

---

# Innovationen in der Onkologie

Ferdinand Hofstädter

*Das Spannungsfeld von „Individualisierung der Versorgung“ und Standardisierung der Therapie*

Die Onkologie ist wohl am weitesten fortgeschritten im Prozess der „Individualisierung“ (oder „Personalisierung“) der Diagnostik und Therapie. Unter diesem viel gebrauchten Begriff wird verstanden, dass eine bestimmte Erkrankung nicht mehr mit einem allgemein wirksamen Medikament (z. B. Zytostatikum) behandelt wird, sondern einem spezifischen, durch meist molekulare Diagnosemethoden ermittelten Wirkstoff, der bei einer kleinen Untergruppe von Patienten hochselektiv Wirkung zeigt, im Idealfall sogar „individuell“, also für einen bestimmten Patienten, selektiert wird. Die Therapieziele dieser „targeted therapy“ werden erstaunlicherweise auf zwei völlig unterschiedlichen Strategiewegen erarbeitet: Einerseits entstammen sie der klassischen, hypothesengetriebenen molekularen Pathophysiologie. Hier werden bestimmte molekulare Reaktionsmechanismen benigner und maligner Zellen und Gewebe verglichen und pathologische Mechanismen selektiv attackiert. Als therapeutische Interventionsinstrumente stehen Antikörper, kleine Moleküle, synthetische Substanzen und vieles mehr zur Verfügung. Auf der anderen Seite stehen systemische Ansätze, die ohne Berücksichtigung der einzelnen zellulären Reaktionsmechanismen durch Erfassung des Gesamtsystems der genomischen, proteomischen oder metabolomischen Veränderungen der Krebszellen bestimmte „Signaturen“ definieren, die Untergrup-

pen von Patienten charakterisieren, die auf eine bestimmte Therapie ansprechen – oder eben nicht –, sodass eine Übertherapie vermieden werden kann. Die erste Strategie kann als „mechanistisch“, die letztere als stochastisch bezeichnet werden, jedoch liegen natürlich auch der letzteren neuartige theoretische Konzepte zugrunde, auf die kurz eingegangen werden soll (Theorie der frühen Metastasierung).

## „Personalisierte“ Therapie

• „Klassische“, hypothesengetriebene molekulare Pathophysiologie	• -omics (Genomik, Proteomik, Metabolomik, systems biology)
Mechanistisch	Stochastisch

Abb. 1: Zugrunde liegende Paradigmen der onkologischen Versorgung

Erstaunlicherweise werden zwei Aspekte bei der Entwicklung der „Individualisierung/Personalisierung“ der Medizin wenig beachtet: Erstens wurden in der Geschichte der (ordentlichen) Medizin immer Individuen (oder Personen) mit ihren bestimmten individuellen Notwendigkeiten und Voraussetzungen behandelt, wenn auch nicht aufgrund molekularer Signaturen. Der synonyme Gebrauch von „individuell“ und „personalisiert“ in der Literatur – als unglückliche Übersetzung aus dem Englischen – deutet diese Unsicherheit an. Zweitens steht natürlich die „Individualisierung“ der Behandlung zunächst in einem schroffen Gegensatz zu derjenigen Entwicklung in der Onkolo-

gie, die als zweite, ebenso einschneidende Innovation bezeichnet werden kann: nämlich der Etablierung von hochwertigen Leitlinien, innovativen Versorgungsstrukturen (Zentren und ihre Netzwerke) und der Qualitätssicherung durch klinische Register. Diese Innovation passt zunächst gar nicht zum Prozess der „Individualisierung“.

Beide Strategien bzw. Versorgungsstrukturen lassen sich ja unter dem Oberbegriff „Standardisierung“ zusammenfassen, sie sind erfolgreich und zunehmend in der Versorgung etabliert, und ihr Anwendungsgrad steigt überdurchschnittlich schnell. Ihre Etablierung in der Versorgung führt zu mehreren einschneidenden Konsequenzen:

1. engere Verzahnung von hochspezialisierter Diagnostik und „individualisierter“ Therapie („Theragnostik“),
2. Kostenentwicklung der neuen Medikamente,
3. Auswirkungen auf Versorgungsstrukturen und Qualitätssicherung.

#### 1. „Theragnostik“

Dieser neue Begriff versucht, die stringente Verknüpfung zwischen spezialisierter Diagnostik und darauf aufbauender spezifischer Therapie zu beschreiben. Dieser Zusammenhang ist an sich natürlich nicht neu: Schon immer ist etwa der histologische Typ eines Tumors die Basis für die Auswahl der Therapie. So ist die Diagnose eines kleinzelligen Bronchuskarzinoms Grundlage für eine systemische Chemotherapie, mit der hohen Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens des Tumors. Immunhistochemie und Molekularpathologie haben aber diesen Zusammenhang zwischen Diagnose und konsekutiver Therapie vertieft: Das am breitesten etablierte Beispiel stellt das Mammakarzinom dar mit der immunhistochemischen Darstellung der Expression der Steroidhormonrezeptoren (Östrogen und Progesteron) und dem Ansprechen auf endokrine

Therapieformen, ebenso der Nachweis der Amplifikation des HER2-neu-Gens und der Möglichkeit einer dagegen gerichteten Therapie. An diesem Beispiel lässt sich exemplarisch der Wandel der diagnostischen Tumorpathologie von einer deskriptiven zu einer therapieweisenden darstellen. Nicht mehr die therapieunabhängige „Prognose“ des Krankheitsverlaufes steht im Mittelpunkt, sondern die Vorhersage des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie („Therapieprädiktion“). Interessanterweise kann dabei ein bestimmtes biologisches Phänomen (z. B. Her 2 neu) als Prognosefaktor an sich ungünstig wirken, also einen aggressiven Tumortyp charakterisieren, jedoch durch den Hinweis auf ein Therapieansprechen ein positiver Prädiktor sein.

Das eindrucksvollste Beispiel der Entwicklung einer zielgerichteten, „individualisierten“ Therapiemodalität stellt die historische Entwicklung unserer Kenntnisse über die Umlagerung von Genelementen (Translokation) bei der chronischen myeloischen Leukämie dar, die zu Schlüsselmechanismen der Zellsteuerung geführt und therapeutische Innovationen bei weiteren Tumorarten induziert haben. An diesem Beispiel lässt sich auch die Beschleunigung des Innovationsprozesses in den letzten Jahren exemplarisch darstellen. Im Jahre 1960 publizierten Nowell und Hungerford<sup>1</sup> eine Verkürzung eines Chromosoms bei zwei Patienten mit dieser Bluterkrankung, das sie zunächst für das Y-Chromosom hielten. Kurz darauf wurde es als verkürztes Chromosom 22 erkannt und Philadelphia-Chromosom benannt. 1972 konnte Janet Rowley nachweisen, dass es sich um einen Austausch zwischen den Chromosomen 22 und 9 handelt.<sup>2</sup> Weitere zwölf Jahre später wurde die molekulare Struktur dieser Translokation entschlüsselt: Es handelt sich um eine Umlagerung von zwei Genregionen zwischen Chromosom 9 und 22, wodurch ein hochaktives Fusionsgen entsteht (BCR-ABL),

dessen Proteine in vielfältiger Weise die Tumorentstehung, das Tumorwachstum und die Zellfunktion beeinflussen.<sup>3</sup> Gegen diese neu entstandene Tyrosinkinase besteht nun seit einigen Jahren die Möglichkeit einer gezielten („targeted“) Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer (Imatinib) und damit die Möglichkeit, in einem hohen Prozentsatz Remissionen dieser (und weiterer) Leukämien zu erzielen. Beispielhaft ist dieser Mechanismus der Tumorentstehung aber nicht nur als markantes Exempel der zielgerichteten Therapie, sondern auch für die Zeitintervalle zwischen der ersten biologischen Beobachtung, der molekularen Erklärung und der Umsetzung in der Therapie. Insgesamt liegt hier ein Zeitraum von über 30 Jahren vor, die Entwicklungsgeschwindigkeit von therapeutischen Substanzen bei einem einmal aufgeklärten molekular-pathologischen Mechanismus nimmt dann exponentiell zu. Dies wird sowohl bei dem Translokationsprotein BCR-ABL (mit inzwischen zahlreichen weiteren Tyrosinkinasehemmern) als auch bei den folgenden Beispielen zielgerichteter Therapie deutlich, an denen auch der zunehmende Einfluss therapiepräaktiver molekularer Diagnostik („Theragnostik“) deutlich gemacht werden soll.

Beim Dickdarmkarzinom (wie bei vielen anderen Tumoren) stellt der Epidermale Wachstumsfaktor Rezeptor (EGF-R) eine zentrale Rolle bei der Tumorentstehung und -progression. Er vermittelt über mehrere intrazelluläre Signalketten gesteigertes Tumorwachstum (Proliferation), Invasion und Metastasierung, Angiogenese (Versorgung des Tumors mit Blutgefäßen) und Langlebigkeit der Tumorzellen (Verminderung der Apoptose/programmierter Zelltod). Ein wichtiges Glied dieser Signalkette stellt das KRAS-Protoonkogen dar. Dieses unterliegt ebenfalls häufig aktivierenden Mutationen, die autonom, also ohne übergeordnetes Signal durch den Wachstumsfaktor, tumorigene Signale senden.

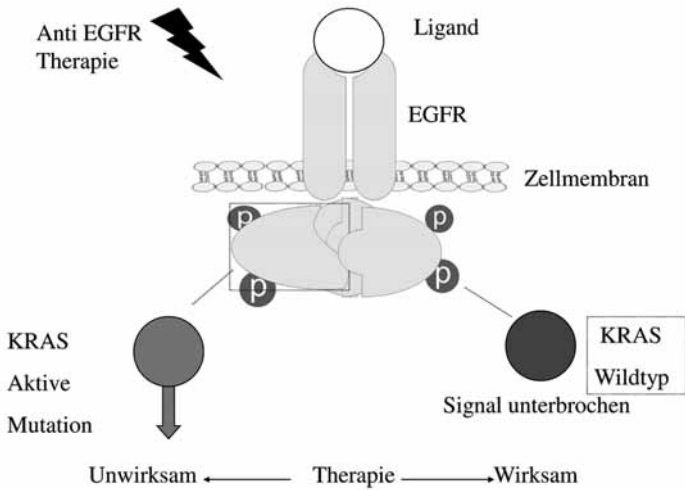


Abb. 2: Prädiktion des Ansprechens auf Anti-EGFR-Therapie

Nachdem es gelungen war, hemmende Antikörper gegen den EGF-R herzustellen und diese als Therapie bei Patienten mit metastasierten Dickdarmkarzinomen einzusetzen, sah man zunächst nur geringe Verbesserungen der Ansprechraten gegenüber konventioneller zytostatischer Therapie.<sup>4</sup> Erst retrospektive Analysen der Subgruppen der Studienpatienten ergaben, dass das Ansprechen auf die zielgerichtete Therapie signifikant verknüpft mit dem Mutationsstatus von KRAS war. Nur bei mutationsfreiem KRAS (Wildtyp) ist bei einem bestimmten Prozentsatz der Patienten mit einem Therapieerfolg zu rechnen, während bei mutiertem KRAS kein Ansprechen zu erwarten ist und die Behandlung den Patienten nur belastet (bei hohen Kosten!).<sup>5</sup> Daher wurde der Ausschluss der wichtigsten KRAS-Mutationen als verpflichtende Voraussetzung für den Einsatz der EGFR-gezielten Therapie festgelegt.

Ein weiteres Beispiel für die rasante Entwicklung von „targeted“-Therapiestrategien bietet die Hemmung der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR durch kleine Hemmmoleküle (Gefitinib) beim Lungenkrebs (nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom). Die ersten Therapiestudien zeigten eine gewisse Wirksamkeit, der Anteil der nicht auf diese Therapie ansprechenden Patienten war jedoch groß. Durch Analyse der Subgruppen konnten zunächst demografische und anamnestische Faktoren ermittelt werden, die ein Therapieansprechen begünstigen. Dies waren: Status als Nichtraucher, weibliches Geschlecht, histologischer Tumortyp (Adenokarzinom) und asiatische Herkunft.<sup>6</sup> Hinter diesen heterogenen Merkmalen konnten erst sekundär durch molekulare Analysen aktivierende Mutationen des EGFR-Gens, die zu einer Abhängigkeit der Tumorzellen von diesem Signal führen („oncogene addiction“), als gemeinsames Charakteristikum identifiziert werden.<sup>7</sup> Aufgrund dieser Befunde wurde auch hier der Nachweis dieser Mutationen als Vorbedingung für den Einsatz dieser gezielten Therapie verbindlich festgelegt. Bei Patienten mit Tumoren ohne Mutation ist der Einsatz der Tyrosinkinasehemmung wirkungslos. Da jedoch auch bei vorliegender aktivierender Mutation im EGFR-Gen bei Weitem nicht alle Patienten auf die Therapie ansprechen und es Patienten gibt, die sekundär Therapieresistenzen entwickeln, müssen weitere Einflussgrößen wirksam sein. Auch über diese Mechanismen werden zunehmend Befunde publiziert, die dann die Basis für neue und komplexere gezielte Therapiestrategien darstellen. So treten bei einigen Tumoren sekundäre Mutationen (T790M) auf, die zur Therapieresistenz führen.<sup>8</sup> In anderen Fällen „übernimmt“ eine andere Kinase (MET) die Rolle der EGFR Kinase (Abb. 3).<sup>9</sup> Diese Befunde leiten über zu komplexeren Mustern der Therapieprädiktion, die auch die Pharmakodynamik, den Tumormetabolismus und das Tumormilieu einbeziehen.<sup>10</sup>

Besonders bemerkenswert erscheint die zunehmende Geschwindigkeit, mit der neue Zielstrukturen für die Therapie entdeckt werden – verglichen mit der Erarbeitung der Grundmechanismen der molekularen Pathophysiologie (vgl. den Anfang dieses Kapitels).

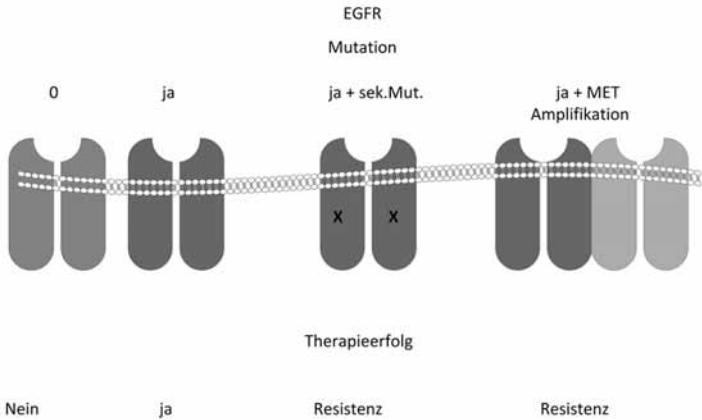


Abb. 3: „Theragnostik“ des Bronchuskarzinoms

Die Komplexität, die sich hinter vermeintlich einfachen, singulären Therapiezielen auftut, wird unterstrichen durch den Versuch eines grundsätzlichen Umdenkens in der Onkologie im Sinne von systemisch geprägten und stochastischen Hypothesen. Zwei Beispiele seien in diesem Zusammenhang genannt: erstens neue Überlegungen und Befunde zur Metastasierung und zweitens theoretische Konzepte zu den Zielen der Therapie. Während man bisher im Allgemeinen davon ausging, dass Metastasierung den letzten (und entscheidenden) Schritt in der Kaskade der Tumorprogression darstellt, mehren sich die Befunde insbesondere aus der molekularen Pathologie, dass bereits sehr kleine Tumoren im Frühstadium Absiedelungen ver-



ursachen können. Beim Brustkrebs ergeben Vergleiche mit klinischen Registerdaten im Zusammenhang mit der Analyse der Größenzunahme der beobachteten Tumoren eine mögliche Dissemination bei einer Tumorgröße von 1 mm<sup>11</sup> (Abb. 4), beim malignen Melanom bereits ab 0,46 mm<sup>12</sup> Diese isolierten, klinisch nicht erfassbaren Zellen leben dann lange unbemerkt in verschiedenen Kompartimenten des Körpers („dormant cells“) und entwickeln eine Tumorprogression unabhängig von der des Primärtumors, um schließlich Ausgangspunkt klinisch manifester Metastasen werden zu können (sog. paralleles Progressionsmodell) (Abb. 4). Dieses Konzept der „frühen Metastasierung“ hätte, wenn es sich in der klinischen Dimension vollends bestätigen sollte, enorme Auswirkungen auf sämtliche systemischen Therapiekonzepte, da es die Therapiemodalität (und die „targets“) nicht mehr von den Qualitäten des Primärtumors, sondern von denen dieser „schlafenden“ Tumorzellen abhängig machen würde.<sup>13</sup>

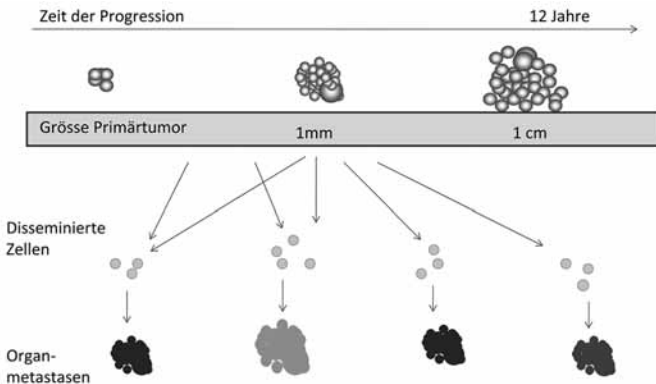


Abb. 4: Konzept der frühen Metastasierung (nach C. A. Klein)<sup>14</sup>

Eine zweite, ebenso provokative These zur onkologischen Theorie formuliert Gatenby in einem „Essay“.<sup>15</sup> Gegenüber dem seit Paul Ehrlich vorherrschenden Prinzip der „Bekämpfung“ oder „Ausrottung“ von Krankheitserregern oder kranken Zellen im Falle der Krebserkrankung („magic bullets“) wird hier eine aus der Evolutionstheorie abgeleitete Strategie formuliert, deren Ziel nicht die vollständige Beseitigung der Krebserkrankung (mit ihren Nebenwirkungen und der Gefahr der Resistenzentwicklung der Tumorzellen und ihrer Malignitätssteigerung), sondern die Induktion eines tolerablen Tumolvolumens und Adaption des Tumors an den Organismus ist. Sie versucht, intratumorale Steuerungssysteme und Effekte der Mikroumgebung zu nutzen und umgekehrt zu verhindern, dass durch die aggressive Therapie eben diese Elemente des Gleichgewichtes gestört werden. Dieses Konzept wird mit mathematischen Modellen und tierexperimentellen Befunden untermauert.<sup>16</sup>

## 2. Kosten der personalisierten Therapie

Das Beispiel der adjuvanten Therapie des Dickdarmkarzinoms belegt eindrücklich den Anstieg der Arzneimittelkosten in der Onkologie: Während die Kosten für die klassische Chemotherapie in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts (5 Fluoruracil) etwa 100 US-Dollar betragen, liegen die Kosten der modernen Kombinationstherapien (Zytostatika mit „targeted therapy“) zum Teil über 30.000 Dollar.<sup>17</sup> Der Markt für Arzneimittel in den Vereinigten Staaten wächst rasant, und der prozentuelle Anteil der onkologischen Produkte, die bereits jetzt an erster Stelle stehen, wird in den Jahren 2008–2013 weiter zunehmen (von 14,7 auf 17,8 Prozentpunkte).<sup>18</sup> Diese Zahlen sind erschreckend und tatsächlich auch Gegenstand der aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion. Neben möglichen Rege-

lungsmaßnahmen (wie immer die auch aussehen mögen) bietet aber die Entwicklung der molekularen Medizin selbst die entscheidende Perspektive. Wenn es gelingt, durch eine präzisere prätherapeutische Erfassung der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Therapie den Einsatz der hochpreisigen Medikamente wirklich „zielgerichtet“ zu gestalten und damit gleichzeitig auch überflüssige (weil erfolglose) Therapien zu vermeiden, wird das Kostenproblem beherrschbar. Beispiele für diese therapieprädiktive molekulare Diagnostik wurden oben genannt. Es wird jedoch in Zukunft der Fehler zu vermeiden sein, dass erst nach Jahren der Anwendung der Medikamente die eigentlich erfolgreich zu behandelnde Patientenkohorte erkannt wird. Es wird vermehrt Wert zu legen sein auf Forschung auf dem Gebiet der molekularen Therapieprädiktion. Der enorme ökonomische Einfluss dieser Diagnostik (neben ihrem medizinischen Wert) ist in mikroökonomischen Studien gut belegt:<sup>19</sup> Beim Brustkrebs etwa ist mittels Bestimmung einer HER2-neu-Überexpression am Tumorpräparat durch den Pathologen festzustellen, ob eine systemische Therapie mit Herceptin erfolgversprechend ist oder nicht. Der Test selbst kostet etwa 100 US-Dollar. Die Wahrscheinlichkeit, dass durch das Testergebnis die Behandlungsstrategie verändert wird, liegt bei 70 %. Damit steht den Testkosten von 100 Dollar bei den gegenwärtigen Kosten der Herceptintherapie eine Einsparung von 28.000 Dollar gegenüber.<sup>20</sup> Diese Kalkulationen zeigen, dass eine Lösung des Kostenproblems nicht nur von gesetzlichen Regelungen zu erwarten ist, sondern in den Perspektiven der molekularen Tumorpathologie und in evidenzbasierten Leitlinien und innovativen Versorgungsstrukturen liegt.

Tab. 1: Prädiktive Therapiediagnostik:<sup>21</sup>  
 Ökonomie durch „Theragnostik“  
 HER2-neu-Diagnostik und Therapie beim Brustkrebs

Einsparung durch Veränderung der Therapieentscheidung	40.000 \$
Wahrscheinlichkeit der Veränderung (%)	70
Einsparung pro Test	28.000 \$
Kosten des Tests	100 \$

### 3. Innovation der Versorgung: Leitlinien-Netzwerke und Zentren-Qualitätssicherung durch Krebsregister

Die Veränderungen in den Versorgungsstrukturen während der letzten Jahre (hochwertige, evidenzbasierte Leitlinien, Organumorzentren und ihre Netzwerke sowie klinische Krebsregister) sind von gleichwertigem Innovationspotenzial wie die oben geschilderten Fortschritte hin zu einer zielgerichteten onkologischen Therapie. Für einige der häufigsten Tumoren wurden von der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgebiete (AWMF) zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe in einem strukturierten gemeinsamen Verfahren evidenzbasierte S3-Leitlinien erstellt. Diese stellen die Basis dar für den Aufbau von Zertifizierungsverfahren für Organkrebszentren und onkologische Zentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft. Diesem freiwilligen Verfahren haben sich in ganz Deutschland bisher über 600 Behandlungseinrichtungen gestellt. Diese überraschend rasante (und auf Freiwilligkeit beruhende) Entwicklung stellt die notwendige Basis für die rationale Implementierung auch der oben geschilderten neuen molekularen Diagnose- und Therapieverfahren dar. Insoweit besteht keinerlei Gegensatz zwischen innovativer Methodenentwicklung und Versorgungsforschung. In den Zentren wird die Struktur- und Prozessqualität präzise erfasst und geprüft. Im Laufe der Zertifizierungen erwies

sich jedoch bald, dass bei dem für die Ergebnisqualität entscheidenden Outcome-Parameter, nämlich dem Follow-up der behandelten Patientinnen und Patienten, eine präzise und an die jeweiligen Zertifizierungsgrundsätze angepasste klinische Verlaufsdocumentation durch Register erforderlich ist. Diese ist jedoch bei Weitem nicht in allen Regionen verfügbar.

Im 2008 von der damaligen Bundesgesundheitsministerin vorgestellten Nationalen Krebsplan wurden daher folgerichtig die Themen „Weiterentwicklung von Leitlinien“, „Versorgungsstrukturen“ und „Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister“ in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe (AG 2) zusammengefasst und weiterentwickelt. Aus dieser dynamischen Wechselwirkung zwischen Leitlinienentwicklung und -implementierung, Innovation der Versorgungsstrukturen (Zentren und ihre Netzwerke) und Dokumentation heraus konnte als erstes konsentiertes Ergebnis des Nationalen Krebsplans das Teilziel 8 („Es existiert eine aussagekräftige onkologische Qualitätsberichterstattung für Leistungserbringer, Entscheidungsträger und Patienten“) fertiggestellt werden. Wesentlich für den raschen Fortgang der Beratungen war, dass in der Arbeitsgruppe 2 des Nationalen Krebsplans („Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung“) der untrennbare Zusammenhang zwischen hochwertigen Leitlinien und neuen Versorgungsstrukturen (zertifizierte Zentren und deren Netzwerke) deutlich wurde und ein treibendes Motiv der gesamten Arbeitsgruppe war. Ein weiterer wesentlicher Schritt war eine präzise Abstimmung mit den epidemiologischen Registern mit dem Ziel einer datensparsamen und einheitlichen Dokumentation. Dazu gehört auch die Festlegung eines einheitlichen onkologischen Datensatzes (ADT/GEKID Datensatz). Dieses Konzept sieht einen einheitlichen Datenweg zu regionalen Qualitätsnetzwerken (klinische

Krebsregister) vor, die einerseits die Daten für die notwendigen Zertifizierungen der Versorgungsstrukturen zusammenführen (insbesondere zur Bewertung der Ergebnisqualität/Follow-up) und ebenso das Qualitätsmanagement der Leistungserbringer unterstützen. Andererseits werden diese Daten aber auch für Auswertungen auf Landesebene (epidemiologisch und klinisch) und natürlich auf Bundesebene (Zentrum für Krebsregisterdaten/Robert-Koch-Institut bzw. Aqua im Rahmen der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung nach SGB V) aufbereitet. Dieses Konzept ist in der folgenden Abbildung (Abb. 5) vereinfacht dargestellt.

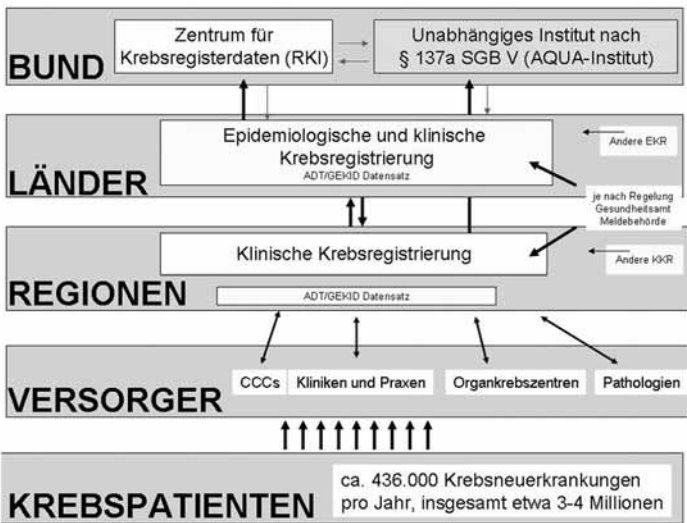


Abb. 5: Konzept der einheitlichen klinischen und epidemiologischen Krebsregistrierung in regionalen Qualitätsnetzen, auf Landes- und auf Bundesebene

Quelle: Nationaler Krebsplan, Bundesministerium für Gesundheit, Teilziel 8

Zur Umsetzung dieses Konzepts sieht das Zielepapier eine Reihe von Maßnahmen vor. Höchste Priorität wird dabei den gesetzlichen Finanzierungsregelungen für den bundesweiten Ausbau der klinischen Krebsregistrierung (KKR) eingeräumt: „Unter Nutzung der Erfahrungen bestehender gut funktionierender Register wird ein bundesweit flächendeckendes Netzwerk KKR mit definierten Einzugsgebieten etabliert. Die hierfür derzeit fehlenden gesetzlichen Finanzierungsregelungen werden unter Berücksichtigung einer durch das BMG im Rahmen des Nationalen Krebsplanes in Auftrag zu gebenden Aufwand-Nutzenabschätzung geschaffen.“ Diese Aufwand-Nutzen-Abschätzung erfolgt zurzeit. Weitere priorisierte Maßnahmen betreffen den Datenschutz sowie die Vereinheitlichung des Rückmeldeverfahrens und der Datensätze.

Das Ziel der Einrichtung von flächendeckenden klinischen Krebsregistern in Deutschland zur Herstellung von Transparenz der Versorgung für Leistungserbringer, Entscheidungsträger und Patienten und zur Sicherung der Qualität im Verbund mit Leitlinien und Versorgungsstrukturen mag auf den ersten Blick unrealistisch erscheinen. Die Weiterentwicklung der epidemiologischen und klinischen Krebsregister in Deutschland in den letzten Jahren zeigt jedoch eindeutig, dass dieser Weg möglich ist, ja dass das Ziel eines sektorenübergreifenden Qualitätsmanagements anders nicht zu erreichen ist. In einigen Bundesländern (neue Bundesländer, Bayern) erfolgt bereits flächendeckend eine datensparsame epidemiologische und klinische Erfassung, sodass die Daten den Versorgungsstrukturen bei den Zertifizierungsprozessen zum Nachweis der Ergebnisqualität zur Verfügung gestellt werden können. Diese Weiterentwicklung wurde öffentlich deutlich gemacht beim Deutschen Krebskongress 2010 in Berlin, wo Therapie- und Verlaufsergebnisse der onkologischen Versorgung aus 39 Registern dargestellt wurden.

Die Zahl der präsentierten sektorenübergreifenden Krankheitsverläufe (Diagnose-Therapie-Nachsorge) von Patientinnen und Patienten der vier häufigsten Tumoren (Mamma, Kolorektum, Prostata, Lunge) stieg über die Jahre 2006 (Krebskongress 2006), 2008 (Krebskongress 2008) und 2010 von 300.000 auf jetzt über 700.000 an (Abb. 6, S. 288). Dies entspricht bei den genannten Tumoren etwa 40 % der Bevölkerung der Bundesrepublik. Die präsentierten Ergebnisse sind im Internet (<http://www.tumorzentren.de>) zugänglich. Ebenso wurden die detaillierten Ergebnisse jeweils in den großen Organsitzungen und Sitzungen zur Leitlinienerstellung bzw. Strukturentwicklung präsentiert. Die teilnehmenden Register sind in Abb. 6 gezeigt. Die gesteigerte Teilnahme an mitarbeitenden Registern, aber auch die Aufmerksamkeit, die der Darstellung vonseiten der Entscheidungsträger aus Politik und Selbstverwaltung gewidmet wurde, belegt die positive Weiterentwicklung der Krebsregister in den letzten Jahren, insbesondere im Zusammenhang mit dem Nationalen Krebsplan. Diese Entwicklung wird besonders auch durch die Moderation des Bundesministeriums für Gesundheit unterstützt.<sup>22</sup>

Die neuen Möglichkeiten der molekularen Onkologie mit ihren Perspektiven der individualisierten Therapie werden nur zu nutzen sein – und auch ihre ökonomischen Risiken werden nur zu bewältigen sein –, wenn in leitliniengestützten Versorgungsstrukturen (den Zentren und ihren Netzwerken) eine datensparsame Dokumentation Transparenz über die Ergebnisqualität der Versorgung liefern kann.

### *Literatur*

Amado, R. G. et al.: Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (2008), 1626–1634.



- Chabner, B. A. / Roberts, T. G.:* Chemotherapy and the war on cancer. In: *Nature Reviews Cancer* 5 (2005), 65–72.
- Cunningham, D. et al.:* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. In: *New England Journal of Medicine* 351 (2004), 337–345.
- Davis J. C. et al.:* The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 8 (2009), 279–286.
- Engelman, J. A. et al.:* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. In: *Science* 316 (2007), 1039–1043.
- Gatenby, R. A.:* A change of strategy in the war on cancer. In: *Nature* 459 (2009), 508–509.
- Gatenby, R. A. / Silva, A. S. / Gillies, R. J. / Frieden, B. R.:* Adaptive Therapy. In: *Cancer Research* 69 (2009), 4894–4903.
- Goodman, M.:* Market watch: Sales trend by therapeutic area: 2008–2013. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 8 (2009), 2008–2013.
- Groffen, J. et al.:* Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. In: *Cell* 36 (1984), 93–99.
- Heisterkamp, N. et al.:* Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. In: *Nature* 306 (1983), 239–242.
- Jänne, P. A. et al.:* Factors underlying sensitivity of cancers to small-molecule kinase inhibitors. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 8 (2009), 709–723.
- Klein, C. A.:* Parallel progression of primary tumours and metastases. In: *Nature Reviews Cancer* 9 (2009), 302–312.
- Klein, C. A. / Hölzel, D.:* Systemic cancer progression and tumor dormancy: Mathematical models meet single cell genomics. In: *Cell Cycle* 5 (2006), 1788–1798.
- Lynch, T. J.:* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. In: *New England Journal of Medicine* 350 (2004), 2129–2139.
- Nowell, P. C. / Hungerford D. A.:* A minute chromosome in human granulocytic leukemia. In: *Science* 132 (1960), 1497.

- Park, K. / Goto, K. A.:* A review of the benefit-risk profile of gefitinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer. In: *Current Medical Research and Opinion* 22 (2006), 561–573.
- Rowley, J.:* A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. In: *Nature* 243 (1973), 290–293.
- Yun, C. H. et al.:* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance in lung cancer by increasing the affinity for ATP. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (2008), 2070–2075.

### *Anmerkungen*

<sup>1</sup> Nowell / Hungerford 1960.

<sup>2</sup> Rowley 1973.

<sup>3</sup> Heisterkamp et al. 1983; Groffen et al. 1984.

<sup>4</sup> Cunningham et al. 2004.

<sup>5</sup> Amado et al. 2008.

<sup>6</sup> Park / Goto 2006.

<sup>7</sup> Lynch 2004.

<sup>8</sup> Yun et al. 2008.

<sup>9</sup> Engelman et al. 2007.

<sup>10</sup> Jänne et al. 2009.

<sup>11</sup> Klein / Hölzel 2006.

<sup>12</sup> Ergebnis noch unpubliziert.

<sup>13</sup> Klein 2009.

<sup>14</sup> Klein / Hölzel 2006.

<sup>15</sup> Gatenby 2009.

<sup>16</sup> Gatenby et al. 2009.

<sup>17</sup> Chabner / Roberts 2005.

<sup>18</sup> Goodman 2009.

<sup>19</sup> Davis et al. 2009.

<sup>20</sup> Ebd.

<sup>21</sup> Ebd.

<sup>22</sup> Vgl. dazu die Pressemitteilung von Bundesgesundheitsminister Rösler unter <http://www.bmg.bund.de/2010/pm-26-02-10>.

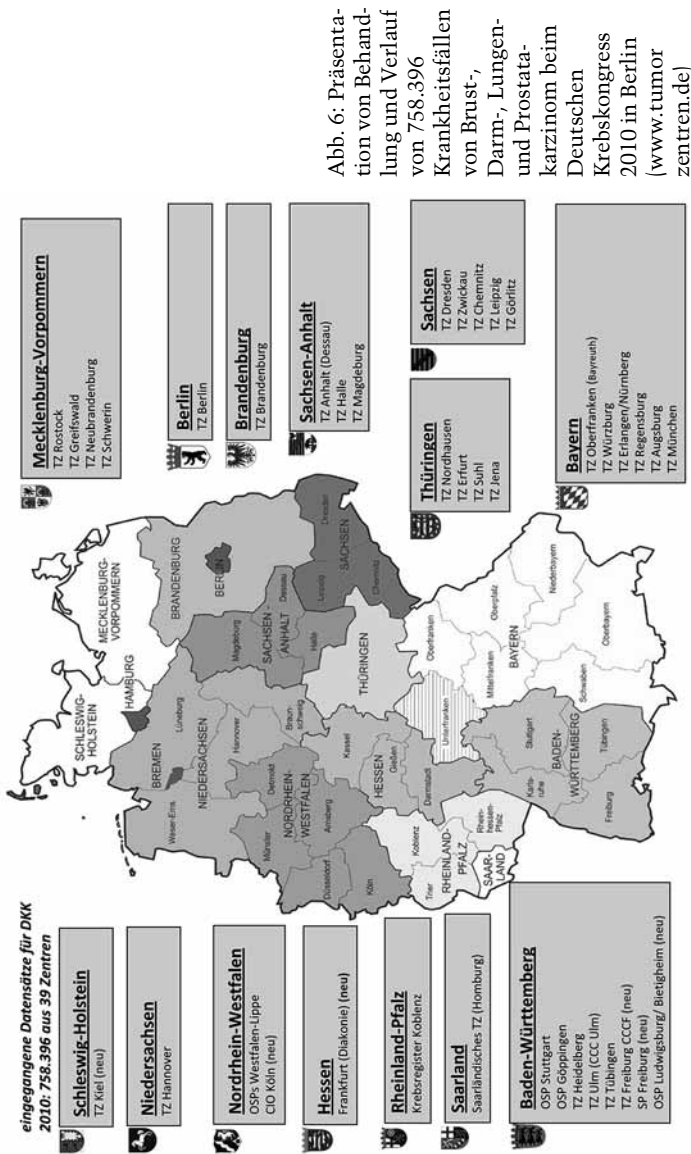


Abb. 6: Präsentation von Behandlungs- und Verlauf von 758.396 Krankheitsfällen von Brust-, Darm-, Lungen- und Prostatakarzinom beim Deutschen Krebskongress 2010 in Berlin (www.tumorzentren.de)