßen „personalisiert“, zu behandeln.

### Was ist die sogenannte „Liquid Biopsy“?

Zurzeit werden verschiedene Möglichkeiten erforscht, Informationen über die Erkrankung eines Krebspatienten insbesondere aus dessen Blut zu gewinnen. Solche Verfahren werden als „flüssige Biopsie“ (oder englisch „liquid biopsy“) bezeichnet.

Aus dem Blut von Krebspatienten können zum einen einzelne Krebszellen gewonnen werden, sogenannte zirkulierende Tumorzellen (CTCs). Zum anderen kann man im Blut auch zellfreie Erbgut-Abschnitte nachweisen, die von sterbenden Tumorzellen freigesetzt werden. Man bezeichnet sie als zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA). Auch sogenannte mikroRNAs (kurz miRNAs) können als Marker im Blut von Tumorpatienten nachgewiesen werden.

Die Untersuchung dieser „Biomarker“ lässt sehr wahrscheinlich Rückschlüsse auf biologische Eigenschaften des Tumors und auf die Prognose eines Krebspatienten zu, aber auch auf das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie. Am weitesten fortgeschritten ist der Einsatz der Liquid Biopsy derzeit bezüglich der Frage, welche Biomarker/Formen der Liquid Biopsy man in Zukunft nutzen kann, um den Verlauf einer Krebserkrankung zu überwachen (Monitoring) bzw. einen Rückfall zu erkennen.

Technisch sind die verschiedenen Verfahren der Liquid Biopsy inzwischen sehr viel weiter ausgereift, als es noch vor einigen Jahren der Fall war. Doch zur tatsächlichen Aussagekraft sind noch Fragen offen. Daher gehört die Anwendung bisher vor allem in klini-

sche Studien, nur wenige Tests sind bereits Routine. Zur Krebsfrüherkennung eignet sich die Liquid Biopsy derzeit noch nicht.

## TNM-Klassifikation, Grading und Staging

Zur Beschreibung von Krebserkrankungen werden sogenannte Diagnoseschlüssel und international gültige Klassifikationssysteme verwendet. Diese „Codes“ aus Zahlen und Buchstaben ermöglichen allen beteiligten Fachleuten genaue Angaben über die Erkrankung zu machen. Am häufigsten finden sich hier Angaben im sogenannten ICD-O-Schlüssel, der eine Erweiterung der International Classification of Diseases (ICD-10) für die Onkologie der Weltgesundheitsorganisation ist.

Mithilfe des **TNM-Klassifikationssystems** wird die Ausbreitung bösartiger Tumoren im Körper beschrieben. Die Buchstaben sind Abkürzungen der englischen Wörter „tumor“ (Tumor), „node“ (Lymphknoten) und „metastasis“ (Metastase). Das TNM-System besteht aus drei Hauptkomponenten:

- **T** – die Ausbreitung des Primärtumors,
- **N** – das Fehlen oder Vorhandensein und die Ausdehnung regionärer Lymphknotenmetastasen,
- **M** – das Fehlen oder Vorliegen von Fernmetastasen.

Durch Hinzufügen von Ziffern zu den einzelnen Komponenten der Klassifikation wird die Ausbreitung beziehungsweise das Ausmaß der Einzelkomponenten angegeben (zum Beispiel T2, N1, M0). Eine TNM-Klassifikation erfolgt zunächst auf der Basis der ärztlichen Untersuchung sowie klinischer Befunde und wird dann anhand von operativen Befunden und feingeweblichen Untersuchungen präzisiert. Außer den drei TNM-Hauptkomponenten wird bei den meisten Tumoren auch der histologische Differenzierungsgrad (G, Grading) angegeben. Das **Grading** gibt Auskunft, wie sehr sich das Tumorgewebe vom Normalgewebe unterscheidet. Die Einteilung wird mit den Kürzeln G1 (gut ausgereiftes, weitgehend normales Gewebe) bis G4 (praktisch nicht „differenziertes“ Gewebe ohne verbliebene Ähnlichkeit mit dem Normalgewebe) abgekürzt. Ausdifferenzierte, „spezialisierte“, gesunde Zellen können die für das jeweilige Gewebe typischen Aufgaben gut erfüllen. Für Krebszellen gilt das meist nicht mehr: Sie haben ihre

ursprüngliche Gestalt und Funktion mehr oder weniger verloren – sie sind weniger differenziert als gesunde Zellen oder gar „entdifferenziert“.

Die Einteilung in verschiedene Krankheitsstadien (**Staging**) sieht für jede Tumorart etwas anders aus. Fachleute nutzen zum Staging für die meisten Tumorarten ein System der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale contre le Cancer, UICC): Es baut auf der TNM-Klassifikation auf. Krebsvorstufen bzw. nicht invasive Vorformen sind dabei als Stadium 0 klassifiziert. Tumoren, die noch innerhalb der Organgrenzen wachsen, sind meist Stadium I oder II. In Stadium III haben viele Tumoren sich bereits lokal weit ausgedehnt und auf die regionären Lymphknoten übergreifen. Bei Fernmetastasierung liegt immer Stadium IV vor, auch wenn der Tumor sonst klein ist und keine Lymphknoten befallen hat.

## Operationen zur Behandlung von Krebs

Operationen dienen in der Krebsmedizin vor allem dem Entfernen von Tumorgewebe. Sie können zudem notwendig werden, um tumorbedingte Komplikationen zu lindern oder zu beheben.

Die Spannweite der verschiedenen Operationsverfahren ist groß:

- Zur Entfernung kleiner, oberflächlicher Veränderungen kann bereits ein kleiner Schnitt ausreichen.
- Endoskopische oder laparoskopische Eingriffe kommen mit nur kleinen Hautschnitten aus und werden manchmal als „Schlüsselloch-Chirurgie“ bezeichnet.
- In der Krebsmedizin sind häufig auch schwierige und ausgedehnte Operationen notwendig. Möglicherweise müssen die Operateure Teile eines Organs entfernen, nicht selten auch das gesamte betroffene Organ sowie angrenzendes Gewebe, das ebenfalls vom Tumor befallen ist. Dazu gehören sehr häufig die Lymphknoten, in die die Gewebeflüssigkeit aus dem Tumorgebiet abfließt.

So unterschiedlich die Eingriffe bei Krebspatienten sind, so unterschiedlich fallen die notwendigen Voruntersuchungen, Narkoseverfahren und Folgen der Operation aus.

## Strahlentherapie und Nuklearmedizin

Mehr als die Hälfte der Krebspatienten wird im Laufe ihrer Erkrankung bestrahlt. Für die **Strahlentherapie** verwendet man sehr energiereiche, sogenannte ionisierende Strahlung. Die Krebszellen im Körper sollen durch die Strahlentherapie so stark geschädigt werden, dass sie absterben.

Grundsätzlich wird bei der Strahlentherapie zwischen der perkutanen Strahlentherapie und der Brachytherapie unterschieden.

Bei der **perkutanen Strahlentherapie** erfolgt die Bestrahlung von außen „durch die Haut“. Man spricht deshalb auch von einer „Teletherapie“, also einer Bestrahlung aus einiger Entfernung. Erzeugt wird die sehr energiereiche Strahlung meist mithilfe sogenannter Linearbeschleuniger. Diese lenken Photonenstrahlen, genauer: ultraharte Röntgenstrahlen, oder Elektronenstrahlen auf den Tumor. Das Ziel ist, dass die Krebszellen dadurch zerstört werden. Neben den Linearbeschleunigern kommen sehr selten auch andere Strahlenquellen zum Einsatz, zum Beispiel Telekobaltgeräte. Diese nutzen das radioaktive Element Kobalt als Strahlenquelle. Bei der **Brachytherapie** nutzt man Strahlung, die eine Reichweite von nur wenigen Millimetern bis Zentimetern hat. Daher muss der Tumor aus möglichst geringer Entfernung bestrahlt werden: Die strahlenden Substanzen werden in „umschlossener“ Form (z.B. in Kapseln, Schläuchen, Seeds) in eine Körperöffnung oder Körperhöhle in der Nähe des Tumors eingebracht oder – zum Beispiel bei Hautkrebs – direkt auf die betroffene Körperstelle aufgelegt. Gesundes Gewebe wird so geschont.

Ähnlich wirken Behandlungen in der **Nuklearmedizin**: Bei der Radionuklidtherapie wird ein strahlendes Medikament in den Körper eingebracht, ein sogenanntes Radiopharmakon. Im Gegensatz zur Brachytherapie, bei der die strahlenden Substanzen in „umschlossener“ Form eingebracht werden, wird bei diesem Therapieverfahren das Radiopharmakon „offen“ verabreicht. Über das Blut gelangt es direkt zu den Tumorzellen. Die strahlende Substanz reichert sich im Zielgebiet an. Dort zerfällt sie und dabei wird Strahlung frei. Die am häufigsten eingesetzte nuklearmedizinische Therapie ist die Radionuklidtherapie von gut- und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen sowie die Behandlung von Knochenmetastasen, zum Beispiel bei Prostatakrebs.



## Chemotherapie: Mit Zytostatika gegen Krebs

Die Chemotherapie zählt auch heute noch zu den wichtigsten Behandlungsformen bei Krebs. Unter einer Chemotherapie versteht man eine medikamentöse Krebsbehandlung. Diese Medikamente hemmen, vergleichsweise ungezielt, das Wachstum, die Teilung und damit auch die Vermehrung der Krebszellen. Sie wirken darum besonders gut auf Krebszellen, die sich schnell teilen. Der Fachbegriff für diese Arzneimittel lautet Zytostatika, übersetzt etwa „Zell-Hemmer“.

Welche Zytostatika verwendet werden, hängt von der Erkrankung und dem Gesundheitszustand des Patienten ab. Bei der Chemotherapie handelt es sich in der Regel um eine „systemische“ Therapie, bei der sich die Wirkstoffe im gesamten Körper verteilen. Seltener kommt eine „regionale“ oder „lokale“ Chemotherapie infrage.

Ziele der Chemotherapie sind:

- den Tumor zu verkleinern und möglichst zum Verschwinden zu bringen und
- Krebszellen, die bereits im Körper „auf Wanderschaft“ gegangen sind, ebenfalls abzutöten.

Da die meisten Chemotherapien im gesamten Körper und ganz allgemein auf sich schnell teilende Zellen wirken, sind nicht nur Krebszellen betroffen. Auch gesunde Zellen können geschädigt werden, beispielsweise Zellen der Haarfollikel, was zu Haarausfall führt. Auch kann die Chemotherapie Signalwege im Körper in Gang setzen, die zu Übelkeit und Erbrechen führen.

Eine Chemotherapie wird häufig mit anderen Behandlungen wie Operation, Strahlentherapie oder „neuen“ Krebstherapien kombiniert, um eine stärkere Wirkung gegen den Krebs zu erreichen. Nur bei wenigen Krebsarten ist eine alleinige Chemotherapie Standard.

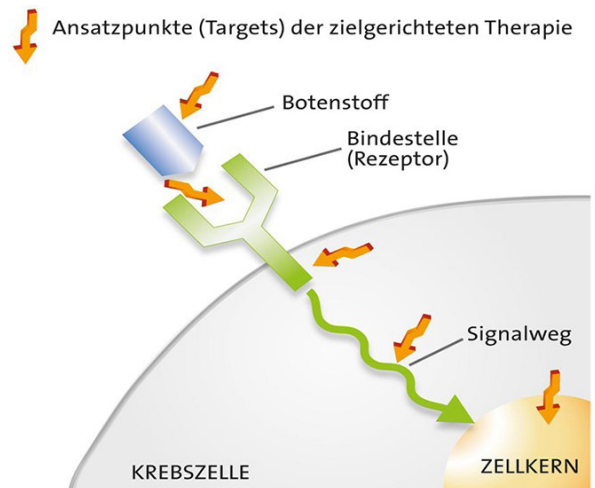
## Neue Krebstherapien

Neue Krebstherapien ergänzen zunehmend die schon länger bewährten Behandlungsverfahren Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. Zu den neuen Therapien zählen zielgerichtete Krebstherapien, Immuntherapien sowie Virotherapien.

### Zielgerichtete Krebstherapie

Zielgerichtete Therapien (englisch: targeted therapies)

sind neue Arten der medikamentösen Krebstherapie. Auch sie werden in der Regel systemisch eingesetzt. Zielgerichtete Arzneimittel greifen in Abläufe und Signalwege ein, die für das Krebswachstum wichtig sind. Sie sind auf bestimmte molekulare Eigenschaften der jeweiligen Tumorzelle ausgerichtet.



*Ansatzpunkte der zielgerichteten Krebstherapie. © Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum*

Diese Zielstrukturen können zum Beispiel Rezeptoren, Bindestellen, auf der Zelloberfläche sein. Manchmal handelt es sich auch um Moleküle, die als „Botenstoffe“ an Rezeptoren binden (sogenannte Liganden) und dadurch Signale an Krebszellen übertragen. Diese können gezielt abgefangen werden. Andere Wirkstoffe dringen in die Krebszellen ein und blockieren den Signalweg „unterhalb“ des Rezeptors. Bekannte Formen zielgerichteter Medikamente sind die monoklonalen Antikörper, die gegen Rezeptoren oder Botenstoffe gerichtet sind, und „kleine Moleküle“ wie zum Beispiel die Tyrosinkinasehemmer, die innerhalb der Zelle Signalwege hemmen.

Zielgerichtete Wirkstoffe werden zur Behandlung verschiedenster Krebserkrankungen eingesetzt. Sie eignen sich zum Beispiel für einige Betroffene mit Brust-, Lungen- oder Darmkrebs sowie für manche Patientinnen und Patienten mit Leukämie. Nicht für jede Krebsart stehen allerdings zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Die meisten dieser Medikamente sind für die Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung zugelassen. Das bedeutet: Sie kommen zum Einsatz, wenn eine Heilung der Krebserkrankung nicht mehr möglich ist. Die Arzneimittel können dann das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten und Beschwerden lindern. Es gibt aber auch zielgerichtete

Medikamente, die bereits in frühen Krankheitsstadien eingesetzt werden sind, zum Beispiel bei Brustkrebs.

Als Unterform der zielgerichteten Therapie kann man die antihormonelle oder endokrine Therapie ansehen. Dabei wird gezielt in Signalwege eingegriffen, durch die Hormone das Wachstum mancher Krebszellen fördern können. Antihormonelle Therapien werden zum Beispiel bei Brustkrebs oder beim Prostatakarzinom eingesetzt.

### Immuntherapie

Krebszellen sollten als veränderte Körperzellen normalerweise vom Immunsystem erkannt und entfernt werden. Sie weichen den Immunzellen aber auf verschiedensten Wegen aus. Eine Immuntherapie soll bewirken, dass das Immunsystem die Krebszellen erkennen und angreifen kann.

Mit unterschiedlichen Methoden wird versucht, die Immunabwehr auf die Tumorzellen zu richten. Dabei werden geeignete Strukturen auf Tumor- oder Immunzellen als „Angriffspunkt“ der Therapie ausgewählt. Ein anderer Ansatz ist die Behandlung mit sogenannten Immun-Checkpoint-Hemmern. Es handelt sich dabei um Antikörper, mit denen man Eiweiße ausschalten kann, die sonst die Immunzellen bremsen. Inzwischen werden auch künstlich Immunzellen hergestellt, die ein bestimmtes Merkmal auf den Tumorzellen erkennen. Sie werden als CAR-T-Zellen bezeichnet.

Es gibt einige Tumorarten, bei denen einzelne Immuntherapien bereits eine gute Wirksamkeit gezeigt haben. Dazu gehören das maligne Melanom, Lungenkrebs, Nierenkrebs, sogenannter triple-negativer Brustkrebs und einige Formen von Blutkrebs. Bei den Patienten, deren Tumor gut auf die Immuntherapie anspricht, kann die Erkrankung häufig für eine lange Zeit unter Kontrolle gehalten werden.

### Virotherapie

Eine (onkolytische) Virotherapie ist eine Krebstherapie, bei der Viren eingesetzt werden, die die Tumorzellen befallen und zerstören. Gesunde Gewebe sollen nicht geschädigt werden. Die Viren werden außerdem so verändert, dass sie keine Erkrankungen mehr verursachen. Wenn die Viren Tumorzellen zerstören, helfen sie auch dem Immunsystem, die noch verbliebenen Tumorzellen zu bekämpfen. Es wird noch daran gearbeitet, Sicherheit und Wirksamkeit der Virotherapie zu erhöhen. Bisher gibt es nur eine

zugelassene Virotherapie. Sie kann zur Behandlung von fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs eingesetzt werden.



## 4. Krebsforschung

### Hintergrundinformationen

Wissenschaftler forschen ständig mit dem Ziel, die Diagnostik und Behandlung von Krebs weiterzuentwickeln und neue Möglichkeiten der Vorbeugung zu finden. Es gibt zum einen die Grundlagenforschung, die in entsprechenden Forschungseinrichtungen, wie dem DKFZ stattfindet. Klinisch geforscht wird in Kliniken und Arztpraxen, also Einrichtungen, in denen Krebspatienten versorgt werden. Von Translation spricht man, wenn die Ergebnisse der Grundlagenforschung in den Klinikbereich überführt werden.

### Forschung zu Risikofaktoren

Eine wichtige Aufgabe der Krebsforschung ist die Suche nach Krebsauslösern und nach Möglichkeiten der Krebsvorbeugung. Wissenschaftler untersuchen hierzu potenziell gefährliche oder möglicherweise nützliche Substanzen und Faktoren im Labor, an Zellkulturen und in Tierversuchen. Ebenso wichtig ist die Beobachtung großer Bevölkerungsgruppen in sogenannten epidemiologischen Studien.

### Grundlagenforschung

Grundlagenforschung dient allgemein der Wissenserweiterung. Dazu gehört zum Beispiel in der Krebsforschung, Unterschiede zwischen gesundem Gewebe und Tumorzellen sowie grundlegende Abläufe bei Krebsentstehung und Krebswachstum zu verstehen. Eine praktische Anwendung oder ein unmittelbarer Nutzen der Ergebnisse stehen zunächst nicht im Vordergrund. Die gewonnenen Erkenntnisse bilden jedoch die Grundlage für alle folgenden Entwick-

lungen: Versteht man die Erkrankung Krebs besser, lassen sich aus diesen Erkenntnissen neue Vorbeugungs-, Diagnose- und Behandlungsstrategien entwickeln.

### Epidemiologische Studien

In epidemiologischen Studien untersuchen Forscher Zusammenhänge zwischen dem Ausgesetztsein (der Exposition) gegenüber einem möglichen Risikofaktor oder einem möglicherweise schützenden (protektiven) Faktor und dem Auftreten einer Krankheit wie beispielsweise Krebs. Meist große Gruppen von Menschen werden über einen langen Zeitraum hinweg beobachtet, ihre Daten erhoben und ausgewertet.

Epidemiologische Studien können einen statistischen Zusammenhang (eine Korrelation) zwischen Exposition und gesundheitlichen Ereignissen aufzeigen. Studienergebnisse können auf diese Weise **Hinweise** auf Ursachen für Erkrankungen liefern bzw. auf protektive Faktoren. Durch epidemiologische Studien kann jedoch nicht bewiesen werden, dass der gezeigte Zusammenhang ursächlich ist, dass die Erkrankung also wirklich durch den untersuchten Risikofaktor hervorgerufen oder gefördert wird.

Beobachtungs-Studien können vorausschauend (prospektiv) oder rückblickend (retrospektiv) durchgeführt werden. Eine prospektive Studie ist eine vorausschauend geplante Studie: Das Ereignis, das den Forscher interessiert (zum Beispiel eine bestimmte Krankheit), ist zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht eingetreten. Die Ereignisse, die in der Stu-

die gemessen werden sollen, und die interessierenden Einflussgrößen werden vor dem Studienbeginn in einem Studienprotokoll genau festgelegt und dann im Verlauf der Studie gemäß dem Studienprotokoll erfasst. In einer retrospektiven Studie ist das Ereignis, das die Forscher interessiert, zu Beginn der Studie bereits eingetreten. Die Daten (z.B. Risikofaktoren für die Erkrankung) werden rückblickend erhoben: Hierbei besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für Verzerrungen. Aufgrund der vorausschauend geplanten Datenerfassung hat eine prospektive Studie eine höhere Aussagekraft als eine retrospektive Studie.

Zu den wichtigsten Studientypen der Epidemiologie gehören:

- **Kohortenstudien:** Sie vergleichen Gruppen von Menschen („Kohorten“). Die eine Gruppe ist beispielsweise einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt, bei der anderen Gruppe spielt der Risikofaktor wiederum keine Rolle. Kohortenstudien lassen sich sowohl in die Zukunft gerichtet („prospektiv“) als auch rückwirkend („retrospektiv“) durchführen.
- **Fall-Kontroll-Studien:** Sie vergleichen rückblickend Personen, die eine bestimmte Krankheit haben („Fälle“) mit gesunden Personen („Kontrollen“). Die Beobachter erfassen in beiden Gruppen Informationen über Lebensstil, Beruf oder mögliche Risiken in der Vorgeschichte der Teilnehmer: Waren erkrankte Personen häufiger einem Risiko ausgesetzt als nicht Erkrankte, lässt das auf einen Zusammenhang zwischen Krankheit und Risikofaktor schließen.
- **Querschnittsstudien** (Prävalenzstudien): Sie erfassen den „Status quo“, etwa den allgemeinen Gesundheitszustand einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Beobachtungen in epidemiologischen Studien lassen auf Zusammenhänge schließen. Ob die Zusammenhänge tatsächlich ursächlich sind, müssen Untersuchungen im Labor, bzw. bei möglichen schützenden Einflüssen auch klinische Interventionsstudien, zeigen. Denn: Nur dann herrschen Bedingungen, unter denen Wissenschaftler Wirkungen unmittelbar auf bestimmte Ursachen zurückführen können.

## Medikamentenentwicklung

Von der Identifikation eines biologischen Mechanismus und möglicher Zielstrukturen für die Arzneimitteltherapie bis hin zum zugelassenen Medikament vergehen oft weit mehr als 15 Jahre. Nur ein Bruchteil der getesteten Substanzen werden später ein Medikament: Von 5.000 bis 10.000 Substanzen, die für die Behandlung einer Krankheit infrage kommen, erreicht üblicherweise nur eine Substanz die Zulassung. Grund dafür ist, dass ein Wirkstoff eine lange Reihe von Prüfungen und Studien durchlaufen muss, um seine Eignung, Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten.

## Grundlagenforschung

Die Grundlagenforschung ist meist öffentlich finanziert und findet an Universitäten und Forschungseinrichtungen statt. Die präklinische Entwicklung wird dann von der Pharmaindustrie übernommen. Im Labor identifizieren Wissenschaftler anhand von Zellkultur- und Tierversuchen („im Tiermodell“) Mechanismen, die bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielen. Diese Erkenntnisse können dazu genutzt werden, um neue Diagnose- und Behandlungsverfahren, etwa neue Medikamente, zu entwickeln.

## Präklinische Forschung

Die Lead-Identifikation läuft meist in der pharmazeutischen Industrie: Große Substanzbibliotheken werden gescreent. Haben Wissenschaftler eine Substanz identifiziert, auf einen biologischen Prozess hemmend wirkt, der beispielsweise das Krebswachstum fördert, geben sie diese in die vorklinische (präklinische) Entwicklung. Denn bevor der Wirkstoff am Menschen erprobt wird, muss er gründlich geprüft werden. Laborversuche liefern erste Hinweise zur möglichen Wirksamkeit, zur Giftigkeit (Toxizität) einer Substanz, zur Verstoffwechslung und zur möglichen Dosierung eines späteren Medikaments.

Wie die Versuche der Grundlagenforschung auch, werden präklinische Studien an tierischen oder menschlichen Zellen in Zellkulturen durchgeführt. Forscher testen neue Wirkstoffe auch an Tieren, zum Beispiel Mäusen. In Zukunft werden außerdem vermehrt Computermodelle zum Einsatz kommen: Mithilfe mathematischer Simulationen können Wissenschaftler schon viele krankheitsrelevante

Prozesse in menschlichen Zellen, Geweben und Organen vorhersagen.

Wenn ein Wirkstoff alle vorklinischen Versuche erfolgreich abgeschlossen hat, kann er erstmals bei Menschen angewendet werden. Damit beginnt die klinische Arzneimittelprüfung, die notwendig ist, bevor ein Arzneimittel die Zulassung erhält.

### Klinische Studien

Nach Abschluss der präklinischen Untersuchungen müssen Mediziner, Wissenschaftler und künftige Hersteller in klinischen Studien prüfen, ob neue Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung einer Erkrankung sicher, verträglich und wirksam sind.

Klinische Studien unterliegen strengen Richtlinien und werden sorgfältig überwacht. Sie erfolgen international weitgehend standardisiert in mehreren aufeinander folgenden Phasen.

- **Phase I: Erste Anwendung am Menschen**

Unter kontrollierten Bedingungen testen Forscher und Ärzte zunächst, welche Wirkungen ein Prüfpräparat auf eine kleine Gruppe von Studienteilnehmern hat. Ziel ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit einer praktischen Anwendung oder eines Wirkstoffs zu beurteilen. An Phase-I-Studien nehmen in anderen Bereichen der medizinischen Forschung nur gesunde Freiwillige teil. In der Krebsmedizin geht dies allerdings nicht, denn die meisten Krebstherapien bergen das Risiko von Nebenwirkungen oder Spätfolgen. Aus diesem Grund nehmen in aller Regel nur Patienten an Studien zu Krebstherapien teil, die tatsächlich an Krebs (meist in einem fortgeschrittenen Stadium) erkrankt sind. Phase-I-Studien werden meist stationär mit etwa zehn bis 30 Teilnehmern durchgeführt.

- **Phase II: Therapeutische Prüfung und Dosisfindung**

Mit klinischen Studien der Phase II wollen die Wissenschaftler die geeignete Dosierung eines Präparates bestimmen und testen, wie das Medikament aufgenommen, verstoffwechselt und ausgeschieden oder abgebaut wird. Ferner wird untersucht, bei welchen Dosierungen möglicherweise schon eine therapeutische Wirkung beobachtet werden kann, beispielsweise eine Verkleinerung des Tumors. An Phase-II-Studien

nehmen etwa 50 bis 200 Patienten teil, die an der Erkrankung leiden, die behandelt werden soll.

- **Phase III: Therapeutische Bestätigung (Wirksamkeitsnachweis)**

In diesen groß angelegten Studien werden die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Substanz für eine bestimmte Indikation untersucht. Phase-III-Studien sollen auch zeigen, wie der neue Wirkstoff im Vergleich mit einer Standardbehandlung abschneidet. In Phase-III-Studien wird das Medikament an einer großen Zahl von Patienten – mehrere Hundert bis wenige Tausend – erprobt. Neben der Testgruppe, die das neue Präparat erhält, gibt es in Phase-III-Studien stets eine Kontrollgruppe, die mit der Standardtherapie behandelt wird. Patienten werden nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Gruppen zugeordnet. Dies bezeichnet man als Randomisierung. Wenn möglich, erfolgt die Behandlung im Doppelblind-Versuch. Das bedeutet, weder der Patient noch der Studienarzt wissen, ob der Patient in der Test- oder in der Kontrollgruppe behandelt wird. Studien der Phase III sind in der Regel Voraussetzung für die Zulassung eines neuen Arzneimittels.

- **Phase IV: Therapeutische Anwendung**

Phase-IV-Studien werden mit bereits zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt. Sie können seltene Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen, gleichzeitig eingenommenen Medikamenten zeigen. In Phase-IV-Studien wird der Probandenkreis nochmals erweitert: Manche seltenen Nebenwirkungen zeigen sich unter Umständen erst unter Alltagsbedingungen, wenn viele unterschiedliche Patienten behandelt werden.

- **Therapieoptimierungsstudien**

Therapieoptimierungsstudien dienen dazu, bereits bewährte onkologische Behandlungen zu verbessern. Ziel der Untersuchung kann sein, eine Behandlung künftig besser der individuellen Situationen von Patientinnen und Patienten anzupassen, oder bereits zugelassene Arzneimittel in neuen Kombinationen oder Dosierungen zu prüfen. Auch können mehrere bewährte Therapiearten neu kombiniert werden, beispielsweise Operation, Bestrahlung und/oder Medikamente in bestimmter zeitlicher Abfolge.

# Glossar

## Antikörper

Antikörper (Immunglobuline) sind Eiweiße, die von bestimmten Zellen des Immunsystems, den B-Zellen, gebildet werden. Antikörper binden an genau definierte Strukturen, sogenannte Antigene. Eine B-Zelle und ihre Nachkommen (ein „Klon“) stellen nur eine einzige Sorte Antikörper her. Solche Antikörper bezeichnet man als monoklonal. Sie werden in der Medizin inzwischen vermehrt zur Diagnostik, aber auch zur Therapie z.B. von Krebspatienten eingesetzt.

## Apoptose

Mit dem Begriff Apoptose bezeichnet man die häufigste Form des programmierten Zelltodes, bei dem die jeweilige Zelle gezielt zum Absterben gebracht wird. Dabei führt die Zelle ein „Selbstmordprogramm“ durch, an dessen Ende sie stark schrumpft und dann von Fresszellen aufgenommen wird.

## Chromosom

In den Chromosomen (griechisch chrōma = Farbe, sōma = Körper) sind die langen DNA-Moleküle, die die Erbinformation erhalten, zusammengepackt. Die Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist hier auf spezifische Hilfsproteine aufgewickelt und mit weiteren Hilfsproteinen umhüllt. Diese Verpackung sowie bestimmte chemische Modifikationen der Hilfsproteine beeinflussen auch das Ablesen der Gene.

## DNA

DNA ist die englische Abkürzung für „Desoxyribonukleinsäure“. Die DNA ist aus einem gedrehten Doppelstrang von miteinander verknüpften Nukleotid-Bausteinen aufgebaut. Ein Nukleotid besteht aus einem Zucker (Desoxyribose), einem Phosphat-Rest und einer Base (Adenin, Thymin, Guanin oder Cytosin). Durch die Abfolge der Basen in einem Gen, einem DNA-Abschnitt, ist der Bauplan für ein Eiweiß festgelegt.

## Epigenetik

Die Epigenetik beschäftigt sich mit Mechanismen, die einen Einfluss auf die Aktivität von Genen haben,

ohne dass die dort gespeicherte Information direkt verändert wird.

## Gen

Ein Abschnitt auf der DNA. Gene enthalten Baupläne für die Eiweiße der Zellen.

## Genetik

Die Genetik befasst sich mit den Erbanlagen oder Genen, ihrer Steuerung und ihrer Weitergabe an die nächste Generation.

## Genom

Unter dem Genom versteht die Gesamtheit aller Gene. Das Genom wird auch als Erbgut bezeichnet.

## Metastase

Eine Metastase ist eine Tochtergeschwulst an einer anderen, vom Ursprungsort des Tumors entfernten Stelle des Körpers. Metastasen entstehen durch Absiedlung bösartiger Tumorzellen aus dem Ursprungstumor.

## Onkogen

Als Onkogene bezeichnet man Gene, die ursächlich für die Entstehung und das Weiterwachstum von Tumoren verantwortlich sind. Onkogene entstehen durch eine Veränderung bestimmter Gene, sogenannter Protoonkogene.

## Prädiktiver Faktor

Als prädiktiver Faktor oder prädiktiver Marker wird ein Merkmal zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung einer Behandlung bezeichnet.

## Prävention

Als Prävention bezeichnet man Maßnahmen, die eine Beeinträchtigung der Gesundheit verhindern oder verzögern kann.

## Prognosefaktor

Als Prognosefaktor oder Prognosemarker wird ein Merkmal bezeichnet, das dabei hilft, den Krankheitsverlauf einzuschätzen.

### **Protoonkogen**

Als Protoonkogene werden normale, zelleigene Gene bezeichnet, durch deren Veränderung ein Onkogen entsteht. Protoonkogene sind in der Regel Gene, die die Zellteilung, das Wachstum und die Differenzierung der Zellen, den programmierten Zelltod und/oder die Signalübertragung in der Zelle beeinflussen.

### **Stammzellen**

Stammzellen sind nicht ausgereifte Zellen, die sich unbegrenzt teilen können. Sie sind hauptverantwortlich für Wachstum und Erneuerung.

### **Tumor**

Ein Tumor ist im engeren Sinn eine Wucherung von Zellen, die sich überschießend vermehren.

### **Tumormarker**

Bei einem Tumormarker handelt es sich um eine körpereigene Substanz, die auf eine Krebserkrankung hinweist. Sie kann entweder von den Tumorzellen selbst oder von gesunden Zellen als Antwort auf das Vorhandensein eines Tumors gebildet werden.

### **Tumor-Mikroumgebung**

Den Tumor bzw. die Tumorzellen umgeben verschiedene andere Zellen und Moleküle. Sie bilden die Tumor-Mikroumgebung (engl.: tumor microenvironment). Sie beeinflussen Wachstum und Ausbreitung des Tumors und werden selbst von den Krebszellen beeinflusst.

### **Tumor-Stammzellen** (auch: Krebs-Stammzellen)

Bei Tumor-Stammzellen handelt es sich um Zellen innerhalb eines Tumors mit Stammzeleigenschaften. Die Existenz von Krebsstammzellen wurde für viele Tumoren gezeigt.

### **Tumorsuppressorgen**

Als Tumorsuppressorgen bezeichnet man ganz allgemein ein Gen, dessen Funktionsverlust zur Bildung von Krebs beiträgt.

Das Projekt „**Fit in Gesundheitsfragen**“ stellt mit wissenschaftlich fundierten, innovativen Unterrichtsmaterialien zu den beiden Volkskrankheiten Diabetes und Krebs ein kostenfreies Angebot zur Förderung der Gesundheitskompetenz zur Verfügung. Es richtet sich an Lehrerinnen und Lehrer der Sekundarstufen I und II der allgemein- und berufsbildenden Schulen.

Unterrichtsmaterialien und Lehrerfortbildungen des DKFZ zum Thema Krebs finden Sie unter <https://www.dkfz.de/de/fit-in-gesundheitsfragen/>

„Fit in Gesundheitsfragen“ ist ein Gemeinschaftsprojekt des Helmholtz Zentrums München und des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg (DKFZ). Es wird mit öffentlichen Mitteln durch die Helmholtz-Gemeinschaft gefördert.

### **Bildnachweis für Fotos und Grafiken:**

**Via iStockphoto.com:** S. 04: CIPhotos

**Via Stock.Adobe.com:** S. 11: C. Schüßler; S. 19: nito

**Via Pixabay:** S. 27: Philippe Delavie



# Impressum

## Herausgeber

### Krebsinformationsdienst

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Im Neuenheimer Feld 280

D-69120 Heidelberg

© Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum 2020

## Autor

Karen Herold

Krebsinformationsdienst, DKFZ Heidelberg

## Redaktion

Dr. med. Susanne Weg-Remers, Julia Geulen

Krebsinformationsdienst, DKFZ Heidelberg

## Verantwortlich

Dr. med. Susanne Weg-Remers

Leiterin des Krebsinformationsdienstes, DKFZ Heidelberg

## Für das Projekt „Fit in Gesundheitsfragen“

### Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

[www.dkfz.de/de/fit-in-gesundheitsfragen](http://www.dkfz.de/de/fit-in-gesundheitsfragen)

### Krebsinformationsdienst

*Für Patienten, Angehörige und alle Ratsuchenden*

**Fragen zu Krebs? Wir sind für Sie da.**

Telefon: 0800 – 420 30 40, kostenfrei täglich von 8.00 bis 20.00 Uhr

E-Mail: [krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de)

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

Besuchen Sie uns auch auf Facebook, Instagram oder YouTube!

### Helmholtz Zentrum München

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Abteilung Kommunikation

Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Telefon: 089 3187-2711

[www.helmholtz-muenchen.de](http://www.helmholtz-muenchen.de)