



Krebsforschung in der Schweiz

Vorne

Umschlag Eierketten des Landkärtchenfalters (*Araschnia levana*) | 150-fache Vergrößerung

Rechte Seite Oberfläche eines Salbeiblatts (*Salvia officinalis*) mit Drüsen und Pflanzenhaaren | 100-fache Vergrößerung

Nächste Doppelseite Wasserabweisende Oberfläche eines Reisblatts (*Oryza sativa*) | 4000-fache Vergrößerung

Seite vor Inhaltsverzeichnis Ei des Kronwicken-Dickkopffalters (*Erynnis tages*) auf einem frischen Kleeblatt | 80-fache Vergrößerung

Mitte

Doppelseite 22/23 Oberfläche eines Baumnußblatts (*Juglans regia*) mit verschiedenen Drüsen | 700-fache Vergrößerung

Doppelseite 30/31 Unterseite eines Olivenbaumblatts (*Olea europaea*) mit Schuppenhaaren | 5000-fache Vergrößerung

Hinten

Erste Doppelseite Pestbakterien (*Yersinia pestis*) | 3500-fache Vergrößerung

Zweite Doppelseite Oberfläche eines dicht mit Saugschuppen bedeckten Tillandsienblatts (*Tillandsia sp.*) | 500-fache Vergrößerung

Letzte Inhaltsseite Wasserabweisende Oberfläche eines Schwimmpflanzenblatts (*Salvinia molesta*) | 250-fache Vergrößerung

Umschlag Oberfläche eines Gänseblümchenblatts (*Bellis perennis*) | 2500-fache Vergrößerung









Inhalt

- 6** Editorial
- 8** Unsere Forschungsförderung
- 14** Zahlen und Fakten 2022
- 16** Krebsforschung und Politik
- 18** Junge Talente
- 24** Schwerpunkt
- 32** Forschungsergebnisse
- 42** Dank

Wechsel an der Spitze – immer noch das gleiche Ziel

Zwei Präsidentenwechsel in einem Jahr – doch wir verfolgen weiterhin dasselbe Ziel: Als Präsidenten der Stiftung Krebsforschung Schweiz und der Krebsliga Schweiz setzen wir uns für ein besseres Verständnis der Krebserkrankungen ein. Damit sie in Zukunft besser behandelt oder sogar verhindert werden können.



Jakob Passweg



Georg Stüssi

Heute haben viele Krebserkrankungen glücklicherweise ihren tödlichen Schrecken verloren. Zahlreiche Krebsbetroffene können erfolgreich behandelt werden. Sie profitieren von den Erkenntnissen, die Forschende über die letzten Jahrzehnte hinweg in oft mühseligen und nervenaufreibenden Arbeiten der Krankheit abgerungen haben.

Und doch bleibt Krebs eine wichtige Herausforderung, deren Bedeutung in Zukunft sogar noch zunehmen dürfte: Denn in einer alternden Gesellschaft erkranken mehr Personen an Krebs. Auch aus diesem Grund wollen wir uns nicht mit den bisher erreichten Fortschritten zufriedengeben, sondern uns mit vereinten Kräften weiterhin dafür einsetzen, dass weniger Menschen an den Folgen von Krebs leiden und sterben – und mehr Menschen von Krebs geheilt werden können.

Um dieses Ziel zu erreichen, sind wir darauf angewiesen, dass auf die zahlreichen noch offenen Fragen, die sich im Zusammenhang mit Krebs stellen, Antworten gefunden werden. Und dass wir aus diesen Antworten ableiten können, wie sich die Lebensqualität und die Überlebensaussichten von Betroffenen verbessern lassen.

Diese Mission vereint alle Forschungsprojekte, die wir fördern und unterstützen. Wir freuen uns sehr, Ihnen hier erneut einen Einblick in die Welt der Forschung und in die wichtigen Arbeiten der von uns geförderten Forschenden zu gewähren: Elisabeth Kappos untersucht

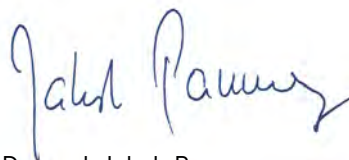
zum Beispiel, wie gut sich neue mikrochirurgische Techniken eignen, um die oft unangenehmen Schwellungen im Arm – die sogenannten Lymphödeme – zu heilen, an denen viele Brustkrebsüberlebende nach ihrer Behandlung leiden (mehr dazu erfahren Sie auf den Seiten 18 und 19).

Oder das Projekt von Reto Kaderli: Der Viszeralchirurg hat den grossen Aufwand nicht gescheut, um zu belegen, dass gewisse Operationen nicht nötig sind, obwohl sie bisher in den Leitlinien empfohlen wurden (mehr dazu auf den Seiten 36 und 37). Dank diesen Arbeiten werden solche Eingriffe – mitsamt den damit einhergehenden Komplikationsrisiken – inskünftigen Patientinnen und Patienten mit einem Tumor am Blinddarm erspart bleiben.

Aber auch alle anderen in dieser Ausgabe porträtierten Forschungsvorhaben zeigen eindrücklich auf, dass die Wissenschaft immer noch unser bester Trumpf ist, den wir im Kampf gegen Krebs ins Spiel bringen können. Denn jedes neue Forschungsprojekt bietet eine Chance, im Kampf gegen die Erkrankung einen Schritt weiterzukommen. Umso mehr, als alle von uns geförderten Projekte von der Wissenschaftlichen Kommission kritisch begutachtet werden. Mit ihrem strengen Auswahlverfahren und ihrer Expertise sorgt die Kommission dafür, dass wir unsere begrenzten Mittel für diejenigen Projekte einsetzen, die am vielversprechendsten und am förderungswürdigsten sind.

An dieser Stelle wollen wir uns sehr herzlich bedanken: bei den Mitgliedern der Wissenschaftlichen Kommission für ihre wertvolle Arbeit, die sie alle ehrenamtlich ausüben, bei Thomas Cerny und Gilbert Zulian, unseren Vorgängern im Präsidium der Krebsforschung Schweiz und der Krebsliga Schweiz, für ihr Engagement und ihr Herzblut an der Spitze dieser Organisationen. Und ganz besonders bedanken wir uns bei unseren Spenderinnen und Spendern für Ihre grosszügige Unterstützung: Nur dank Ihren Beiträgen können wir die Krebsforschung voranbringen – und so weitere wesentliche Fortschritte in der Behandlung und Bekämpfung von Krebs ermöglichen.

Wir wünschen Ihnen eine gute Lektüre – und danken Ihnen für Ihre Treue!



Prof. Dr. med. Jakob Passweg
Präsident Stiftung Krebsforschung Schweiz



Prof. Dr. med. Georg Stüssi
Präsident Krebsliga Schweiz

Gemeinsam Forschung fördern – und Fortschritte ermöglichen

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz und die Krebsliga Schweiz arbeiten im Bereich Forschungsförderung eng zusammen: Gemeinsam nutzen die beiden Partnerorganisationen die Expertise der unabhängigen Wissenschaftlichen Kommission, die alle eingehenden Forschungsprojekte demselben strengen Evaluationsprozess unterzieht.

Über die Stiftung Krebsforschung Schweiz

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz fördert mithilfe von Spendengeldern seit über 30 Jahren sämtliche Bereiche der Krebsforschung. Ein besonderes Augenmerk gilt der Unterstützung von patientennaher Forschung, deren Resultate den Patientinnen und Patienten möglichst direkt nützen. Verantwortlich für die Mittelverteilung an die Forschenden ist der Stiftungsrat. Er stützt sich bei der Entscheidung, welche Forschungsprojekte unterstützt werden, auf die Empfehlungen der Wissenschaftlichen Kommission, die alle Gesuche nach klar definierten Kriterien begutachtet.



www.krebsforschung.ch/ueber-uns

Über die Krebsliga Schweiz

Die Krebsliga setzt sich ein für eine Welt, in der weniger Menschen an Krebs erkranken, an den Folgen leiden und sterben – und mehr Menschen von Krebs geheilt werden. Betroffene und ihre Angehörigen sollen in allen Phasen der Krankheit Zuwendung und Hilfe erhalten. Die Krebsliga Schweiz engagiert sich als gemeinnützige Organisation seit mehr als 110 Jahren in der Krebsprävention, in der Forschungsförderung und für die Unterstützung von Menschen mit Krebs und ihren Angehörigen. Sie vereinigt als nationale Dachorganisation mit Sitz in Bern 18 kantonale und regionale Ligen.



www.krebsliga.ch/ueber-uns

Unser Garant für Qualität: die Wissenschaftliche Kommission

Rund 200 Forschungsprojekte gehen jedes Jahr über das Onlineportal GAP (Grant Application Portal) bei der Krebsforschung Schweiz und der Krebsliga Schweiz ein. Bei der Prüfung dieser Gesuche kommt der unabhängigen Wissenschaftlichen Kommission eine zentrale Rolle zu.

Die Forschungsförderung der Krebsforschung Schweiz und der Krebsliga Schweiz wäre ohne das enorme Engagement der Mitglieder der Wissenschaftlichen Kommission schlicht undenkbar. Die 19 Forscherinnen und Forscher sind anerkannte Fachpersonen mit einem hervorragenden wissenschaftlichen Leistungsausweis in unterschiedlichen Disziplinen, die von der Medizin

über die Statistik und Epidemiologie bis hin zur Genetik und Bioinformatik reichen. Zusammen decken die Mitglieder der Wissenschaftlichen Kommission mit ihrer Expertise die Krebsforschung in ihrer ganzen Breite und Vielfalt ab. Sie prüfen ehrenamtlich alle eingereichten Projekte – und empfehlen nur die besten zur Förderung.



Die Wissenschaftliche Kommission im Frühjahr 2022 Von links: Nicola Aceto, Joerg Huelsken, Pedro Romero, Andrea Alimonti, Carlotta Sacerdote, Nancy Hynes (Präsidentin), Jörg Beyer, Manuel Stucki, Francesco Bertoni, Aurel Perren, Mark Rubin und Markus Joeger. Es fehlen: Corinna Bergelt, Andreas Boss, Stefan Michiels, Sophie Pautex, Tatiana Petrova, Lukas Sommer und Alexandre Theocharides

Qualität zählt

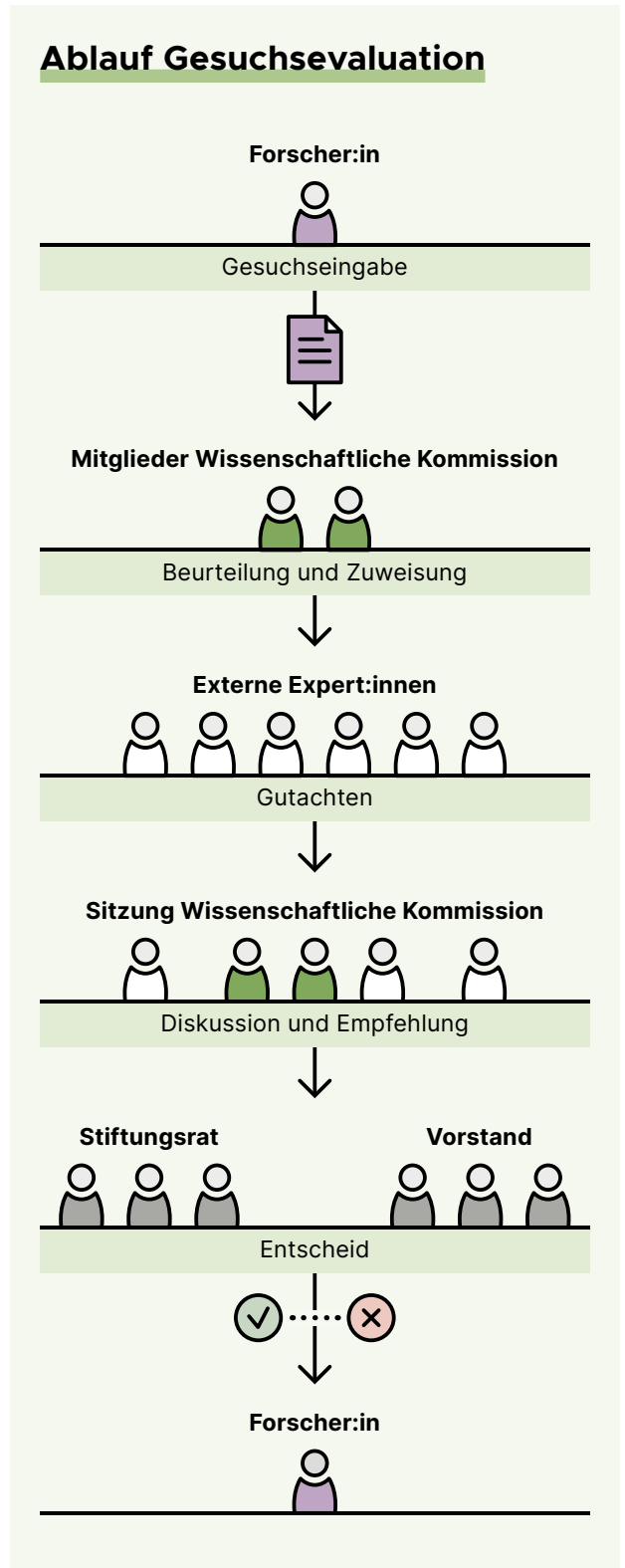
Jedes eingereichte Forschungsgesuch wird von zwei Mitgliedern der Wissenschaftlichen Kommission sorgfältig und nach klaren Kriterien geprüft. Zusätzlich wird das Gesuch von mindestens zwei externen, internationalen Fachpersonen begutachtet (siehe «Ablauf der Gesuchsevaluation»). Im Zentrum steht dabei die Frage, ob ein Forschungsprojekt wichtige neue Erkenntnisse in Bezug auf die Vorbeugung, auf die Entstehung oder auf die Behandlung von Krebs gewinnen kann. Zudem stellt die Wissenschaftliche Kommission eine hohe Qualität sicher, indem sie die Originalität, die Wahl der Methoden und die Durchführbarkeit der Forschungsvorhaben beurteilt.

Halbjährliche Sitzungen

An der Sitzung der Wissenschaftlichen Kommission, die zweimal im Jahr stattfindet, werden die Projektanträge eingehend diskutiert – und am Schluss in eine Rangliste überführt. So werden nur qualitativ hochstehende Gesuche zur Förderung empfohlen. Basierend auf dieser Empfehlung fällt der Stiftungsrat der Krebsforschung Schweiz beziehungsweise der Vorstand der Krebsliga Schweiz die Entscheidung, welche Projekte eine finanzielle Unterstützung erhalten.



www.krebsforschung.ch/forschungsforderung



Vergabe von Stipendien zur Nachwuchsförderung

Unterstützt werden einerseits Forschungsprojekte von anerkannten und etablierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die an Hochschulen oder Spitälern in der Schweiz forschen. Andererseits haben junge Nachwuchstalente die Möglichkeit, ein Stipendium für ihr Forschungsprojekt zu beantragen. Diese Stipendien ermöglichen es jungen Onkologinnen und Onkologen, Forschungserfahrungen im In- und Ausland zu sammeln. Der Kontakt mit anderen Fach- und Forschungskulturen bereitet sie auf eine Karriere in der Krebsforschung vor und versetzt sie in die Lage, langfristige wissenschaftliche Kooperationen aufzubauen.

Von der Labor- bis zur Alltagsforschung

Die unterstützten Forschungsprojekte und Stipendien haben alle ein gemeinsames Ziel: die Überlebenschancen und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Krebs zu verbessern. Doch hinsichtlich ihrer Ausrichtung und Methodik unterscheiden sie sich stark. Je nach Fragestellung lassen sie sich grob in die folgenden fünf Bereiche einteilen.



Grundlagenforschung

Welches sind die molekularen Vorgänge, die zu einer Krebskrankheit führen? Die Grundlagenforschung findet meist im Labor statt. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse können etwa in Ideen für neue Behandlungsansätze münden.



Klinische Forschung

Wie lassen sich die Diagnose- und die Therapiemethoden weiter verbessern? Die klinische Forschung ist auf die Zusammenarbeit mit Patientinnen und Patienten angewiesen. Die Personen, die an einer klinischen Studie teilnehmen, tun dies freiwillig und werden vorgängig über die Chancen und Risiken informiert.



Epidemiologische Forschung

Wie gross ist der Einfluss von Rauchen oder der Ernährung auf die Entstehung von Krebs? Die epidemiologische Forschung untersucht grosse Datenmengen, die von verschiedenen Bevölkerungsgruppen stammen.



Versorgungsforschung

Wie wirkt sich ein regelmässiger Kontakt mit der Hausärztin oder dem Hausarzt auf die Behandlungsergebnisse und die Gesundheitskosten aus? Die Versorgungsforschung verfolgt Fragestellungen, bei denen die Qualität, der Nutzen und die Kosten von medizinischen Dienstleistungen und Produkten im Zentrum stehen.



Psychosoziale Forschung

Wie wirkt sich eine Krebserkrankung seelisch auf die Betroffenen und ihr Umfeld aus? Die psychosoziale Forschung will die psychische und die soziale Gesundheit von krebskranken Menschen und ihren Angehörigen verbessern.

«Wir schauen den Forschenden auf die Finger»

28 Jahre lang hat Manuela Vonarburg dafür gesorgt, dass die Forschenden das Geld für ihre Forschungsprojekte rechtzeitig erhalten – und korrekt verwenden. Nun steht sie vor der Pensionierung und blickt auf die Zeit in der Abteilung Forschungsförderung zurück.

Manuela Vonarburg, bei Ihrer Arbeit sind Sie unter anderem für die Finanzen in der Forschungsförderung zuständig. Was heisst das konkret?

Jedes Forschungsgesuch, das bei uns eingereicht wird, enthält neben dem wissenschaftlichen Teil auch einen finanziellen Teil, bei dem die Forschenden aufführen, wie viel Geld sie für die Durchführung der geplanten Forschungsarbeiten brauchen. Ich kontrolliere, wie viel Geld für Saläre und wie viel für Verbrauchsmaterial vorgesehen ist. Und ob das unseren Vorgaben entspricht. Nötigenfalls passe ich das Budget an.

Kontrollieren Sie neben dem beantragten Budget auch die tatsächlichen Ausgaben?

Ja. Das war allerdings nicht immer so. Am Anfang gab es noch etwas mehr Wildwuchs, aber mit der Zeit hat sich das sehr gut eingependelt. Die von uns unterstützten Forschenden haben sich unterdessen daran gewöhnt, uns ihre finanziellen Zwischen- und Schlussberichte einzureichen und darin Rechenschaft über ihre Ausgaben abzulegen. Beim Verbrauchsmaterial müssen sie Belege mitschicken, auf denen der Wert der gekauften Waren aufgelistet ist. Bei den Salären sind manchmal Kosten aufgeführt, die wir nicht finanzieren, etwa Kongressbesuche und Hotelübernachtungen. Was zu viel verrechnet wird, müssen sie wieder dem Projekt gutschreiben – oder nach Ablauf des Projekts zurückbezahlen. Wir schauen den Forschenden auf die Finger und prüfen, ob sie das Geld so brauchen, wie es ihnen zugesprochen wurde. Denn es handelt sich um Spendengelder, die wir mit Bedacht einsetzen.

Sie arbeiten seit knapp 28 Jahren in der Abteilung Forschungsförderung. Zu Beginn war wohl noch vieles anders?

Sehr vieles! Ich habe 1995 mit einem 40-Prozent-Pensum angefangen. Ich war im Stundenlohn bezahlt und hatte die Aufgabe, die aus den Projekten hervorgegangenen wissenschaftlichen Publikationen in die Datenbank aufzunehmen. Die habe ich noch eigenhändig eingetippt. Damals waren wir nur zu zweit, unsere Abteilung hiess noch «Wissenschaftliches Sekretariat». Jeweils am Dienstagnachmittag kam der Onkologe Walter Weber von Basel nach Bern und schaute sich die Korrespondenz an. Auch die Anzahl Forschungsgesuche hat sich stark verändert. Als ich begonnen habe, hatten wir nur etwa 70 Gesuche im Jahr, heute sind es mehr als doppelt so viele. Und während unser damaliges jährliches Fördervolumen von etwas mehr als 5 Millionen Franken für knapp 40 Projekte reichen musste, können wir heute jährlich über 60 Forschungsprojekte mit insgesamt mehr als 18 Millionen Franken unterstützen.

Was hat sich sonst noch verändert?

Zu Beginn war noch alles auf Papier. Die Forschenden mussten ihre Projektanträge in 15 Kopien einreichen. Eine Kopie blieb bei uns, die anderen Kopien verteilten wir weiter: Jedes Mitglied der Wissenschaftlichen Kommission (damals waren es noch 14 und nicht 19 wie heute) hat eine Kopie von jedem Gesuch erhalten. Dann hat sich eins nach dem anderen ergeben. Seit 2011 reichen die Forschenden ihre Gesuche online ein. Heute werden alle Anträge automatisch vom System erfasst, das uns auch beim Begutachtungsprozess unterstützt.



Manuela Vonarburg erklärt, wie sie die finanziellen Angaben überprüft.

Was hat Sie bei Ihrer Arbeit motiviert?

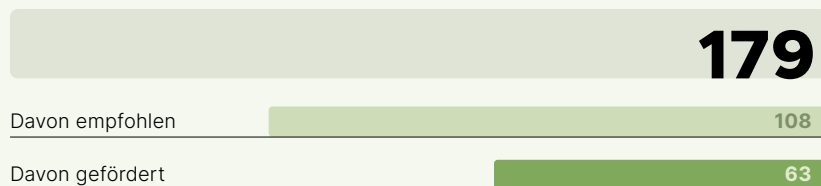
Eigentlich sind Gesundheitsthemen nicht so meine Wellenlänge, ich bin mehr ein Zahlenmensch. Ich wusste nicht viel über Krebs, bevor ich hier angefangen habe. Aber das Thema hat mich gepackt. Früher war es mehr oder weniger tabu, über Krebs zu sprechen. Und wenn jemand die Diagnose erhielt, war das zum Verzweifeln, weil es damals fast als Todesurteil angesehen wurde. Heute spricht man mehr darüber. Und heute sind die Chancen, diese Krankheit zu überstehen, viel grösser. Die Medizin hat in dieser Zeit grosse Fortschritte gemacht. Mir haben diese Fortschritte gezeigt, dass sich die von uns unterstützten Forschenden für etwas Gutes einsetzen. Das hat mich auch in meiner eigenen Arbeit angetrieben: Indem ich die Forschenden administrativ unterstützen und einmal im Monat die Ratenzahlungen an sie auslösen konnte, habe auch ich im Hintergrund ein kleines Stück weit dazu beigetragen, dass die Krebsbehandlungen heute so viel besser sind.

Sie hielt im Hintergrund die Fäden in der Hand

Manuela Vonarburg stiess 1995 zur Krebsliga und zur Stiftung Krebsforschung Schweiz, wo sie sich darum kümmerte, dass die finanziellen Angaben stimmen – und dass die Spendengelder mit Bedacht eingesetzt werden. Sie sagt: «Vielen Dank für Ihre Unterstützung! Mit Ihrer Spende ermöglichen Sie Fortschritte im Kampf gegen eine heimtückische Krankheit. Wenn Sie in die Forschung investieren, haben Sie Ihr Geld gut angelegt.»

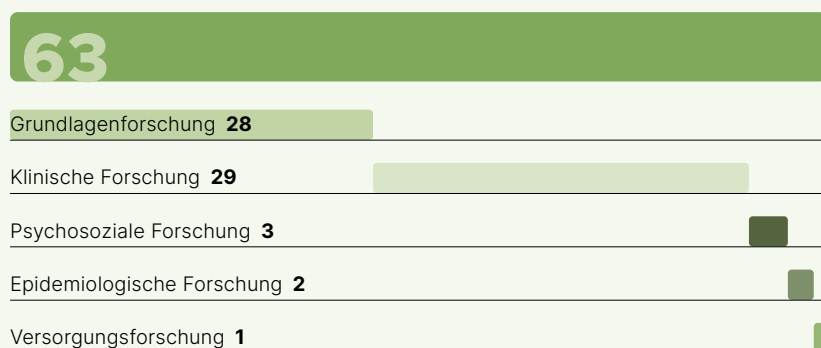
Zahlen und Fakten 2022

Anzahl eingereicherter Projekte



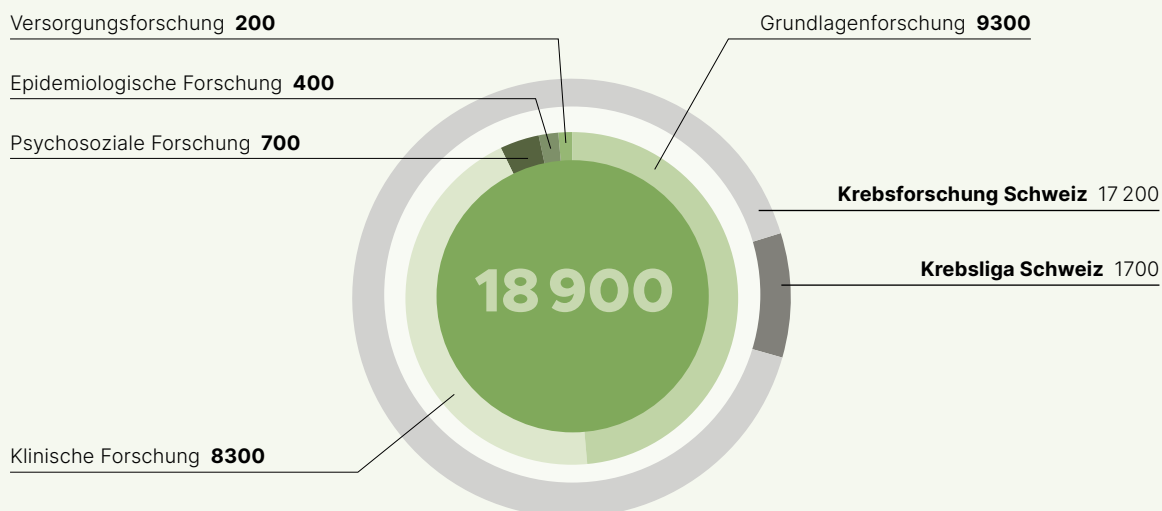
Anzahl geförderter Projekte

Aufteilung auf Forschungsbereiche



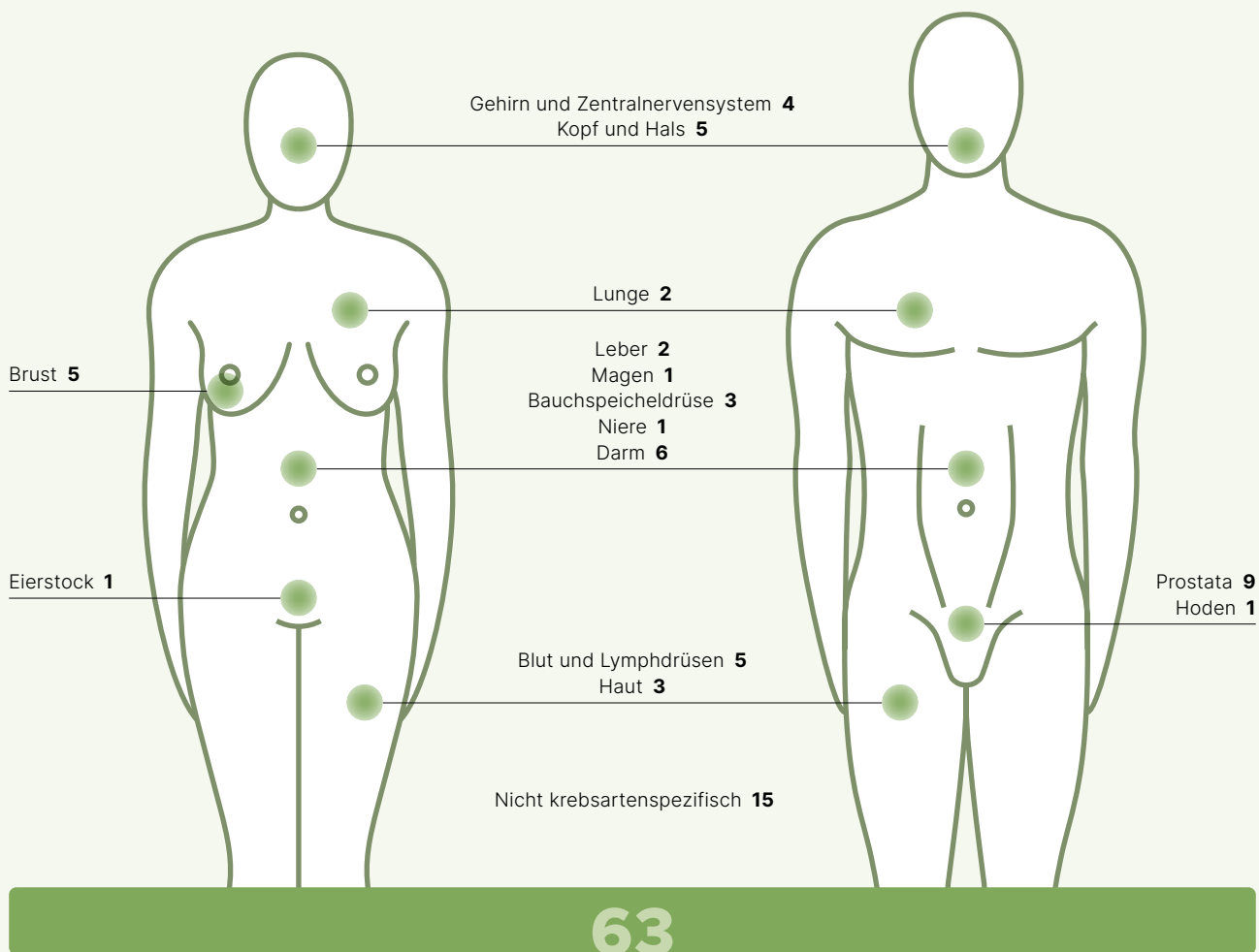
Gesprochene Gelder in kCHF

Aufteilung auf Forschungsbereiche und Förderorganisationen

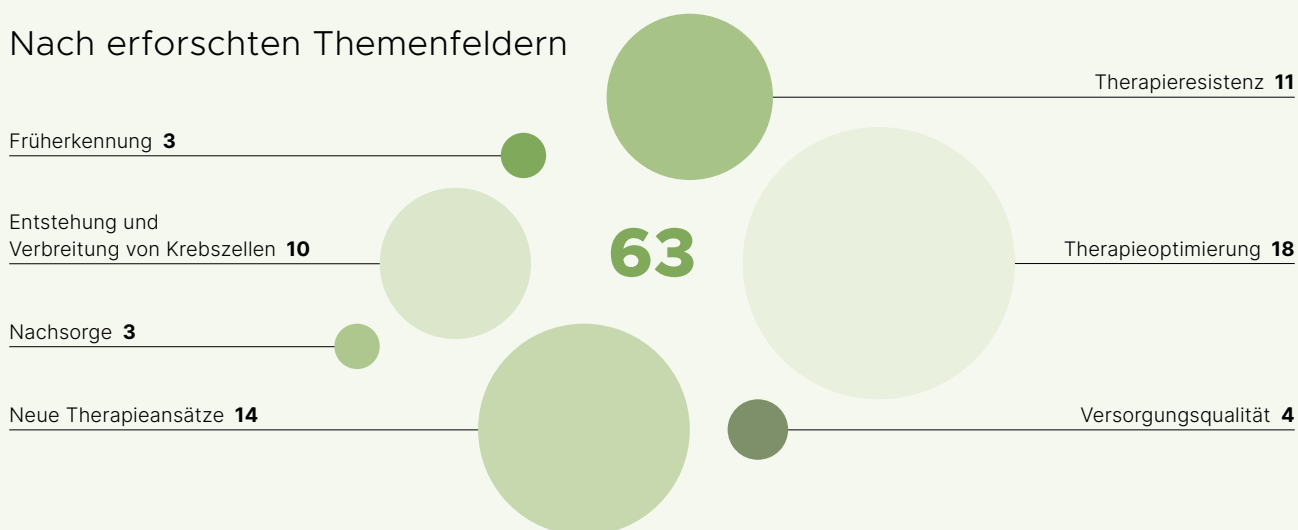


Aufteilung der Projekte

Nach befallenen Organen



Nach erforschten Themenfeldern



Detaillierte Informationen zu allen geförderten Projekten und Stipendien

www.krebsforschung.ch/projekte

Fortsetzung einer Erfolgsgeschichte

Schweizweit erkranken jedes Jahr etwa 260 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Das sind zwar deutlich weniger als noch vor 50 Jahren, aber mit einer verbesserten Früherkennung liessen sich weitere Fälle verhindern. Noch gibt es viel zu tun, weiss die Frauenärztin Brigitte Frey Tirri. Sie engagiert sich zusammen mit der Krebsliga Schweiz für eine Anpassung der Methoden an aktuelle wissenschaftliche Empfehlungen.

Eigentlich ist die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs eine Erfolgsgeschichte. Denn dank den Pap-Abstrichen erkranken in der Schweiz heute nur noch ungefähr halb so viele Frauen wie noch vor 50 Jahren. Mit den nach dem griechischen Arzt Georgios Papanikolaou benannten Abstrichen lassen sich Krebsvorstufen nachweisen, die gegebenenfalls operativ entfernt werden können – bevor die Zellen weiter entarten und grösseren Schaden anrichten.

Gleichzeitige Über- und Unterversorgung

Trotzdem ist die Gebärmutterhalskrebs-Vorsorge nicht dort, wo sie sein könnte. Denn in der Schweiz werden die Abstriche bei einem Teil der Frauen zu oft, bei einem anderen Teil zu wenig oder gar nicht gemacht. «Es gibt eine gleichzeitige Über- wie auch Unterversorgung», sagt Brigitte Frey Tirri, Chefärztin der Frauenklinik Baselland in Liestal und Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie der Fachgesellschaft gynécologie suisse, die therapeutische Richtlinien erstellt.

Empfohlene Früherkennungsuntersuchungen

«Keine andere Krebserkrankung kann durch eine Vorsorgeuntersuchung so effektiv verhindert werden wie der Gebärmutterhalskrebs», schreibt die Fachgesellschaft gynécologie suisse. Sie empfiehlt – in Übereinstimmung mit dem Expertengremium Früherkennung – Frauen im Alter von 21 bis 29 Jahren, alle drei Jahre einen Pap-Abstrich zu machen. Frauen im Alter von 30 bis 70 Jahren wird empfohlen, sich alle drei Jahre einem HPV-Test zu unterziehen. Allerdings müssen die Tests selbst bezahlt werden. Ein Antrag auf Kostenübernahmen soll dies ändern – und dafür sorgen, dass die Krankenkassen dafür aufkommen.

Hinzu kommt: Es gibt seit einigen Jahren auch einen anderen Früherkennungstest, der weit mehr Vorstufen erkennt als der Pap-Abstrich, der sogenannte HPV-Test. Er fahndet – im Unterschied zum Pap-Abstrich,



Frauen ab 30 Jahren profitieren von einer Überwachung mit dem sensitiveren HPV-Test.

mit dem unter dem Mikroskop nach auffälligen Veränderungen der Schleimhautzellen gesucht wird – mit molekularbiologischen Methoden nach dem Erbgut von humanen Papillomaviren im Vaginalsekret. Diese humanen Papillomaviren, kurz HPV, gelten als Hauptursache für Gebärmutterhalskrebs. Zur HPV-Familie gehören etwa 200 verschiedene Viren. Etwa 30 von ihnen sind sexuell übertragbar, davon gehört ein gutes Dutzend zu den sogenannten Hochrisikotypen.

Alle drei Jahre ein HPV-Test

«Solche Hochrisikotypen sind in 99,7 Prozent aller Tumoren im Gebärmutterhals zu finden», sagt Frey Tirri. «Wir gehen davon aus, dass es eine fortdauernde Infektion von diesen Hochrisiko-HPV braucht, damit sich ein Tumor entwickeln kann.» Im Umkehrschluss heisst das, dass ein negativer HPV-Test die Bildung einer Krebsvorstufe oder eines Tumors in den nächsten drei bis fünf Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschliesst.

Frauen im Alter von 30 bis 70 Jahren sollten am besten alle drei Jahre mit einem solchen HPV-Test – statt wie bisher mit einem Pap-Abstrich – untersucht werden. So lautet auch die Empfehlung des nationalen Expertengremiums zur Krebsfrüherkennung (siehe Kasten), das die wissenschaftliche Literatur zu dieser Frage ausgewertet hat.



***Wir sollten auch hierzulande
auf das Beste setzen,
das uns zur Verfügung steht.***

Für Frauen im Alter von 21 bis 29 Jahren wird immer noch der Pap-Abstrich empfohlen, weil er nicht die Viren, sondern nur die Krebsvorstufen erkennt. Denn: «Bei jüngeren Frauen kommt es zu vielen HPV-Infektionen, doch die allermeisten davon klingen wieder ab», erklärt Frey Tirri. Der HPV-Test würde in dieser Altersgruppe deshalb vor allem für Verunsicherung sorgen. Er wäre bei vielen Frauen positiv, würde aber meistens nur die vorübergehenden und somit ungefährlichen HPV-Infektionen anzeigen.

Vorbereitung eines Antrags zur Kostenübernahme

Ab 30 Jahren steigt das Risiko, dass sich eine HPV-Infektion verstetigt – und so Zellveränderungen entstehen können. Deshalb würden Frauen in dieser Alterskategorie von einer Überwachung mit dem sensitiveren HPV-Test profitieren: Er würde helfen, mehr Gebärmutterhalskrebsfälle zu verhindern.

Der Test ist in zahlreichen EU-Ländern bereits zur Früherkennung zugelassen, allerdings nicht in der Schweiz. Wer hierzulande den HPV-Test als Vorsorgeuntersuchung machen will, muss die Kosten selbst tragen. In Zusammenarbeit mit der Krebsliga Schweiz bereitet Frey Tirri deshalb einen Antrag zur Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vor.

Senkung der Testkosten

Das Problem ist, dass die Durchführung eines HPV-Tests momentan etwa 180 Franken kostet. Im Vergleich zum Pap-Abstrich, der für nur 30 Franken zu haben ist, ist das zu teuer. Obwohl der HPV-Test nachgewiesenermassen wirksam und zweckmässig ist, entspricht er nicht den Wirtschaftlichkeitskriterien, die er ebenfalls erfüllen muss, um in den Leistungskatalog der obligatorischen Krankenkassen aufgenommen zu werden. Deshalb will Frey Tirri auch einen zweiten Antrag einreichen, um eine Senkung der Testkosten in der Analysenliste zu fordern.

Insgesamt gesehen, stehen die Zeichen also gut, auch wenn Frey Tirri wegen ihres grossen Arbeitspensums als Chefärztin nicht viel Zeit bleibt, um sich um das Ausfüllen der Antragsformulare zu kümmern. Doch sie bleibt motiviert und will sich auch weiterhin einsetzen, denn: «Wir sollten auch hierzulande auf das Beste und Wirksamste setzen, das uns bei der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs zur Verfügung steht.»

Nationales Expertengremium Krebsfrüherkennung

In der Bevölkerung wie auch in Fachkreisen wird kontrovers diskutiert, in welchen Fällen breit angelegte Untersuchungen zur Früherkennung von Krebs kosteneffizient und sinnvoll sind. Deshalb hat die Krebsliga Schweiz zusammen mit anderen Organisationen im Rahmen der Nationalen Strategie gegen Krebs das nationale Expertengremium Krebsfrüherkennung auf die Beine gestellt. Es hat wissenschaftlich gut begründete und von Partikularinteressen unabhängige Empfehlungen für die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und von Lungenkrebs ausgearbeitet, die Ende 2021 veröffentlicht worden sind.

Sie bringt die Lymphe wieder zum Fliesen

Eigentlich wollte sie nicht Chirurgin werden. Doch dann fand Elisabeth Artemis Kappos im Operationssaal ihre Berufung. Jetzt will sie mit einer weltweit angelegten Studie beweisen, dass sich die Lebensqualität von Brustkrebsüberlebenden mit mikrochirurgischen Techniken verbessern lässt.

Die Zeiten, als Brustkrebserkrankungen oft tödlich endeten, sind zum Glück vorbei. «Brustkrebs ist heute in den allermeisten Fällen sehr gut behandelbar», sagt Elisabeth Kappos, Kaderärztin für rekonstruktive Chirurgie am Universitätsspital Basel. «Dadurch verschiebt sich der Fokus», fährt sie fort. «Es geht nicht mehr nur ums reine Überleben, sondern zusehends auch um die Lebensqualität in der Zeit nach der Therapie.»

Gewebeswellung im Arm

Als Mitglied des Brustzentrums Basel steht Kappos schon seit Jahren im Austausch mit Brustkrebsüberlebenden. Dadurch weiss sie, dass die sogenannten brustkrebsbedingten Lymphödeme ein grosses Problem darstellen. Das sind Gewebeswellungen in den Armen. Sie entstehen, wenn die Lymphbahnen in den Achselhöhlen nach einer Operation oder einer Strahl-

therapie beschädigt werden – und sich die Flüssigkeit in der Folge ansammelt.

Die Schwellungen sind oft sehr unangenehm. Sie beeinträchtigen die Beweglichkeit in den Schultern und können zu Entzündungen führen. Weil im Schnitt jede fünfte Patientin darunter leidet, gehören die brustkrebsbedingten Lymphödeme «zu den am stärksten unterschätzten und belastenden Nebenwirkungen der Therapie», sagt Kappos.

Bis vor Kurzem standen Betroffenen nur Massnahmen wie etwa Lymphdrainage und Kompressionsärmel zur Verfügung, die zwar die Symptome der Schwellung bekämpfen, aber das Lymphödem nicht heilen können. Erst im letzten Jahrzehnt sind neue mikrochirurgische Verfahren entstanden, mit denen Verbindungen zwischen

Lymphgefässen geschaffen oder intakte Lymphknoten von anderen Orten im Körper in die geschädigte Region verpflanzt werden können.

Grosses manuelles Geschick

Kappos hat sich diese Techniken im Rahmen von spezialisierten Weiterbildungen an der Universität Toronto in Kanada sowie am Unispital von Brüssel in Belgien angeeignet. Sie erfordern ein grosses manuelles Geschick und ein feines Gespür für die verzweigten und verletzlichen Strukturen in unserem Körper. Dass Kappos über diese Talente verfügt, wusste sie zu Beginn ihres Medizinstudiums noch nicht.

Aber dann besuchte sie im praktischen Jahr mit einem Stipendium zwei angesehene Spitäler in den USA. Am Duke Medical Center sowie an der Mount Sinai Medical School New York half sie als Teil des Transplantations-teams, Organe zu verpflanzen. «Das war eine sehr inspirierende Zeit für mich, in der ich enorm gefördert wurde», sagt Kappos. Sie fand die Arbeit im Operationssaal «motivierend und sehr befriedigend, weil wir Probleme oft direkt beheben können und unsere Resultate auch unmittelbar sichtbar werden.»

Zurück in der Schweiz arbeitete Kappos zuerst in der Allgemeinchirurgie, bevor sie sich in Richtung Handchirurgie und später auf rekonstruktive

Jubiläum Award

Anlässlich ihres 30-jährigen Jubiläums hat die Stiftung Krebsforschung Schweiz zusammen mit der Rising Tide Foundation eine spezielle Ausschreibung für einen Preis in der Höhe von 800 000 Franken lanciert: Bewerben konnten sich Forschende mit patientenzentrierten Projekten, bei denen Betroffene ihre Erfahrung einbringen und das Forschungsvorhaben aktiv mitgestalten konnten. «Diese Ausschreibung war auf unser Projekt perfekt zugeschnitten», sagt Elisabeth Kappos.

Sie bedankt sich sehr bei allen Spenderinnen und Spendern und findet: «Wenn Patientinnen mitbestimmen können, stellen sie die Sinnhaftigkeit des Projekts sicher. Und garantieren so, dass es sich lohnt, das Projekt zu unterstützen.»



Elisabeth Kappos hat sich auf mikrochirurgische Methoden spezialisiert.

Chirurgie spezialisierte – und in der «feinen und blutleeren» Mikrochirurgie ihre Berufung fand. «Ich leiste maximalen Einsatz, aber nicht weil ich muss, sondern weil ich darf: Ich fühle mich privilegiert, diese Arbeit ausüben zu können.» Dass sie sich als Frau im traditionell männerlastigen Fach der Chirurgie behauptet hat – und so «im besten Fall auch die nächste Generation junger Medizinerinnen» inspiriert –, «empfinde ich als beflügelnd», sagt Kappos.

Nutzen zweifelsfrei belegen

Die Operationen zur Wiederherstellung der Lymphgefässe sind im Katalog der kassenpflichtigen Leistungen nicht aufgeführt. Vor jedem Eingriff gilt es, ein Gesuch um Kostengut-sprache zu stellen, das oft bewilligt, aber manchmal auch abgelehnt wird. Denn noch gibt es keine Studien, die den Nutzen der mikrochirurgischen Verfahren bei brustkrebsbedingten Lymphödemen zweifelsfrei belegen.

Genau das ist das Ziel der klinischen Studie, die Kappos in Zusammenarbeit mit Brustkrebsüberlebenden entwickelt hat. Und für die die Chirurgin letztes Jahr mit dem Jubilee Award bedacht worden ist (siehe Kasten). Inzwischen hat Kappos auch vom Schweizerischen Nationalfonds Fördergelder zugesagt bekommen, sodass die Studie komplett finanziert ist und der Durchführung nichts mehr im Weg steht. Geplant ist, dass mehr als 20 Spitäler aus der Schweiz, Europa, Südamerika und den USA über die nächsten Jahre insgesamt 280 Patientinnen in die Studie einschliessen.

Grössere Relevanz dank Einbezug von Patientinnen

Dass sich auch Patientinnen an der Planung der Studie beteiligt haben, mache ihre Studie relevanter, findet Kappos. Denn die Brustkrebsüberlebenden konnten ihr nicht nur rückspiegeln, was für Patientinnen zumutbar ist, etwa wie oft sie für die Nachbeobachtung ins Spital einbestellt werden können. Sondern die Betroffenen überzeugten sie auch davon, als wichtigsten Vergleichspunkt (als den sogenannten primären Endpunkt der Studie) auf die Lebensqualität zu setzen. «Ich wollte zuerst das Armvolumen nehmen, weil es sich eindeutig und objektiv messen lässt», sagt Kappos. «Aber ich habe mich umstimmen lassen, denn ausschlaggebend für die Betroffenen ist nicht, um wie viele Zentimeter der Armmfang abgenommen hat. Sondern ob sie ihren Arm wieder besser bewegen können und weniger Beschwerden haben.»

Das Potenzial der Krebsfrüherkennung besser ausschöpfen

Dank einem Forschungsstipendium der Stiftung Krebsforschung Schweiz konnte sich Kevin Selby in Kalifornien wichtige Methodenkenntnisse aneignen. Sie helfen ihm nun dabei zu untersuchen, wie sich die Darmkrebsvorsorge in der Schweiz verbessern lässt – und wie Todesfälle vermieden werden können.

Er hat einen verschlungenen Werdegang. Kevin Selby wächst in Kanada auf, dann studiert er Biochemie in den USA – und hängt ein Medizinstudium an der angesehenen Harvard Medical School an. Im US-amerikanischen Boston lernt er auch seine zukünftige Ehepartnerin aus der Schweiz kennen. So landet er schliesslich 2012 an der Unisanté, dem universitären Zentrum für Allgemeinmedizin und öffentliche Gesundheit in Lausanne. Hier begleitet er 2015 die Einführung des schweizweit ersten Darmkrebs-Früherkennungsprogramms im Kanton Waadt.

Lebensrettende Vorsorgeuntersuchungen

«Die Vorsorgeuntersuchungen können Leben retten, da man den Darmkrebs heilen kann, wenn man ihn in einem frühen Stadium erkennt», sagt Selby. «Aber in der Schweiz lassen sich nur 48 Prozent der Bevölkerung vorsorglich untersuchen.» Schon vor acht Jahren trieb Selby die Frage um, wie sich die Situation verbessern lässt. «Ich wollte meine Neugierde und meinen Wissensdrang ausleben», sagt Selby. «Doch gleichzeitig merkte ich, dass mir dafür noch bestimmte Fähigkeiten und Methodenkenntnisse fehlten.» Um diese Lücken schliessen zu können, bewirbt sich Selby für ein zweijähriges Forschungsstipendium, das ihm 2016 zugesprochen wird.

So zieht Selby nach Kalifornien, wo er sich einerseits an der dortigen Universität in Epidemiologie und Biostatistik weiterbildet. Und wo er andererseits an der Forschungsabteilung von Kaiser Permanente untersucht, an was für Schrauben man drehen muss, um ein erfolgreiches Darmkrebs-Früherkennungsprogramm zusammenzustellen. Kaiser Permanente Northern California ist ein grosses Netzwerk für die inte-

dem Gebiet der Darmkrebsvorsorge veröffentlicht», sagt Selby. Er selbst hat die Daten genutzt, um etwa nachzuweisen, dass eines der Verfahren, um einen Darmkrebs früh zu erkennen, der sogenannte immunochemische Blut-im-Stuhl-Test, bei Männern besser funktioniert als bei Frauen. «Das hat damit zu tun, dass sich die Krebsvorstufen bei Frauen meist weiter vorne im Darm entwickeln –



Wir sollten die begrenzten Ressourcen in der Früherkennung verstärkt auf Personen mit hohem Darmkrebsrisiko richten.

grierte Gesundheitsversorgung von rund 4,1 Millionen Menschen: Sie werden an 39 Spitälern und in über 700 Arztpraxen behandelt und betreut.

Angehäufter Wissens- und Erfahrungsschatz

Ihre Gesundheitsdaten werden dabei elektronisch erfasst – und fliessen in eine zentrale Datenbank, wo sie für epidemiologische Auswertungen zur Verfügung stehen. «Mit diesen Daten hat die Forschungsabteilung von Kaiser Permanente schon mehrere richtungsweisende Studien auf

und deshalb schlechter nachgewiesen werden können», erklärt Selby. Seine Resultate sprächen dafür, inskünftig nicht nur einen, sondern verschiedene Schwellenwerte für den Test zu definieren.

2018 kehrt Selby mit seinem angehäuften Wissens- und Erfahrungsschatz zurück in die Schweiz. «Das Stipendium und die für den Erwerb zusätzlicher Qualifikationen bestimmte Zeit waren enorm hilfreich für mich», sagt Selby. In Lausanne setzt er seine Karriere als klinisch tätiger Forscher fort und nimmt wieder die Aufgaben an

der «Schnittstelle von klinischer Arbeit in der Grundversorgung und innovativer Forschung» wahr, die ihm entsprechen. Auch seinem Thema bleibt er treu: Im April 2021 lanciert Selby eine klinische Studie, mit der er die Darmkrebsvorsorge verbessern will. Finanziell wird die Studie unter anderem von der Krebsliga Schweiz gefördert.

Zehnmal grösserer Nutzen bei gleichem Risiko

An der Studie nehmen insgesamt über 500 Menschen teil. Alle erhalten einen Brief vom kantonalen Darmkrebs-Früherkennungsprogramm. Die eine Hälfte der Studienteilnehmenden bekommt einen Brief mit allgemeinen Empfehlungen, zum Beispiel alle zehn Jahre eine Darmspiegelung zu machen. «Doch der absolute Nutzen der Darmspiegelung ist für einen 68-jährigen, übergewichtigen Raucher zehnmal grösser als für eine 50-jährige, schlanke Nichtraucherin – obwohl die mit dem Eingriff verbundenen Risiken und Belastungen für beide ähnlich sind», sagt Selby. Die andere Hälfte der Studienteilnehmenden bekommt deshalb einen Brief mit weitergehenden Informationen zu ihrem individuellen Darmkrebsrisiko – und daran angepasste Empfehlungen.

Von solchen Einladungen, die den persönlichen Nutzen gegen die Risiken abwägen, erhofft sich Selby, dass sie erstens dafür sorgen, dass Personen mit niedrigem Darmkrebsrisiko vor belastenden Untersuchungen und ihren möglichen Nebenwirkungen möglichst verschont bleiben. Und zweitens könnten die personalisierten Empfehlungen dazu beitragen, die begrenzten Ressourcen in der Früherkennung verstärkt auf Personen mit hohem Darmkrebsrisiko zu verwenden und diese



Kevin Selby arbeitet an der Schnittstelle zwischen Hausarztmedizin und Forschung.

Menschen vielleicht zusätzlich zu motivieren, sich vorsorglich untersuchen zu lassen. Ob sich Selbys Hoffnungen erfüllen, muss sich weisen – die Studie läuft noch bis Ende Jahr. Allerdings wäre das nicht nur ihm zu wünschen: In der Schweiz sterben jedes Jahr 1700 Menschen an Darmkrebs. «Viele dieser Todesfälle liessen sich durch eine optimale Darmkrebsvorsorge verhindern», sagt Selby.









Wieso das Mikrobiom bei Krebserkrankungen eine wichtige Rolle spielt

Wir Menschen stecken mit einer schier unermesslichen Vielfalt von winzigen Lebenspartnern in einer uralten symbiotischen Beziehung. Wie drei beispielhafte Forschungsprojekte aus der Schweiz zeigen, sind die Mikroben unter anderem auch an der Reifung von Abwehrzellen beteiligt – und entscheiden so über den Erfolg oder Misserfolg von Immuntherapien.

Auf den ersten Blick hat Tuberkulose, die weltweit tödlichste Infektionskrankheit, die von Bakterien übertragen und verursacht wird, nichts mit Krebserkrankungen zu tun. Doch dieser erste Eindruck trügt. Tuberkulose-Erkrankte entwickeln seltener einen Tumor als die Normalbevölkerung. Das war dem Biologen Raymond Pearl schon 1929 aufgefallen, als er Gewebeschnitte von Patientinnen und Patienten mit Tuberkulose unter dem Mikroskop untersuchte.

Abwehrzellen in Alarmbereitschaft

Allerdings konnte sich Pearl diesen antitumoralen Effekt der Infektionskrankheit nicht erklären. Erst 30 Jahre später wiesen der Immunologe Lloyd Old und seine Kollegen in Versuchen an Mäusen nach, dass der Tuberkulose-Erreger das Immunsystem aktiviert. Für ihre Untersuchungen verwendeten die Wissenschaftler eine abgeschwächte Form des Tuberkulose-Erregers, das sogenannte Bazillus

Calmette Guérin (kurz BCG). Dieser gezähmte Tuberkulosekeim wird seit den 1920er-Jahren als Impfstoff gegen Tuberkulose verwendet. Offenbar versetzt dieser Keim die körpereigenen Abwehrzellen rein durch seine Präsenz in Alarmbereitschaft – und sorgt so dafür, dass sie nicht nur gegen ihn, sondern auch gegen Krebszellen vorgehen.

Was in den Abwehr- oder Immunzellen genau passiert, wenn die Mikroben auf den Alarmknopf drücken, ist noch nicht in allen Einzelheiten bekannt und wird weltweit in zahlreichen Forschungsprojekten intensiv erforscht. Auch Giandomenica Iezzi und ihre Forschungsgruppe am Kantonsspital in Bellinzona beschäftigen sich mit dieser Frage. Allerdings arbeiten sie nicht mit BCG, sondern mit anderen Winzlingen: mit Bakterien, die in unserem Darm zu finden sind. Auch sie haben einen immunstimulierenden Effekt, wie das Team um Iezzi vor einigen Jahren aufzeigen konnte. «Die Mechanismen sind wahrscheinlich ähnlich wie beim BCG», sagt Iezzi.

Dass sie dereinst mit Darmbakterien arbeiten würde, hat die Immun-Onkologin nicht geplant. Sie hatte vor 15 Jahren begonnen, das Wechselspiel zwischen Abwehrzellen und Krebszellen in Darmtumoren zu untersuchen. Mit ihren Kolleginnen und Kollegen fand sie dabei heraus, dass die Überlebensaussichten der Patientinnen und Patienten besser sind, wenn mehr Abwehrzellen in den Tumor eindringen, oder in der Fach-

Aber Darmbakterien halten sich im Verdauungstrakt auf – und die Darmwand hindert sie doch daran, in den Körper zu gelangen? «Ja, das stimmt. Bei gesunden Menschen ist die Darmwand dicht und hält die Bakterien zurück», antwortet lezzi. «Doch wenn sich ein Tumor entwickelt, geht diese Barrierefunktion ein Stück weit verloren – und die Mikroben stossen in das Gewebe vor.» Einige dieser Bakterienarten wie etwa *Bacteroides massilien-*



Krebszellen sondern Botenstoffe aus, wenn sie mit Mikroben aus dem Darm im Kontakt stehen.

Giandomenica lezzi

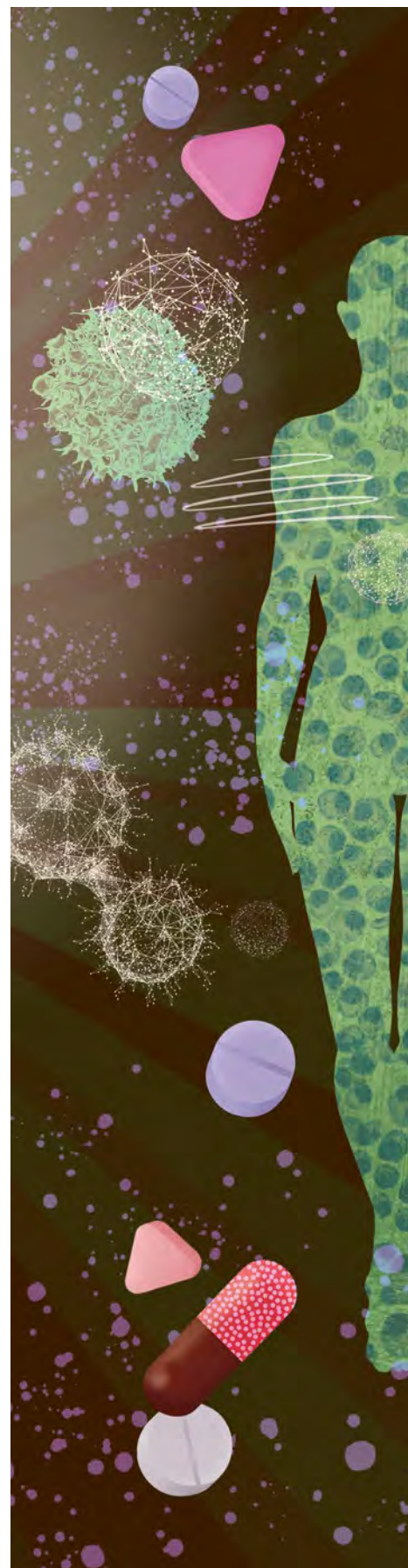
sprache: den Tumor infiltrieren. «Wir haben gezeigt, dass eine hohe Tumordinfiltration mit einer günstigen Prognose einhergeht», sagt lezzi.

Kombinationsbehandlung von Medikamenten und Bakterien

Erst als sie und ihr Team sich fragten, was die Immunzellen veranlasst, in das Tumorgewebe vorzudringen, gerieten die Bakterien in lezzis Blickfeld. «In Versuchen an Mäusen haben wir nachgewiesen, dass Krebszellen Botenstoffe aussondern, wenn sie mit Mikroben aus dem Darm im Kontakt stehen», erzählt die Medizinerin. «Immunzellen folgen dem Konzentrationsgradienten dieser Botenstoffe.» Behandelten die Forschenden die Mäuse mit Antibiotika, verschwanden die Botenstoffe. Die Immunzellen verloren die Orientierung – und wanderten weniger in den Tumor ein.

sis oder *Bacteroides uniformis* hat das Team um lezzi Mäusen mit Darmkrebs verabreicht. Und so tatsächlich eine wirksame Immunreaktion gegen den Tumor hervorrufen können, wie lezzi im Schlussbericht ihres von der Stiftung Krebsforschung Schweiz unterstützten Projekts festhält. Ihr schwebt vor, dass Darmkrebsbetroffene inskünftig mit einer Kombination aus Medikamenten und Bakterien behandelt werden, auch wenn es bis dahin noch ein weiter Weg ist.

Denn längst nicht alle Bakterienarten haben einen antitumoralen Effekt. Einige Mikroben bewirken sogar das Gegenteil. Bei einigen Darmkrebsbetroffenen sind zum Beispiel Vertreter der Art *Fusobacterium nucleatum*, die normalerweise die Mundhöhle besiedeln, auch im Tumor zu finden, wo sie das Wachstum der Krebszellen fördern – und dafür sorgen, dass die Krebszellen rasch Resistenzen gegen



Chemotherapien entwickeln. «Gleichzeitig führen diese Bakterien auch zu einer vorzeitigen Erschöpfung der Immunzellen», sagt Iezzi. Aktuell prüft sie in Zusammenarbeit mit der Onkologin Sara De Dosso vom Tessiner Kantons- spital, ob Patientinnen und Patienten davon profitieren, wenn sie vor ihrer Darmkrebsoperation zehn Tage lang mit dem Antibiotikum Metronizadol behandelt werden, das diese schädlichen Mikroben abtötet.

Gesundes Gleichgewicht

Einen etwas anderen Ansatz verfolgt die Forschungsgruppe um Fabio Grassi am Istituto di ricerca in biomedicina (IRB) in Bellinzona. Sie versucht weder einzelne nützliche Arten in das Tumorgewebe hineinzuschleusen, noch schädliche Arten daraus zu entfernen. Die Forschenden haben stattdessen das gesamte Ökosystem des Darms im Blick – und möchten das gesunde Gleichgewicht herstellen, das die Symbiose charakterisiert, die sich im Laufe der Evolution zwischen uns und einer schier unermesslichen Vielfalt von winzigen Lebewesen herausgebildet hat. Immer deutlicher zeigt sich, dass diese bis vor Kurzem ungeahnte Biodiversität in und auf uns – das sogenannte Mikrobiom – uns vor Übergewicht, Autoimmunerkrankungen und Demenz schützen kann. Offenbar spielt das Mikrobiom aber auch bei Immuntherapien gegen Krebs eine entscheidende Rolle.

Das gesunde Gleichgewicht zwischen den Mikroben muss vom Immunsystem aktiv aufrechterhalten bleiben. Das geschieht, indem Antikörper in den Darmschleim abgegeben werden. «Diese Antikörper sind Friedensstifter im Darm», sagt Grassi. Sie helfen den nützlichen Bakterien dabei, den nähr-

stoffreichen Schleim zu besiedeln und so die Darmwand vor unerwünschten Eindringlingen abzuschirmen. Eine Schlüsselrolle bei diesem Prozess spielen die sogenannten T-Helferzellen, eine bestimmte Unterart von Immunzellen. Etwas vereinfacht ausgedrückt: Je mehr von diesen Zellen vorhanden sind, desto grösser ist die Antikörpervielfalt im Darm – und desto stabiler das Gleichgewicht unseres Mikrobioms.

«Zudem verursachen Checkpoint-Inhibitoren bei vielen Patientinnen und Patienten schwere Nebenwirkungen, auf der Haut, aber auch im Verdauungstrakt», sagt Grassi. Denn oft richten sich die entfesselten Abwehrzellen nicht nur gegen Krebszellen, sondern auch gegen gesunde Körperzellen. Dabei entweicht aus den sterbenden und sich auflösenden Zellen ein Molekül namens ATP. Normalerweise sorgt ATP im Zellinneren als



Bei vielen Patientinnen und Patienten verursachen Immuntherapien schwere Nebenwirkungen.

Fabio Grassi

Nebenwirkungen der entfesselten Abwehrkraft

Weit von einem stabilen Gleichgewicht entfernte Zustände trifft man oft bei Krebspatientinnen und -patienten an, die mit der häufigsten Form der Immuntherapie – mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren – behandelt werden. Checkpoints sind Rezeptoren auf den Abwehrzellen, die ihre Aktivität zurückbinden. Besetzt eine Krebszelle einen Checkpoint, signalisiert sie der Abwehrzelle, dass sie die Krebszelle nicht bekämpfen sollte. Die Checkpoint-Inhibitoren entziehen den Krebszellen die Kontrolle über die Immunzellen – und entfesseln deren Abwehrkraft. «Diese Medikamente haben den therapeutischen Ansatz bei bisher unheilbaren soliden Tumoren revolutioniert», sagt Grassi. «Allerdings wirken sie nur bei einer Minderheit von Patientinnen und Patienten.»

universale Energiewährung für einen reibungslos funktionierenden Stoffwechsel. Doch ausserhalb von Zellen signalisiert das Molekül eine Gefahr.

Begegnet das entwichene ATP den T-Helferzellen, bindet es an einen Rezeptor an ihrer Oberfläche und leitet so ihren Zelltod ein. Das führt dazu, dass bei Krebsbetroffenen, die an schweren Nebenwirkungen ihrer Checkpoint-Inhibitoren-Therapie leiden, die Anzahl T-Helferzellen zurückgeht. Dadurch verringert sich die Antikörpervielfalt im Darm. Gleichzeitig steigt das Risiko, dass die ganze Darmflora aus dem Lot gerät und aus der hilfreichen Symbiose plötzlich eine schädliche Dysbiose wird, welche die krebshemmende Wirkung der Immuntherapie aufhebt.

In ihrem Projekt haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Grassi untersucht, ob sie das ATP aus dem System entfernen können.

Und ob sich so die Ansprechrate auf die Checkpoint-Inhibitoren-Therapie verbessern lässt. Sie haben Mäusen ein Protein namens Apyrase verabreicht, das ATP aufspaltet. Tatsächlich konnten sie dadurch das Darmökosystem positiv beeinflussen. «Wir haben die Dysbiose korrigiert», sagt Grassi. Die Kombinationstherapie von Checkpoint-Inhibitoren und Apyrase führte auch zu einer verstärkten Immunantwort gegen den Krebs. «Bei Mäusen funktioniert unser Ansatz sehr gut», sagt Grassi. Ob in Zukunft auch Krebspatientinnen und -patienten von diesem Ansatz zur Förderung der Darmvielfalt profitieren, muss sich allerdings noch weisen.

Mikrobielles Profil für das Therapieansprechen

Den klinischen Nutzen hingegen schon erbracht hat BCG, der eingangs erwähnte Bazillus Calmette Guérin. Dem gezähmten Tuberkulosekeim haben die beiden französischen Wissenschaftler Albert Calmette und Camille Guérin ihren Namen verliehen, nachdem sie ihn im Jahr 1921 – nach 13 Jahren Arbeit – als Impfstoff aus dem Erreger der Rindertuberkulose herangezüchtet hatten. Seit mehr als

40 Jahren wird BCG aber nicht nur bei der Impfung gegen Tuberkulose, sondern auch als Immunbooster bei frühen Stadien des Blasenkrebses angewendet: Der lebende Keim wird sechsmal nacheinander mit jeweils einer Woche Abstand durch den Harnleiter hindurch in die Blase eingelassen. Dort alarmiert BCG das Immunsystem, das sich so für die Bekämpfung des Tumors hochrüstet.

Der Ansatz funktioniert: Er resultiert in einer langfristigen Unterdrückung des Tumors, doch leider nur bei etwa 60 Prozent der Patientinnen und Patienten. «Bei den anderen 40 Prozent sollte die BCG-Behandlung mit ihren Nebenwirkungen vermieden und stattdessen eine andere Therapiestrategie gewählt werden», schreibt der Urologe Cédric Poyet vom Universitäts-

spital Zürich in seinem Forschungsantrag. «Doch leider wissen wir nicht im Voraus, welche Patientinnen und Patienten von der Therapie profitieren», sagt Jana Gadiant, die sich als wissenschaftliche Mitarbeiterin in Poyets Forschungsgruppe am Projekt beteiligt.

Für das Projekt sammeln die Forschenden Stuhl- und Urinproben von gesunden Menschen sowie von Pa-



Dass auch in der Blase zahlreiche Bakterien vorkommen, weiss man erst seit etwas mehr als zehn Jahren.

Jana Gadiant

tientinnen und Patienten mit Blasenkrebs. Das Ziel ist, die in diesen Proben enthaltene mikrobielle Vielfalt zu charakterisieren – und ein mikrobielles Profil abzuleiten, das ein Ansprechen auf die BCG-Therapie vorhersagen kann. «Dass nicht nur im Darm, sondern auch in der Blase zahlreiche Bakterien beheimatet sind, hat die Wissenschaft erst vor etwas mehr als zehn Jahren in Erfahrung gebracht», sagt Gadiant. Vorher sei man lange davon ausgegangen, dass der Urin steril sei, weil sich die darin enthaltenen Bakterien nicht kultivieren – das heisst, im mikrobiologischen Labor vermehren und züchten – liessen.

Wieso aber suchen Poyet, Gadiant und ihre Kolleginnen und Kollegen sowohl in der Blase wie auch im Darm nach unterschiedlichen mikrobiellen Mustern? Oder in anderen Worten: Wie hängt das Mikrobiom im Darm mit demjenigen in der Blase zusammen?

Mehr zum Mikrobiom im Podcast «Wissen gegen Krebs»

Die grosse Vielfalt im Darm und ihre Rolle bei der Entstehung und Bekämpfung von Krebserkrankungen ist auch das Thema in der 23. Folge des Podcasts der Stiftung Krebsforschung Schweiz. Jeden Monat macht eine neue Folge die Arbeit von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern greifbar – und zeigt zugleich auf, wieso die Krebsforschung so wichtig ist: Die Ergebnisse tragen zu besseren Behandlungsaussichten bei.

Möchten auch Sie Reinhören und den Podcast abonnieren?

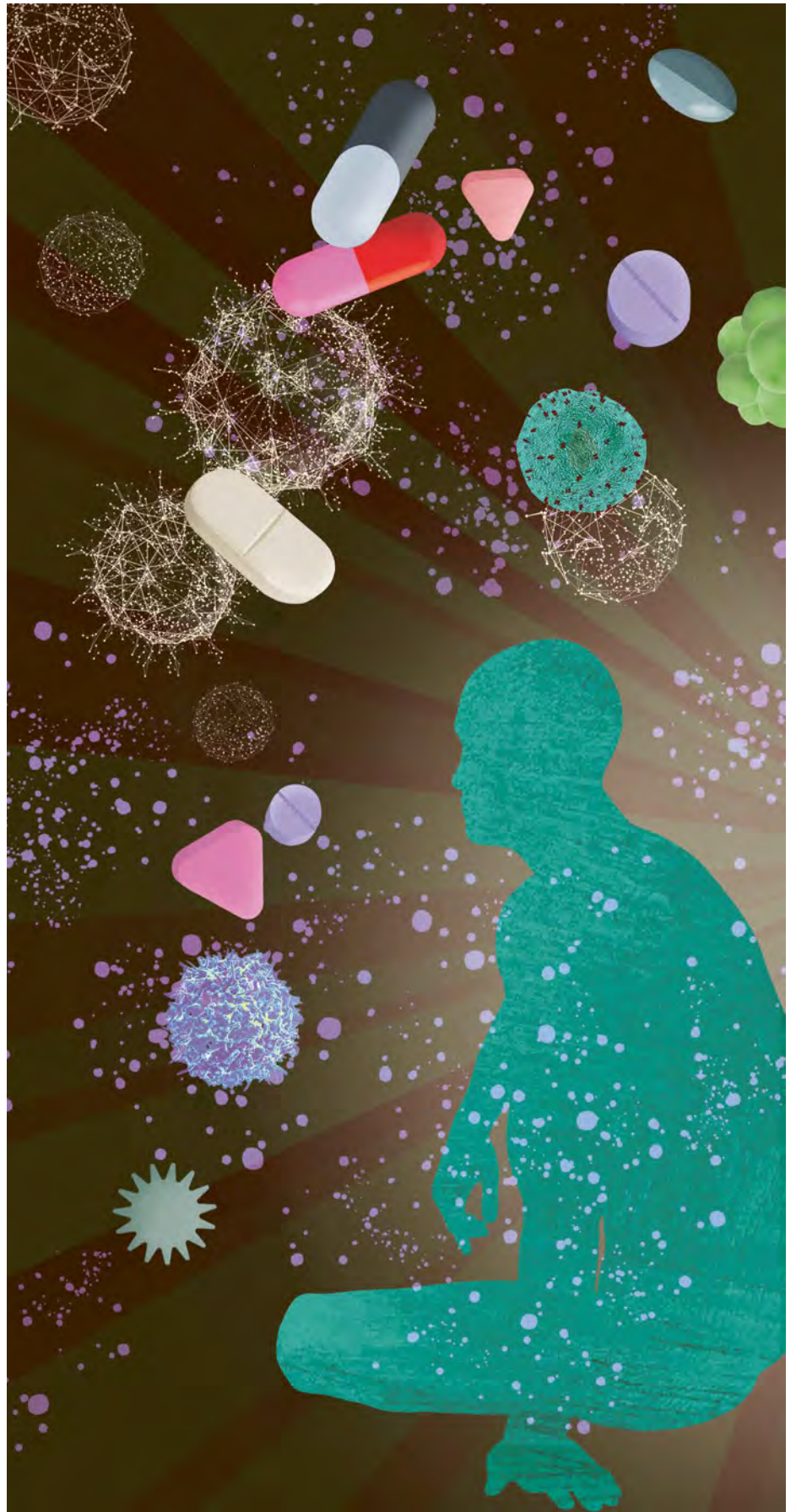


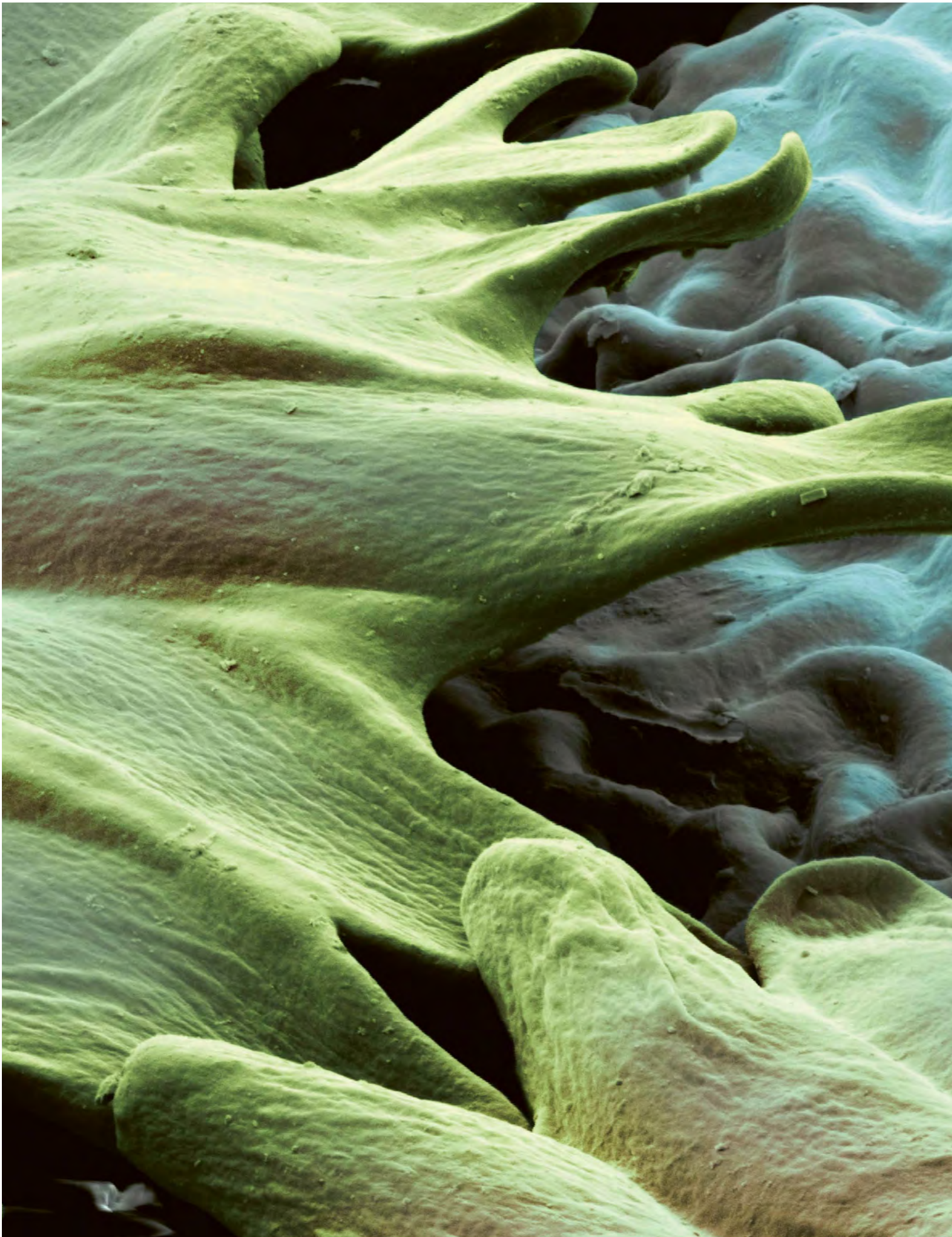
www.krebsforschung.ch/podcast

«Beide Bakteriengemeinschaften interagieren mit dem gleichen Immunsystem», sagt Gadiant. «Wenn wir im Darm ein günstiges Profil vorfinden, das auf ein gutes Therapieansprechen hinweist, sollte deshalb auch in der Blase eine entsprechende Signatur einer vorteilhaften Bakteriengemeinschaft zu finden sein.»

Zunehmende Bedeutung der Symbiose

Neben Iezzi, Grassi und Poyet beschäftigen sich auch zahlreiche weitere Krebsforscherinnen und Krebsforscher mit Fragen, welche die Symbiose mit unseren kleinen Lebenspartnern betreffen. Und auch wenn sich ihre Ansätze und Ziele deutlich unterscheiden, so lässt sich aus dem grossen und immer noch wachsenden Interesse doch eine Gemeinsamkeit ableiten: Die Bedeutung des Mikrobioms wird wohl auch in der nahen Zukunft eher zu- als abnehmen. Und die intensive Erforschung der Rolle, die die Winzlinge in und auf uns bei der Entstehung und Behandlung von Krebs spielen, dürfte auch weiterhin zu überraschenden Einsichten und ungeahnten neuen Therapieansätzen führen.







Einen bösen Faktor in ein hilfreiches Signal verwandeln

Schon heute werden Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom mit gentechnisch veränderten Immunzellen behandelt. Doch die Wirkung hält leider oft nur kurze Zeit an. Nun haben Forschende in Lausanne ihre Idee, Krebszellen besser und längerfristig zu kontrollieren, erfolgreich getestet.

Bei der Behandlung von Blutkrebs hat sich vor knapp zehn Jahren eine Revolution ereignet. Anstatt die Krebszellen mit Medikamenten zu bekämpfen, setzt die Medizin immer mehr auf das körpereigene Abwehrsystem. Für die sogenannte CAR-T-Zell-Therapie werden den Betroffenen spezielle weisse Blutkörperchen entnommen und gentechnisch mit einem Rezeptor namens CAR auf der Oberfläche ausgestattet. Die auf diese Weise aufgerüsteten T-Zellen sind nun in der Lage, Krebszellen zu erkennen. Danach werden sie in den Körper gespritzt, wo sie sich vermehren und die Krebszellen abtöten.

Blutkrebs im Knochenmark

In der Schweiz erkranken jährlich rund 700 Menschen an einem Multiplem Myelom. Dabei entarten spezielle Blutzellen, die sogenannten Plasmazellen, im Knochenmark. Wenn sie sich krankhaft vermehren, bilden sie zahlreiche Krankheitsherde, wo die normale Bildung anderer Blutzellen unterbrochen und die Knochen allmählich zerstört werden.

Wirkung hält leider nur kurze Zeit an
«Bei Leukämien hat die sogenannte CAR-T-Zell-Therapie bemerkenswerte und langanhaltende Ergebnisse erzielt», sagt Caroline Arber, die an der Universität Lausanne eine Forschungsgruppe leitet und an einem Tag pro Woche auch als Ärztin am Universitätsspital CHUV Patientinnen und Patienten behandelt. «Auch bei der Behandlung des Multiplen Myeloms gibt es schon vielversprechende Resultate», fährt sie fort.

Doch leider hält die Wirkung beim Multiplen Myelom, einem Blutkrebs, der im Knochenmark sitzt (siehe Kasten), meist nur kurze Zeit an. «Für den Krankheitsrückfall sind hauptsächlich zwei Mechanismen verantwortlich», führt Arber aus. Zum einen verändern die Krebszellen ihre Oberfläche und schlüpfen dadurch zusehends unter den Radar der gentechnisch veränderten CAR-T-Zellen. Und zum anderen sorgen chemische Signale für eine Umstrukturierung des Knochenmarks, die das Wachstum der Krebszellen begünstigt. Zudem führt die veränderte Umgebung zur Erschöpfung der verabreichten CAR-T-Zellen und hemmt also deren Aktivität.

Tiefer Griff in die Trickkiste

Mit ihrem Team hat Arber in einem von der Stiftung Krebsforschung Schweiz unterstützten Projekt den Ansatz mit den gentechnisch veränderten CAR-T-Zellen beim Multiplen

Myelom weiterentwickelt. Und zwar so, dass gleich beide Schwachstellen der aktuell verfügbaren Behandlungen ausgebessert werden: Die neuen Abwehrzellen können die Krebszellen zuverlässiger erkennen. Und sie zeigen in der veränderten Knochenmarkumgebung keine Anzeichen von Erschöpfung, im Gegenteil: Sie werden von den bösen Signalen aktiviert.

Für die Ausbesserung der beiden Schwachstellen mussten die Forschenden um Arber tief in die gentechnische Trickkiste greifen. Sie statteten die T-Zellen mit einem Gen für einen Rezeptor aus, der gleich zwei verschiedene Oberflächenmerkmale an den Krebszellen erkennt. Für die Krebszellen wird es dadurch deutlich schwieriger, sich unkenntlich zu machen, weil sie dafür gleichzeitig beide Merkmale verändern oder ausschalten müssen.

Zudem verpassten die Forschenden den T-Zellen ein weiteres Genkonstrukt, dessen Funktion Arber mit einem «molekularen Schalter» beschreibt. Wenn ein löslicher Faktor aus der Umgebung an den Schalter bindet, wird der Schalter angeknipst: Dann stösst er lebensverlängernde Signalwege in den CAR-T-Zellen an und verbessert so ihre Ausdauer.



Caroline Arber und ihr Mitarbeiter Jan Rath entwickeln eine neue Immuntherapie.

Längerfristige Tumorkontrolle

Der Faktor, der für diesen Ovomaltine-Effekt sorgt, heisst VEGF. Die Abkürzung steht für «vascular endothelial growth factor», also auf Deutsch: Wachstumsfaktor für neue Blutgefäße. VEGF ist in den Nischen, wo sich

das Multiple Myelom im Knochenmark ausbreitet, in hohen Konzentrationen zu finden. Nähern sich diese doppelt aufgerüsteten CAR-T-Zellen den Krebszellen im Knochenmark, bindet VEGF an den molekularen Schalter. Die stimulierten Abwehrzellen vermehren sich und gewinnen gleichzeitig

an Ausdauer. «Dadurch wird eine bessere und längerfristige Tumorkontrolle erzielt», sagt Arber.

Hinzu kommt noch ein anderer Effekt: Wenn VEGF an die Schalter bindet, sinkt seine Konzentration in der Umgebung des Multiplen Myeloms. Das wirkt sich auch auf die anderen Zellen im befallenen Knochenmark aus: Ohne diese bösen chemischen Signale normalisieren sich die Strukturen – und die Krebszellen verlieren ihre Nische. «Mit unserem Ansatz verwandeln wir einen bösen Faktor aus der Krebsumgebung in ein Signal, das die Immunzellen bei der Bekämpfung der Krebszellen unterstützt und verstärkt», sagt Arber.

Dass ihr Ansatz funktioniert, hat sie mit ihrem Team vorerst in Versuchen an Mäusen gezeigt. Dabei mussten die Forschenden die VEGF-Konzentrationen künstlich erhöhen, doch: «Im menschlichen Knochenmark sind die Konzentrationen viel höher, das haben wir in Biopsien von Patientinnen und Patienten überprüft», sagt Arber. Deshalb spricht aus ihrer Sicht eigentlich alles dafür, den Ansatz weiterzverfolgen – und in der klinischen Anwendung zu prüfen. «Das wird allerdings noch eine geraume Zeit dauern», gibt Arber zu bedenken, denn in ihren T-Zellen stecken gleich zwei verschiedene gentechnische Veränderungen auf einmal. Solche doppelt veränderten Zellen sind noch nirgends zugelassen. «Ob sie auch beim Menschen wirken, muss deshalb Schritt für Schritt untersucht werden», sagt Arber.

Verschiebung der Fiebergrenze

Müssen krebskranke Kinder und Jugendliche schon bei 38,5 oder erst bei 39 Grad Celsius ins Spital? Die Frage wirkt banal, zumal der Unterschied nur ein halbes Grad beträgt. Aber das täuscht, denn die Antwort hat erstaunlich weitreichende Konsequenzen – und wirft einige Gewiss- und Gewohnheiten über den Haufen.

Viele krebskranke Kinder und Jugendliche erhalten Chemotherapeutika. Diese Medikamente töten nicht nur Krebszellen, sondern auch alle anderen sich schnell teilenden Zellen im Körper. Dazu gehören die Blutstammzellen, die auch für die Herstellung von Abwehrzellen verantwortlich sind. Unter der Chemotherapie stellt sich deshalb ein vorübergehender Mangel an Abwehrzellen ein, der in der Medizin als Neutropenie bezeichnet wird.

Bei den ersten Anzeichen ins Spital

In diesem immungeschwächten Zustand kann ein bakterieller Infekt rasch ausser Kontrolle geraten – und lebensbedrohlich werden. Die Ärzteschaft hat deshalb in den letzten Jahrzehnten gelernt, ihre jungen Patientinnen und Patienten schon bei den ersten vermuteten Anzeichen eines solchen Infekts notfallmässig ins Spital einzuberufen. Und sie mit Breitbandantibiotika zu behandeln, sobald die Körpertemperatur eine definierte Grenze überschreitet. Tatsächlich ist die Sterblichkeitsrate aufgrund von solchen Infekten mit diesem vorsichtigen Vorgehen auf unter ein Prozent gesunken.

Allerdings zeigen die Laboranalysen, deren Resultate meist einige Tage nach Beginn der Antibiotikabehandlung eintreffen, dass nur in einem von vier Fällen ein bakterieller Infekt vorliegt. «Die grosse Mehrheit unserer Patientinnen und Patienten wird überbehandelt», sagt der Kinderkrebspezialist Roland Ammann, der am Inselspital in Bern eine Forschungsgruppe leitet.

Ungefähr die Hälfte aller Fieberepisoden sei auf virale Infektionen zurückzuführen, die auch ohne Antibiotika meistens nach einigen Tagen abklingen würden, erklärt Ammann. Um zu untersuchen, ob sich der Einsatz dieser Medikamente verringern lässt und unnötige Spitaleintritte vermeiden lassen – ohne das Leben der jungen Patientinnen und Patienten aufs Spiel zu setzen –, hat Ammann mit seinem Team vor einigen Jahren eine klinische Studie entwickelt, die von der Krebsliga Schweiz finanziell gefördert und an sechs hiesigen Kinderkrebszentren durchgeführt wurde.

Möglichst aussagekräftige Antwort

Die zentrale Frage lautete, ob ein Kind wie bisher schon mit einer Körpertemperatur von 38,5 Grad Celsius ins Spital muss oder erst ab 39 Grad Celsius. Für eine möglichst aussagekräftige Antwort wählten die Forschenden einen Versuchsansatz, bei dem diese Grenze in jedem Spital monatlich wechselte. Weil zahlreiche Kinder und Jugendliche im Verlauf ihrer bis zu zwei Jahre dauernden Behandlung mehr als eine Episode mit erhöhter Temperatur durchmachten, «konnten wir viele Patientinnen und Patienten mit sich selbst vergleichen», sagt Ammann.

Insgesamt haben 269 krebskranke Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 1 und 17 Jahren an der Studie teilgenommen. Die Resultate waren schon in den beiden Zwischenanalysen so klar, dass das Team um Ammann beschloss, die Studie frühzeitig abzubrechen. Die Resultate veröffentlichten sie in der angesehenen Fachzeitschrift *The Lancet Child & Adolescent Health*. Sie zeigen einerseits, dass die höhere Fiebergrenze sicher ist. Dass es also aufgrund der Verschiebung der Fiebergrenze bei den jungen Krebsbetroffenen nicht häufiger zu einer gefürchteten bakteriellen Blutvergiftung gekommen ist.

In den Monaten mit der höheren Fiebergrenze kam es sogar zu weniger Blutvergiftungen als in den Monaten mit der tieferen Fiebergrenze. «Das hatten wir nicht erwartet», sagt Am-



Die grosse Mehrheit unserer jungen Patientinnen und Patienten wird überbehandelt.



Roland Ammann und die Projektbeteiligte Isabelle Lamontagne besprechen die Studienresultate.

mann. Vielleicht hilft das Fieber, bakterielle Infektionen abzuwehren – und so Blutvergiftungen zu vermeiden? «Die Idee vom guten und hilfreichen Fieber ist zwar in der Bevölkerung weit verbreitet», antwortet Ammann. «Aber unsere Daten lassen keine derartigen Schlüsse zu.»

Eine knappe Woche weniger lang im Spital

Andererseits zeigten die Resultate, dass sich die Spitaleintritte dank der höheren Fiebergrenze um 17 Prozent verringern lassen. Auf den einzelnen Patienten oder die einzelne Patientin heruntergebrochen ergibt das im Schnitt nur zwölf statt 18 Tage im Spital für jedes Jahr Chemotherapie. «Eine knappe Woche mehr daheim macht für Familien mit krebserkrankten Kindern einen spürbaren Unterschied», sagt Ammann.

Hochgerechnet auf die ganze Schweiz ergeben diese Zahlen eine jährliche Einsparung von 1200 Bettenbelegungen, die etwa 2,4 Millionen Franken kosten. «Für die Schweiz und für Länder mit vergleichbaren Verhältnissen kann 39,0 Grad Celsius als evidenzbasierte Fiebergrenze in der pädiatrischen Onkologie empfohlen werden», halten die Forschenden um Ammann in ihrem Fachbeitrag unmissverständlich fest.

Umdenken fällt schwer

«Wir erwarten, dass die Schweizer Kinderkrebszentren die hohe Fiebergrenze als Standard übernehmen», schrieb Ammann in seinem Schlussbericht. Diese Erwartung hat sich noch nicht bewahrheitet. Allerdings war für Ammann von Anfang an klar, dass die Umstellung nicht innert kurzer Frist passiert. Denn viele Kinderkrebspezialistinnen und -spezialisten haben sich in ihrem Berufsleben daran

gewöhnt, bei ihren immungeschwächten jungen Patientinnen und Patienten möglichst kein Risiko einzugehen.

Ein Umdenken fällt schwer, umso mehr, als es – vor allem zu Beginn – starke Nerven und beträchtlichen Mut erfordert. Die Fiebergrenze bei Neutropenie habe sich in der Schweiz deshalb noch nicht verschoben, aktuell werde die Diskussion vor allem in Australien weitergeführt, meint Ammann. Vielleicht helfen die Resultate, die dort erzielt werden, in den nächsten Jahren auch mehr Fachleute in der Schweiz von der neuen Fiebergrenze zu überzeugen. «Wer nicht nur Arbeitsabläufe, sondern auch die Denkweise in der Medizin verändern will, braucht einen langen Atem», sagt Ammann.

Unnötige Operationen vermeiden

Manchmal entdecken Ärztinnen und Ärzte einen seltenen Tumor, wenn sie nach einer Blinddarmoperation das herausgeschnittene Gewebe untersuchen. Wenn der Tumor bereits einen Durchmesser von knapp zwei Zentimetern erreicht hat, wurde bisher empfohlen, den angrenzenden Teil des Dickdarms zu entfernen. Doch davon sollte man absehen, wie Forschende in Bern mit einer sorgfältigen Evaluation von Gewebeproben und von klinischen Daten aus ganz Europa nachgewiesen haben.

Sie haben einen komplizierten Namen und sind auch sonst in vielerlei Hinsicht speziell: Neuroendokrine Tumore (oder kurz NET) ähneln in ihrem Aufbau den Nervenzellen und schütten Botenstoffe oder Hormone aus. NET sind selten, sie können an verschiedenen Orten im Körper entstehen, aber wachsen nur langsam und verursachen deshalb in der Regel während langer Zeit keine Beschwerden.

Entdeckt werden sie oft als Zufallsbefunde, etwa nach einer Operation eines entzündeten Blinddarms, wenn sich die Fachleute im Pathologielabor das entfernte Gewebe genau anschauen. Oft ist der zufällig entdeckte Tumor im Blinddarm klein und hat einen Durchmesser von weniger als einem Zentimeter. Gemäss den internationalen fachärztlichen Richtlinien

muss dann nichts Weiteres unternommen werden, weil der Tumor schon in einem frühen Entwicklungsstadium herausoperiert worden ist.

Tumore im Zwischenbereich

«Auch bei grossen Tumoren im Blinddarm mit mehr als zwei Zentimetern Durchmesser ist der Fall klar», sagt Reto Kaderli, Leitender Arzt an der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin des Inselspitals. Dann ist das Risiko erhöht, dass er bereits Ableger – sogenannte Metastasen – gestreut hat. Deshalb empfehlen die Richtlinien eine zweite Operation, um den rechtsseitigen Teil des Dickdarms, der an den befallenen Blinddarm angrenzt, zu entfernen.

Und dann gibt es die Tumoren im Zwischenbereich, die einen Durchmesser von einem bis zwei Zentimeter aufweisen. Weil die Erfahrungen gemischt sind, tun sich die Fachleute schwer beim Entscheid, ob sie einen Teil des Dickdarms entfernen sollen. Denn der Eingriff ist schwerwiegend und führt bei einem Fünftel der Patientinnen und Patienten zu Komplikationen.

Zwar sind schwere Komplikationen wie etwa Darmverletzungen selten. Häufiger sind hingegen Wundinfektionen oder auch Darmträgheit. «Aber auch diese weniger schweren Komplikationen sind unangenehm – und oft mit einem verlängerten Spitalaufenthalt verbunden», erklärt Kaderli. «Das wollen wir vermeiden, umso mehr, als wir es hier vorwiegend mit jüngeren Patientinnen und Patienten zu tun haben.» Das Durchschnittsalter der Betroffenen beträgt nur 36 Jahre, viele haben also noch ein langes Leben vor sich.

Vergleichbare Überlebensraten

Kaderli und sein Team haben im Rahmen eines von der Stiftung Krebsforschung Schweiz geförderten Projekts die Gewebeproben und die Krankheitsgeschichten von 278 Patientinnen und

Erforschung von seltenen Krebsarten: eine Herausforderung

«Wir untersuchen eine seltene Tumorart. Um eine gültige Aussage machen zu können, muss man die Daten europaweit sammeln – und deshalb relativ viel Aufwand betreiben», sagt Reto Kaderli. Doch die internationale Zusammenarbeit hat sich gelohnt, denn dank ihr konnten die Forschenden wichtige Entscheide in der Klinik anzweifeln – und dann optimieren. «In unserem Projekt geht es um eine einfache Fragestellung, aber die Antwort hat eine grosse Tragweite, vor allem für die Betroffenen.»



Reto Kaderli (r.) und sein Kollege Cédric Nesti planen den nächsten Eingriff.

Patienten aus ganz Europa gesammelt. Bei allen wurde im Zeitraum zwischen 2000 und 2010 der Blinddarm entfernt – und in der Folge ein neuroendokriner Tumor in der strittigen Grösse aufgefunden.

Bei 115 Patientinnen und Patienten entschied sich die behandelnde Ärzteschaft für die Entfernung des rechtsseitigen Dickdarms. Die anderen 163 Patientinnen und Patienten wurden hingegen nicht nochmals operiert. Wie die Forschenden um Kaderli in der renommierten Fachzeitschrift *The Lancet Oncology* berichten, sind die Überlebensraten beider Gruppen ver-

gleichbar. «Das zeigt, dass die Entfernung des rechtsseitigen Dickdarms nicht notwendig ist», sagt Kaderli.

Mehr noch: Es gab keine neuen Metastasen und keinen einzigen tumorbedingten Todesfall in der Studie. Dabei hatten die Forschenden um Kaderli in 20 Prozent der Gewebeproben des Dickdarms Lymphknotenmetastasen vorgefunden. «Wir gehen davon aus, dass auch bei einem vergleichbaren Anteil der Patientinnen und Patienten ohne zweite Operation Lymphknoten befallen sind», sagt Kaderli. «Doch offenbar sind diese Metastasen klinisch irrelevant.»

Bruch mit einem onkologischen Dogma

Wie bitte? Metastasen, die bei anderen Krebsarten für 90 Prozent der Sterblichkeit verantwortlich sind, sollen hier klinisch irrelevant sein? «Ja, wir brechen mit einem onkologischen Dogma», antwortet Kaderli. «Wir sagen: Es ist besser, das Tumorgewebe im Körper drin zu lassen als unnötig zu operieren. Die Lymphknoten bleiben klein und machen keine Beschwerden.»

Dass es ungefährliche Ableger in den Lymphknoten gebe, kenne man bereits von bestimmten, kleinen Tumoren an der Schilddrüse. In diesen speziellen Fällen habe man damit begonnen, nur das befallene Drüsengewebe zu entfernen – und nicht noch die angrenzenden Lymphknoten. «Bei der Schilddrüse ist das akzeptiert», sagt Kaderli.

Er und sein Team haben die Resultate schon an Fachkongressen vorgestellt. Dabei hat Kaderli auch mit den Personen gesprochen, die aktuell an der nächsten Version der Leitlinien zur Behandlung neuroendokriner Tumore arbeiten. Er ist zuversichtlich, dass seine Erkenntnisse einfließen. Und dass zukünftig weniger operiert wird – und mehr junge Betroffene die rechte Hälfte ihres Dickdarms und damit gleichzeitig ihre Lebensqualität behalten.

Mut zur Offenheit

Viele Eltern verspüren den Wunsch, ihr Kind vor belastenden Informationen zu schützen. Doch wenn Kinder an einer gefährlichen Krebserkrankung leiden, spricht vieles dafür, sie altersgerecht zu informieren, anstatt ihre Aussichten vor ihnen zu verheimlichen.

Für Fachleute aus der Kinderonkologie ist es alles andere als einfach, Betroffenen und ihren Eltern schlechte Botschaften zu übermitteln. Umso mehr, wenn die Eltern darum bitten, ihr Kind vor der Angst machenden Prognose zu verschonen. «Wir verstehen diesen elterlichen Wunsch, er entspringt einem Schutzbedürfnis für das eigene Kind», sagen Michael Rost und Bernice Elger vom Institut für Bio- und Medizinethik der Universität Basel, die sich im Rahmen eines von der Krebsliga Schweiz geförderten Forschungsprojekts dieses schwierigen Themas angenommen haben.

In früheren Arbeiten haben die beiden in Erfahrung gebracht, dass der elterliche Wunsch nach Geheimhaltung in einigen Fällen tatsächlich dazu führt, dass Kinderonkologinnen und -onkologen ihren jungen Patientinnen und Patienten gegenüber die Prognose verschweigen. Einige Fachpersonen erklärten, dass sie dem Wunsch der Eltern stattgaben, um die Familie in dieser heiklen Phase nicht noch zusätzlich zu destabilisieren.

Wahrheitsorientierte Beziehungen

Doch dieses Argument lassen Rost und Elger so nicht gelten. Denn das Geheimhalten der Prognose bringt höchstens eine kurzfristige Entlastung. Auf längere Sicht hin hilft das Verschweigen nicht dabei, die Familie zu stabilisieren. Im Gegenteil: «Von

einer systemischen Perspektive aus gesehen, ist die langfristige Stabilität der Familie eher mit einer – altersgerechten und mit den Eltern abgesprochenen – Offenlegung zu erreichen», sagt Rost. «Am stabilsten sind die Beziehungen innerhalb einer Familie, wenn sie wahrheitsorientiert sind», ergänzt Elger.

Sie erzählt von einem Fall, der ihr bei ihren Arbeiten in Rumänien begegnet ist, wo ein 17-jähriger Mann beiläufig vom Arzt erfahren hatte, dass er Krebs hat und dass seine Eltern schon lange darüber Bescheid wussten. «Das war für ihn ein grosser Vertrauensbruch», sagt Elger. Sowieso seien Kinder und Jugendliche sehr empfänglich für ihre medizinische Realität. «Sie kriegen sehr viel mit und sind bei Weitem nicht so ahnungslos wie viele Erwachsene meinen.»

Beängstigende Unsicherheit

Für betroffene Minderjährige ist es besser, wenn sie in einem möglichst offenen und aufrichtigen Gespräch von ihrer Prognose erfahren, als wenn

sie im Unklaren gelassen werden. «Denn die Unsicherheit ist beängstigend», sagt Rost. «Sie führt oft dazu, dass ein Kind seiner Fantasie freien Lauf lässt – und so möglicherweise verzerrte Erklärungen konstruiert, die emotional belastender sind als die Realität.»

Zudem sollten Kinderonkologinnen und -onkologen auch bedenken, dass sie verpflichtet sind, allfällige Fragen ihrer jungen Patientinnen und Patienten ehrlich zu beantworten. «Sie anzulügen, kommt nicht in Frage», sagt Elger. Spätestens dann, wenn ein krebskrankes Kind die Frage nach seiner Prognose aufwirft, ist eine Offenlegung also unvermeidlich.

Den Kinderkrebspezialistinnen und -spezialisten legen Rost und Elger deshalb nahe, im Gespräch mit den Eltern möglichst von Beginn an darauf zu bestehen, dass auch das Kind – zumindest in groben Zügen – die Wahrheit erfährt. «Das darf durchaus eine gefilterte Wahrheit sein», sagt Rost. «Je nach Alter kann es sinnvoll

Grundlagen für eine kultursensible Behandlung und Betreuung

Die Überlegungen zur Offenlegung der Prognose von krebskranken Kindern gehören zum Forschungsprojekt mit dem Titel «Pädiatrische Onkologie für kulturelle Minderheiten in der Schweiz». Es hatte zum Ziel, die Sichtbarkeit von Familien mit Migrationshintergrund zu erhöhen – um so die Grundlagen für eine individuelle und kultursensible Behandlung und Betreuung von Patientinnen und Patienten in der Schweiz zu schaffen.

sein, eine der vielen Abstufungen zu wählen, die es zwischen dem Offenlegen und dem Verschweigen der Prognose gibt.»

«Mehr Zeit für Gespräche»

Wie fest sich Eltern gegen eine Offenlegung der Prognose sträuben, hängt mitunter auch vom kulturellen Hintergrund der Familie ab, geben Rost und Elger zu bedenken. Im Vergleich mit nordeuropäischen oder angloamerikanischen Familien sei der Wunsch, das Kind zu schützen, etwa in Familien aus lateinischen Ländern häufiger anzutreffen. Elger spricht von einem mehr oder weniger stark ausgeprägten «familiären Paternalismus».

Für die Fachleute aus der Kinderonkologie gilt es, auch diese traditionellen Werte und kulturellen Gepflogenheiten zu berücksichtigen. «Dann braucht es etwas mehr Zeit für Gespräche», sagt Elger. Sie ist jedoch überzeugt, dass es sich lohnt, diese zusätzliche Zeit aufzuwenden. Denn das Ziel müsse in jedem Fall sein, die Betroffenen und ihre Familien in die Entscheidungsfindung miteinzubeziehen – und also gemeinsam zu definieren, welche Therapien infrage kommen.

«Die Krebsmedizin bleibt oft auf die pathophysiologischen Vorgänge im Körper fokussiert», meint die Bioethikerin. Doch es sei an der Zeit, den Blick zu weiten, denn: «Die sogenannten

weichen Kompetenzen spielen eine grosse Rolle für den Behandlungserfolg: Sie entscheiden, wie gut eine Familie mitmacht. Und wie gut sich die Patientinnen und Patienten an die Behandlungsempfehlungen halten.»



Bernice Elger und ihr Mitarbeiter Michael Rost beim Austausch in der Institutsbibliothek

«Viele Patientinnen und Patienten haben finanzielle Sorgen»

Die Protonentherapie ist eine besonders schonende Art der Bestrahlung, doch in der Schweiz ist sie nur in Villigen erhältlich. So fallen für viele Betroffene Reise- und Übernachtungskosten an, die sie aus eigener Tasche bezahlen müssen. Das belastet oft die ganze Familie, sagt die Strahlentherapeutin Barbara Bachtiry.

Wie sind Sie auf die Idee gekommen, die finanziellen Nebenwirkungen der Protonentherapie zu untersuchen?

Angefangen hat das, weil mir vor einigen Jahren aufgefallen war, dass ein damals 16-jähriger Patient immer allein im Wartezimmer sass. Als ich ihn gefragt habe, wo seine Eltern sind, stellte sich heraus, dass sich seine alleinerziehende Mutter die tägliche Zugreise von St. Gallen bis zu uns ans Paul Scherrer Institut in Villigen finanziell nicht leisten konnte und sie ausserdem arbeiten gehen musste. Da ist mir erstmals bewusst geworden, dass die Fahrtkosten hier in der Schweiz aus eigener Tasche bezahlt werden müssen. In Österreich, wo ich ursprünglich herkomme, ist das nicht so. Seither hat mich das Thema nicht mehr losgelassen. Ich bin vielen weiteren ähnlichen Fällen begegnet. Aber darüber hinaus wollten wir uns einen systematischen Überblick über das Ausmass und die Auswirkungen der finanziellen Belastung unserer Patientinnen und Patienten verschaffen. So ist schliesslich die Studie zustande gekommen, die wir letztes Jahr zu Ende führen konnten.

Was ist dabei herausgekommen?

Wir haben 90 erwachsene Patientinnen und Patienten, sowie die Eltern von 56 minderjährigen gebeten, nach der Behandlung einen Fragebogen

auszufüllen, um zu erfassen, wen finanzielle Sorgen plagten. Auf diesen Fragebögen stehen jeweils zwölf Aussagen, denen man auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) zustimmen kann. Zum Beispiel: «Ich bin in der Lage, meine monatlichen Ausgaben zu zahlen» oder «Ich bin zufrieden mit meiner finanziellen Situation». Wir haben die Antworten am Schluss in einer Zahl, einem sogenannten Score, nach einer vorgegebenen Methode zusammengefasst. Menschen mit einem tiefen Score

geht es finanziell nicht gut. Das war in unserer Studie bei fast einem Viertel aller Befragten der Fall. Zudem hat sich gezeigt, dass 43 Prozent der Befragten ihre Ersparnisse anbrauchen mussten. 37 Prozent mussten den Gürtel etwas enger schnallen: Sie haben weniger für Freizeitaktivitäten ausgegeben, sind also weniger oft ins Restaurant oder ins Kino gegangen. Und 10 Prozent haben Geld ausleihen müssen.

Hat es Sie überrascht, dass so viele Ihrer Patientinnen und Patienten in finanzielle Schwierigkeiten geraten?

Ja, mich hat schon erstaunt, dass so viele Menschen einen Teil ihrer Ersparnisse aufgeben müssen – und dass sie das als selbstverständlich hinnehmen. Patientinnen und Patienten aus der Schweiz beteiligen sich mit dem Betrag ihrer Franchise sowie dem Selbstbehalt an ihren Krankheitskosten. Das sind oft mehrere Tausend Franken, die wir in unserer Studie



An den finanziellen Nebenwirkungen leiden nicht nur die Patientinnen und Patienten, sondern die ganze Familie.

noch nicht mal berücksichtigt haben, weil wir uns nur auf die Begleitkosten der Behandlung konzentriert haben.

Was schliessen Sie aus Ihren Resultaten?

Unsere Patientinnen und Patienten stecken in einer sehr schwierigen Situation. Sie leiden an einer schweren Erkrankung, die wir hier mit Protonen bestrahlen können. Die Protonentherapie bietet insbesondere auf langfristige Sicht erhebliche Vorteile: Die Strahlen zerstören die Krebszellen,

aber verschonen das umliegende gesunde Gewebe, was vor allem bei Kindern und Jugendlichen wichtig ist, deren Körper sich noch entwickelt. Glücklicherweise werden die Behandlungskosten für bestimmte Indikationen von der Krankenkasse übernommen. Aber alle weiteren Kosten, die rundherum anfallen, bleiben ungedeckt. Das sind nicht nur Fahrtkosten. Einige Betroffene müssen auch auswärts essen und sich während der sechs- bis siebenwöchigen Behandlungszeit ein Zimmer nehmen, weil sie nicht jeden Tag mehrere Stunden pendeln können. Viele Familien müssen auch jemanden bezahlen, der oder die auf die Geschwister des erkrankten Kindes aufpasst. Alle diese Ausgaben stellen eine Belastung dar. Deshalb bräuchten viele unserer Patientinnen und Patienten eine zusätzliche Zuwendung. Denn sie können nichts dafür, dass sie diese Krankheit haben, die jetzt diese Protonentherapie erfordert.

Woher soll diese zusätzliche Zuwendung kommen?

Wir haben einen Fonds für Härtefälle gegründet, damit wir Menschen unterstützen können, die darauf angewiesen sind. Bei einem Patienten haben wir zum Beispiel bemerkt, dass er im Auto übernachtet. Können Sie sich das vorstellen? Da haben wir ihm dann ein Zimmer bezahlt. Ich bin froh, dass wir mit unserem Patientenbüro so ein tolles Team von Kolleginnen haben, das sich irrsinnig gut um unsere Patientinnen und Patienten kümmert und diesen hilft, zum Beispiel eine preiswerte Unterkunft zu finden.



Barbara Bachtiry im Raum, wo junge Krebsbetroffene auf ihre Bestrahlung warten

In Ihrem Schlussbericht haben Sie geschrieben, dass die finanzielle Belastung genauso toxisch sein kann wie eine Strahlentherapie.

Eine Krebstherapie ist immer auch eine toxische Belastung für den Körper, von der sich die meisten Patientinnen und Patienten allerdings rasch erholen. Aber bei der finanziellen Toxizität herrscht eine gewisse Hoffnungslosigkeit, das finde ich das Schwierige und auch das Traurige daran. Den Familien wird etwas genommen, worauf

sie sich freuen können, wenn die Bestrahlung vorbei ist. Sie können dann keinen Urlaub machen oder etwas Schönes unternehmen. Deshalb leiden nicht nur die Patientinnen und Patienten an den finanziellen Nebenwirkungen, sondern die ganze Familie.

Danke für Ihre Spende!



Mit Ihrer Spende leisten Sie einen wichtigen Beitrag, dass wir in der Schweiz das Potenzial der Darmkrebsfrüherkennung besser ausschöpfen können.



Kevin Selby
Arzt und Krebsforscher an der Unisanté in Lausanne
(S. 20/21)



Wir sind extrem dankbar für Ihre Unterstützung! Sie ist für uns absolut zentral, denn sie ermöglicht uns, noch ungelöste medizinische Probleme anzugehen und neue Behandlungsstrategien zu entwickeln und zu testen.



Caroline Arber
Forschungsgruppenleiterin und
Ärztin am CHUV in Lausanne
(S. 32/33)



Im Namen meines Forschungsteams bedanke ich mich herzlich für die grosszügige Förderung unseres Projekts! Wir haben damit die Grundlagen für eine kultursensible Behandlung und Betreuung von Krebsbetroffenen geschaffen.



Bernice Elger
Leiterin des Instituts für Bio- und
Medizinethik der Universität Basel
(S. 38/39)



**Vielen Dank! Ihre Spende erlaubt es uns,
auch bei einer seltenen Tumorart
Antworten auf Fragen zu finden,
die für die Betroffenen eine grosse
Tragweite haben.**



Reto Kaderli
Leitender Arzt Viszeralchirurgie
am Inselspital in Bern
(S. 36/37)



**Besten Dank für Ihre Unterstützung!
Dank ihr konnten wir aufzeigen,
dass viele unserer Patientinnen und
Patienten eine zusätzliche
Zuwendung brauchen.**



Barbara Bachtary
Leitende Radio-Onkologin am Zentrum für Protonen-
therapie des Paul Scherrer Instituts in Villigen
(S. 40/41)

In den letzten Jahrzehnten hat die Forschung dank wichtigen Erkenntnissen entscheidend zu den deutlich verbesserten Überlebensaussichten vieler Krebsbetroffener beigetragen.

Allerdings fordert die Krankheit immer noch zu viele Leben. Und zahlreiche Fragen harren noch einer Antwort.

Wir brauchen Sie!

Im Kampf gegen die Erkrankung bleibt die Wissenschaft der beste Trumpf. Jeder Forschungserfolg nährt die Hoffnung, dass uns auch weiterhin wichtige Fortschritte gelingen.

Helfen Sie uns mit Ihrer Spende, diese Fortschritte zu ermöglichen!
Wir bedanken uns herzlich für Ihre Zuwendung!

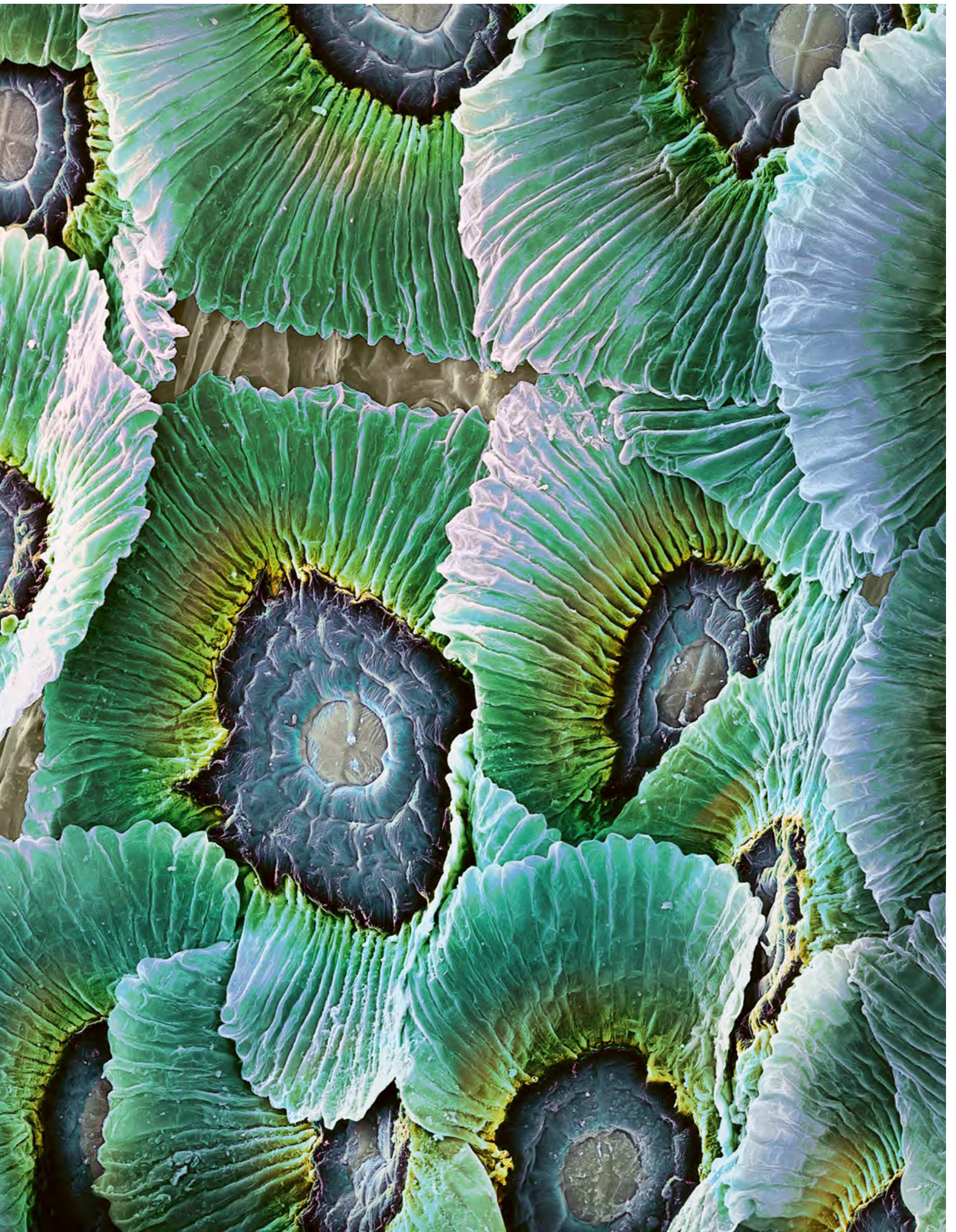


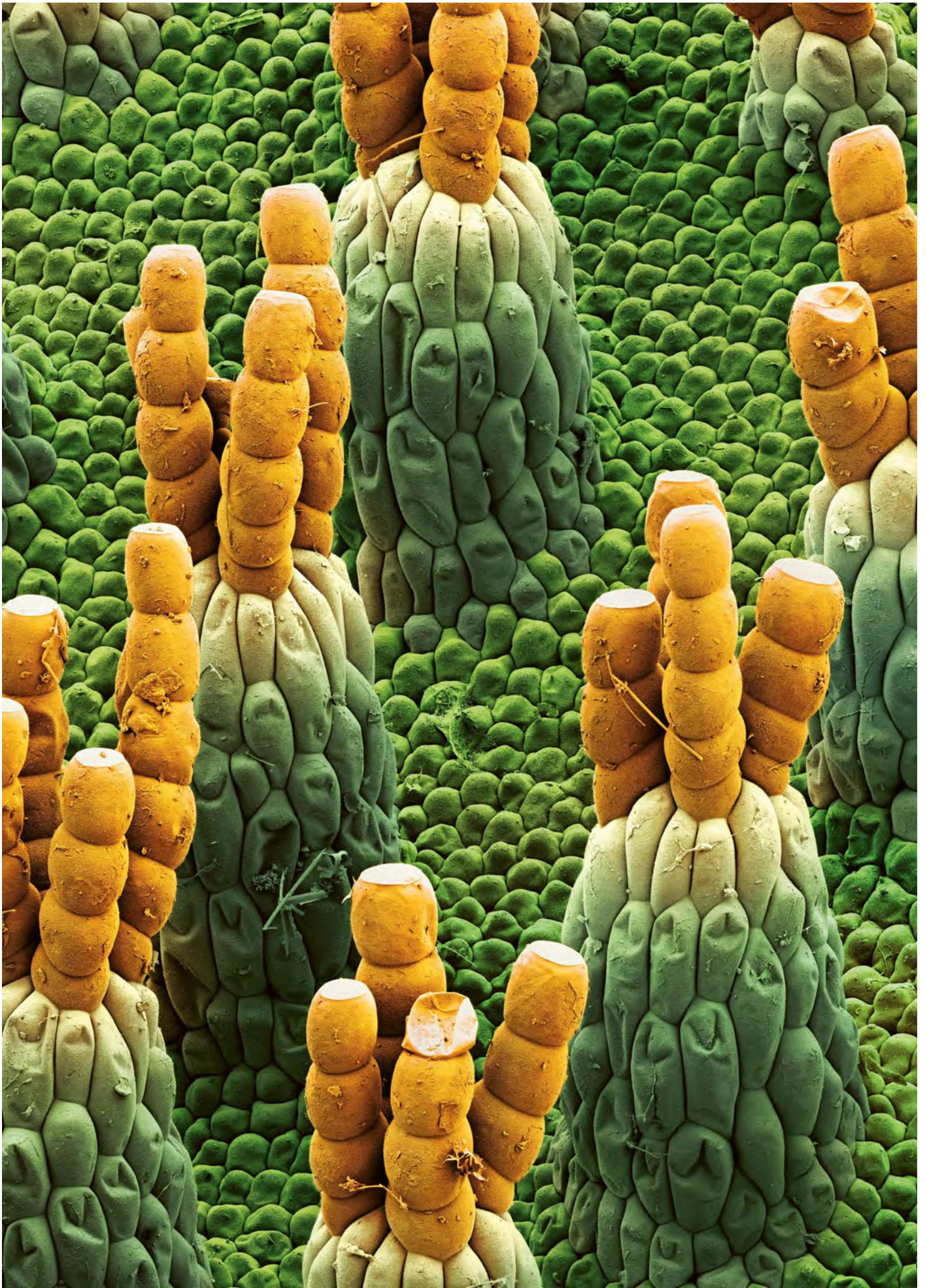
www.krebsforschung.ch/spenden-report











Herausgeber und Bezugsquelle

Stiftung Krebsforschung Schweiz und Krebsliga Schweiz
Effingerstrasse 40, Postfach, 3001 Bern
Tel. +41 (0)31 389 91 16
scientific-office@krebsliga.ch
www.krebsforschung.ch
www.krebsliga.ch

Projektleitung und Redaktion

Ori Schipper, Science Writer, Bern

Konzept und Layout

Atelier Richner
www.atelierrichner.ch

Kolorierte Mikroskopiebilder

Martin Oeggerli
www.micronaut.ch

Porträtfotografien

Valérie Chételat
www.valeriechetelat.com
Bild auf S. 21 von Thomas Oehrli

Illustration

Oreste Vinciguerra
www.ab-bild.ch

Übersetzung ins Französische

Sophie Neuberg
www.wortlabor-online.de

Korrektorat und Druck

Stämpfli AG, Bern
www.staempfli.com

© Stiftung Krebsforschung Schweiz und Krebsliga Schweiz
Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung

Artikel-Nummer: 011034024121

Erscheinungsdatum: September 2023

Auflage Deutsch: 1200 Ex. | Auflage Französisch: 500 Ex.

Gedruckte Exemplare können über den Shop der Krebsliga Schweiz bestellt werden:
shop.krebsliga.ch

Diese und frühere Ausgaben sind im PDF-Format zu finden:
www.krebsforschung.ch/forschungsbericht



