

# pharmActuel

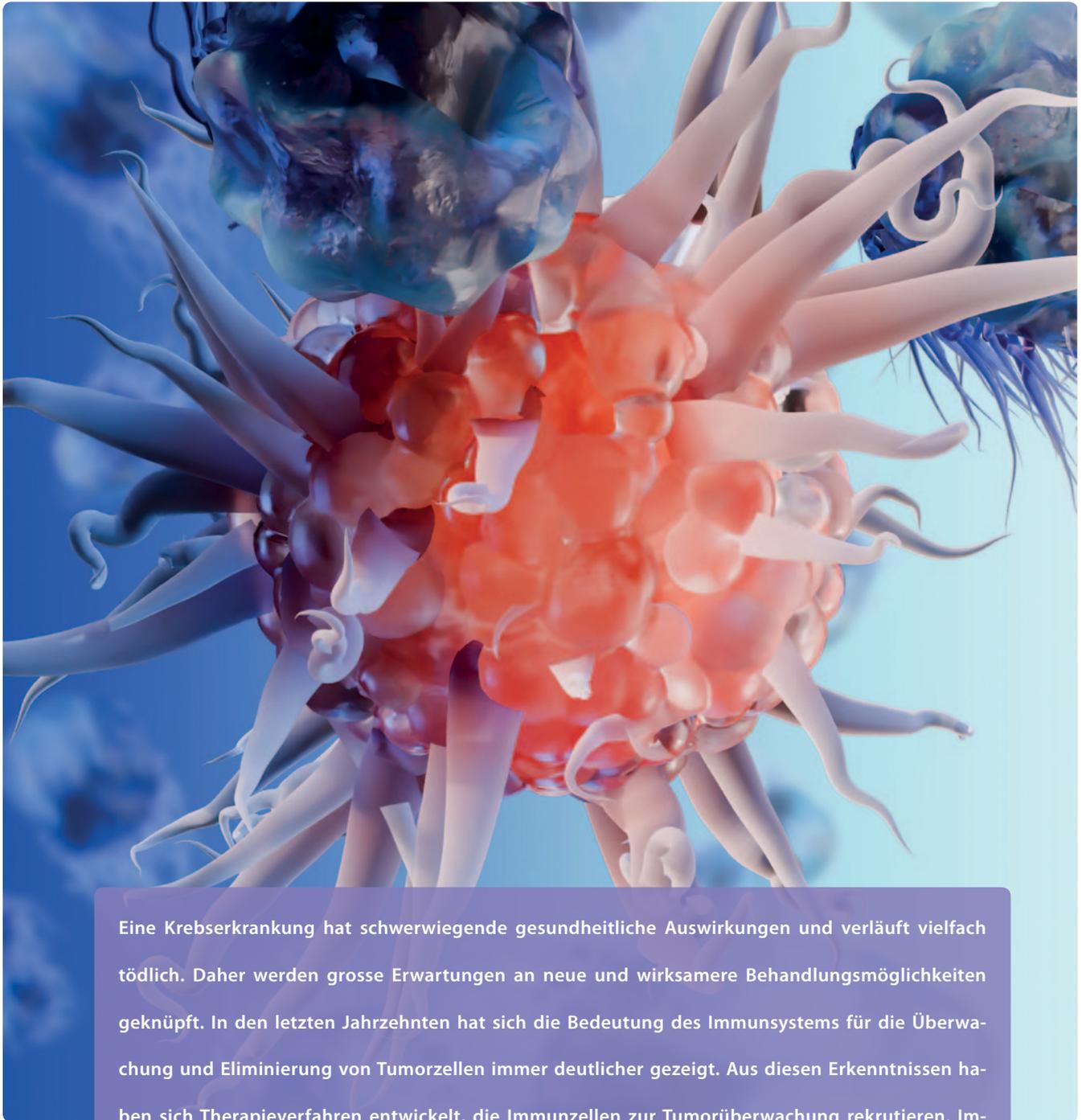
WISSENSCHAFTLICHES THEMENHEFT

2024  
Nr. 06

Monoklonale Antikörper  
Bispezifische Antikörper  
Immun-Checkpoint-Inhibitoren  
CAR-T-Zell-Therapie  
Tumorvakzine

## IMMUNOTHERAPIE IN DER ONKOLOGIE

Eine Übersicht für Apotheker



Eine Krebserkrankung hat schwerwiegende gesundheitliche Auswirkungen und verläuft vielfach tödlich. Daher werden grosse Erwartungen an neue und wirksamere Behandlungsmöglichkeiten geknüpft. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Bedeutung des Immunsystems für die Überwachung und Eliminierung von Tumorzellen immer deutlicher gezeigt. Aus diesen Erkenntnissen haben sich Therapieverfahren entwickelt, die Immunzellen zur Tumorüberwachung rekrutieren. Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern, Immun-Checkpoint-Inhibitoren, chimären Antigenrezeptoren und Tumorstoffen stellen heute neben der Chirurgie, Chemo-, Radio- und gezielter Therapie eine wichtige Säule der Krebstherapie dar.

*Dr. rer. nat. Ines Böhm, Riehen, Fachautorin*

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Was ist Krebs?</b>	<b>6</b>
2.1	Wie entsteht Krebs?	6
2.2	Merkmale von Krebszellen	6
2.3	Reparaturmechanismen	7
2.4	Das Immunsystem und Krebs	7
	2.4.1 Wie ein Tumor dem Immunsystem entkommt	7
	2.4.2 Die Auswirkung einer Immuntherapie	8
2.5	Klassifikation von Tumoren	8
2.6	Epidemiologie von Krebs in der Schweiz	8
<b>3</b>	<b>Monoklonale Antikörper</b>	<b>10</b>
3.1	Struktur und Funktion	10
3.2	Pharmakologische Eigenschaften von mAb	10
3.3	Wirkungsweise	11
	3.3.1 Interaktion mit Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren (direkte Wirkung)	11
	3.3.2 Rekrutierung des Immunsystems (indirekte Wirkung)	12
	3.3.3 Antikörper-Wirkstoffkonjugate	14
3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	14
3.5	Resistenzmechanismen	15
<b>4</b>	<b>Bispezifische Antikörper</b>	<b>17</b>
4.1	Bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper	17
4.2	Duale Hemmung von verschiedenen Rezeptoren	17
<b>5</b>	<b>Immun-Checkpoint-Inhibitoren</b>	<b>18</b>
5.1	T-Zell-Aktivierung und Immun-Checkpoints	18
5.2	Immun-Checkpoints als Angriffspunkte für die Krebstherapie	19
5.3	Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren	21
5.4	Resistenzmechanismen	21
5.5	Unerwünschte Wirkungen von Checkpoint-Inhibitoren	21
<b>6</b>	<b>CAR-T-Zell-Therapie</b>	<b>23</b>
6.1	Aufbau, Herstellung und Wirkungsweise von CAR-T-Zellen	23
	6.1.1 Modularer Aufbau des chimären Antigenrezeptors	23
	6.1.2 Herstellung	23
6.2	Wirkstoffe und Wirkung	23
6.3	Limitationen der CAR-T-Zell-Therapie	24



<b>7</b>	<b>Tumorvakzine</b>	<b>26</b>
<b>7.1</b>	<b>Präventive Krebsimpfung</b>	<b>26</b>
<b>7.2</b>	<b>Therapeutische Krebsimpfung</b>	<b>26</b>
7.2.1	Wirkmechanismen der therapeutischen Krebsimpfung	26
<b>7.3</b>	<b>Konzepte von Krebsimpfstoffen</b>	<b>27</b>
7.3.1	Identifizierung von geeigneten tumorspezifischen Antigenen	27
7.3.2	Tumorzell-basierte Impfstoffe	28
7.3.3	Impfstoffe auf der Basis von dendritischen Zellen	28
7.3.4	Onkolytische Viren und onkolytische virale Vektoren	28
7.3.5	Impfungen auf der Basis von Bakterien	30
7.3.6	Peptid-basierte Impfungen	31
7.3.7	Nukleinsäure-basierte Impfungen	32
7.3.8	Möglichkeiten der Kombination von Krebsimpfstoffen mit anderen Wirkstoffen	34
<b>8</b>	<b>Therapiekosten</b>	<b>35</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>37</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>38</b>
<b>11</b>	<b>Lernkontrolle</b>	<b>43</b>

## Immuntherapie in der Onkologie

Dieses Heft ist ein Produkt der IFAK DATA AG und ist in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe pharmActuel entstanden.

→ *Autorin:*

Dr. rer. nat. Ines Böhm, Riehen, Fachautorin

→ *Fachreview:*

Prof. Dr. Daniel Ricklin, Universität Basel,  
Departement Pharmazeutische Wissenschaften,  
Molekulare Pharmazie, Pharmazenter, Basel

Dieses Heft entspricht dem Wissensstand vom Juli 2024. Alle Angaben wurden sorgfältig geprüft, erfolgen aber ohne Gewähr.

Zum besseren Verständnis des Textes wird vorwiegend eine Geschlechtsform verwendet. Es sind jedoch stets beide Geschlechter gemeint.



Bestandteil des pharmActuel-Fortbildungsprogramms zu CHF 350.- exkl. MWST.

Erscheint 6-mal jährlich.

Akkreditiert für die Weiterbildung in Offizinpharmazie und den Fähigkeitsausweis FPH Anamnese in der Grundversorgung (Rolle 1 Pharmazeutischer Experte).

Akkreditiert für die Fortbildung in Spitalpharmazie und den Fähigkeitsausweis FPH klinische Pharmazie.

## 1 Einleitung

Eine Krebserkrankung wird von vielen Menschen als bedrohlich angesehen. Dazu trägt bei, dass die Erkrankung meist zunächst unbemerkt bleibt, und wenn erste Symptome auftreten, ist sie oft schon fortgeschritten. Eine Krebserkrankung wird noch immer als unheilbar wahrgenommen. [1] Gemittelt über alle Altersklassen ist Krebs in der Schweiz tatsächlich die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [2] Bei den meisten Krebsarten geht jedoch die Sterblichkeit seit über 30 Jahren zurück. [3] Damit ist auch die Anzahl der Menschen, die entweder mit Krebs oder länger als 5 Jahre ohne Rezidiv leben oder gar als geheilt gelten, deutlich gestiegen. Neben den negativen Auswirkungen der Erkrankung selbst ist auch die Therapie aufgrund der häufig auftretenden Nebenwirkungen mit einer hohen Belastung verbunden.

Krebs ist eine bösartige Neubildung von Gewebe, dessen Zellen sich unkontrolliert vermehren, in Nachbargewebe einwachsen und das gesunde Gewebe verdrängen. Zellen dieser Gewebe sind in der Lage, Metastasen (Tochtergeschwülste) an anderen Orten im Organismus zu bilden. [4]

Lange ist man davon ausgegangen, dass Tumorerkrankungen in der Frühzeit nicht bösartig waren. In Südafrika wurde jedoch 2016 ein fossiler 1,6–1,8 Millionen Jahre alter Fund eines Osteosarkoms einer frühen menschlichen Abstammungslinie beschrieben. [5] Das bisher älteste schriftliche Zeugnis einer Krebserkrankung stammt von 3000 v. Chr. aus Ägypten. Der Autor beschreibt die Erkrankung als Brustgeschwulst, für die es keine Behandlung gibt. Hippokrates (460–377 v. Chr.) benutzte die Bezeichnung Krebs («carcinosa») und Krebsgeschwür («carcinoma»), um verschiedene Tumoren zu beschreiben. Dies vermutlich wegen der krabbenartigen Form einiger Krebsarten, deren Blutgefäße das Aussehen von Beinen und Scheren einer Krabbe haben. [6]

Krebs wurde in der Neuzeit zunächst chirurgisch behandelt (William Halsted, 1894). Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlung (1895) und des Radiums (1898) begann man, Tumoren mit kleinen Strahlendosen erfolgreich zu bestrahlen. Anfang des 20. Jahrhunderts hat Paul Ehrlich dann den Weg für die Chemotherapie geebnet. Aber erst in den 1960er-Jahren konnte gezeigt werden, dass mit einer Kombinations-Chemotherapie eine Remission der Leukämie bei Kindern erreicht werden kann und mit einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie ein Ansprechen des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms bei

**Dank moderner Therapien ist die Sterblichkeit bei den meisten Krebsarten seit über 30 Jahren rückläufig**

Quelle: Africa Studio/stock.adobe.com



Erwachsenen. Nachdem Anfang der 1990er-Jahre zahlreiche wirksame Chemotherapeutika zusammen mit Prävention, Früherkennung und modernen Diagnoseverfahren verfügbar waren, sah man beispielsweise die Brustkrebssterblichkeit sinken. Um die Jahrtausendwende entwickelte sich die zielgerichtete Therapie, bei der die Therapeutika auf spezifische Tumoreigenschaften zugeschnitten sind. [7]

Die Immuntherapie ist die jüngste Erfindung in der Krebstherapie. William Coley (1862–1936) gilt als „Vater der Immuntherapie“. Er hatte erkannt, dass sich das inoperable Sarkom eines Patienten mit einer *Streptococcus pyogenes*-Hautinfektion vollständig zurückbildete. Daraufhin entwickelte er einen Impfstoff aus thermisch abgetöteten Bakterien, der in einer ganzen Anzahl von Fällen zu einer Tumoregression führte. Dass das Immunsystem eine wichtige Rolle für die Wirkung spielte, war jedoch noch nicht verstanden. Um die Jahrtausendwende konnte im Rahmen von Transplantationsstudien an immunkompetenten Mäusen der Nachweis für ein

System zur Immunüberwachung von Krebszellen erbracht werden. [8] Es zeigte sich, dass funktionale Immunzellen (T- und B-Lymphozyten), die in das Tumorgewebe einwandern, die Entstehung von Krebs verhindern können. [9] Seither hat man weitere Faktoren entdeckt, die dazu beitragen, wie sich Tumoren und Immunsystem beeinflussen. Dieser gegenseitige Prozess wird als «Immunoediting» bezeichnet [10] (siehe 2.4).

Oft vergehen viele Jahre, bis die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung schliesslich zum Nutzen der Patienten umgesetzt werden können. Die Früchte dieses Wissens spiegeln sich in der heute zur Verfügung stehenden Zahl an Krebstherapeutika, die sich auf das Immunsystem stützen. Im Folgenden werden die wichtigsten Therapeutika beschrieben, die heute zur Immuntherapie eingesetzt werden. Sie reichen von monoklonalen Antikörpern und deren Abkömmlingen, darunter die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die Therapie mit chimären Antigenrezeptoren auf T-Zellen bis hin zu personalisierten Impfstoffen.

**« Die Früchte jahrzehntelanger Forschung sind eine Vielzahl von Krebstherapeutika, die sich auf das Immunsystem stützen. »**

## 6 2 Was ist Krebs?

Die Definition von Krebs der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lautet:

«Krebs ist eine grosse Gruppe von Erkrankungen, die in fast allen Organen oder Geweben des Körpers entstehen können, wenn abnorme Zellen unkontrolliert wachsen, über ihre üblichen Grenzen hinausgehen und in angrenzendes Gewebe eindringen und/oder sich auf andere Organe ausbreiten. Dieser Prozess wird Metastasierung genannt...» [11]

Für Gewebeneubildungen wird auch das Wort «Tumor» verwendet. Dieser kann gutartig oder bösartig sein. Gutartige (benigne) Tumoren wachsen und verdrängen das benachbarte Gewebe, zerstören es jedoch nicht und bilden keine Metastasen. Bösartige (maligne) Tumoren hingegen wachsen in benachbartes Gewebe ein und können weit entfernt vom Primärtumor Metastasen bilden. Die zellulären Eigenschaften der Metastasen können sich von denen des Primärtumors unterscheiden. Bei metastasierenden soliden Tumoren ist eine Heilung meist nicht oder nur ausnahmsweise möglich. [12]

Wenn in diesem Heft von Tumoren gesprochen wird, ist damit ein bösartiger Tumor gemeint.

### 2.1 Wie entsteht Krebs?

Die Zellen eines Organismus sind ständig Einflüssen aus der Umwelt ausgesetzt. Bekannte Faktoren, die der DNA-Schäden zufügen und Krebs auslösen können, sind UV-Strahlung, Umweltgifte oder Rauchen. Aber auch Stress oder Übergewicht und vor allem das Alter können zur Entstehung von Krebs beitragen. Gewisse ererbte Genveränderungen erhöhen das Risiko, an Krebs zu erkranken. Welche der Faktoren die grösste Rolle spielen, ist umstritten, klar dürfte jedoch sein, dass nicht ein einzelner Faktor der Auslöser für die Krebserkrankung ist. [12]

Ein Tumor entsteht aus Zellen vorhandener Gewebe. Man geht davon aus, dass die Bildung eines Tumors durch eine Mutation in einer einzelnen Zelle initiiert wird. Diese genetische Veränderung führt zu einer abnormen Vermehrung dieser Zelle. Ausgehend von dieser Zelle wächst eine Population heran (Klon). Die Tumorprogression setzt sich mit dem Auftreten weiterer Mutationen fort, die der Zelle einen Selektionsvorteil verschaffen. Unter den Zellen der ersten Population etabliert sich ein neuer Klon von Tumorzellen, der sich aufgrund seiner erhöhten Wachstumsrate oder anderer Eigenschaf-

ten entwickelt und sich dadurch wiederum einen Selektionsvorteil verschafft hat. Die Entwicklung von Krebs ist ein mehrstufiger Prozess, wobei sich die klonale Selektion fortsetzt, sodass Tumoren schneller wachsen und maligner werden. Durch diese Prozesse entsteht ein Tumor, der ausgesprochen heterogen sein kann (siehe Abb. 1). [13] Diese Vorgänge ereignen sich im Verlauf von vielen Jahren und akkumulieren, was an der erhöhten Krebsprävalenz in der älteren Bevölkerung deutlich wird. [14]

### 2.2 Merkmale von Krebszellen

Krebszellen weisen in der Regel Veränderungen in den Mechanismen auf, die die normale Zellproliferation, Differenzierung und das Überleben regulieren. Hanahan und Weinberg haben im Jahr 2000 begonnen, Schlüsselmerkmale der komplexen Krebserkrankung in einer systematischen Struktur wiederzugeben, die sie von gesundem Gewebe unterscheiden. Es wurden zunächst 6 zelluläre Merkmale zusammengefasst, die den meisten menschlichen Krebszellen gemeinsam sind und die sie von gesunden Zellen unterscheiden [15]:

- **Unabhängigkeit von Wachstumssignalen:** Viele Krebszellen weisen Mutationen in Proteinen der Signalwege auf, die das Wachstum steuern. Das kann sie von extrazellulären Wachstumsfaktoren weitgehend unabhängig machen, was unreguliertes Wachstum und Proliferation möglich macht. Ein Beispiel sind Mutationen im RAS-Gen des RAS/RAF/MAP-Kinase Signalwegs.
- **Resistenz gegenüber wachstumshemmenden Signalen:** Antiproliferative

Signale halten die Homöostase in gesunden Geweben aufrecht, indem sie die Zellen in einen vorübergehenden Ruhezustand versetzen oder die Zellen so ausdifferenzieren, dass sie sich dann nicht mehr teilen können. Krebszellen entziehen sich diesen antiproliferativen Signalen.

- **Fähigkeit, den programmierten Zelltod (Apoptose) zu umgehen:** Diese Eigenschaft stört das Gleichgewicht zwischen Zellwachstum und Zelltod und resultiert in einer Vergrößerung der Zellmasse.
  - **Replikative Unsterblichkeit:** Um Wachstum aufrechtzuerhalten, müssen sich Zellen immer weiter teilen. Mit den Zellen altern auch die zellulären Mechanismen, die die Zellteilung ermöglichen. In Krebszellen zeigen diese Mechanismen keine Abnutzungserscheinungen, sodass sich die Zellen weiter teilen können.
  - **Stimulation der Angiogenese:** Krebszellen selbst setzen Wachstumsfaktoren frei, die die Angiogenese (z.B. vaskulärer epithelialer Wachstumsfaktor, VEGF) oder die Ausbildung von Lymphgefässen fördern. Die neu gebildeten Blutgefässe unterstützen die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen und Sauerstoff.
  - **Invasion und Metastasierung:** Durch die Ausschüttung von Proteasen wird die extrazelluläre Matrix in der Tumorumgebung verdaut. Zusammen mit der Freisetzung von Adhäsionsmolekülen erlaubt dies den Krebszellen, in angrenzendes oder entferntes gesundes Gewebe einzudringen. Diese Prozesse begünstigen die Metastasenbildung.
- Im Verlauf der letzten 20 Jahre haben weitere Erkenntnisse der Krebsforschung dazu beigetragen, dass weitere wichtige Schlüsselmerkmale von Krebs formuliert werden konnten [16, 17]:
- Durch eine **Anpassung des Energiestoffwechsels** sind Krebszellen in der Lage, auf alternative Stoffwechselwege umzustellen. Dies geht auf Kosten der Effizienz, dafür werden die zum Wachstum nötigen Metaboliten schneller zur Verfügung gestellt.
  - Verschiedene Veränderungen können dazu führen, dass Krebszellen die Möglichkeit haben, ihren **Phänotyp zu verändern**. Sie können in einem Zustand bleiben oder sich wieder zurückversetzen, was ihnen Eigenschaf-

**Onkogene** sind Gene, die durch Mutation verändert wurden, sodass ihre Genprodukte die Entstehung und Progression von Tumoren unterstützen. Die Gene, aus denen Onkogene hervorgehen, werden als **Protoonkogene** bezeichnet. [14]

**Tumorsuppressorgene** sind Gene, deren Verlust, Inaktivierung oder reduzierte Expression die Entstehung oder Progression von Tumoren unterstützen. [14]

ten von Stammzellen verleiht, die eine unendliche Teilungsfähigkeit besitzen.

→ **Immunevasion:** Das Immunsystem spielt neben Reparaturmechanismen eine wichtige Rolle bei der Erkennung bösaartig veränderter Zellen und besitzt die Kompetenz, sie wieder aus dem Organismus zu entfernen. Tumore können jedoch dazu beitragen, der Kontrolle des Immunsystems zu entgehen (siehe 2.4).

Begünstigt werden diese Veränderungen durch eine Instabilität der DNA und Mutationen sowie durch ein entzündliches Milieu. [16]

### 2.3 Reparaturmechanismen

DNA-Schädigungen treten häufig auf. Das Reparatursystem des Organismus ist sehr effizient, spezifische Proteine zu erkennen, und «meldet» den Schaden umgehend.

Dann kann der Proliferationszyklus, in dem sich die Zelle befindet, pausiert werden und der Schaden wird von Enzymen repariert. Anschliessend tritt die Zelle wieder in den Proliferationszyklus ein. Ist ein irreparabler Schaden entstanden, wird die Zelle der Apoptose zugeführt. Damit fängt der Organismus Schäden einzelner Zellen ab. [14]

Ist eines der Proteine des Reparatursystems durch Mutation oder einen ererbten genetischen Defekt beschädigt, verbleiben die genveränderten Zellen im Organismus. Wegen defekter Reparatursysteme erhöht sich das Risiko weiterer Mutationen. [14]

**Tab. 1: Funktion wichtiger Immunzellen bei der Bekämpfung eines Tumors**  
(nach [18–20])

Immunzelle	Funktion
CD8+ T-Zelle (CTL, zytotoxische T-Lymphozyten)	→ Erkennung von Tumorantigenen
	→ Auslösen von Anti-Tumor-Reaktionen mit Induktion der Apoptose
	→ Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen
CD4+ T-Zelle (Th-Zelle, T-Helferzelle)	→ Aktivierung zytotoxischer T-Zellen
	→ Aktivierung der Freisetzung von Antikörpern durch B-Zellen
	→ Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen → fördern ein entzündliches Milieu
Natürliche Killerzellen (NK)	→ Identifizierung von Krebszellen mit veränderten Proteinexpressionsmustern
	→ Auslösung des Zelltods durch antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität oder durch Porenbildung und Einbringen von Proteasen
	→ Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen
Dendritische Zellen (DC)	→ Ansprechen auf Signale von absterbenden Tumorzellen: nehmen Tumorzellen auf, prozessieren und präsentieren Antigene auf MHC-Molekülen
	→ Präsentation von Antigenen gegenüber anderen T-Zellen
	→ Aussenden kostimulatorischer Signale zur Reifung und Differenzierung von naiven T-Zellen zu Effektor-T-Zellen
Makrophagen	→ Freisetzung proinflammatorischer Zytokine
	→ Residieren als gewebespezifische Makrophagen oder wandern aus dem Blut ein
	→ Setzen Entzündungsmediatoren frei, die Immunzellen rekrutieren
Aktivierte B-Zellen	→ Besitzen Fc-Rezeptoren, die mit mAb markierte Tumorzellen erkennen und phagozytieren
	→ Freisetzung tumorspezifischer Antikörper
	→ Unterstützung des Tumorzelltods durch:
	- NK-Zellen
	- Phagozytose durch Makrophagen
	- Aktivierung von CD4+ und CD8+ T-Zellen

CD, cluster of differentiation

### 2.4 Das Immunsystem und Krebs

Neben den Reparaturmechanismen auf DNA-Ebene erkennt das Immunsystem kanzeröse oder präkanzeröse Zellen und tötet sie ab. Dieser Prozess wird als Immunüberwachung bezeichnet. Daneben schützt das Immunsystem im Hinblick auf Krebs auch vor Infektionen mit Onkoviren (siehe 7.1) und vor einem inflammatorischen Milieu, das die Entstehung eines Tumors begünstigen kann.

#### 2.4.1 Wie ein Tumor dem Immunsystem entkommt

Tumorzellen können sich jedoch der Immunüberwachung entziehen und sich dann weiterhin vermehren. Die zwischen Tumor und Immunsystem bestehende Wechselwirkung wird durch die Hypothese des Immunoediting mit den folgenden drei «E» wiedergegeben [10] (siehe Abb. 1):

- **Eliminationsphase:**  
Tumorzellen werden vom angeborenen und adaptiven Immunsystem erkannt und zerstört. Ein Tumor kann sich nicht etablieren.
- **Equilibrium-Phase:**  
Ist ein Tumor der Eliminationsphase entgangen, tritt er zunächst in die Gleichgewichtsphase ein. In dieser Phase ist das adaptive Immunsystem aktiv und das Absterben von Tumorzellen hält sich mit dem Wachstum die Waage.
- **Escape-Phase:**  
Durch Immunoediting, d.h. durch Aktivierung immunsuppressiver und/oder immuninvasiver Stoffwechselprozesse kann der modifizierte Tumor dem Immunsystem entkommen. Die Tumorzellen können ungebremst wachsen. Diese Tumoren sind klinisch nachweisbar.

8 An der Immunüberwachung ist eine grosse Anzahl von Immunzellen beteiligt. Weil diese Prozesse im Rahmen der Erläuterungen zu Immuntherapien häufiger vorkommen, werden sie an dieser Stelle für einen besseren Überblick tabellarisch aufgelistet (siehe Tab. 1).

### 2.4.2 Die Auswirkung einer Immuntherapie

Eine Immuntherapie reaktiviert Signale des Immunsystems, die der Tumor zuvor unterdrückt hat. Die angewandte Therapie kann unterschiedliche Auswirkungen haben (siehe Abb. 1) [21]:

① ② Vollständiges Ansprechen: Ist das gewählte Immuntherapeutikum wirksam, kann der Tumor wieder in die Eliminationsphase zurückversetzt werden.

③ Teilweises Ansprechen: Ist das gewählte Immuntherapeutikum nicht in der Lage, die Immunsuppression des Tumors vollständig zu überwinden, kann der Tumor wieder in die Equilibrium-Phase verschoben werden.

④ Erworbene (sekundäre) Therapieresistenz: Gewisse Klone des Tumors entwickeln neue Strategien, um die durch das Immuntherapeutikum wiedergewonnene Immunabwehr gegenüber dem Tumor zu umgehen oder zu unterdrücken. Der Tumor wächst und metastasiert.

## 2.5 Klassifikation von Tumoren

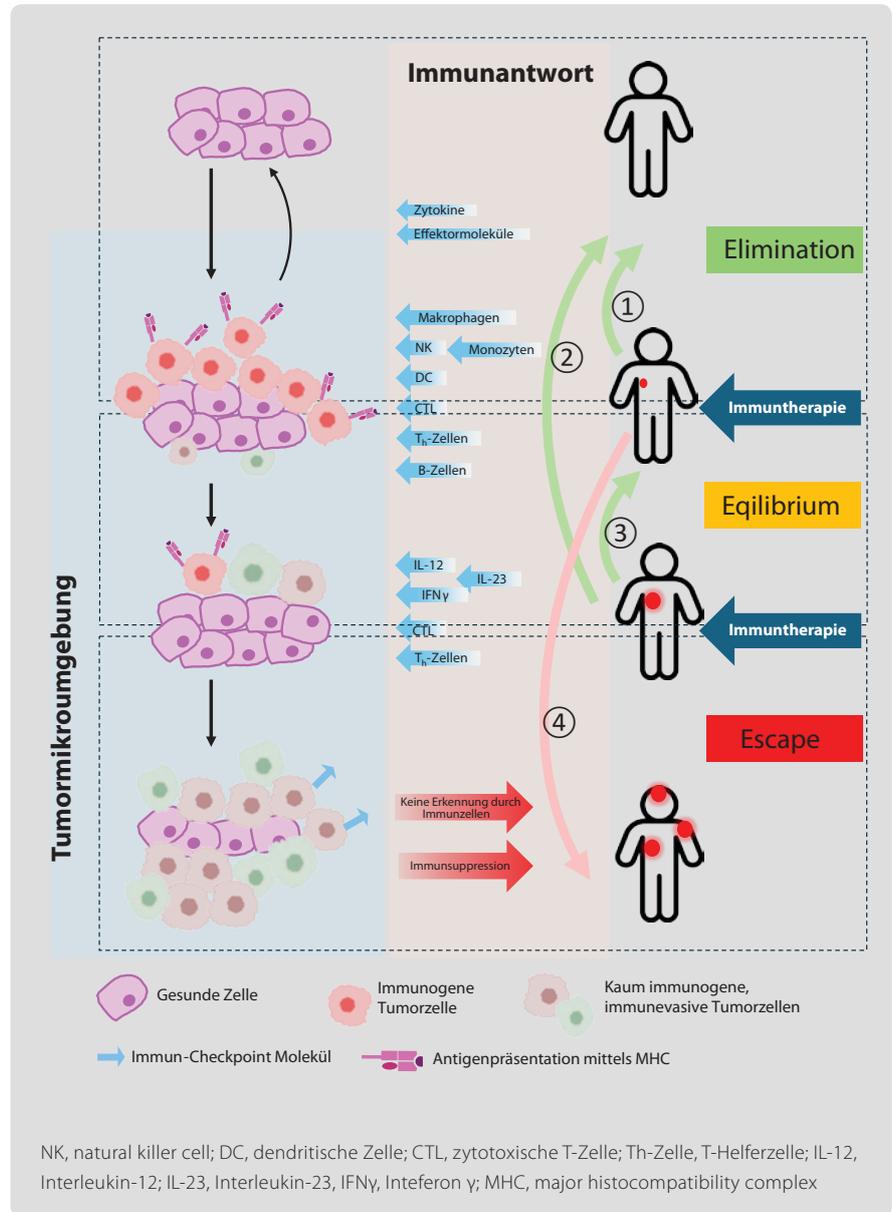
Tumoren werden in hämatologische Tumoren, die im Knochenmark oder dem lymphatischen System entstehen, und solide Tumoren, die aus Organen wie Haut, Lunge oder Darm hervorgehen, eingeteilt (siehe Tab. 2). Hämatologische Tumoren können im Gegensatz zu soliden Tumoren überall im Körper auftreten.

Im Prinzip kann aus jeder Zelle eines jeden Organs ein Tumor entstehen. Schon aus diesem Grund unterscheiden sich die Tumoren enorm. Die histopathologische Klassifikation von Tumoren stützt sich auf die Einteilung nach dem Ursprungsgewebe, aus dem sie entstanden sind.

## 2.6 Epidemiologie von Krebs in der Schweiz

Im Jahr 2021 erkrankten in der Schweiz ca. 25 400 Männer und rund 20 800 Frauen an Krebs. Bis zum Alter von 70 Jahren muss jede fünfte Schweizerin bzw. jeder fünfte Schwei-

**Abb. 1: Immunoediting im Rahmen einer Krebserkrankung und Ansprechen auf Krebs-Immuntherapie (Erklärung siehe Text) (nach [21])** Quelle: Ines Böhm



zer damit rechnen, an Krebs zu erkranken. Aufgrund der demografischen Entwicklung nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen seit Jahren zu, berücksichtigt man jedoch die Tatsache, dass das Durchschnittsalter zunimmt, ist die Zahl stabil geblieben. [2]

Ungefähr die Hälfte aller Neuerkrankungen bei Frauen betreffen die Brust, bei Männern die Prostata, gefolgt von Lunge und Dickdarm bei beiden Geschlechtern (siehe Abb. 2). Weil der natürliche Verlauf und die Therapiemöglichkeiten sich bei den unterschiedlichen Krebsdiagnosen sehr unterscheiden, sieht man auch grosse Unterschiede zwischen Häufigkeit und Sterblich-

keit bei verschiedenen Krebserkrankungen. So werden in der Schweiz jährlich bei den Männern mehr als doppelt so viele Prostatakrebsfälle gezählt wie Lungenkrebsfälle. An Lungenkrebs versterben jedoch 1,4-mal so viele Erkrankte wie an Prostatakrebs. Ähnlich sieht es bei den Frauen aus: Es gibt 3-mal mehr Brustkrebsfälle als Lungenkrebsfälle, von den Brustkrebspatientinnen versterben 21% im Vergleich mit 65% der Lungenkrebspatientinnen. [2]

Rund ein Viertel der Männer und ein Fünftel der Frauen mit Krebsdiagnosen sterben an den Folgen der Tumorerkrankung. In der Altersklasse zwischen 45 und