



HESSISCHER LANDTAG

18. 09. 2020

Kleine Anfrage

Dr. Daniela Sommer (SPD) vom 02.07.2020

Krebs, Metastasierung und Forschung in Hessen

und

Antwort

Minister für Soziales und Integration

Vorbemerkung Fragesteller:

Häufigste Todesursache bei Krebserkrankten Patienten/-innen ist die Metastasenbildung.

Mehr als 90 % der durch Krebs verursachten Todesfälle sind laut WHO auf die Ausbildung von Metastasen zurückzuführen. Bisher gibt es kaum wirksame Therapien gegen Metastasen bildende Krebsformen. Zellen lösen sich vom Tumor bspw. beim Brustkrebs oft schon, bevor er diagnostiziert wird. Die Verhinderung der Streuung ist wichtig, noch wichtiger ist die Unterbindung des Wachstums der schon gestreuten Zellen. Trotz Fortschritten in der Behandlung von Brustkrebs kehrt die Erkrankung bei ungefähr 30 % der betroffenen Frauen zurück. Gegen die metastasierte Form der Behandlung ist die Medizin auch heute noch so gut wie machtlos.

Vorbemerkung Minister für Soziales und Integration:

Noch nie lebten Patientinnen und Patienten so lange und so gut mit einer Krebserkrankung wie heute. Dies gilt für die Mehrzahl der soliden Tumore wie unter anderem Lungenkrebs, Hautkrebs, Dickdarmkrebs, Prostatakrebs und Brustkrebs, für die es zum Teil kostenfreie Vorsorgeprogramme in Deutschland gibt. Hierdurch können diese Karzinome frühzeitig entdeckt werden, um sie so erfolgreich zu behandeln und zu heilen, bevor sie Fernmetastasen ausbilden.

Im Jahr 2016 wurden laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten rund 492.000 Krebserkrankungen neu diagnostiziert, wobei sich in den letzten zehn Jahren (2006 bis 2016) ein Rückgang in den altersstandardisierten Erkrankungsraten um 12 % bei den Männern und 1 % bei den Frauen in Deutschland zeigte.

Die Aufgabe der Krebsforschung und -versorgung ist es, diese Entwicklung weiter zu verbessern. Mittlerweile stehen uns unterschiedlichste Untersuchungsmethoden und Behandlungen zur Verfügung, welche ein Leben mit Krebs auch langfristig ermöglichen. Besonders effektiv erscheinen Methoden, die in der Primärprävention ansetzen und die Krebsentstehung verhindern. Aber auch die Maßnahmen in der Sekundärprävention, bei denen der Krebs frühzeitig erkannt wird, sind wichtig. So konnte für die Brustkrebserkrankung in Deutschland gezeigt werden, dass die Teilnahme am Mammographie-Screening Programm zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens für die Frauen geführt hat, die im Alter von 49 – 69 Jahren an den regelmäßigen Screening-Terminen teilgenommen haben.

So können heute bereits 80 bis 90 % der Brustkrebsneuerkrankungen mit heilendem Ansatz operiert werden.

Auch nach dem Auftreten eines Rückfalls, entweder in der Brust oder in Form von Fernmetastasen ist die moderne personalisierte Medizin in der Lage, gerade bei der Brustkrebserkrankung eine Lebensverlängerung mit einer geringen Nebenwirkungsrate zu ermöglichen. Hierbei ist es wichtig, dass Frauen die Nachsorge und mögliche Behandlungen in Anspruch nehmen.

Die große Zahl der Langzeitüberlebenden stellt unsere Gesellschaft und unser Gesundheitssystem vor neue Aufgaben der beruflichen und sozialen Reintegration dieser Mitbürgerinnen und Mitbürger. Auch hier gilt es, präventiv vorzugehen, um Zweitkarzinome frühzeitig zu erkennen.

Sicher gibt es noch viel gemeinsam zu tun, in aller erster Linie gilt es, die gemeinsamen Anstrengungen zu intensivieren und neben aktueller Forschung zur Entstehung und Behandlung von Krebserkrankungen gemeinsam mit vielen Netzwerkpartnerinnen und -partnern zu informieren, um die Teilnahme an den Maßnahmen der Prävention und Früherkennung zu verbessern.

Diese Vorbemerkungen vorangestellt, beantworte ich die Kleine Anfrage im Einvernehmen mit dem Chef der Staatskanzlei und der Ministerin für Wissenschaft und Kunst wie folgt:

Frage 1. Wie viele krebskranke Menschen gibt es in Hessen (bitte aufgeschlüsselt nach Krebsart sowie Geschlecht)?

Die Anzahl der krebskranken Menschen ist eine epidemiologische Kenngröße, die in der Regel anhand der Neuerkrankungs- und Sterberaten über einen längeren Zeitraum (z.B. fünf oder zehn Jahre) geschätzt wird. Aus diesem Grund ist aktuell anhand der Daten des seit Ende 2014 epidemiologisch-klinisch bestehenden Krebsregisters noch keine Schätzung möglich, wie viele krebskranke Personen insgesamt derzeit in Hessen leben.

Abschätzen lässt sich die Zahl der Krebsneuerkrankungen der hessischen Bevölkerung, die sogenannte Inzidenz. Diese schätzt das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut im Diagnosejahr 2016 für das Bundesland Hessen in der Anlage 1.

Frage 2. Wie viele Rückfälle wurden bei den Patientinnen/Patienten diagnostiziert (bitte aufgeschlüsselt nach Krebsart sowie Geschlecht)?

Hierzu wurde eine Übersicht (Anlage 2) auf der Datengrundlage des Hessischen Krebsregisters erstellt und zu Vergleichszwecken auf Krebsfälle innerhalb der Hessischen Bevölkerung beschränkt. Um Dokumentationsschwankungen auszugleichen, sind die dargestellten Fallzahlen über die Leistungsjahre 2015, 2016 und 2017 gemittelt, wobei sich das Leistungsdatum aus dem Untersuchungsdatum des entsprechend auffälligen Verlaufs (Aufzählung siehe unten) ergibt. In die Auswertung flossen alle Fälle ein, für welche dokumentierte Hinweise für ein Rezidiv vorlagen. Da sich das Hessische Krebsregister noch im Aufbau befindet, weist der Registerbestand über die betrachteten Jahre eine Vollzähligkeit (reine Inzidenz) von etwa 86 % auf, wobei für diese bereits registrierten Fälle teils noch kein vollständig dokumentierter Krankheitsverlauf im Register vorliegt, was nötig wäre, um die Rückfallquote korrekt abbilden zu können. Die Angaben in der Anlage 2 sind daher eher unterdokumentiert.

Frage 3. Wie viele Todesfälle gibt es in Hessen (bitte aufgeschlüsselt nach Krebsart und ob ein Primärtumor oder so genannte schlafende Mikrometastasen/metastasierter Krebs verantwortlich waren sowie nach Geschlecht)?

Die Todesursachenstatistik (Anlage 3) wurde vom Statistischen Landesamt übermittelt und bezieht sich auf das Sterbejahr 2018.

Bei der Erhebung von Mortalitätsdaten wird nicht unterschieden zwischen dem konkreten Primärtumor versus dessen Metastasen als Todesursache. In zahlreichen Fällen lässt sich dies medizinisch nicht voneinander trennen, in anderen Fällen ist es per se offenkundig. Beispielsweise unmöglich bleibt die Unterscheidung bei einem Lungentumor (ICD-Code 34) mit Lungenmetastasen und der Todesursache Lungenversagen. Hingegen bildet ein primärer Hirntumor (ICD-Code 71) in der Regel keine Metastasen und so ist die krebssbedingte Todesursache fast ausschließlich der Primärtumor selbst. Andererseits ist bei Primärtumoren in nicht-lebenswichtigen Organen wie der Brustdrüse (ICD-Code 50) die krebssbedingte Todesursache mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Metastase, falls nicht zum Beispiel eine durch den Primärtumor bedingte Sepsis ursächlich ist.

Frage 4. Welche universitären und außeruniversitären Forschungsprojekte gibt es bezogen auf die Vermeidung von Metastasen bzw. die Identifizierung von Substanzen, die Krebszellverbände daran hindern, weitere Tochtergeschwülste zu bilden?

LOEWE-Zentrum „Frankfurt Cancer Institute (FCI)“, Federführung: Goethe-Universität Frankfurt am Main:

- a) Nutzung der Darmkrebs Organoid Biobank für die Entwicklung einer „personalisierten Krebsmedizin“. Langfristiges Ziel ist der Einsatz von Patientinnen/Patienten-abgeleiteten Tumor-Organoiden zur individuellen Therapieprädiktion.
- b) Erforschung der Prädiktoren für die Wirkung und das Auftreten von Nebenwirkungen von Immuntherapien bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen und Tumoren.
- c) Beteiligung am „Konsortium zur Prävention von Hirnmetastasen“. Es untersucht Substanzen auf Wirkung als präventive Therapie bei Hirnmetastasen, die bisher für unterschiedliche Erkrankungen (u.a. Krebs) eingesetzt werden.
- d) Aufklärung der Rolle der Tumor-Mikroumgebung in Hirnmetastasen und Erforschung der biologischen Grundlagen, die es Tumorzellen erlauben, körpereigene Abwehrmechanismen zu hemmen oder diese gar in tumor-fördernde Funktionen umzuwandeln.
- e) Erforschung der möglichen Verwendung von manipulierten, sog. „natürlichen Killerzellen“ zur Bekämpfung von Knochenmetastasen.
- f) Funktionelle Analyse von Darm-Mikrobiota bei metastasierendem Darmkrebs.
- g) Untersuchung der Rolle des gestörten Energiestoffwechsels bei Bauchspeicheldrüsen- und Darmkrebs auf die Ausbildung von Metastasen.
- h) Verbesserung der Therapiemöglichkeiten von Leberzellenkarzinomen.

Universitätsklinikum Frankfurt am Main:

- a) Entwicklung des Prototyps eines Mikrowellenapplikators, der neben der Entfernung von Tumoren mittels Mikrowellen auch einen Detektionsmodus aufweist, um die Positionierung des Applikators im Tumorgewebe zu optimieren.
- b) Studie zum Behandlungserfolg der Mikrowellenablation von Lebermetastasen von Darmkarzinomen im klinischen Alltag.
- c) Systematische Analyse der Metastasierung von Mundhöhlenkrebs.
- d) Verschiedene Präklinische Untersuchungen in Zellkulturmodellen zu Möglichkeiten der Hemmung des Wachstums von Tumoren und der Metastasierung sowie der Beeinflussung des Wachstums von Lymph- und Blutgefäßen.
- e) Im Rahmen der *in-vitro* Diagnostik von Mammaweichteilgewebe werden Biopsie-Proben mittels der Mikrowellenspektroskopie untersucht und evaluiert.
- f) Retrospektive Studien zur Evaluierung und zum Vergleich verschiedener minimal-invasiver Therapien bei malignen Tumoren der Leber und der Lunge.
- g) Prospektive multizentrische Studien der lokal beschränkten Therapien (z.B. transarterielle Chemoembolisation (TACE), Mikrowellenablation) von bösartigen Lebertumoren.
- h) Pilotstudien zur Evaluation der radiologischen Ansprechens nach lokal beschränkten Therapien von Metastasen der Leber und der Lunge.

Georg-Speyer-Haus Institut für Tumorbiologie und experimentelle Therapie (GSH), Frankfurt am Main:

- a) Erforschung der Entstehung von Lebermetastasen bei Darmkrebs unter besonderer Berücksichtigung der Zellen in der lokalen Mikroumgebung des Primärtumors sowie der prämetastatischen Nische in der Leber. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Analyse der sog. Krebs-assoziierten Fibroblasten (CAF), die eine wichtige Rolle bei der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen spielen. Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Rolle des intestinalen Mikrobioms bei der Metastasierung von Brustkrebs.
- b) Funktionelle Analyse des Darm-Mikrobioms in der Pathogenese des metastasierenden Dickdarmkrebses und deren Rolle für das Therapieansprechen.
- c) Untersuchung der Konsequenzen eines gestörten Energiestoffwechsels bei Bauchspeicheldrüsen- und Dickdarmkrebs sowie die Auswirkungen auf die Ausbildung von Metastasen.
- d) Untersuchung von Signalen aus der Tumor-Mikroumgebung, welche die Malignitätseigenschaften von Tumorzellen beeinflussen.
- e) Erforschung neuer Ansätze zur Behandlung von Hirnmetastasen, die hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit Melanom, Lungen- und Brustkrebs auftreten.
- f) Untersuchung der Auswirkungen der Standardtherapie auf die Tumor-Mikroumgebung in der Hirnmetastasierung und Entwicklung neuartiger unterstützender Therapiemaßnahmen.
- g) Entwicklung neuer Ansätze zur Behandlung von Knochenmetastasierung, die bei über 50 % der Brustkrebspatientinnen bei Autopsien festgestellt wird. Ziel ist es, die Prognose und die Lebensqualität von Erkrankten zu verbessern.
- h) Erforschung und Entwicklung effektiver Immuntherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen basierend auf tumorspezifischen sogenannten Effektorzellen, insbesondere „natürlichen Killerzellen“.

Universitätsklinikum Frankfurt am Main gemeinsam mit GSH, Frankfurt am Main:

- a) Molekular stratifizierte multimodale Therapie von Enddarmkrebs.
- b) Individualisierte Immuntherapiestudien für die Behandlung von Hirntumoren.

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR), Bad Nauheim:

- a) Erforschung der Mechanismen, mittels derer es Tumorzellen gelingt, Gefäßwände zu überwinden und Metastasen zu bilden.
- b) Untersuchungen dazu, welche Zellen die Ausgangszellen von Tumoren sind und wie es dazu kommt, dass gesunde Zellen entarten und sich zu Tumoren entwickeln.

Justus-Liebig-Universität Gießen:

In der Kinderonkologie am Fachbereich Medizin werden zum Hodgkin-Lymphom aktuell eine von der Deutschen Krebshilfe geförderte Studie (EuroNet-PHL-C2: Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents) sowie eine in Phase II befindliche Klinische Studie mit Pembrolizumab gemeinsam mit der Firma Merck durchgeführt.

Darüber hinaus werden zwei weitere, thematisch angelehnte Projekte gemeinsam mit der Pathologie umgesetzt:

- a) Molekulare Charakterisierung von Hodgkin-Lymphomzellen mittels der Verfahren der Liquid Biopsy (deutsch: flüssige Biopsie) und des „Whole Exome Sequencing“ (WES, deutsch: Gesamt-Exom Sequenzierung) zur Früherkennung von Rezidiven und zum Therapieansprechen.
- b) Identifizierung prädiktiver Gewebemarker bei pädiatrischen Hodgkin Lymphomen unter Verwendung digitaler Immunhistochemie und neuronaler Netzwerke.

Philipps-Universität Marburg:

- a) Studie zu den genetischen Ursachen der Resistenz auf Systemtherapie bei Krebs.
- b) Erforschung der Bedeutung der Tumor-Mikroumgebung bei Bauchspeicheldrüsenkrebs.
- c) Untersuchung der Rolle der Signalweiterleitung in Zellen bei Krebserkrankungen.

Justus-Liebig-Universität Gießen und Philipps-Universität Marburg:

Untersuchungen des entzündungsassoziierten Tumorsekretoms und dessen Einfluss auf die Tumprogression und Therapieresistenz.

Justus-Liebig-Universität Gießen und Philipps-Universität Marburg und Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR), Bad Nauheim:

Untersuchung der Rolle von Chromatin für die Regulation der Genaktivität. Im Falle einer pathologischen Veränderung kann das fälschliche An- und Abschalten von Genen Einfluss auf eine Tumorentstehung oder andere Erkrankungen haben.

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR), Bad Nauheim und der Justus-Liebig-Universität Gießen:

Erforschung der Bedeutung von Lymphozyten in der Entwicklung von Metastasen bei Lungenkrebs; Erprobung von Ansätzen zur Bekämpfung von Lungenkrebs mittels umprogrammierter Fresszellen.

GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt:

- a) Weiterentwicklung der zwischen 1997 und 2008 gemeinsam mit der Radiologischen Universitätsklinik Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Forschungszentrum Rossendorf entwickelte Krebstherapie mit Ionenstrahlen.
- b) Verschiedene präklinische und klinische Studien zur Behandlung besonders strahlenresistenter Kopf-Hals-Tumoren.
- c) In zwei Forschungsprojekten mit klinischen Partnern wird der Einsatz von Kohlenstoff-Ionen im Vergleich zu Protonen und Röntgenstrahlung in einem kombinierten Einsatz mit sogenannten "Immun-Checkpoint-Inhibitoren" getestet. Untersucht wird die Wirksamkeit einer solchen kombinierten Behandlung für "tripel-negative" Brustkrebszellen, die besonders aggressives Wachstum und Metastasierung zeigen.
- d) Es wird an einer Verbesserung der Genauigkeit der Teilchentherapie gearbeitet, um so neue Anwendungen zu erschließen, etwa im Bereich der Behandlung von kleineren Metastasen und Tumoren in der Nähe kritischer Strukturen.

Frage 5. Welche Forschungsergebnisse gibt es bislang bezüglich der in Frage 3 genannten Projekte und wie werden diese in die Praxis zur Therapie von Krebspatienten eingeführt bzw. eingesetzt?

Bei der Beantwortung dieser Frage gehe ich davon aus, dass die Fragestellerin in Frage 5 auf die vorangestellte Frage 4 anstelle der genannten Frage 3 abzielt.

LOEWE-Zentrum „Frankfurt Cancer Institute (FCI)“, Federführung: Goethe-Universität Frankfurt am Main:

- a) Es konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, die Immuntherapien erhalten, ein größeres Risiko haben einen Status epilepticus* zu entwickeln. (*Ein epileptischer Anfall, welcher länger als fünf Minuten andauert oder eine Serie von Anfällen, ohne vollständige Genesungspausen.)
- b) Es zeigte sich, dass bekannte Therapiestrategien einen präventiven Effekt auf die Ausbildung von Hirnmetastasen haben.

- c) Unterschiedliche Zelltypen der Tumor-Mikroumgebung beeinflussen die Ansiedlung und das Auswachsen von Tumorzellen im Gehirn. Therapeutische Strategien, die die Funktionsweise von Immunzellen verändern, zeigen Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen in präklinischen Modellen.
- d) Identifikation einer Schlüsselsignalachse, die die Anti-Tumor-Immunität lokal dämpft, und Nachweis, dass das Ansprechen auf diese Achse, unter Verwendung genetischer Ansätze sowie eines Inhibitors von klinischer Qualität, das Immunsystem des Wirts befähigt, etablierte Hirnläsionen in aggressiven präklinischen Tiermodellen zu bekämpfen. Gegenwärtig werden Kombinationstherapien erforscht.

Universitätsklinikum Frankfurt am Main:

- a) Die Mikrowellenablation wird im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) seit vielen Jahren zur Behandlung überwiegend primärer und sekundärer Leber- und Lungenmalignome eingesetzt.
- b) Die systematische Analyse der Metastasierung von Mundhöhlenkarzinomen lieferte Informationen, aus denen eine individualisierte zielgerichtete chirurgische Tumorthérapie resultierte.
- c) Es konnte im Zellmodell gezeigt werden, dass Dimethylfumarat die Ausbildung von neuen Lymphgefäßen, das Wachstum von Hautkrebszellen (durch eine Regulation des Zellzyklus) und Darmkrebszellen (durch Regulation des Zellzyklus und durch programmierten Zelltod) hemmt.
- d) Es konnte im Zellmodell gezeigt werden, dass PPAR α und δ Aktivatoren die Expression des Endothelzellrezeptors ICAM-1 beeinflussen. Ferner konnten Hinweise auf die Hemmung des Wachstums der Lymph- und Blutgefäße durch PPAR Agonisten gefunden werden.
- e) Es konnte in Gewebeproben von Hautkrebs-Patientinnen und Patienten erstmalig eine Überexpression der G-Protein gekoppelten Rezeptoren GPR40 und GPR120 nachgewiesen und Zusammenhänge zu prognostisch relevanten klinischen Markern identifiziert werden.
- f) Es konnte im Zellmodell gezeigt werden, dass Histon-Deacetylase-Hemmer (HDAC-Hemmer) das Wachstum der Lymph- und Blutgefäße durch Regulation des Zellzyklus, durch Regulation des programmierten Zelltodes und durch Regulation der Expression von Endothelzellrezeptoren beeinflussen.
- g) Die Untersuchung von HER2-positivem Glioblastom konnte zeigen, dass die NK-Zelllinie mit chimärem Antigen-Rezeptor (CAR) gegen HER2 spezifisch Glioblastom-Zellen angreift.

Georg-Speyer-Haus Institut für Tumorbologie und experimentelle Therapie (GSH), Frankfurt am Main:

- a) Bei einer bestimmten Form des Darmkrebses, der mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht, kommt es zur Hochregulation des NOTCH3 Rezeptors. Unter Verwendung von spezifischen neutralisierenden Antikörpern gegen NOTCH3 konnte die Metastasierung signifikant gehemmt werden.
- b) Die Entstehung von Hirnmetastasen bei Brustkrebs ist durch eine Modulation des Mikrobioms im Darm zu beeinflussen. Derzeit werden Experimente durchgeführt, um dieses Wissen therapeutisch nutzbar zu machen.
- c) Mechanistische Aufklärung der Rolle der Tumor-Mikroumgebung in Hirnmetastasen: Längerfristig sollen diese Grundlagen genutzt werden, um gezielt tumorfördernde Funktionen zu hemmen bzw. gewebsspezifische Hürden gegen Immuntherapien zu durchbrechen und somit verbesserte Therapieformen gegen Hirnmetastasen zu entwickeln.
- d) Genmodifizierte natürliche Killerzellen (CAR-NK-Zellen) weisen eine hohe und selektive Aktivität gegen Tumorzellen auf, die das entsprechende Zielantigen tragen. Diese Arbeiten wurden zum Teil mit Mitteln aus der Förderung des HMWK für das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT) Frankfurt unterstützt.

Universitätsklinikum Frankfurt am Main gemeinsam mit Georg-Speyer-Haus Institut für Tumorbologie und experimentelle Therapie (GSH), Frankfurt am Main:

Aufbau einer Darmkrebs-Organoid-Biobank: Mit dieser "lebenden Biobank" wurden wichtige Infrastrukturen für die "personalisierte Krebsmedizin" geschaffen.

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR), Bad Nauheim:

- a) Leukozyten können als sogenannte Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) im Umfeld von Lungentumoren ihre Aktivität in einer Weise ändern, dass sie tumorhemmende Immunzellen zu tumorfördernden wandeln.

- b) Krebszellen können durch die Aktivierung eines Moleküls namens „Death Receptor 6“ (DR6) einzelne Zellen in Gefäßwänden abtöten. Auf diese Weise können sie die Gefäße verlassen und Metastasen bilden.
- c) Ortsansässige Stammzellen, die normalerweise die Regeneration eines Gewebes steuern, können unter Umständen für die Entstehung eines Tumors verantwortlich sein.
- d) Identifikation eines Ansatzpunktes für eine neue immuntherapeutische Behandlung von Lungenkrebs: Genutzt werden könnte ein molekularer Schalter, der das tumorfördernde gegenüber dem tumorhemmenden Verhalten von Zellen bestimmt.

Frage 6. Wie viele Forschungsprojekte sind bereits mit welchem Output in die klinischen Studien gegangen?

Universitätsklinikum Frankfurt am Main:

- a) Rein klinische Beobachtungsstudie zur Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome mittels Mikrowellenablation und weitere rein klinische Studien zum Einsatz der Mikrowellenablation: Da es sich um die Beobachtung eines bereits routinemäßig im klinischen Alltag verankerten Therapieprozederes handelt, ist im Rahmen dieser Studie der Einsatz in der Therapie von Krebspatientinnen und -patienten in der Praxis bereits gegeben.
- b) Zwei retrospektive klinische Studien und eine prospektive Beobachtungsstudie zur Metastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen.
- c) CAR2BRAIN Phase I Studie: weltweit erste CAR-NK-Zell-Studie für HER2-positive Glioblastom-Patientinnen/-Patienten mit HER2-spezifischem NK-Zell-Klon.
- d) Drei laufende prospektive Studien zur Therapie von Lebermetastasen und bei primärem Leberkrebs: Bei den in Studien nachgewiesenen Vorteilen für bestimmte Substanzen oder Therapieformen werden diese im Rahmen der Leitlinien-gerechten Behandlung favorisiert und den Patientinnen und Patienten angeboten.
- e) Eine laufende prospektive Studie zur Therapie von Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren.

Justus-Liebig-Universität Gießen:

Die Kinderonkologie des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen ist an 71 klinischen Studien und Registerstudien beteiligt. Auszugsweise werden folgend vier Beispiele aufgelistet:

- a) AIEOP-BFM ALL 2017 (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica Berlin-Frankfurt-Münster Akute Lymphatische Leukämie 2017) zur Behandlung der akuten Lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen, Sponsor Universität Kiel.
- b) B-NHL 2013 (B-Non-Hodgkin-Lymphom 2013) zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen bei Kindern und Jugendlichen, Sponsor Uni Münster.
- c) LBL 2018 (Lymphoblastische Lymphome 2018) zur Behandlung von T-Zell-Lymphomen bei Kindern und Jugendlichen, Sponsor Uni Münster.
- d) PHITT (Paediatric Hepatic International Tumor Trial) zur Behandlung von malignen Lebertumoren bei Kindern und Jugendlichen, Sponsor University of Birmingham.

Zu den insgesamt 71 Studien zählen auch die bereits unter Frage 4 genannten Projekte zum Hodgkin Lymphom; Auswertungen sind nicht vor 2025 zu erwarten.

Weitere Details zu diesen Projekten können aufgrund der vereinbarten Geheimhaltungsbedingungen mit den jeweiligen Kooperationspartnern nicht ausgeführt werden.

Georg-Speyer-Haus Institut für Tumorbilogie und experimentelle Therapie (GSH), Frankfurt am Main, Universitätsklinikum Frankfurt, DRK-Blutspendedienst LOEWE-Zentrum „Frankfurt Cancer Institute (FCI)“:

Klinische Phase-I-Studie zur Injektion genmodifizierter natürlicher Killerzellen bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Glioblastom entwickelt: Neun Patientinnen und Patienten wurden behandelt. Dabei wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten festgestellt. Mit einem Abschluss der klinischen Studie und der finalen Auswertung der gewonnenen Daten ist voraussichtlich bis Ende 2022 zu rechnen.

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung (MPI-HLR), Bad Nauheim:

Ein Atemtest zur Erkennung von Lungentumoren im Frühstadium befindet sich derzeit in klinischer Erprobung.

Philips-Universität Marburg:

Im Bereich der Onkologie werden mehr als 100 Studien durchgeführt, die den Einsatz von z. B. Immuncheckpoint Inhibitoren und Antikörpern, die spezifisch gegen die Tumorzellen gerichtet sind, auf ihre therapeutische Wirksamkeit im Kampf gegen Krebs testen.

Bereits abgeschlossen und publiziert sind:

- a) LYPHADENECTOMY IN OVARIAN NEOPLASMS (LION), open randomized prospective multicenter-trial (AGO-OVAR OP.3): Eine systematische Becken- und paraaortale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die sich vor und während der Operation einer intraabdominalen makroskopisch vollständigen Resektion unterzogen und normale Lymphknoten hatten, war nicht mit einem längeren Gesamtüberleben oder einem progressionsfreien Überleben verbunden im Vergleich zu keiner durchgeführten Lymphadenektomie. Die systematische Lymphadenektomie war mit einer höheren Inzidenz von assoziiert postoperative Komplikationen verbunden.
- b) SORMAIN, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-centre phase II trial to assess the efficacy of Sorafenib-maintenance therapy in Flt3-ITD positive AML in complete hematological remission after allogenic stem cell transplantation: Die Sorafenib-Erhaltungstherapie reduziert das Risiko eines Rückfalls und des Todes nach einer Stammzelltransplantation bei FLT3-ITD-positiver akuter myelotischer Leukämie (AML).
- c) PROMID, placebokontrollierte prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Midgut: Octreotid-LAR verlängert die mediane Zeit bis zur Tumorprogression im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit funktionell aktiven und inaktiven metastasierten Miteldarm-NETs signifikant und ändert damit den Therapiestandard.

Laufende Studie:

ENDURE-CML: Efficacy and Safety of Pegylated Proline Interferon Alpha 2b (AOP2014) in Maintaining Deep Molecular Remissions in Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Discontinue ABL-Kinase Inhibitor Therapy - a Randomized Phase II, Multicenter Trial With Post-study Follow-up.

GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt:
Die Behandlung bestimmter Tumore mit Schwerionenstrahlung ist bereits seit vielen Jahren in der klinischen Anwendung.

Frage 7. Welche Medikamente stehen derzeit zur Verfügung, mit denen die Zellcluster unwirksam gemacht werden oder das Rückfallrisiko gesenkt werden kann?

Es wird auf die aktuelle interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Februar 2020), insbesondere Kapitel 4.7 Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie), Kapitel 5.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs (5.3.4 Medikamentöse Therapie) und Kapitel 5.4. Fernmetastasen (5.4.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms, 5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom) verwiesen.

Medikamentös stehen aktuell insbesondere Antiöstrogene wie Tamoxifen und Fulvestrant, Aromatasehemmer wie Anastrozol, Letrozol, Exemestan (zugelassen auch in Kombination mit Immunmodulator Everolimus), Gestagene wie Medroxyprogesteron und Megestrol, Chemotherapeutika wie Cisplatin, Fluorouracil, Cyclophosphamid, Carboplatin, Doxorubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Epirubicin, Methotrexat, Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin als Mono- oder Kombinationstherapie sowie neue zielgerichtete ("targeted") Therapien wie Bevacizumab, Trastuzumab und Lapatinib zur Verfügung sowie CDK4/6 bzw. mTOR-Inhibitoren (in Kombination mit einer endokrinen Therapie) wie Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib und Everolimus.

Frage 8. Wie unterstützt das Land Hessen Forschungsprojekte und Präventionsstrategien?
(bitte einzeln auflisten)

Eine wichtige Grundlage für Forschung und Prävention bildet hierbei das Hessische Krebsregister, das durch das Land Hessen mitfinanziert wird. Dieses erfasst auf der Basis des Hessischen Krebsregistergesetzes die Neuerkrankungen und Sterbefälle an Krebs in der hessischen Bevölkerung und führt Auswertungen zu Auftreten, Sterblichkeit und Überleben sowie Analysen von zeitlichen und örtlichen Auffälligkeiten durch. Seit 2014 wird es zudem zu einem klinischen Krebsregister (gemäß § 65c SGB V) ausgebaut, das nun auch die in Hessen durchgeführten Krebsbehandlungen und den Krankheitsverlauf detailliert erfasst und auswertet und so eine gute Datengrundlage für Prävention und Forschung liefert.

2012 startete das Hessische Ministerium für Soziales und Integration gemeinschaftlich mit der Hessischen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Leben mit Krebs die Kampagne „du bist kostbar - HESSEN GEGEN KREBS“, die sich für die Krebsprävention und ein Leben mit Krebs einsetzt. Hierzu zählen Präventionsprogramme wie die Anleitung zur Selbstuntersuchung der

Brust, das Projekt „SunPass“ (Sonnenschutz im Kindesalter zur Hautkrebsprävention), die Motivation zur Wahrnehmung der Koloskopie sowie Aufklärung über Entstehung von Gebärmutterhalskrebs.

Das HMSI setzt zudem mit der 2019 gestarteten landesweiten Impfstrategie „Firewall für den Körper“ auf kompetente Beratung und Sensibilisierung der Öffentlichkeit für Impfungen und Gemeinschaftsschutz. Hierzu gehören unter anderem die HPV- sowie die Hepatitis B-Impfung. Die HPV-Impfung kann durch Humane Papilloma Viren ausgelöste Veränderungen am Gebärmutterhals verhindern und so vor bestimmten Arten des Gebärmutterhalskrebses bei Mädchen sowie einigen Krebsarten bei Jungen schützen. Die Hepatitis B-Impfung kann vor einer chronischen Leberentzündung durch Hepatitis B-Viren und somit einer möglichen Vorstufe eines Leberzellkarzinoms schützen.

Krebserkrankungen sind zudem Hauptursache für tödlich verlaufende Berufserkrankungen in Deutschland. Da auch in Hessen viele Beschäftigte Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen ausführen, hat das Hessische Ministerium für Soziales und Integration den fachpolitischen Schwerpunkt „Kampf dem Krebs am Arbeitsplatz“ initiiert. Im Rahmen dieser Schwerpunktsetzung wurden seit dem Jahr 2015 über vier Jahre im Rahmen einer umfassenden Präventionskampagne eine große Anzahl von Arbeitsstätten, in denen Beschäftigte Expositionen durch krebserzeugende Gefahrstoffe ausgesetzt sind, systematisch überprüft mit dem Ziel Betriebe für das Thema zu sensibilisieren.

Seit 2019 wird unter hessischer Leitung ein eigenständiges Arbeitsprogramm der gemeinsamen deutschen Arbeitsschutzstrategie (GDA) mit besonderen Schwerpunkt auf den sicheren Umgang mit krebserzeugenden Gefahrstoffen entwickelt. Dieses Arbeitsprogramm wird bis Ende 2023 deutschlandweit durchgeführt

Zudem werden Selbsthilfegruppen, psychoonkologische Krebsberatungsstellen, Vereine und Organisationen projektbezogen gefördert.

Weiterhin finden Informations- und Aufklärungsveranstaltungen statt. Beispielsweise werden seit 2012 hessische Bürgerinnen und Bürger am Weltkrebstag vom Hessischen Ministerium für Soziales und Integration gemeinsam mit der Hessischen Krebsgesellschaft e.V. und der Stiftung Leben aktuell mit einem Veranstaltungstag informiert. 2019 unterstützte das Land Hessen die „Offene Krebskonferenz“, eine bundesweite Veranstaltung, welche in Frankfurt am Main stattfand.

Im Rahmen des LOEWE-Programms wurden dem LOEWE-Zentrum "FCI – Frankfurt Cancer Institute" für den Förderzeitraum 2019 bis 2022 insgesamt 23,6 Mio. Euro bewilligt. Bei LOEWE-Zentren kann auf Basis einer erfolgreichen Zwischenevaluierung eine zweite dreijährige Förderperiode bewilligt werden.

Frage 9. Welche konkreten Unterstützungs- und Hilfsangebote gibt es für krebserkrankte Menschen in Hessen?

Patientinnen und Patienten, Angehörige und Interessierte können sich an eine der neun psychosozialen Krebsberatungsstellen in Hessen wenden. Psychoonkologische und sozial(rechtliche) Beratungen finden im ambulanten als auch in Kooperation mit Kliniken im stationären Bereich statt sowie auch mobil aufsuchend.

Niedergelassene Psychoonkologinnen und -onkologen sowie Psychotherapeutinnen und -therapeuten bieten ebenfalls Unterstützung. Zur Suche einer niedergelassenen Therapeutin bzw. eines Therapeuten kann die Webseite des Krebsinformationsdienstes genutzt werden:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/service/adressen/psychoonkologen.php>

Speziell für junge Krebspatientinnen und -patienten gibt es die Deutsche Stiftung junge Erwachsene und Krebs:
<https://junge-erwachsene-mit-krebs.de>.

Es gibt zudem spezielle Angebote für Kinder krebsskranker Eltern. Hier sind die Vereine „Hilfe für Kinder krebsskranker Eltern e.V.“, „Aufwind e.V.“, und „Flüsterpost e.V.“ zu nennen:
<https://www.hkke.org>,
<https://www.aufwind-wiesbaden.de>,
<https://kinder-krebsskranker-eltern.de>.

Die Hessische Krebsgesellschaft e.V. stellt Betroffenen einen „Wegweiser Leben mit Krebs“ in Hessen zur Verfügung. Dieser Broschüre können hilfreiche Informationen und weiterführende Adressen zu Themen wie beispielsweise Bewegung und Sport, Pflege und Betreuung, Rehabilitation und Rente bieten:
https://hessische-krebsgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/hkg/Wegweiser_Leben_mit_Krebs_Hessen_druck.pdf.

Für Patientinnen und Patienten während und nach einer Therapie werden von der Hessischen Krebsgesellschaft e.V. Kochworkshops im Rahmen des Selbsthilfe-Projekts „Genussvoll essen – Gestärkt gegen Krebs“ an mehreren Standorten in Hessen angeboten. Auch Angehörige können gemeinsam mit Patientinnen und Patienten an dem Angebot teilnehmen. Krebserkrankungen und deren Therapien haben einen Einfluss auf das Essverhalten und die Lebensmittelauswahl der Betroffenen. Neben der Entwicklung neuer Strategien für die veränderte Wahrnehmung im Alltag der Betroffenen und Angehörigen soll die Freude am Essen, der Austausch untereinander sowie die Selbsthilfe unterstützt werden:

<https://hessische-krebsgesellschaft.de/menu-oben/genussvoll-essen-gestaerkt-gegen-krebs>.

Das Aufsuchen einer Selbsthilfegruppe kann ebenfalls hilfreich sein. Zur Suche von geeigneten Gruppen kann die bundesweite Seite der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen genutzt werden:

<https://www.nakos.de>.

Grundsätzlich können sich Krebspatientinnen und -patienten sowie Ratsuchende auch an den Krebsinformationsdienst am Deutschen Krebsforschungszentrum (0800 – 420 30 40) wenden:

<https://www.krebsinformationsdienst.de> sowie das „Infonetz Krebs“ der Deutschen Krebshilfe (0800 - 80 70 88 77),

<https://www.infonetz-krebs.de>

Wiesbaden, 14. September 2020

Kai Klose

Anlagen

Krebs Neuerkrankung nach ICD10	Weiblich	Männlich	Gesamt
Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32)	330	894	1.224
Speiseröhre (C15), Magen (C16)	442	967	1.409
Dünndarm (C17), Darm (C18-C21), sonstige / n.n.b. Verdauungsorgane (C26)	1.915	2.349	4.264
Leber (C22), Gallenblase und Gallenwege (C23-C24) sowie Bauchspeicheldrüse (C25)	825	1.099	1.924
Bronchien, Lunge (C33-C34), Thymus (C37), Herz, Mediastinum u. Pleura (C38), sonstige Brustorgane (C39), Mesotheliom (C45)	1.400	2.175	3.574
Knochen und Gelenknorpel (C40-C41), Kaposi-Sarkom (C46), periphere Nerven und autonomes Nervensystem (C47), Retroperitoneum u. Peritoneum (C48), sonstiges Bindegewebe und andere Weichteile (C49)	187	199	386
Malignes Melanom der Haut (C43)	915	916	1.831
Brustdrüse (C50)	4.797	49	4.846
Vulva (C51), Vagina (C52), Gebärmutterhals (C53)	569	0	569
Gebärmutterkörper (C54-C55)	739	0	739
Eierstöcke (C56), sonstige / n.n.b. weibliche Geschlechtsorgane (C57), Plazenta (C58)	549	0	549
Penis (C60), Hoden (C62), sonstige / n.n.b. männliche Geschlechtsorgane (C63)	0	421	421
Prostata (C61)	0	3.736	3.736
Harnorgane (C64-C68), Nebenniere (C74)	644	1.562	2.206
Auge (C69), Zentrales Nervensystem (C70- C72)	226	280	506
Schilddrüse (C73)	334	153	487
Morbus Hodgkin (C81), Non-Hodgkin- Lymphome (C82-C88), Plasmozytom (C90), Leukämien (C91-C95)	1.210	1.578	2.788
Sonstige Krebsarten (ohne C44 = sonstige böartige Neubildungen der Haut)	259	295	554
Krebs Gesamt (C00-C97 ohne C44)	15.341	16.673	32.013

Krebs Rückfall nach ICD10	Weiblich	Männlich	Gesamt
Mundhöhle u. Rachen (C00-C14)	31	73	104
Speiseröhre (C15)	9	36	45
Magen (C16)	13	38	51
Darm (C18-C21)	85	123	208
Leber (C22)	10	27	37
Gallenblase und Gallenwege (C23-C24)	7	7	14
Bauchspeicheldrüse (C25)	26	28	54
Kehlkopf (C32)	3	24	27
Bronchien, Lunge (C33+C34)	56	97	153
Malignes Melanom der Haut (C43)	50	67	117
Brustdrüse (C50)	310	4	314
Gebärmutterhals (C53)	22	0	22
Gebärmutterkörper (C54+C55)	30	0	30
Eierstöcke (C56)	41	0	41
Prostata (C61)	0	144	144
Hoden (C62)	0	9	9
Niere (C64)	12	22	34
Harnblase (C67)	30	124	154
Zentrales Nervensystem (C70-C72)	19	29	48
Schilddrüse (C73)	10	7	17
Morbus Hodgkin (C81)	1	2	3
Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85)	12	18	30
Plasmozytom (C90)	3	3	6
Leukämien (C91-C95)	12	18	30
Sonstige Krebsarten (ohne C44)	160	232	392
Krebs Gesamt (C00-C97 ohne C44)	950	1.131	2.081

Krebs Todesursache nach ICD10 im Jahr 2018	Weiblich	Männlich	Gesamt
Mundhöhle u. Rachen (C00-C14)	112	244	356
Speiseröhre (C15)	98	280	378
Magen (C16)	252	359	611
Darm (C18-C21)	812	891	1.703
Leber (C22)	215	413	628
Gallenblase und Gallenwege (C23-C24)	110	96	206
Bauchspeicheldrüse (C25)	606	654	1.260
Kehlkopf (C32)	24	72	96
Bronchien, Lunge (C33+C34)	1.143	1.868	3011
Malignes Melanom der Haut (C43)	67	139	206
Brustdrüse (C50)	1.331	12	1.343
Gebärmutterhals (C53)	116	0	116
Gebärmutterkörper (C54+C55)	188	0	188
Eierstöcke (C56)	375	0	375
Prostata (C61)	0	1.062	1.062
Hoden (C62)	0	13	13
Niere (C64)	134	233	367
Harnblase (C67)	115	224	339
Zentrales Nervensystem (C70-C72)	200	247	447
Schilddrüse (C73)	21	23	44
Morbus Hodgkin (C81)	6	9	15
Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C85)	229	264	493
Plasmozytom (C90)	102	141	243
Leukämien (C91-C95)	257	310	567
Sonstige Krebsarten (ohne C44)	807	932	1.739
Krebs Gesamt (C00-C97 ohne C44)	7.320	8.486	15.806