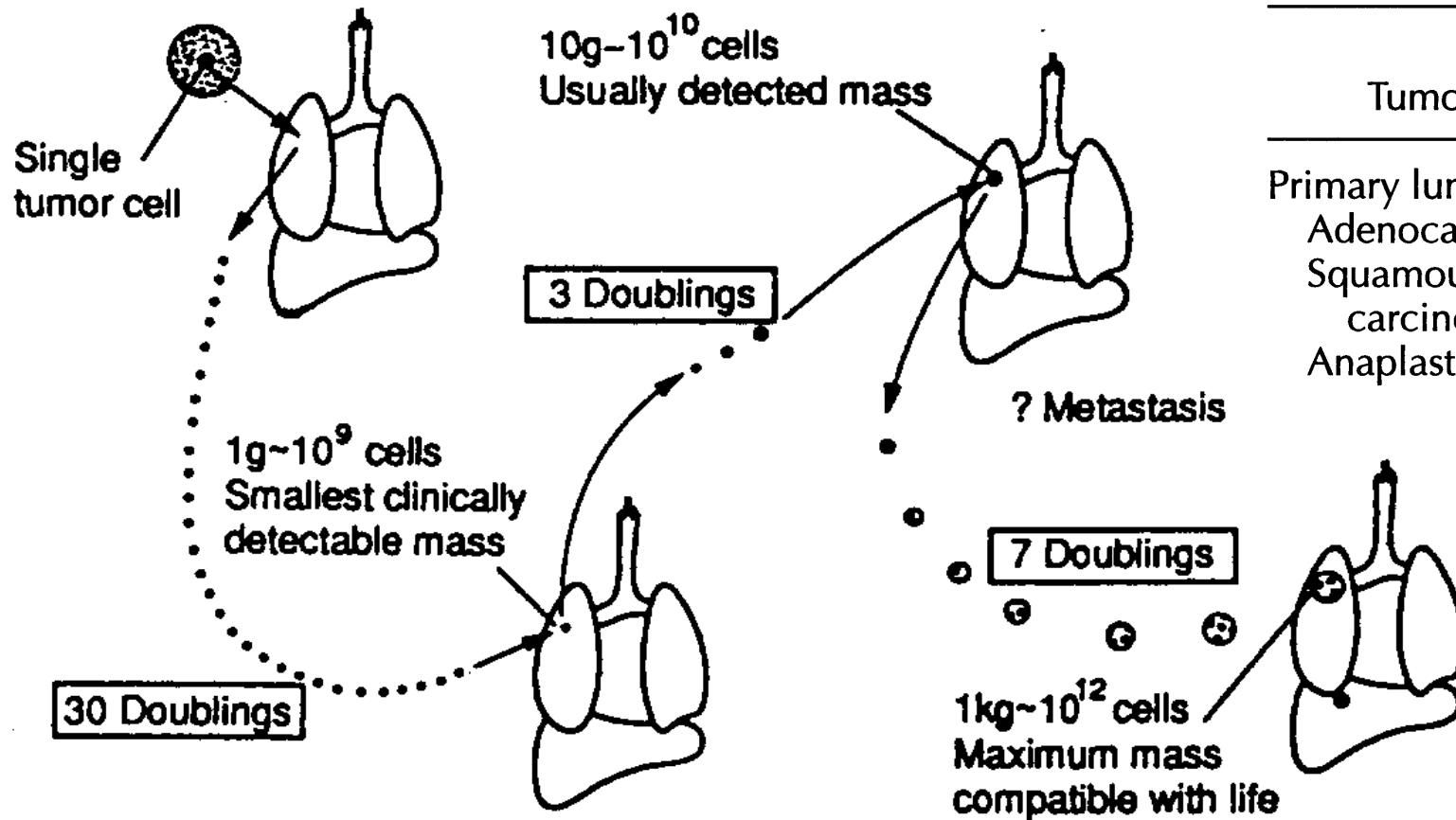


Krebsbehandlung im Wandel – Zukunft der Onkologie

Rolf Stahel, Leiter Comprehensive Cancer Center Zürich

Was verstehen wir unter Krebs?

Schätzung der Zeit zwischen Krebsentstehung und Diagnose

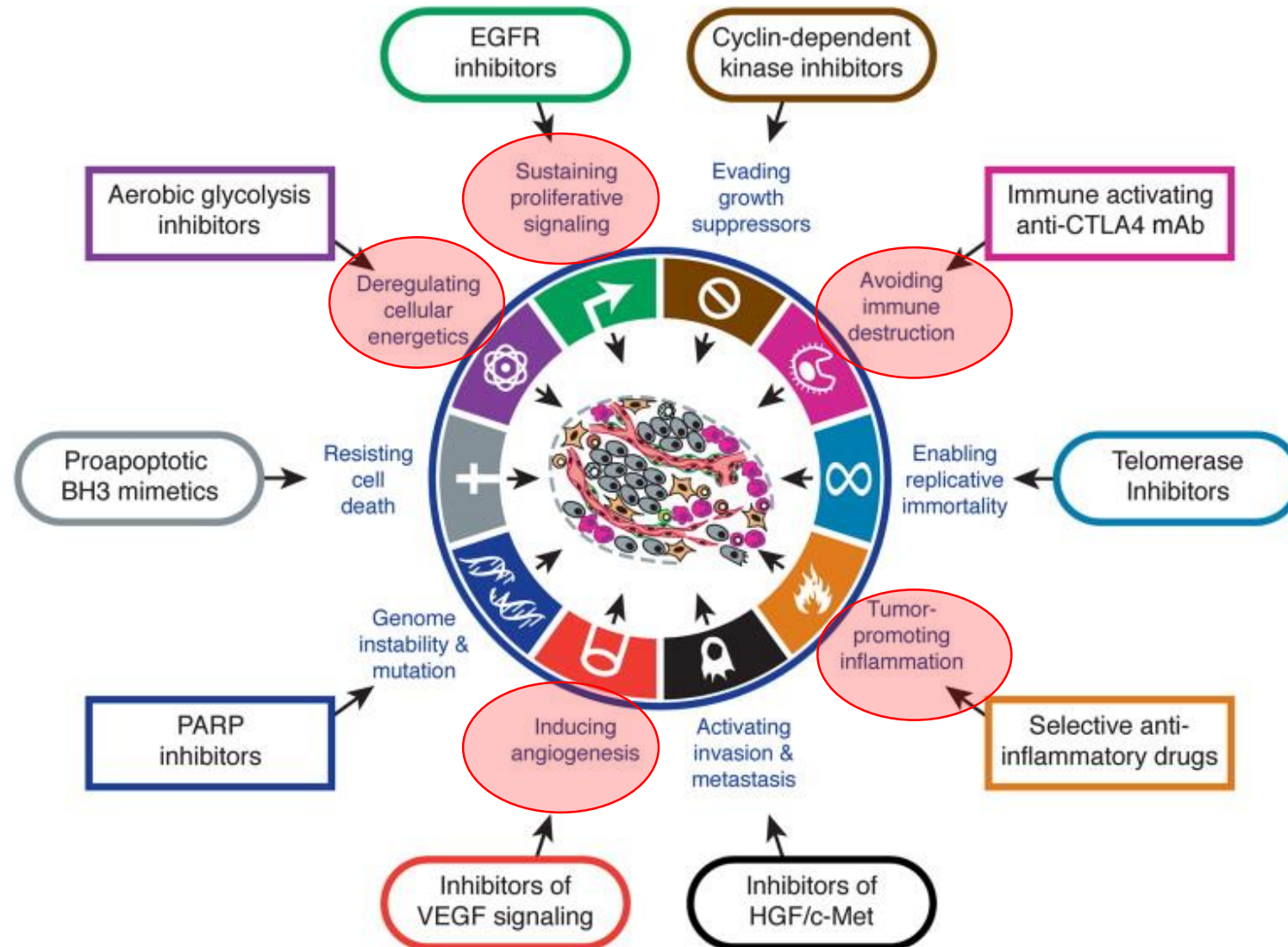


Tumor Type	Number of Tumors	Volume Doubling Time ^a , weeks
Primary lung cancer		
Adenocarcinoma	64	21
Squamous cell carcinoma	85	12
Anaplastic carcinoma	55	11

Mittlere Verdoppelungszeit des Tumorumens 3 Monate

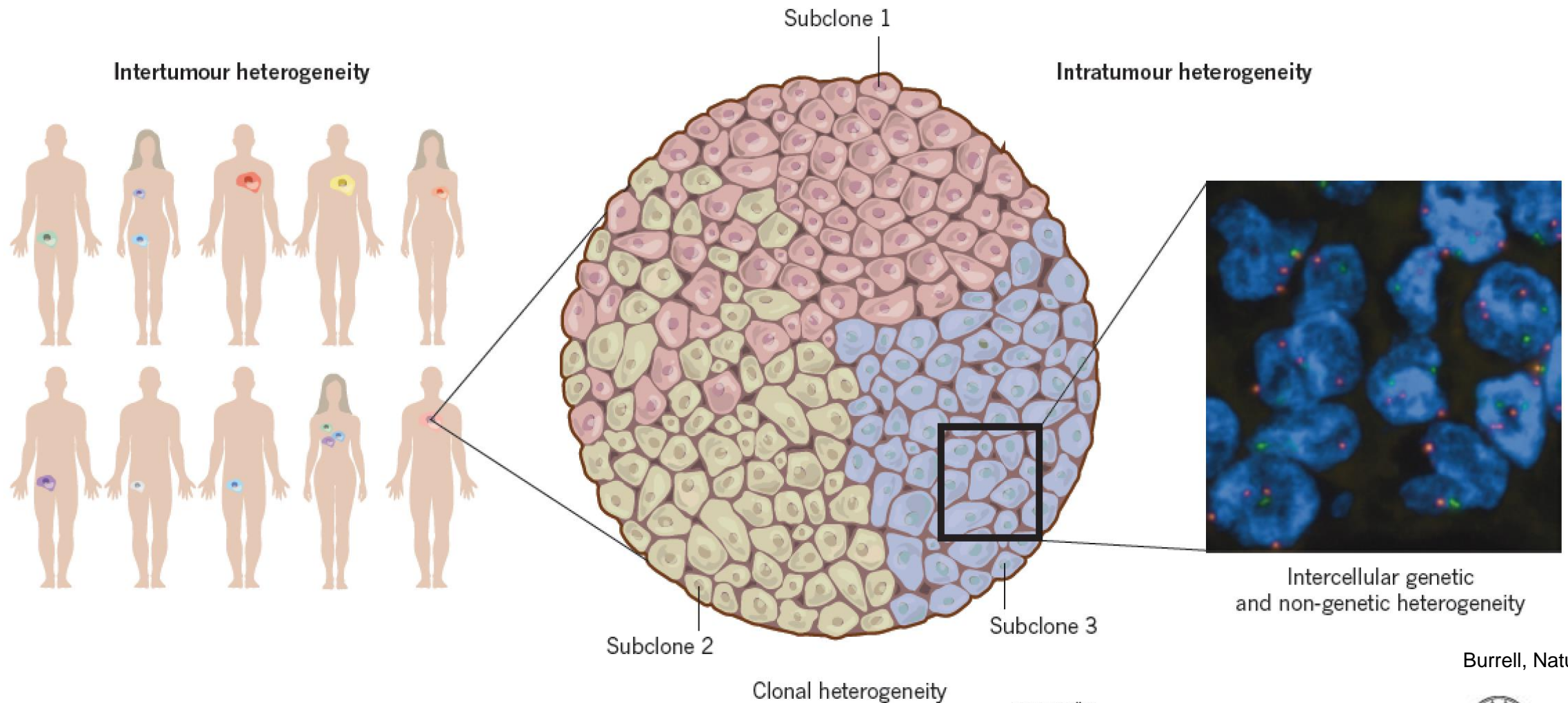
Was verstehen wir unter Krebs?

Was sind die charakteristischen Eigenschaften (Hallmarks) von Krebs?



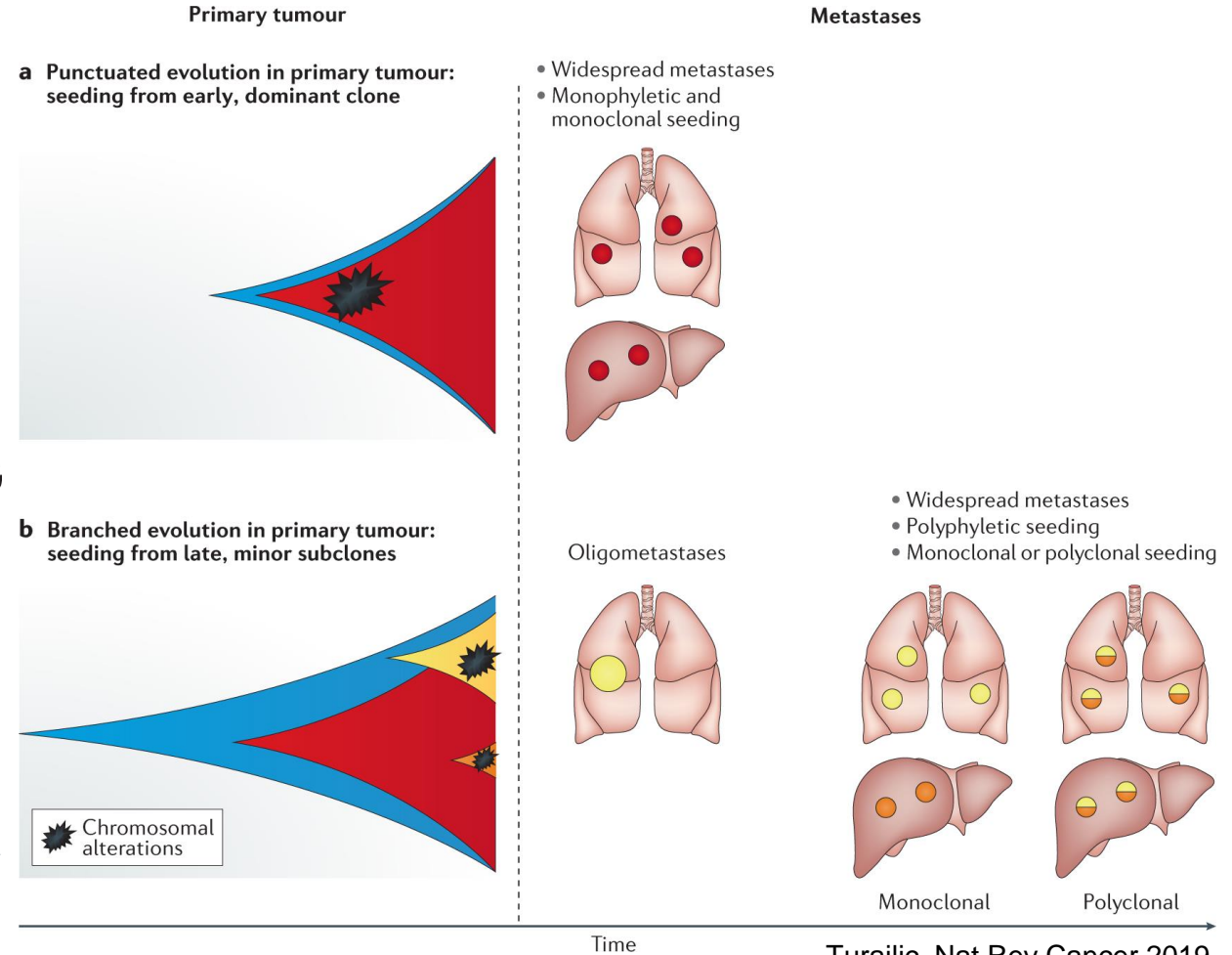
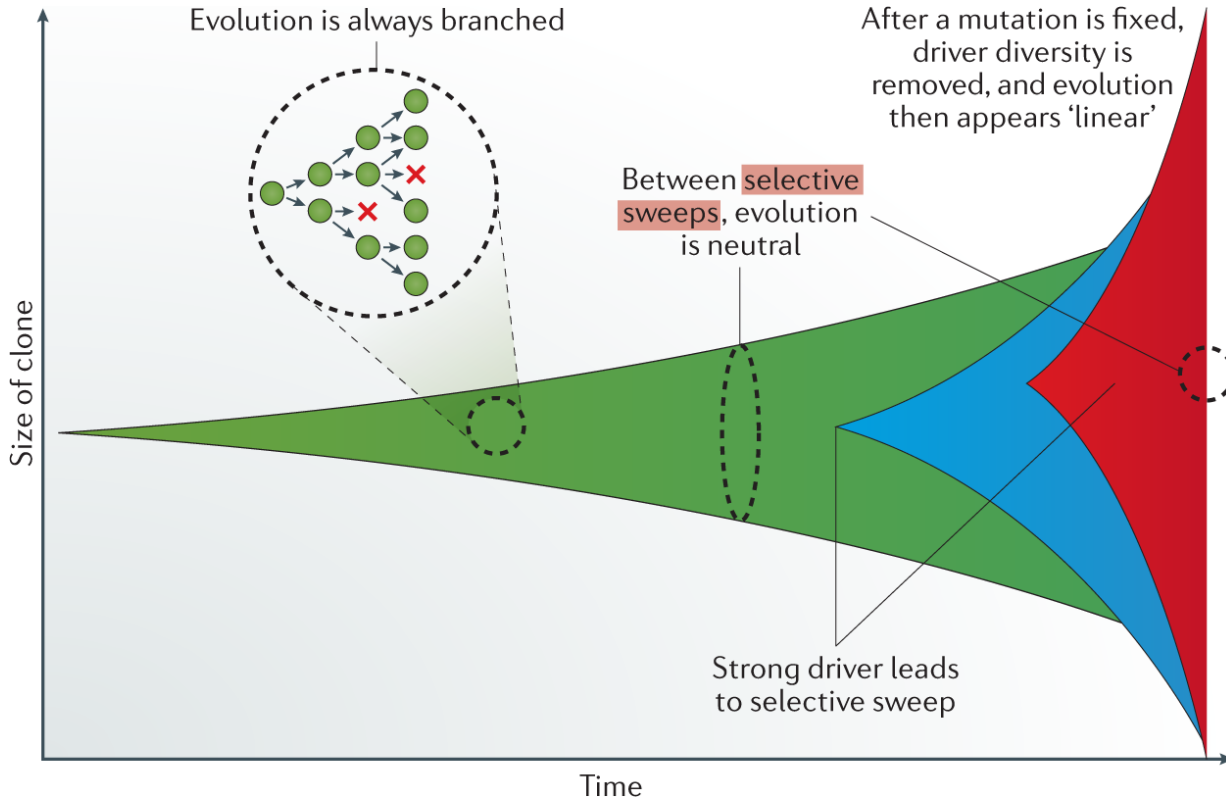
Hanahan and Weinberg, Cell 2011

Was verstehen wir unter Krebs? Klonale Evolution des Krebses



Burrell, Nature 2013

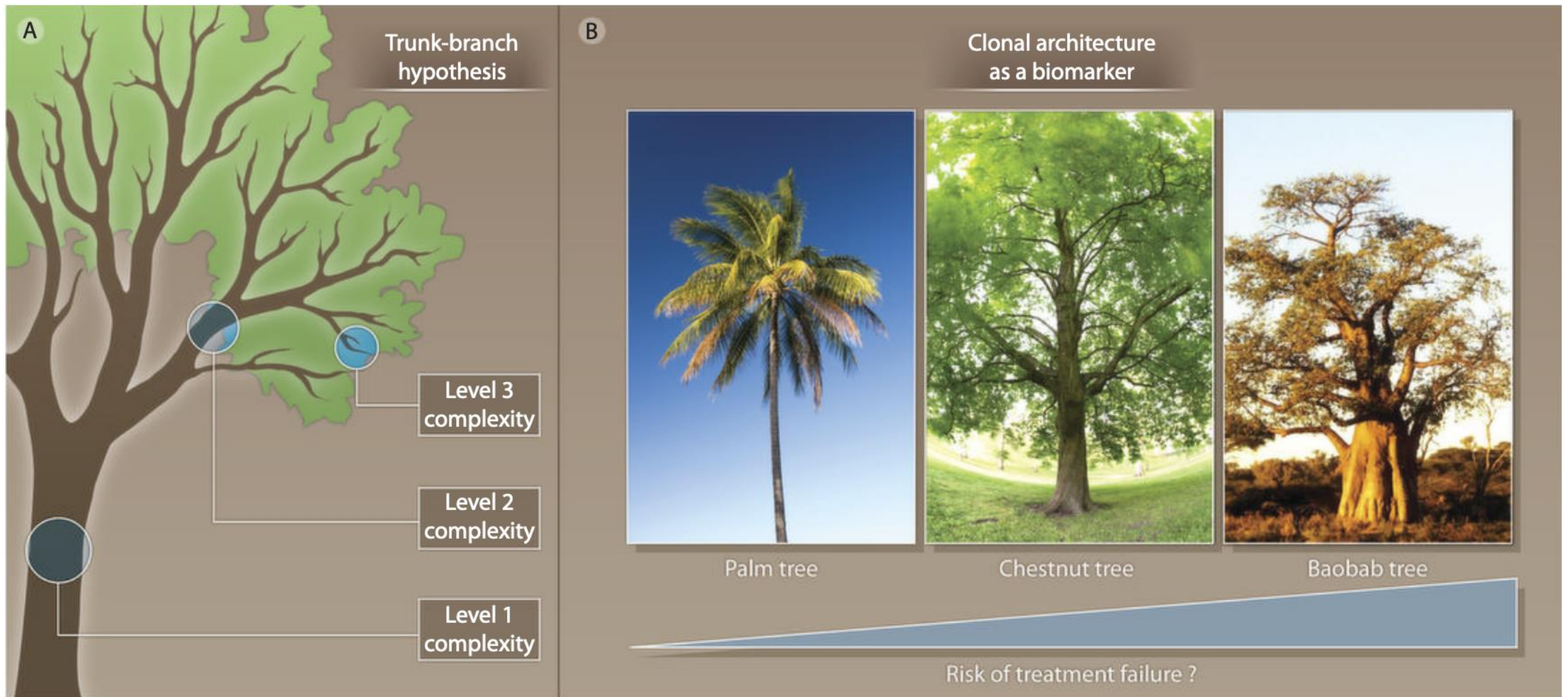
Was verstehen wir unter Krebs? Klonale Evolution des Krebses



Turajlic, Nat Rev Cancer 2019

Was verstehen wir unter Krebs?

Klonale Evolution des Krebses – Implikationen zur gezielten Therapie



Immune Surveillance?

Sir Macfarlane Burnet, 1964:

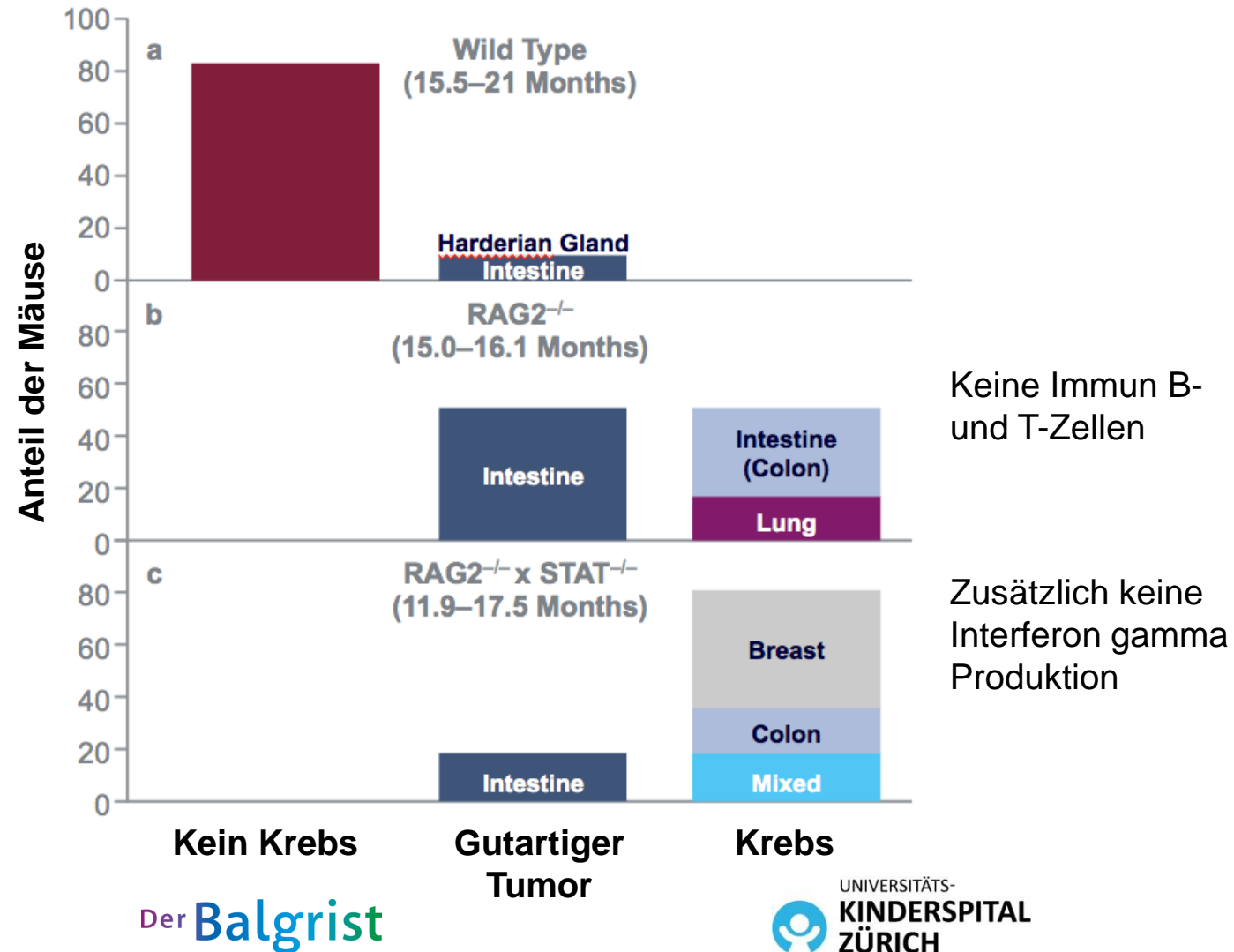
«It is an evolutionary necessity that there should be some mechanism for eliminating or inactivating such potentially dangerous mutant cells and it is postulated that this mechanism is of immunological character.»

1982 Lewis Thomas:

”the greatest trouble with the idea of immunosurveillance is that it cannot be shown to exist in experimental animals”

Immune Surveillance und Immune Escape

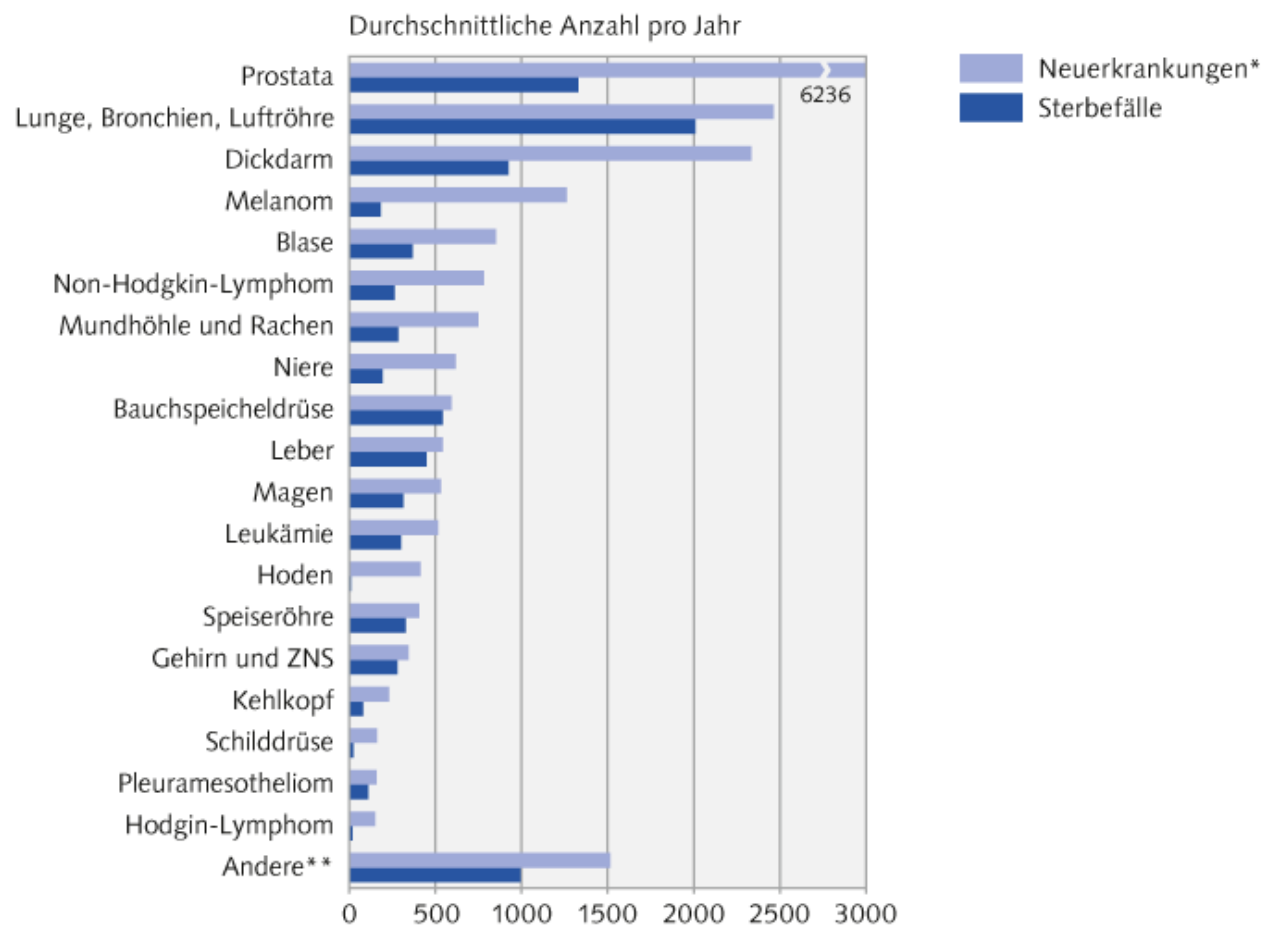
Ein Experiment: Spontane Tumore bei immundefizienten Mäusen



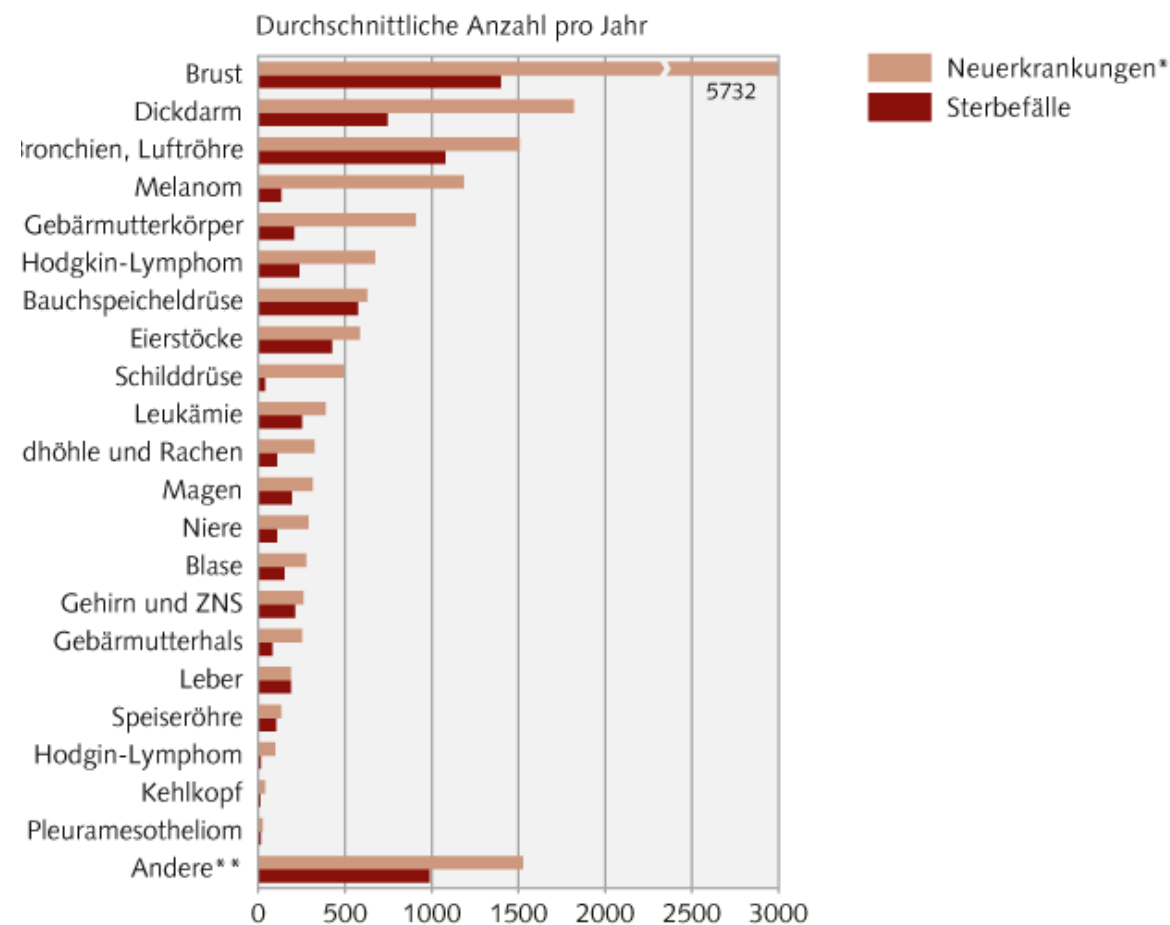
Shankaran, Nature 2001

Krebs ist eine Vielzahl von Krankheiten mit unterschiedlicher Häufigkeit und unterschiedlicher Prognose

Neuerkrankungen und Sterbefälle bei Männern nach Krebslokalisation, 2008–2012



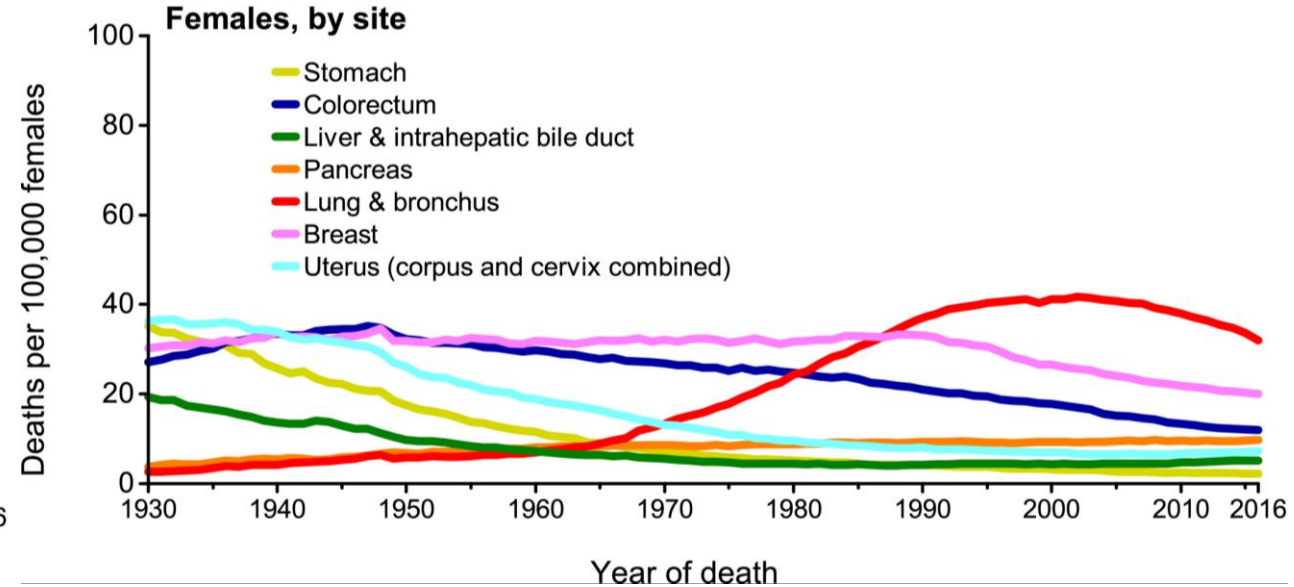
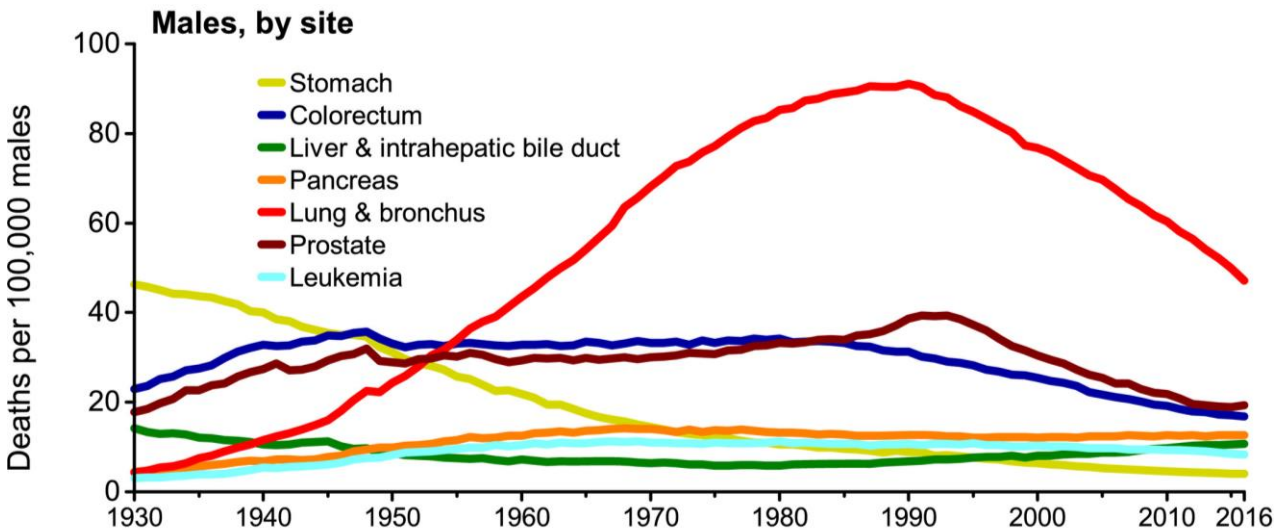
Neuerkrankungen und Sterbefälle bei Frauen nach Krebslokalisation, 2008–2012



* Neuerkrankungen geschätzt aufgrund der Daten der Krebsregister
 ** Neuerkrankungen ohne nicht-melanotischer Hautkrebs

Neuerkrankungen geschätzt aufgrund der Daten der Krebsregister
 Neuerkrankungen ohne nicht-melanotischer Hautkrebs

Krebs ist eine Vielzahl von Krankheiten mit unterschiedlicher Häufigkeit und unterschiedlicher Prognose



USA Cancer Statistics, 2019

Risikofaktoren für eine Krebserkrankung

Unveränderbar

- Alter
- Genetische Konstitution
 - Geschlecht
 - Vererbare oder erworbene Mutationen

Veränderbar

- Rauchen
- Übergewicht
- Ernährung
- Bewegung
- Noxen
 - Tabak
 - Alkohol
 - Pollution
 - UV Strahlung

Behandelbar

- Chronische Entzündungen
- Virale Infektionen, z.B. HPV bei Gebärmutterkrebs und Mundhöhlenkrebs
- Bakterielle Infektion, z.B. H pylory bei Magenkrebs

Ursachen der Krebsentstehung

Bad Luck

SCIENCE  ORF.at

Forscher/innen schreiben

Linktipps

MEDIZIN

02.01.2015

Krebs ist vor allem: Pech

Die Ursachen von Krebs sind vielfältig. Sie reichen von "schlechten Genen" bis zu Umwelt und Lebensstil. Wer etwa mehr raucht, kriegt eher Lungenkrebs. Eine neue US-Studie relativiert nun: Zwei Drittel von bestimmten Krebsfällen bei Erwachsenen seien einfach Pech - zufällige Mutationen von Zellen.

Two-thirds of adult cancers largely 'down to bad luck' rather than genes

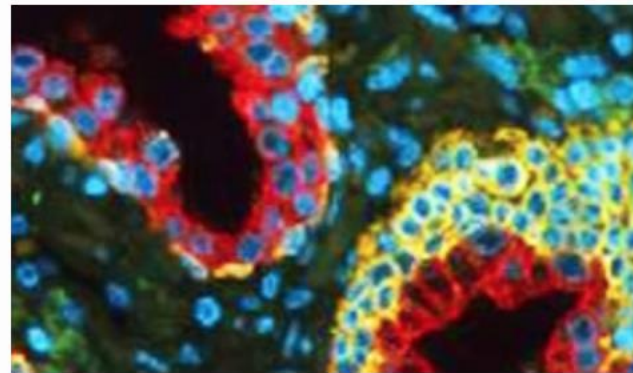
It may be sheer good fortune that some people exposed to cancer-causing agents do not develop the disease, study suggests

Sarah Boseley, health editor

Friday 2 January 2015 11:45 GMT

Good luck, rather than good genes, may be the key reason why some people are protected from certain cancers while others develop the disease, according to a new study. Tomasetti und Vogelstein, Science 2015

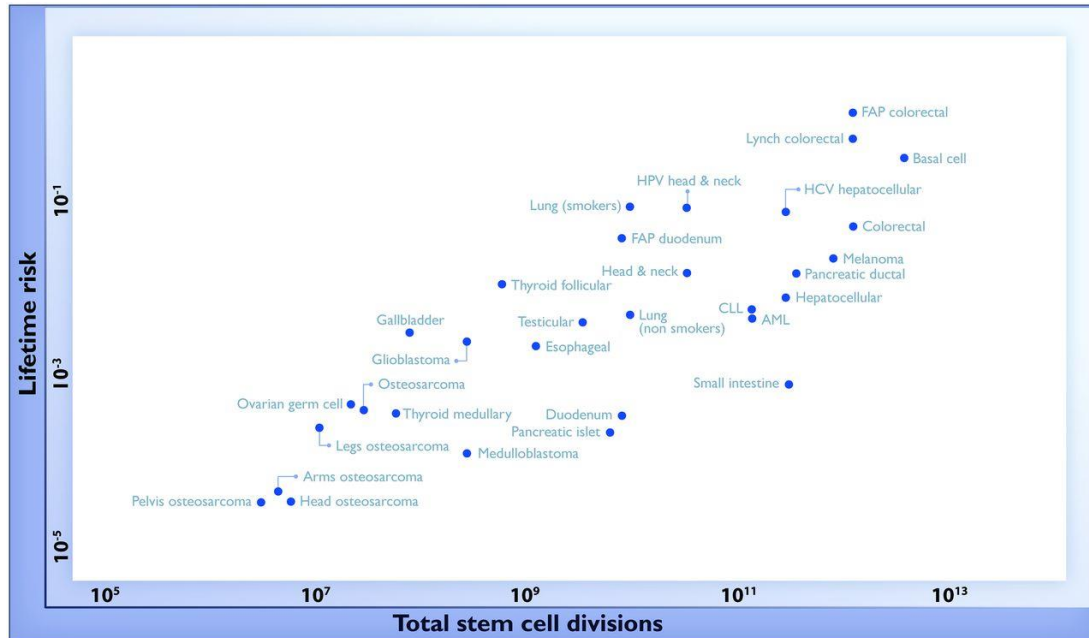
Two-thirds of adult cancers, say the researchers from the Johns Hopkins Kimmel Cancer Center in the United States, are caused by random mutation in the tissue cells during the ordinary process of stem cell division. In the other third, our genetic inheritance and lifestyles are the main factors.



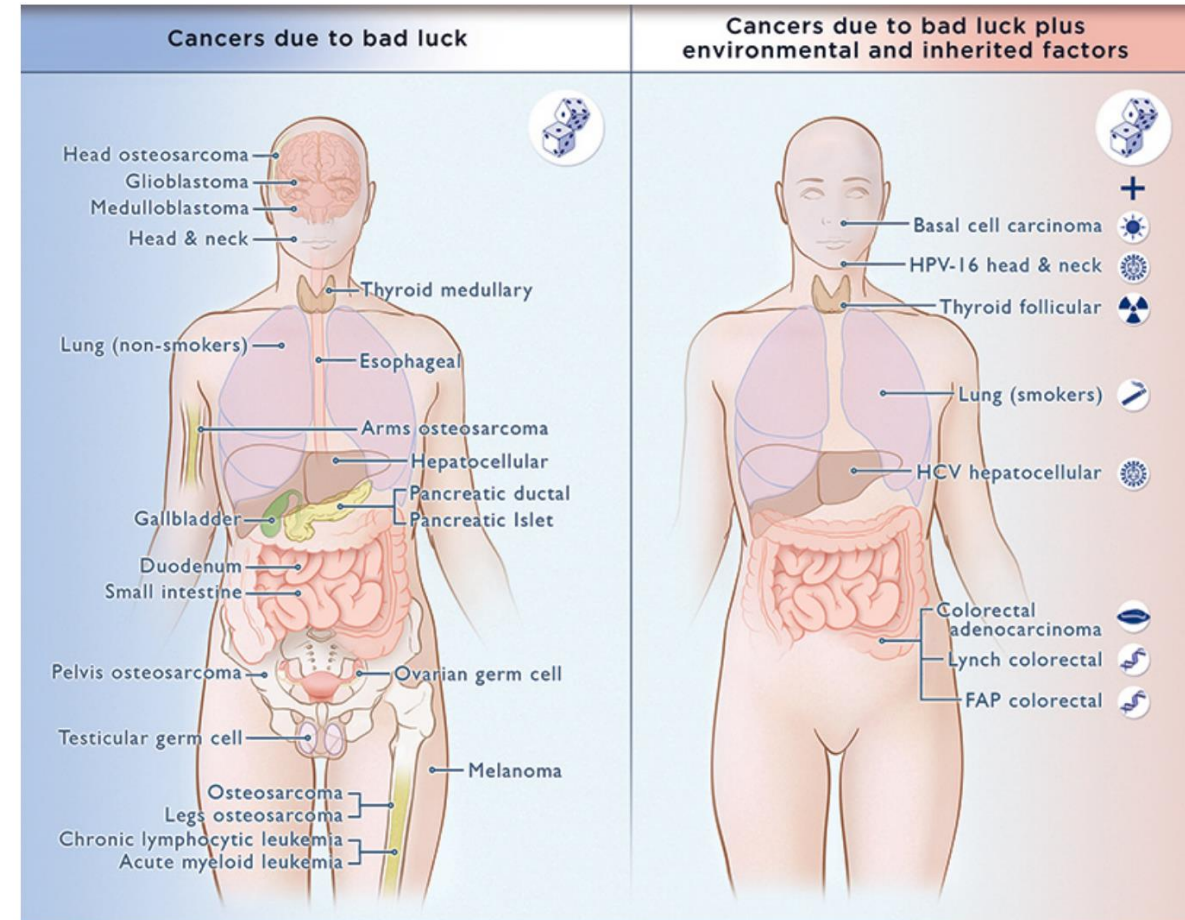
Ursachen der Krebsentstehung

Bad Luck (Alter)

Zufällig auftretende Mutationen während der Zellteilung sind für zwei Drittel der Krebserkrankungen verantwortlich



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia

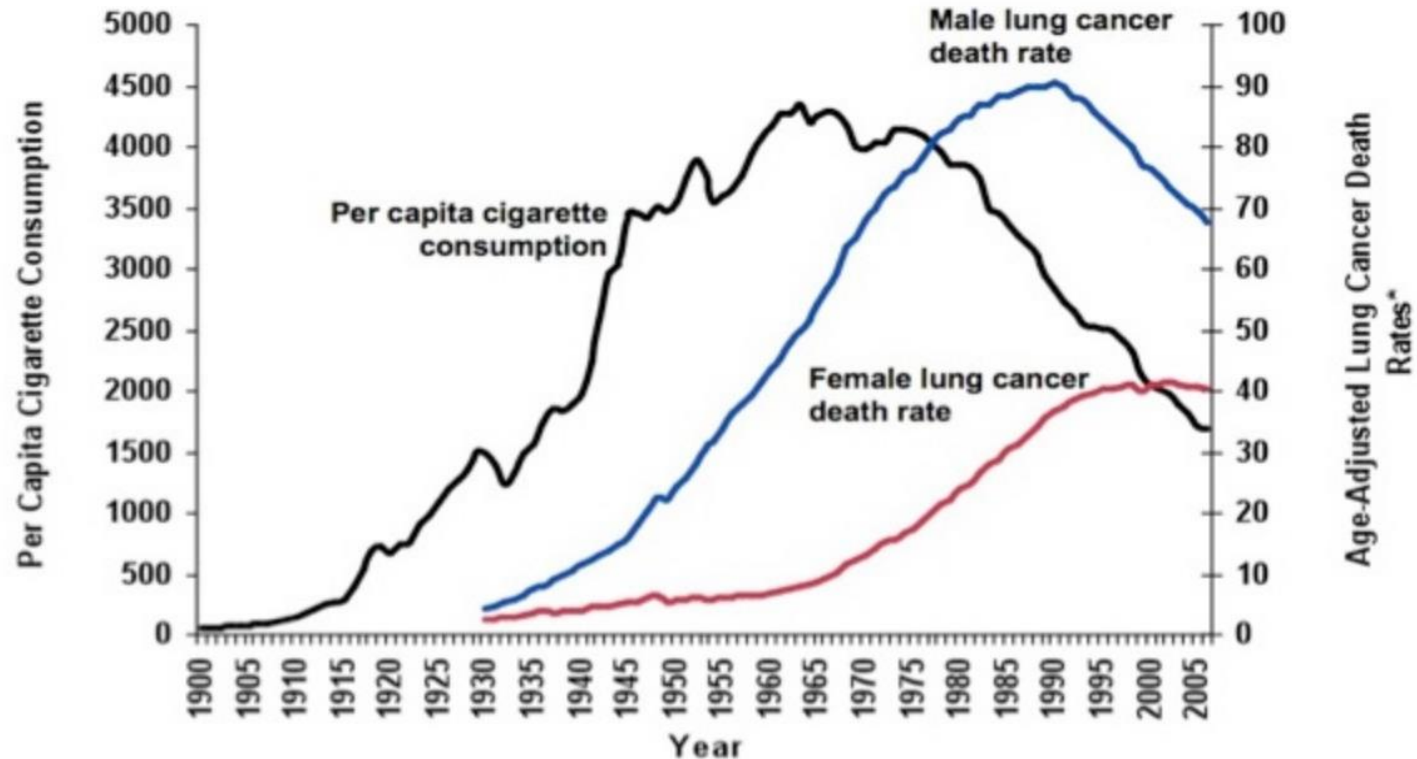


Credit: C. Tomasetti, B. Vogelstein and illustrator Elizabeth Cook-Lazarek, Science 2015

Ursachen der Krebsentstehung

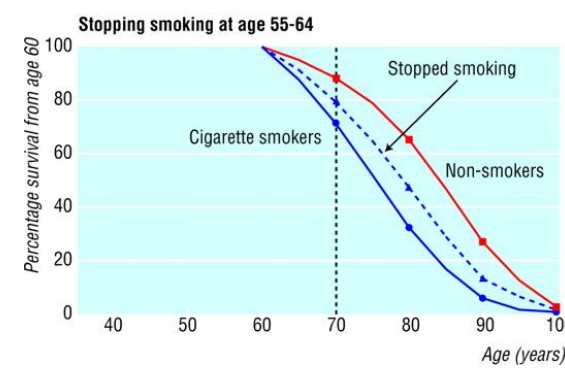
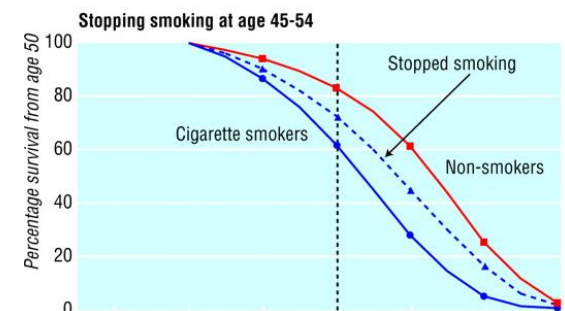
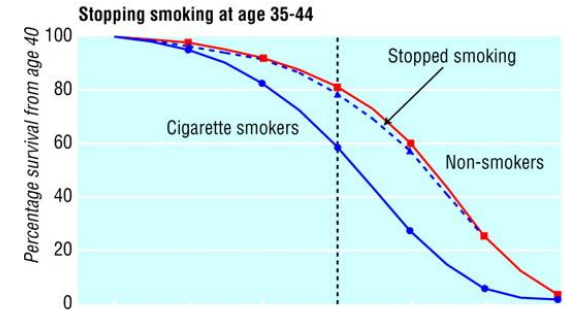
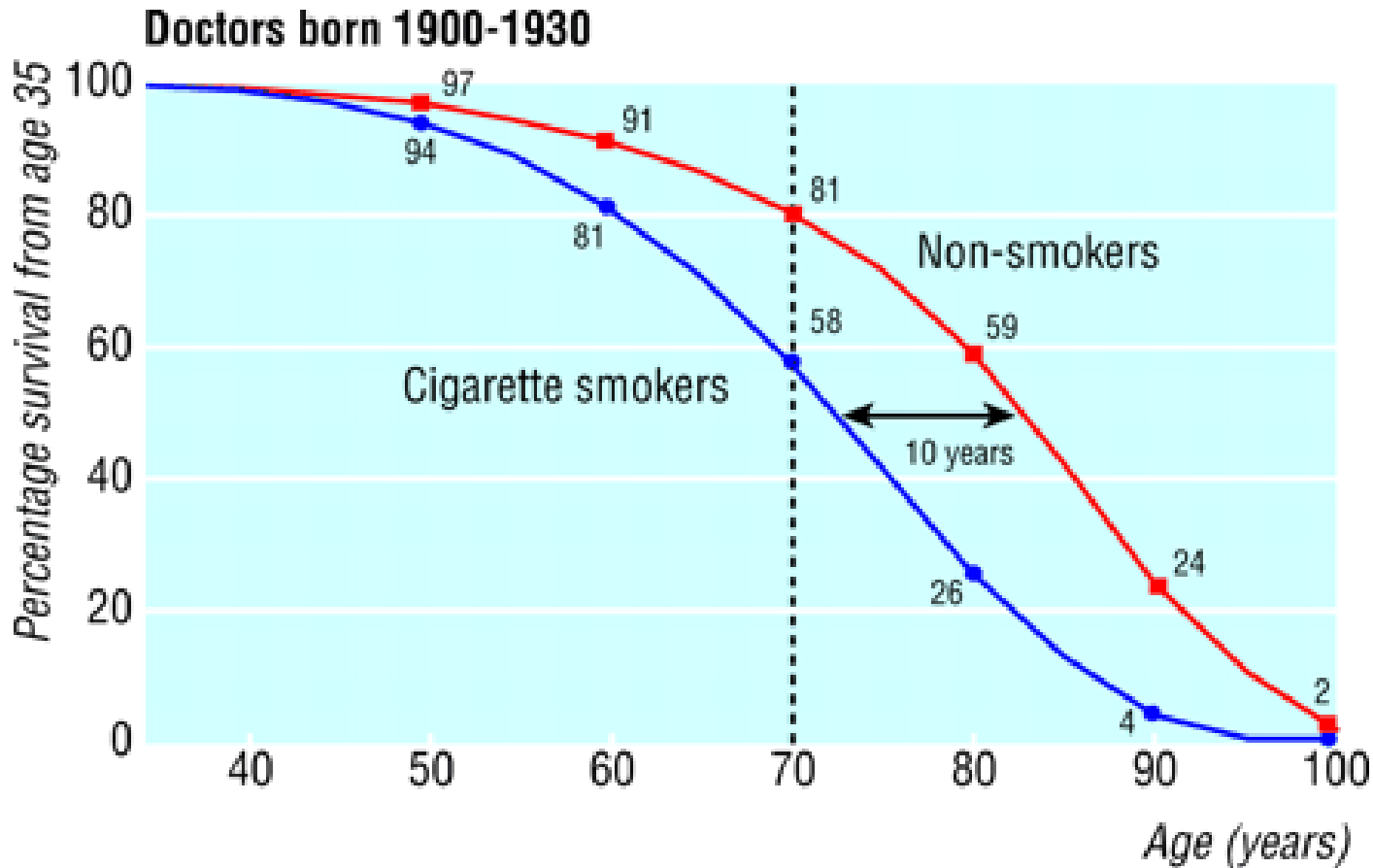
Rauchen und Lungenkrebs

Tobacco Use in the US, 1900-2006



Ursachen der Krebsentstehung

Es lohnt in jedem Alter mit Rauchen aufzuhören



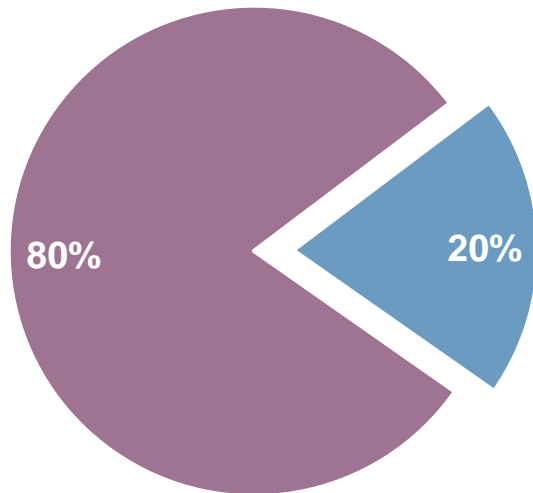
Doll and Petp, Brit J Med , 2004

Ursachen der Krebsentstehung

Nicht jeder Lungenkrebs ist durch Rauchen verursacht

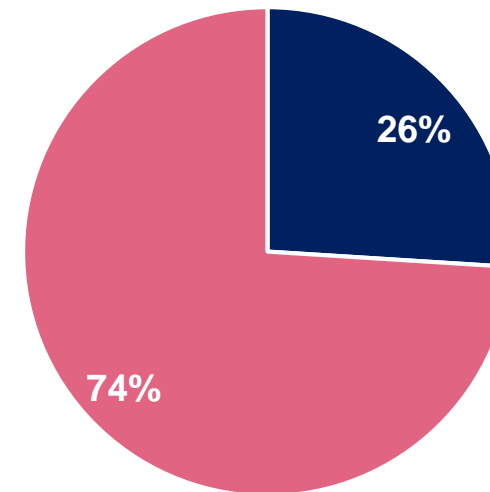
Um **20%** der Lungenkrebserkrankungen sind nicht durch Rauchen verursacht

- Lung cancer caused by smoking
- Lung cancer not caused by smoking



Fast **3/4** aller Patienten mit Lungenkrebs die nie geraucht haben sind Frauen.²

- Male
- Female



1. Krebsliga. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). Available at: <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/krebsarten/lungenkrebs-bronchialkarzinom/>

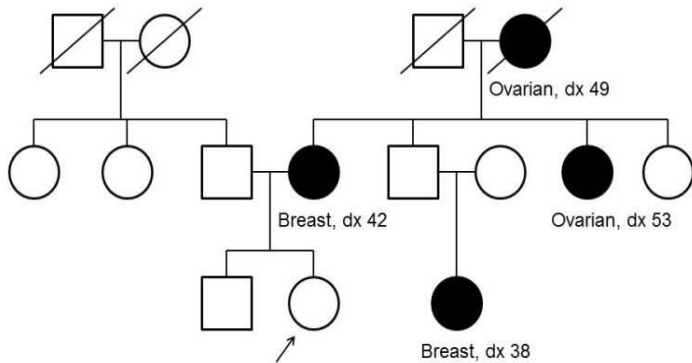
[Accessed October 2018].

2. Dias, Acta Oncol. 2017

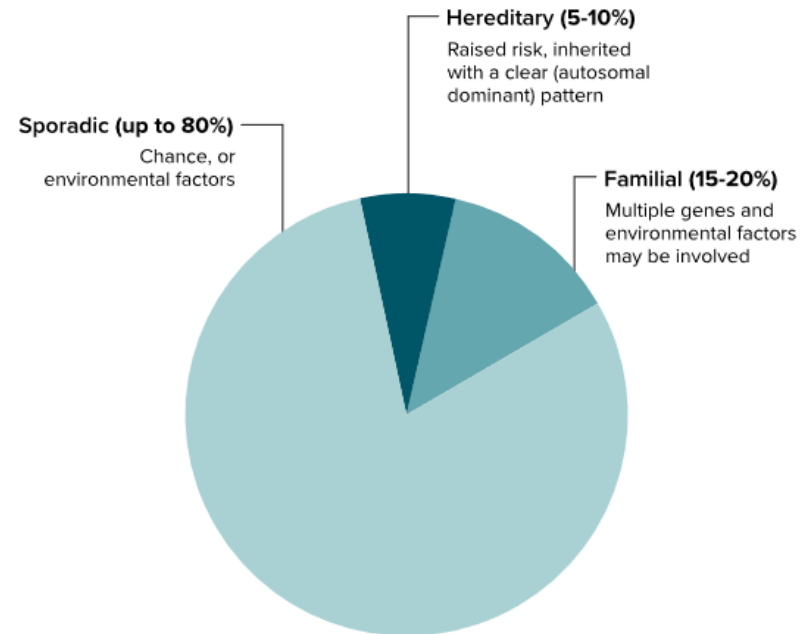
Ursachen einer Krebsentstehung

Familiäre Krebserkrankung Beispiel Brustkrebs

Klassischer Stammbaum mit BRCA1 Mutation



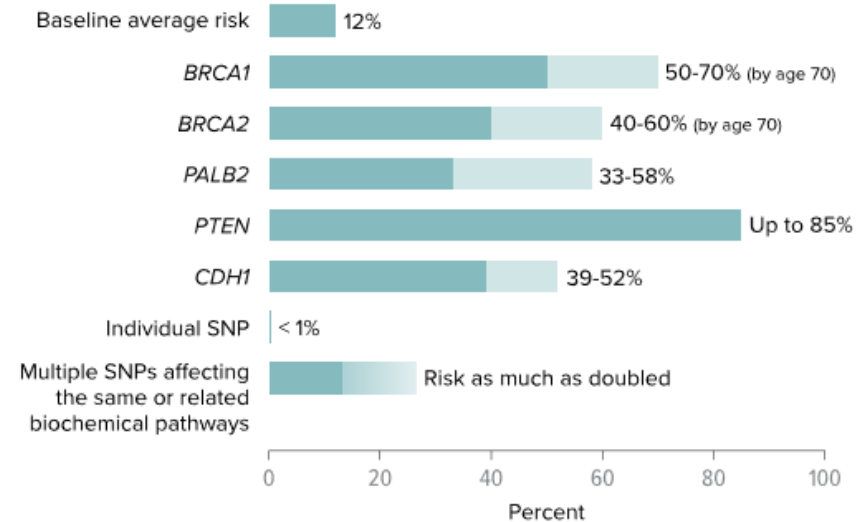
Kategorien von Brustkrebs



SOURCE: NIH

Lebenslanges Brustkrebsrisiko

Lifetime breast cancer risk in women with different gene variants



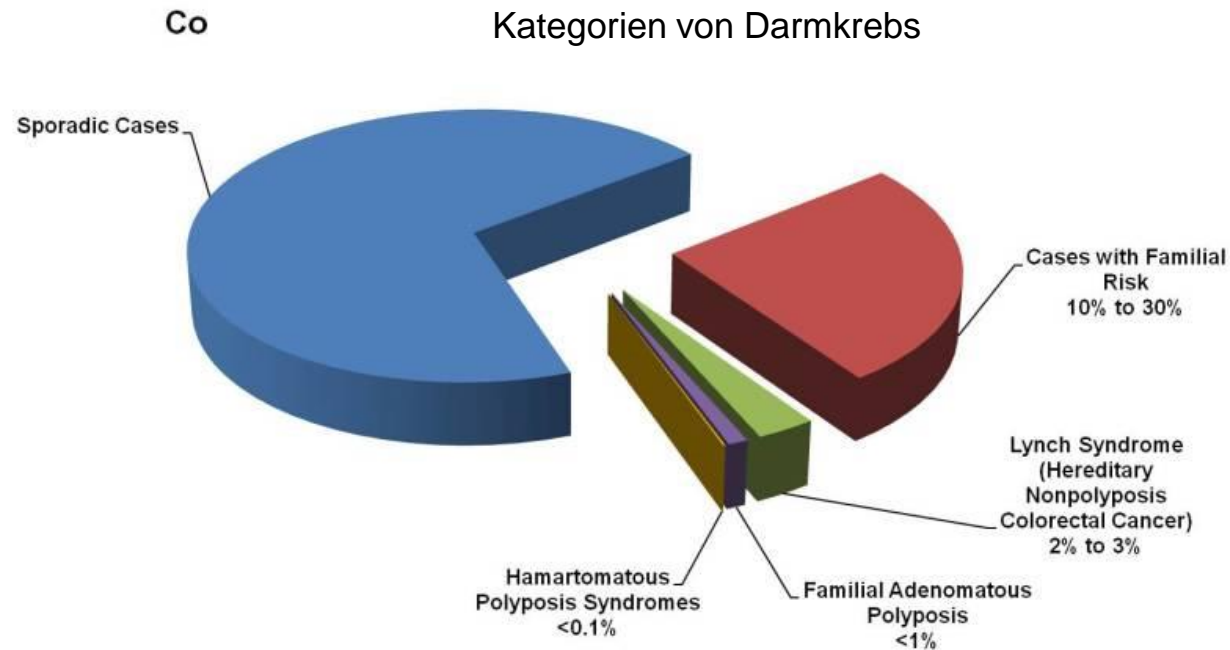
KNOWABLE MAGAZINE SOURCE: BREASTCANCER.ORG, C. MYERS, STAFF RESEARCH

KNOWABLE MAGAZINE

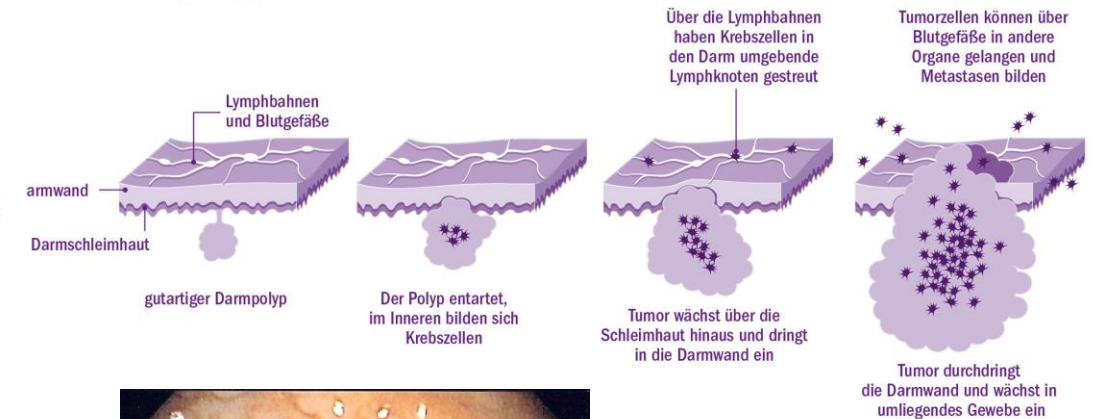
Boshoff, OxfordTextbook Oncology 1016

Ursachen einer Krebsentstehung

Familiäre Krebserkrankung Beispiel Darmkrebs

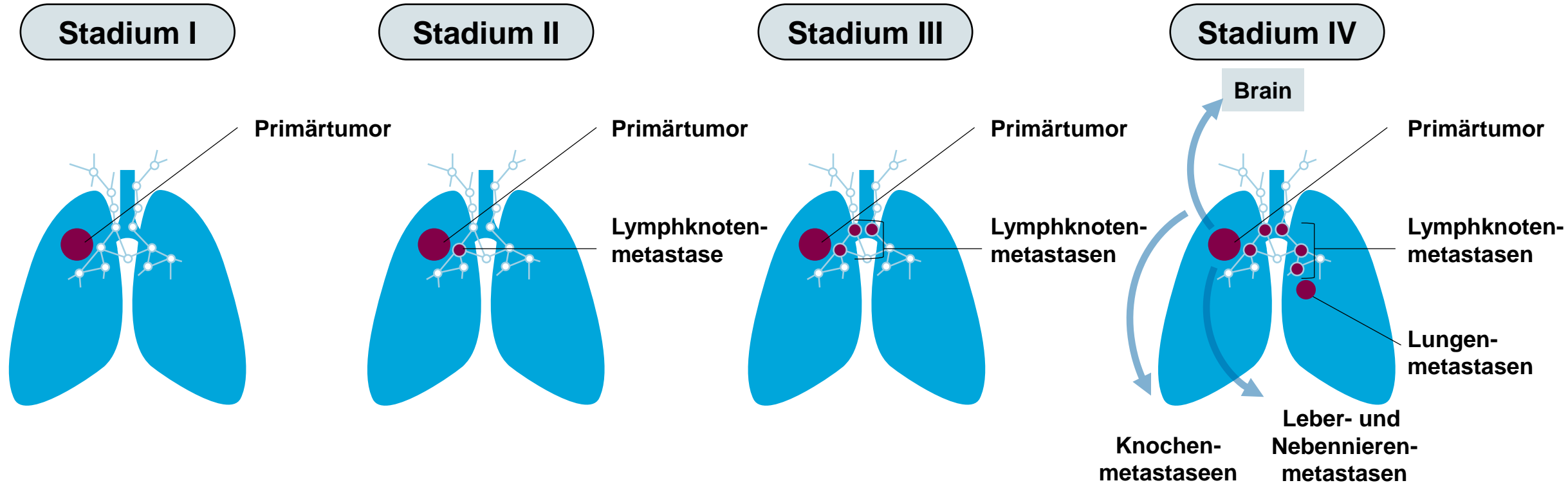


vom Darmpolypen zum Darmkrebs



FOCUS INFOGRAFIK

Entwicklung der Behandlung nach Krankheitsstadien



Patientin 1: 50-jährige Frau

Oktober 2018:

Atemnot bei Anstrengung, Husten und leichte Kopfschmerzen

In auswärtigen Computertomogramm Verdacht auf Bronchuskarzinom

November 8:

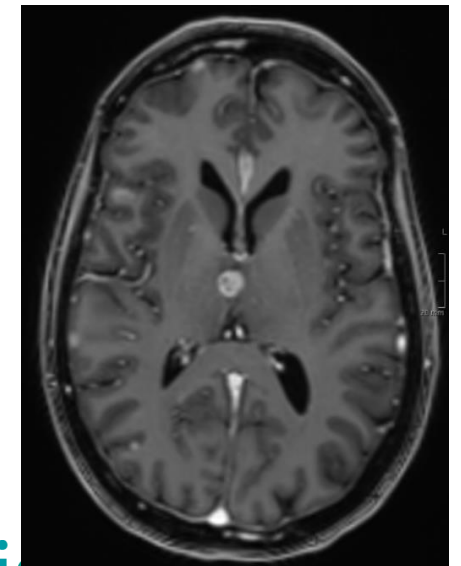
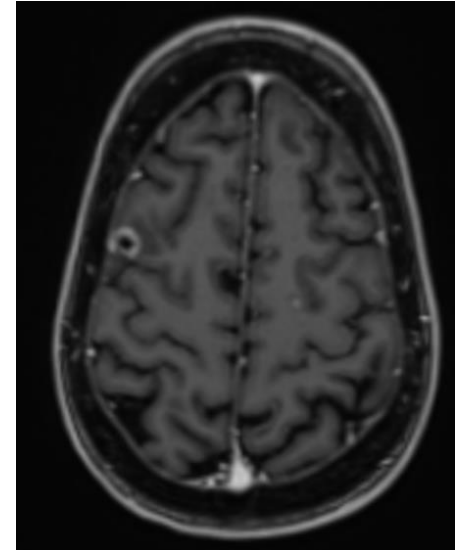
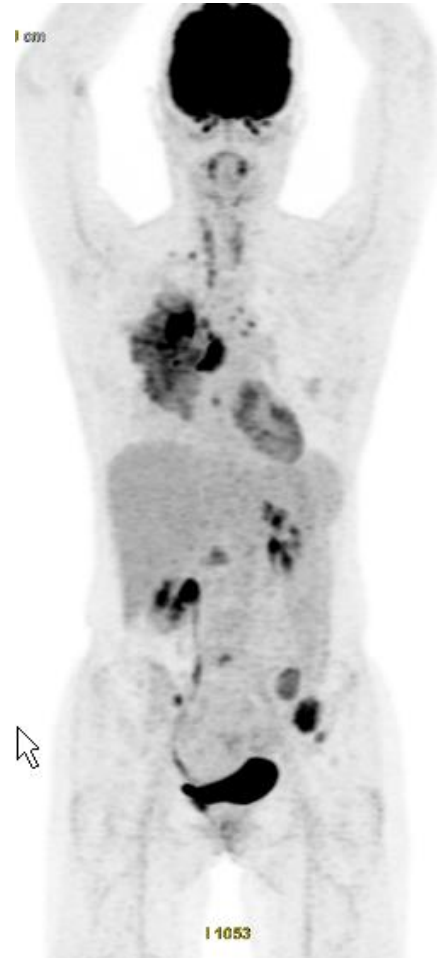
PET/CT: Tumor im rechten Oberlappen, Lymphknoten und Knochenmetastasen

Schädel MRI: 6 Hirnmetastasen

Bronchoskopische Biopsie: Adenokarzinom der Lunge mit aktivierende EGFR Mutation

Diagnose:

- 50-jährige Frau mit Adenokarzinom der Lunge mit aktivierender EGFR Mutation im Stadium IV mit Lymphknoten, Hirn und Knochenmetastasen



Entwicklung der Chemotherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms

Lynch, Surgery 1950

NITROGEN MUSTARD IN THE TREATMENT OF INOPERABLE BRONCHIOGENIC CARCINOMA

JOSEPH P. LYNCH, M.D.,* PAUL F. WARE, M.D.,† AND
EDWARD A. GAENSLER, M.D.,‡ BOSTON, MASS.

INTRODUCTION

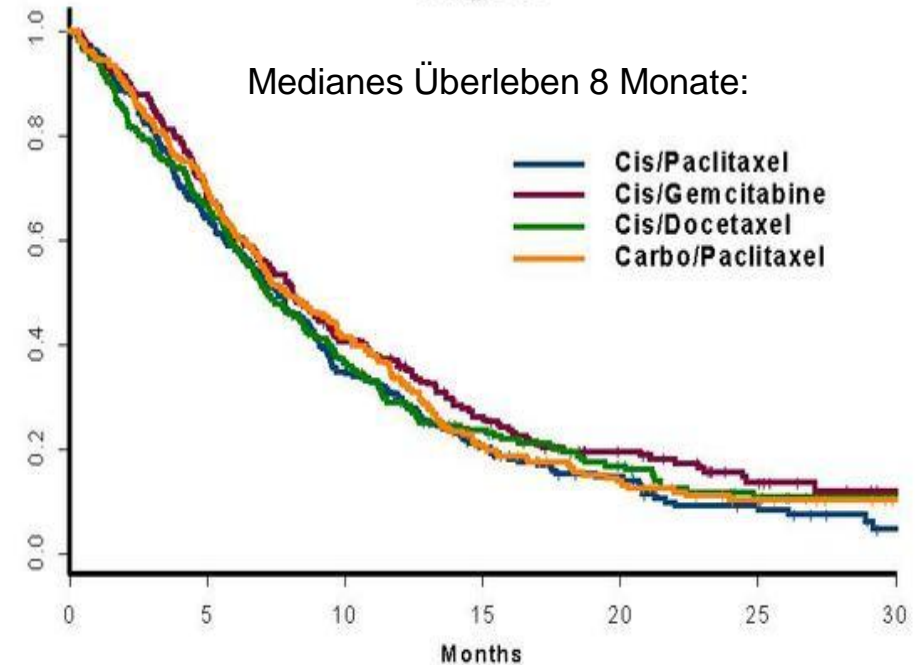
TABLE IV. ANALYSIS OF IMPROVEMENT ACCORDING TO TYPE OF TUMOR

TYPE OF TUMOR	NUMBER OF CASES	SUBJECTIVE IMPROVEMENT (%)			OBJECTIVE IMPROVEMENT (%)		
		MARKED	MODER-ATE	NONE	MARKED	MODER-ATE	NONE
Epidermoid carcinoma	9	11	33	56	0	11	89
Squamous carcinoma	24	29	21	50	17	33	50
Adeno carcinoma	3	33	67	0	0	33	67
Undifferentiated carcinoma	24	67	25	8	37	46	17

Schiller, New Engl J Medicine 2002

Survival by Treatment Group Stage IV

Medianes Überleben 8 Monate:



Guidelines und Resultate publiziert im Jahr 2001

Annals of Oncology 12: 1049–1050, 2001.
© 2001 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands

Special article

ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Treatment of stage IV disease

- Platinum-based combination chemotherapy prolongs survival, improves quality of life, and controls symptoms in stage IV disease [I, A].

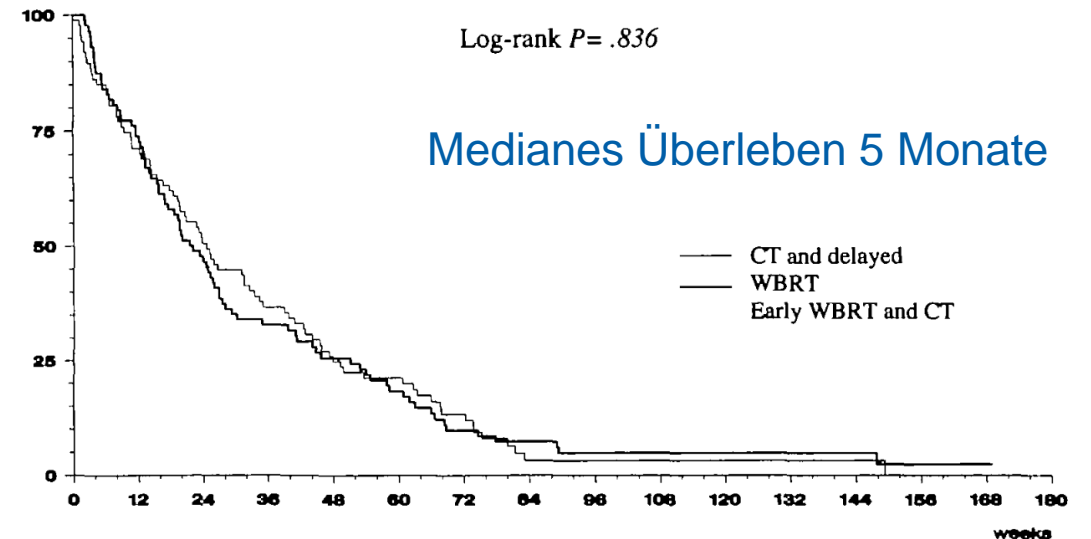
Second-line chemotherapy

- Second-line chemotherapy improves disease-related symptoms and may improve survival in selected patients [III, C].

Annals of Oncology 12: 59–67, 2001
© 2001 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands

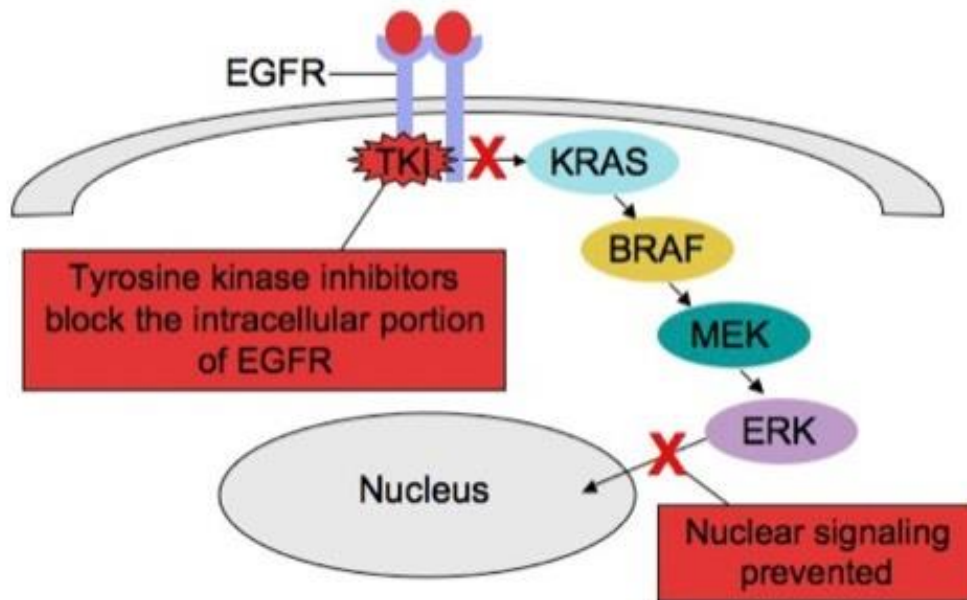
Original article

Results of a phase III study of early *versus* delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1*

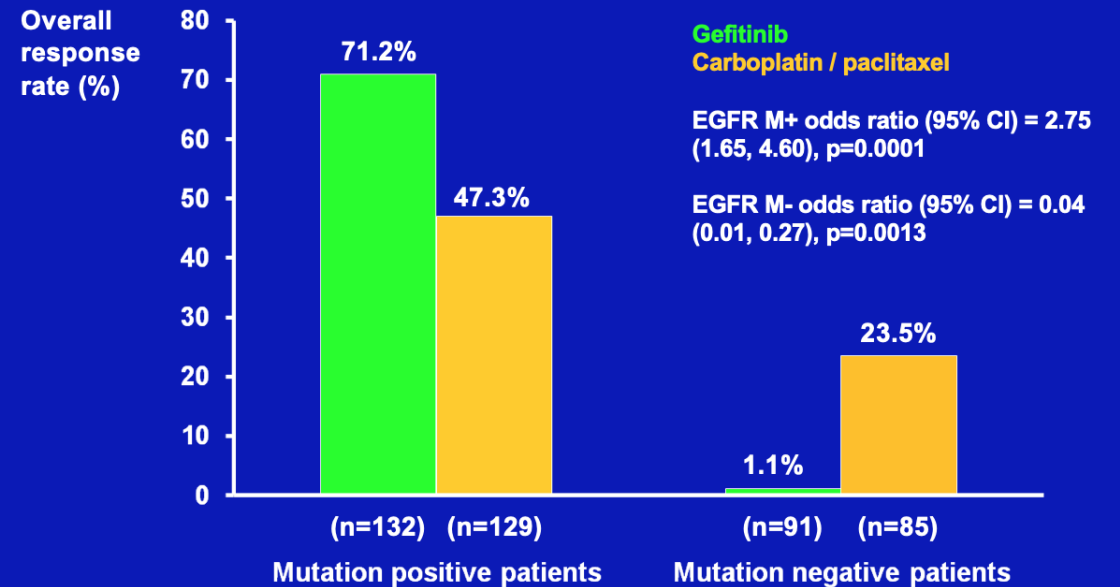


Beginn der personalisierten Therapie des Bronchuskarzinoms

Tyrosine Kinase Inhibitors



IPASS: Objective RR in EGFR mutation positive and negative patients



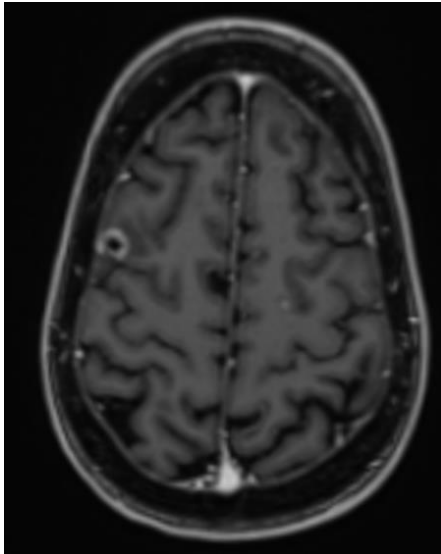
Odds ratio >1 implies greater chance of response on gefitinib

Mok, ESMO 2008; NEJM 2009

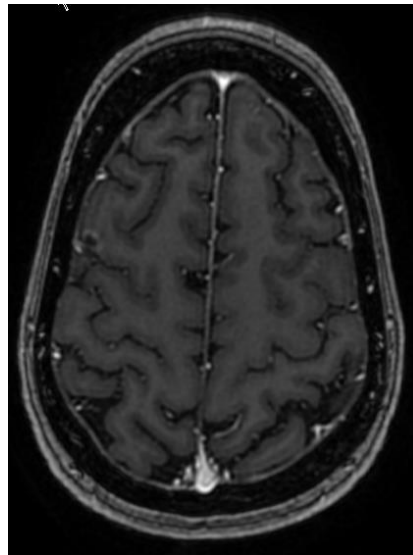
Patientin 1: 50-jährige Frau

November 15, 2018:

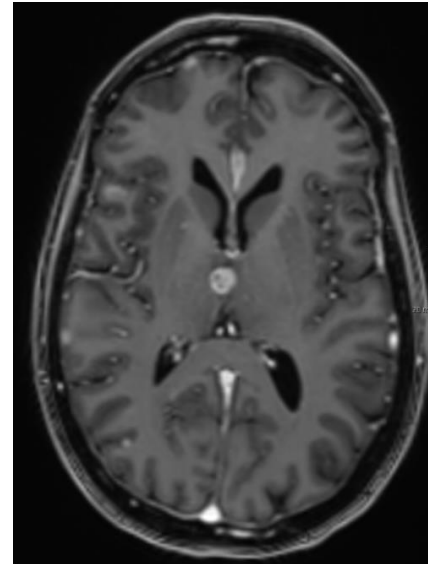
Beginn einer Therapie mit Osimertinib, einem EGFR Tyrosinkinase Inhibitor der dritten Generation



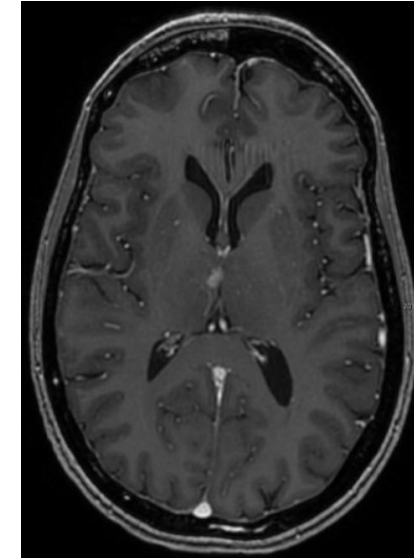
November 8, 2018



November 30, 2018



November 8, 2018

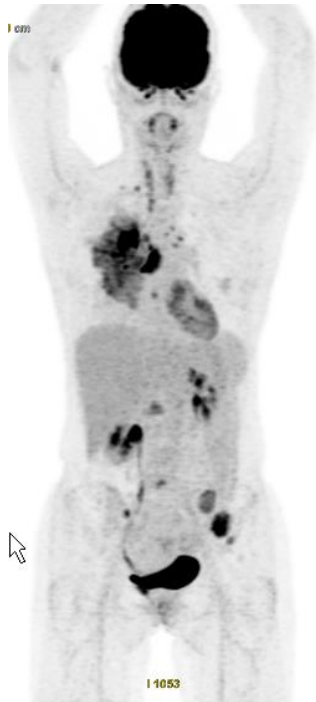


November 30, 2018

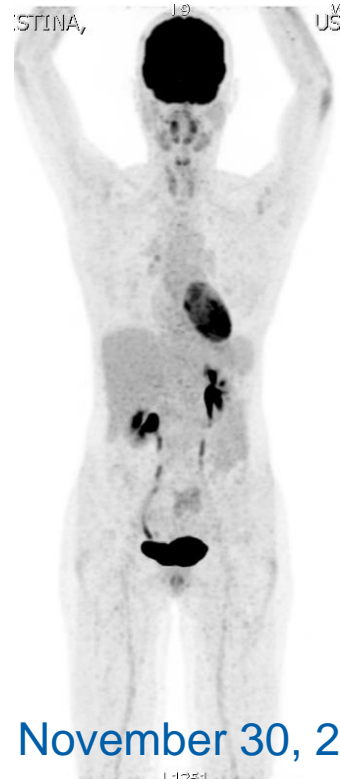
Patientin 1: 50-jährige Frau

Oktober 30, 2018

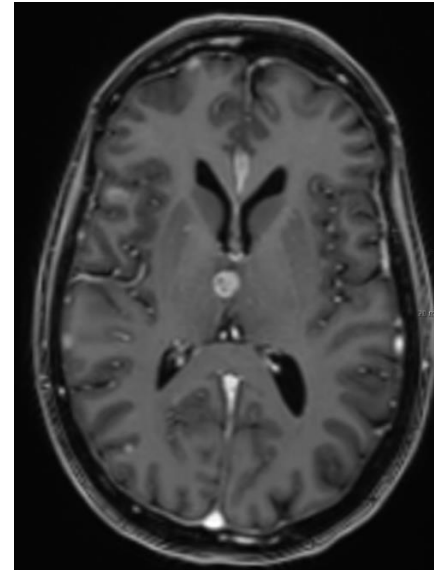
Verlauf unter Therapie mit Osimertinib



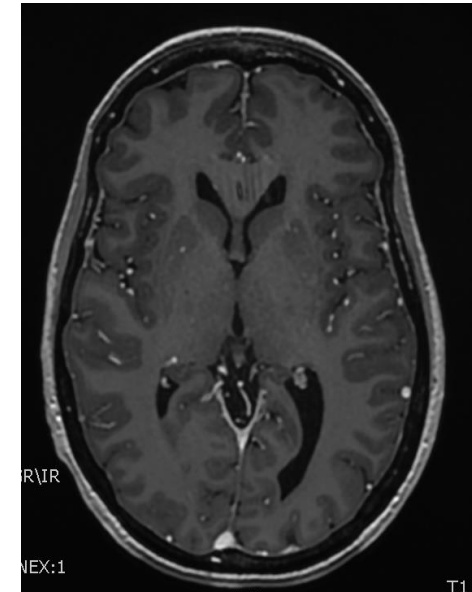
November 8, 2018



November 30, 2018

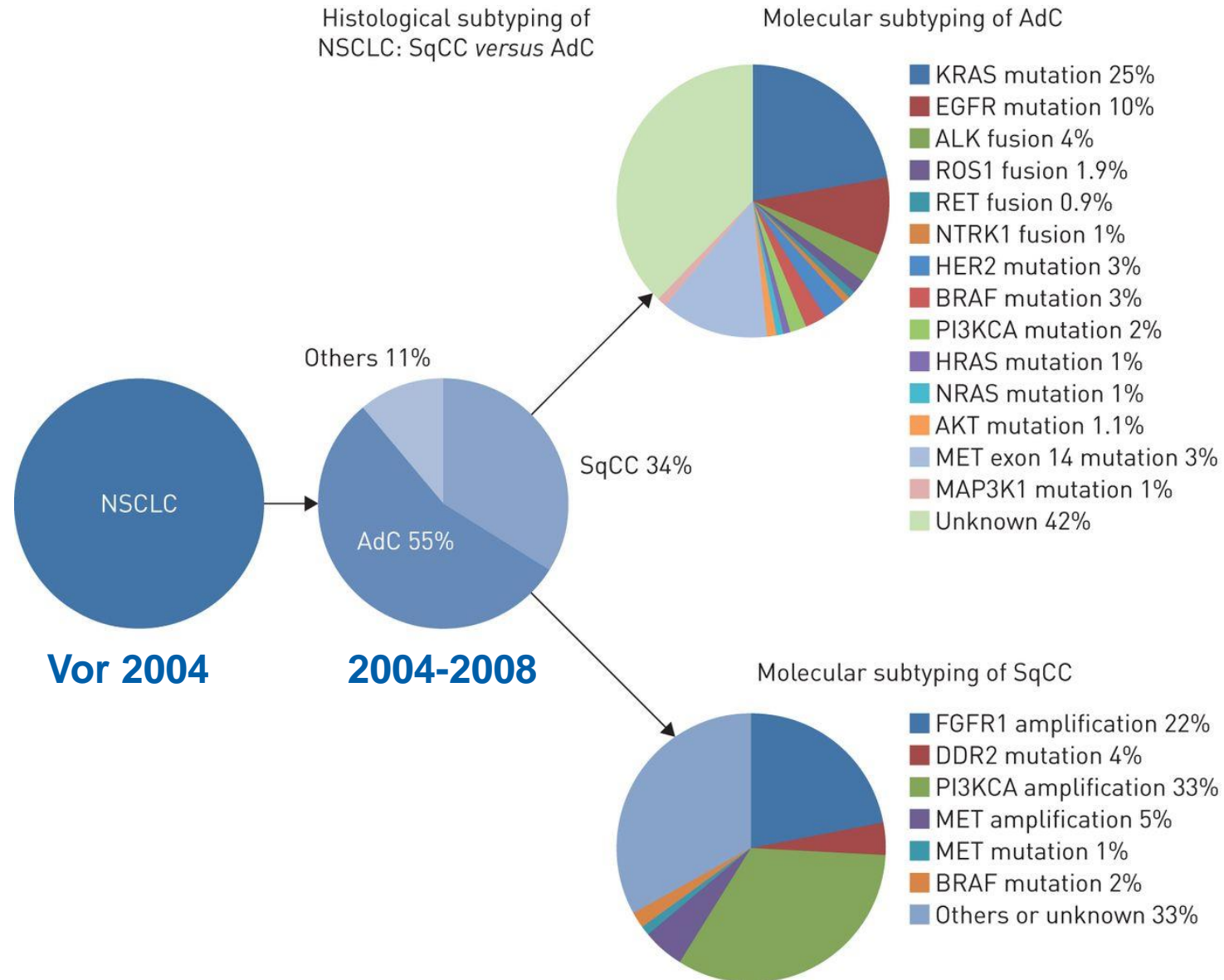


Oktober 30, 2019

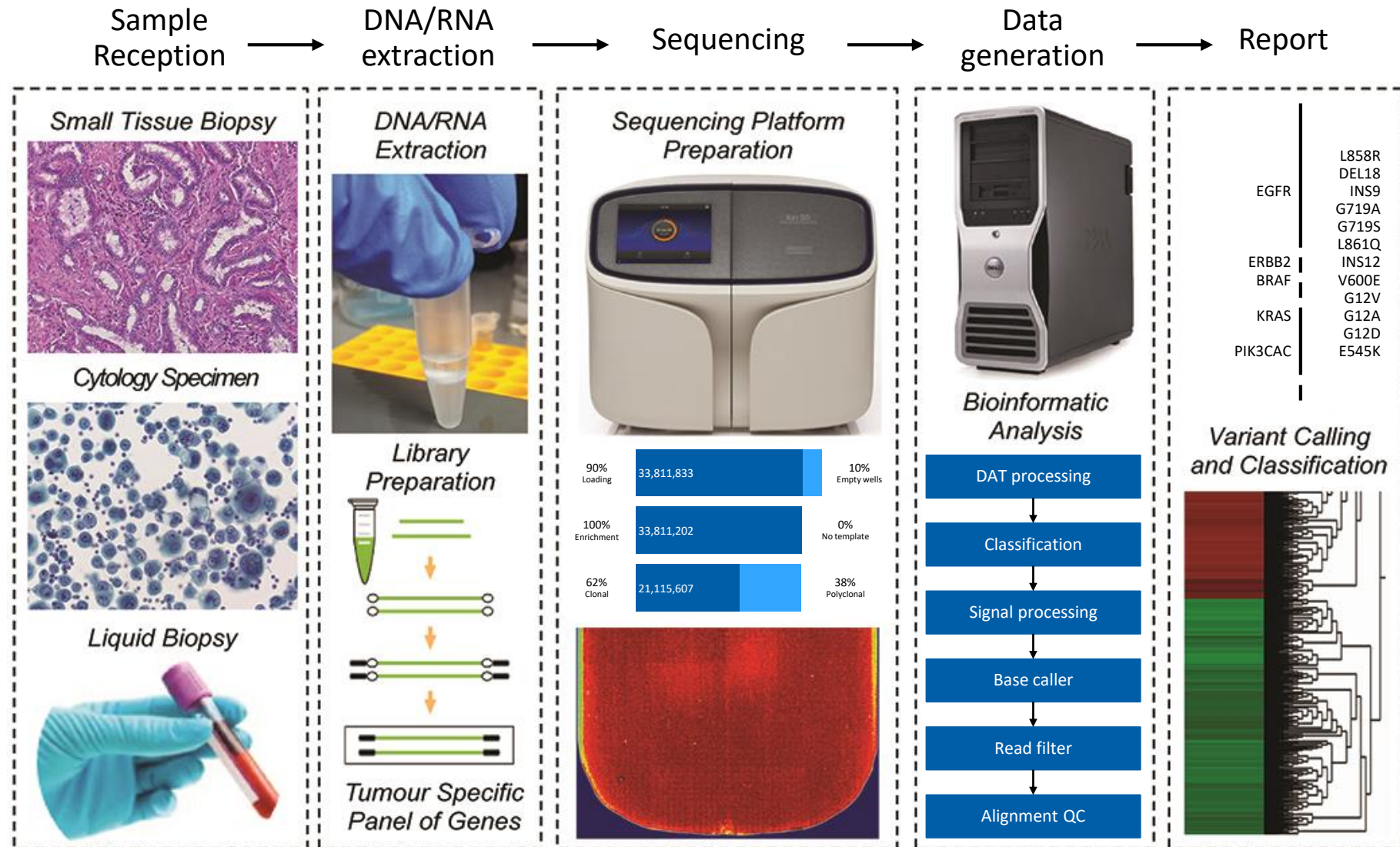


Oktober 30, 2019

Präzisionsonkologie beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs

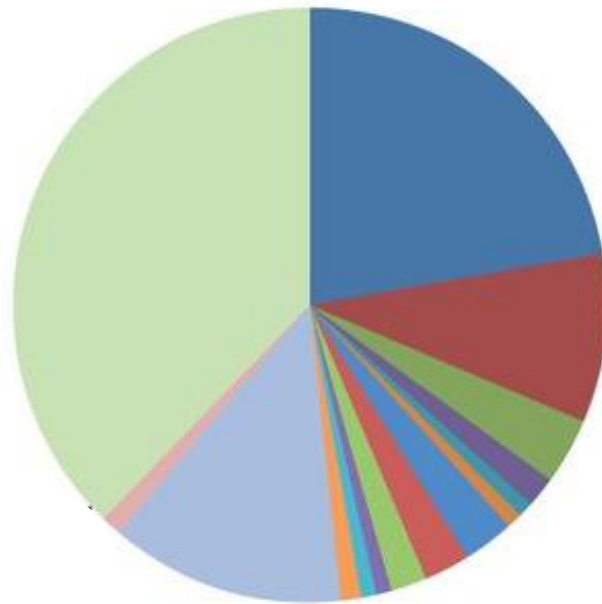


Molekulare Untersuchungen



Präzisionsonkologie beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs

Molekulare Charakterisierung des Adenokarzinoms der Lunge und die Behandlungsmöglichkeiten

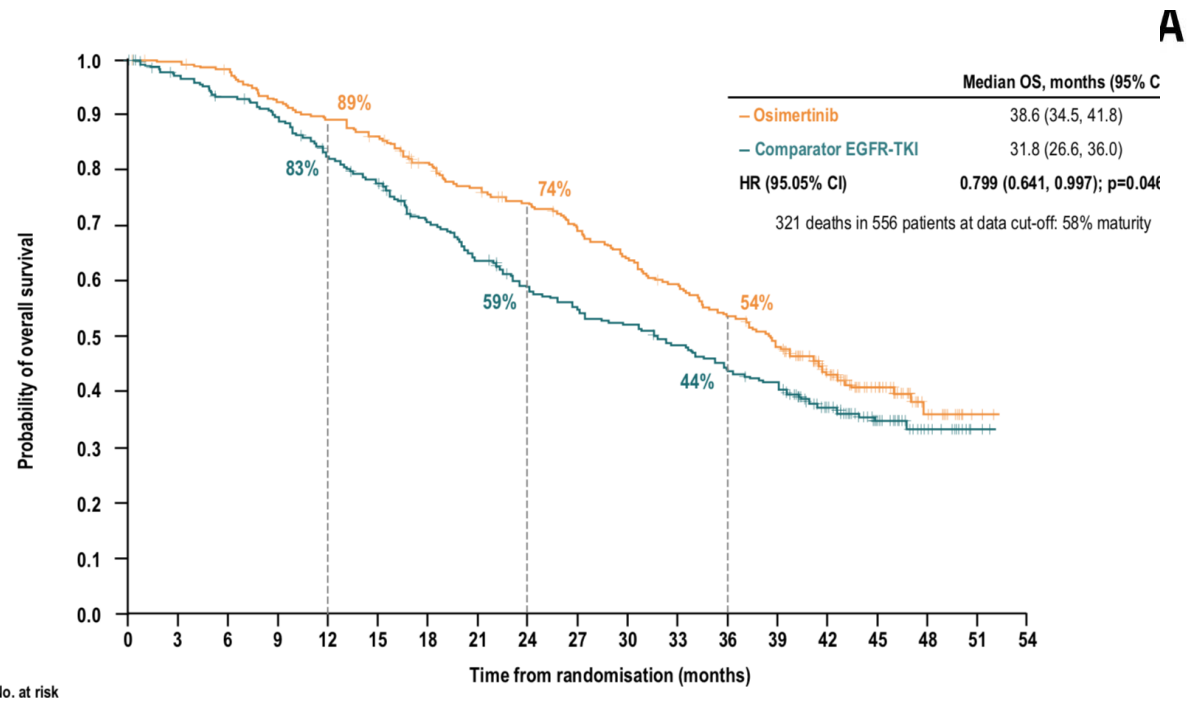


2019

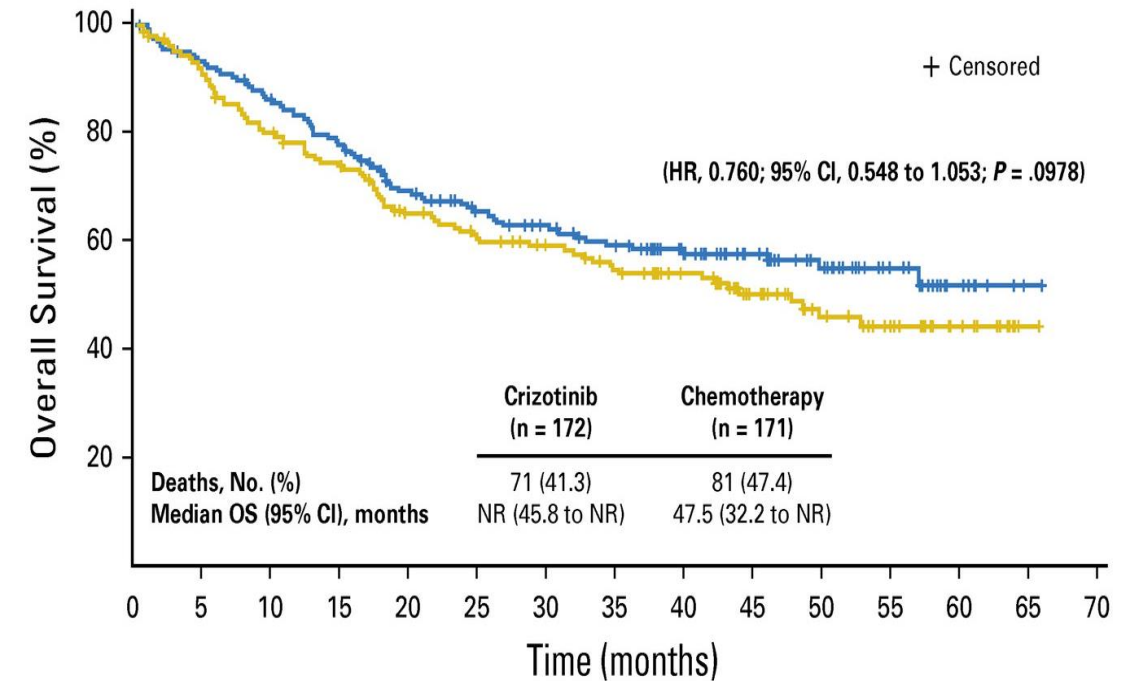
■ KRAS mutation 25%	AMG510, MRTX849
■ EGFR mutation 10%	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib
■ ALK fusion 4%	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib
■ ROS1 fusion 1.9%	Crizotinib
■ RET fusion 0.9%	Selpercatinib, Pralsetinib
■ NTRK1 fusion 1%	Entrectinib, Larotrectinib
■ HER2 mutation 3%	TDM-1
■ BRAF mutation 3%	Vemurafenib/Trametinib
■ PI3KCA mutation 2%	
■ HRAS mutation 1%	
■ NRAS mutation 1%	
■ AKT mutation 1.1%	
■ MET exon 14 mutation 3%	Capmatinib, Savolitinib, Tepotinib
■ MAP3K1 mutation 1%	
■ Unknown 42%	

Personalisierte onkologische Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms

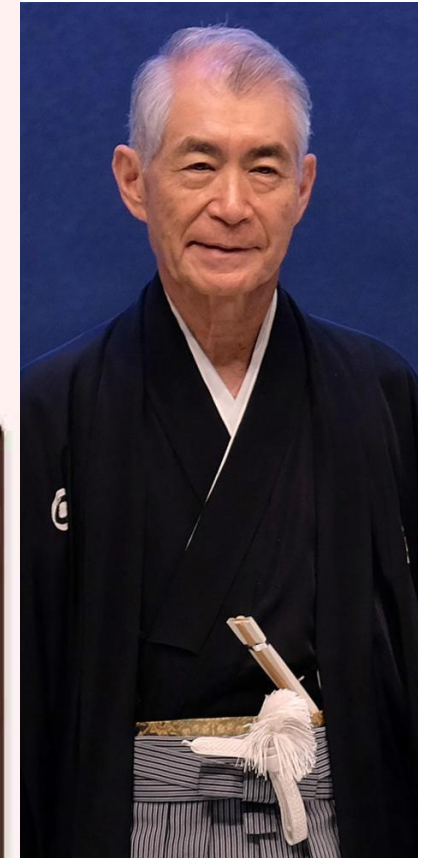
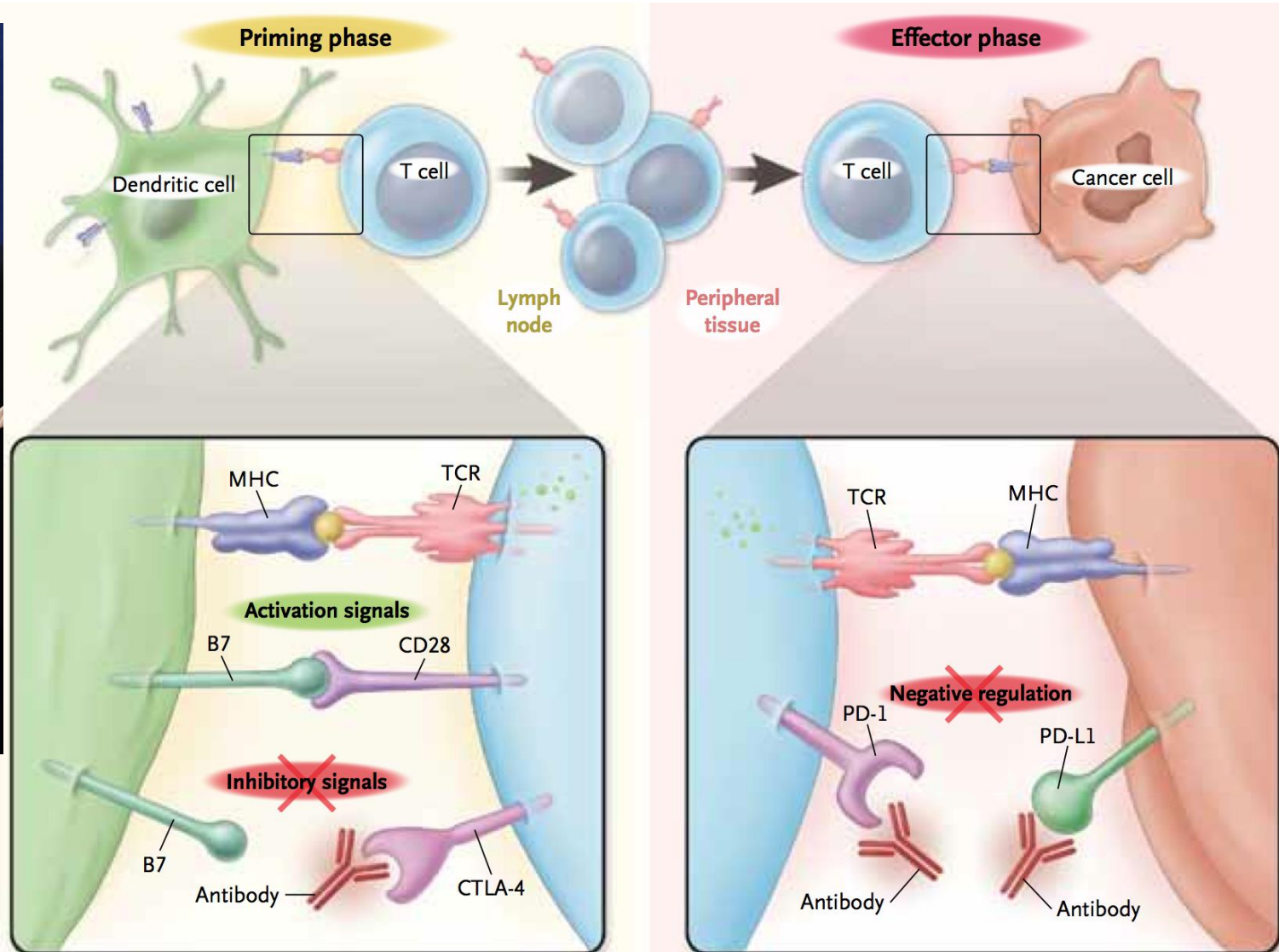
EGFR Mutation: Medianes Überleben mit Osimertinib über 3 Jahre



ALK Gene Rearranging: Medianes Überleben mit Crizotinib über 6 Jahre



Immuntherapie mit Immune Checkpoint Inhibitoren



Patientin 2: 53-jährige Frau kommt auf die Notfallstation

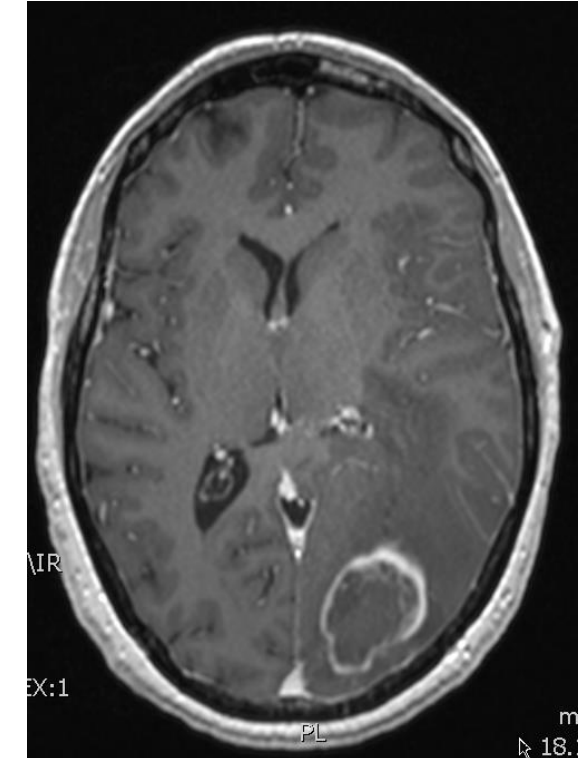
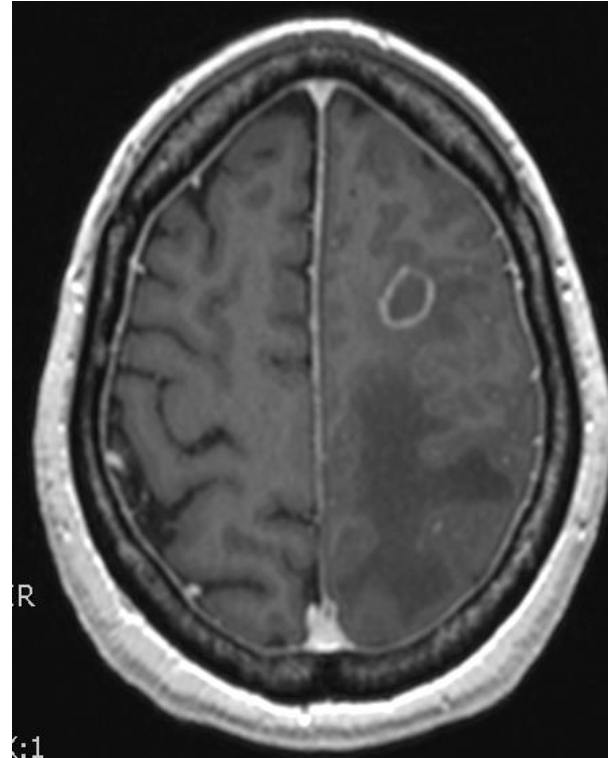
November 2015:

Präsentation auf Notfallstation
mit Wortfindungsstörung und
Beinschwäche rechts

Magnetresonanz Untersuchung
zeigt zwei Hirnmetastasen

Schlüsselfragen:

- Gewebeprobe für Diagnose?
- Ausdehnung der Erkrankung
– Tumorstadium?



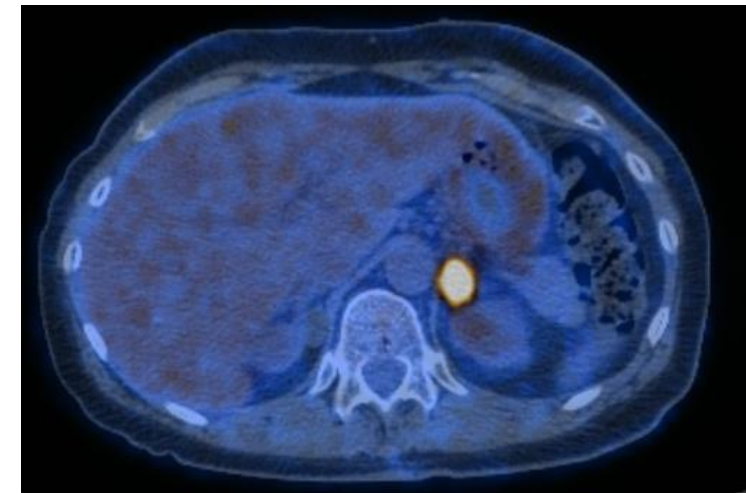
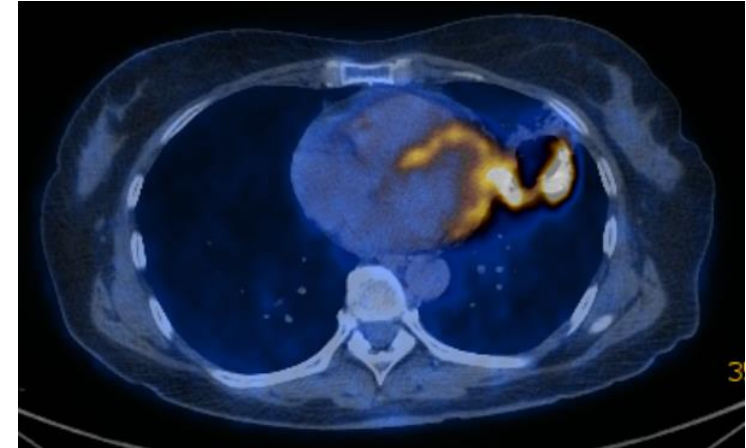
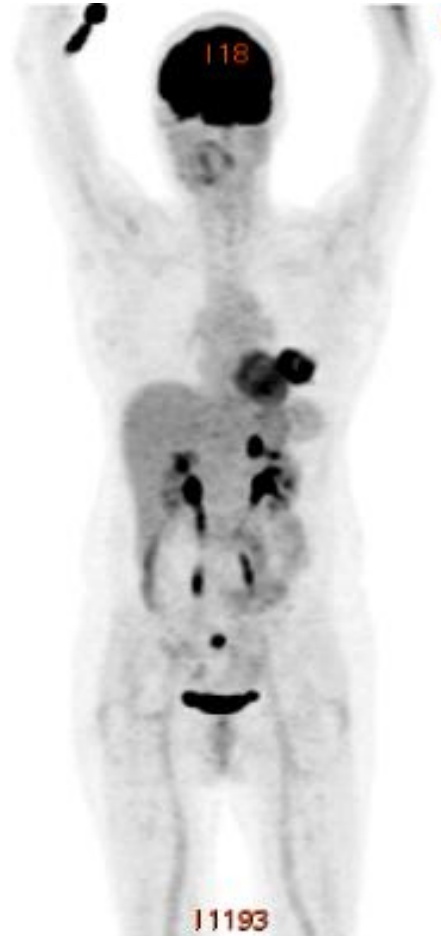
Patientin 2: Tumorausdehnung (Tumorstadium) mittels PET/CT

November 2015:

Präsentation auf Notfallstation
mit Wortfindungsstörung und
Beinschwäche rechts

Magnetresonanz-Untersuchung
zeigt zwei Hirnmetastasen

PET/CT-Untersuchung zeigt
zentral zerfallenden Tumor in der
linken Lunge und einen Tumor in
der linken Nebenniere



Patientin 2: Diagnose durch Gewebsprobe

Behandlung:

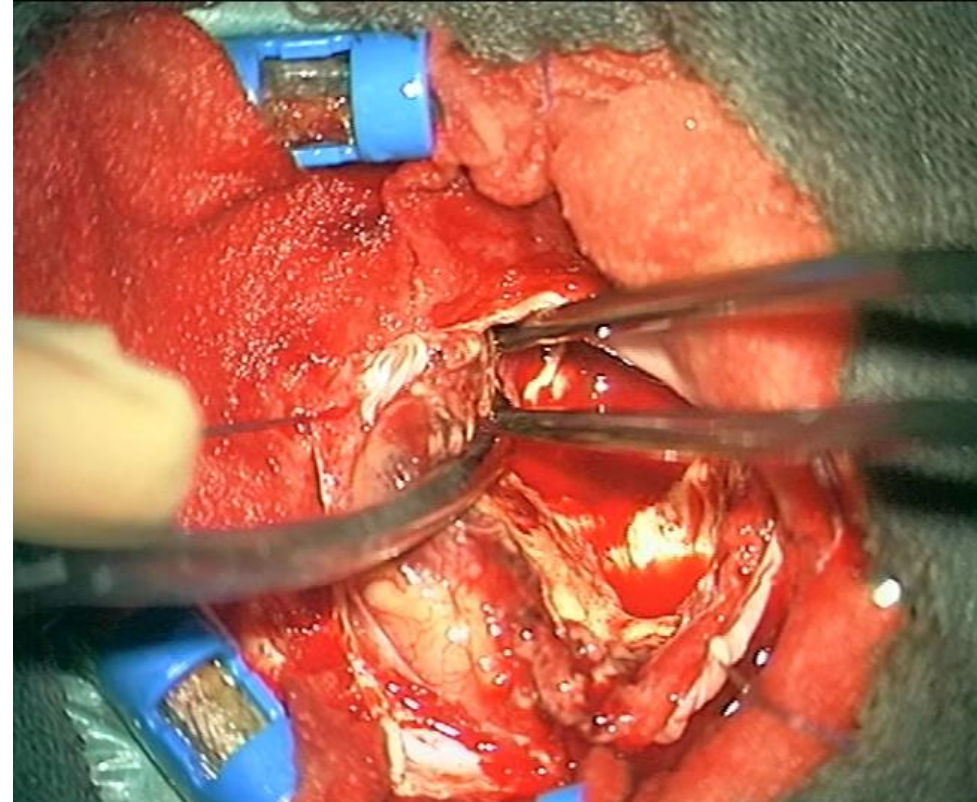
- Neurochirurgische Entfernung der Kleinhirnmetastase:

Gewebsdiagnose:

- Adenokarzinom der Lunge, keine onkologische Treibermutation

Diagnose:

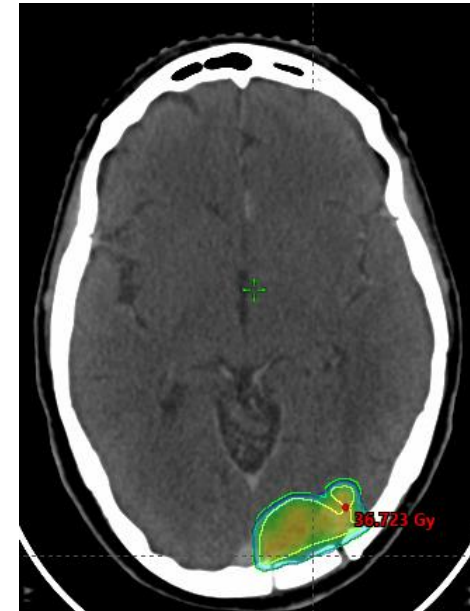
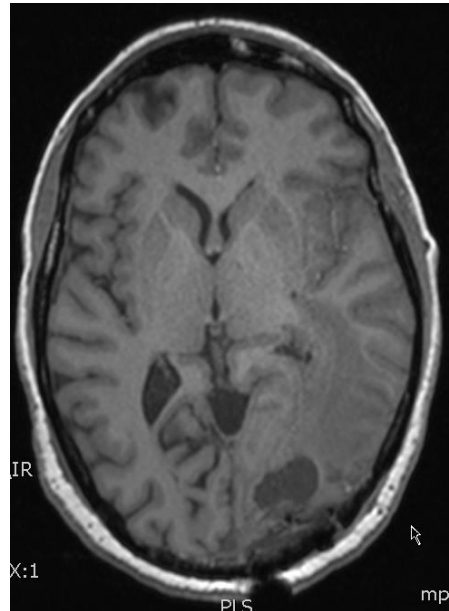
- 53-jährige Patientin mit Adenokarzinom der Lunge ohne onkologische Treibermutation im Stadium 4 mit Hirn und Nebennierenmetastasen



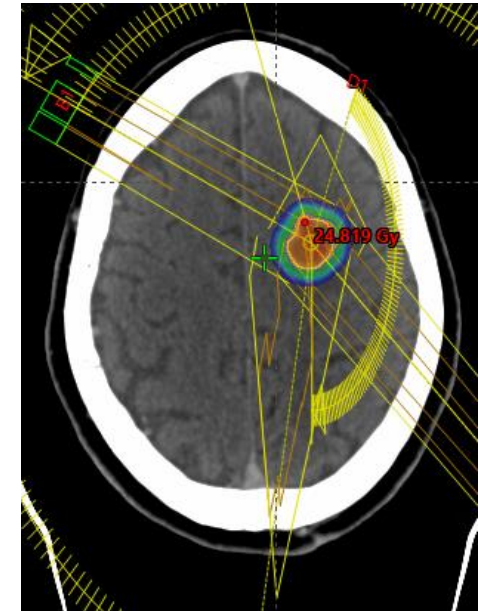
Patientin 2: Diagnose durch Gewebeprobe

Behandlung:

- Neurochirurgische Entfernung der Kleinhirnmastase
- Radiotherapie des operierten Tumorbetts und der zweiten Hirnmetastase

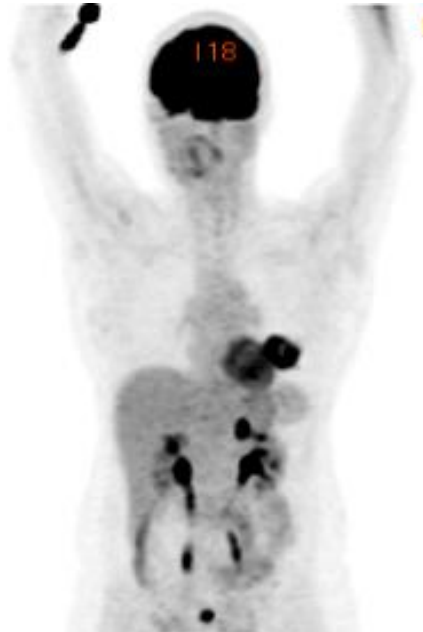


6x5 Gy

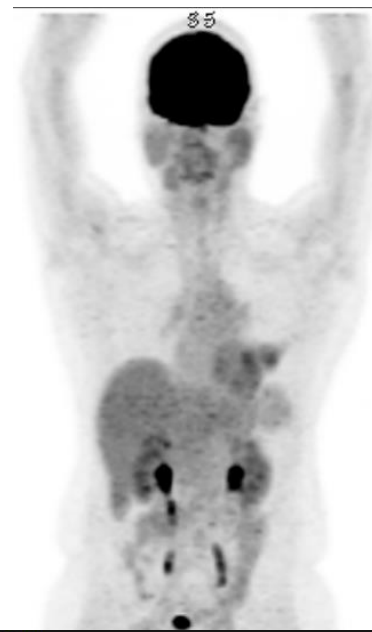


1x120 Gy

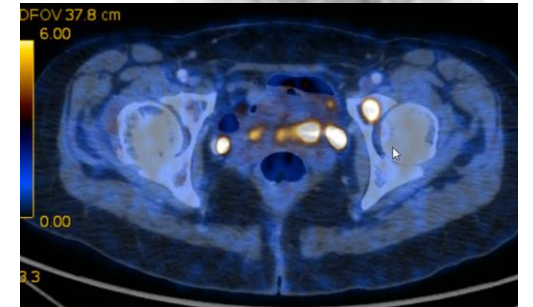
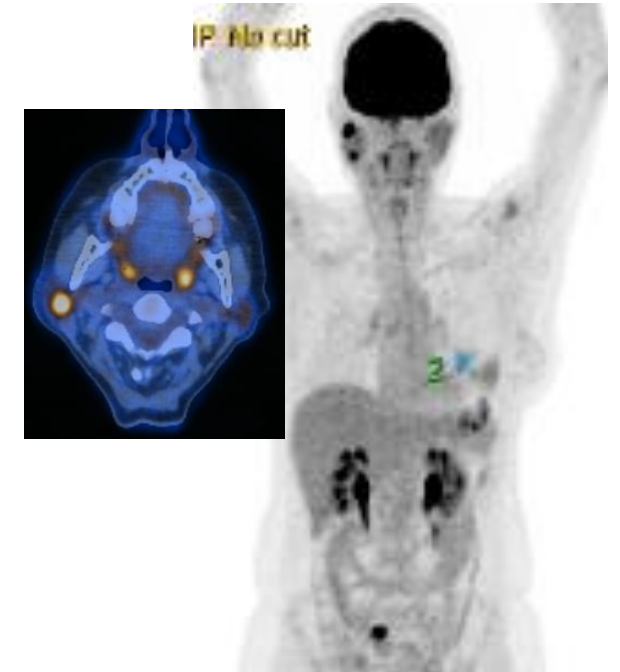
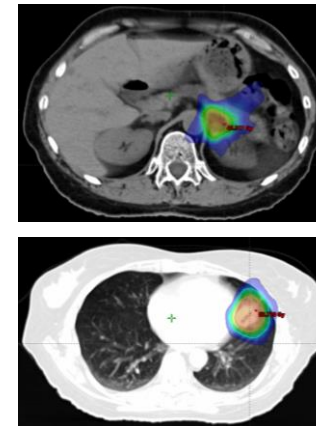
Patientin 2: Behandlung



Chemotherapie



Stereotaktische
Bestrahlung des
restlichen Tumors
in Lunge und
Nebenniere



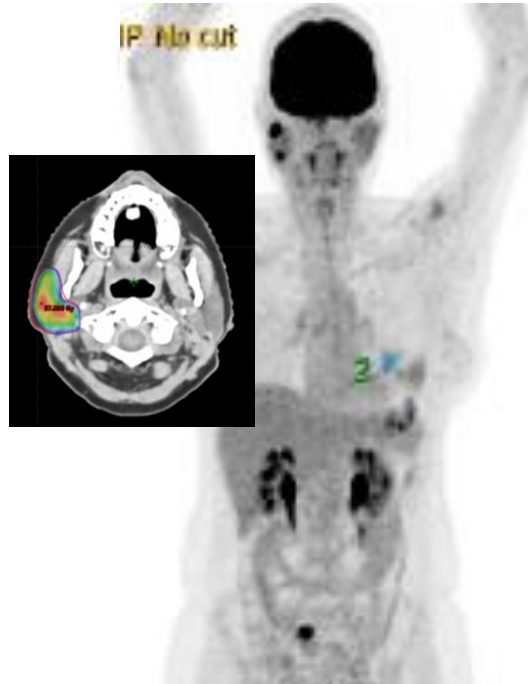
November 2015



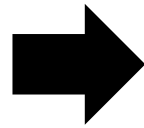
März 2016

Mai 2016

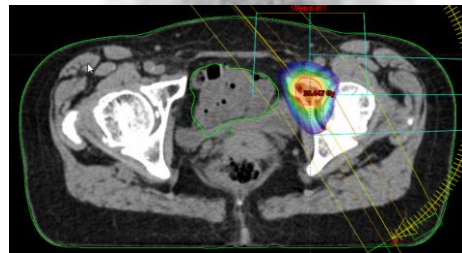
Patientin 2: Behandlung



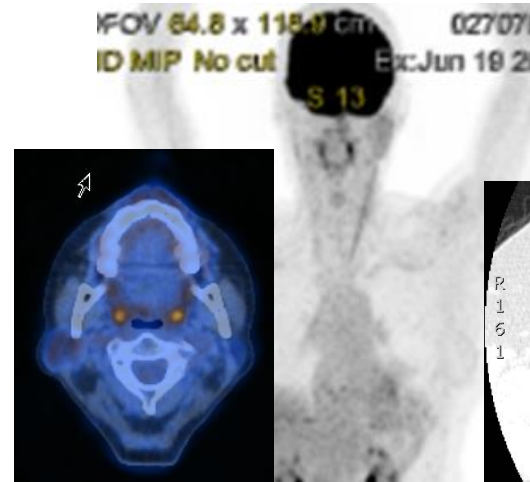
Stereotaktische
Bestrahlung der
Metastasen
(Speicheldrüse
und Becken)



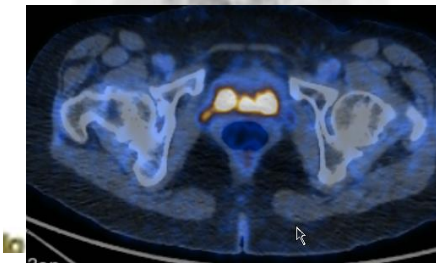
Nivolumab



Mai 2016

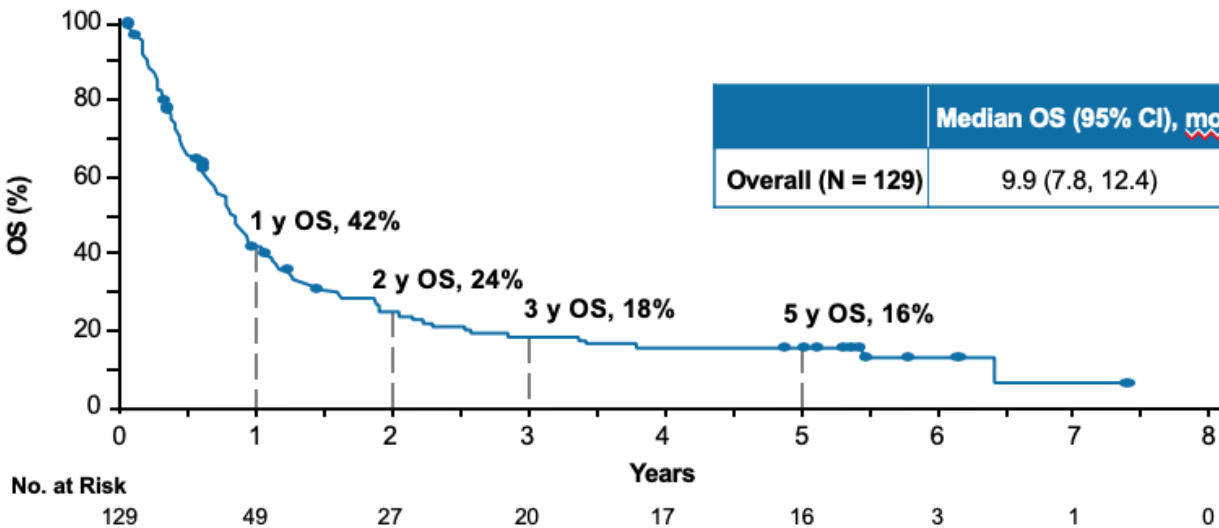


Resektion des neuen
Lungenherdes:
Zweitkarzinom der
Lunge

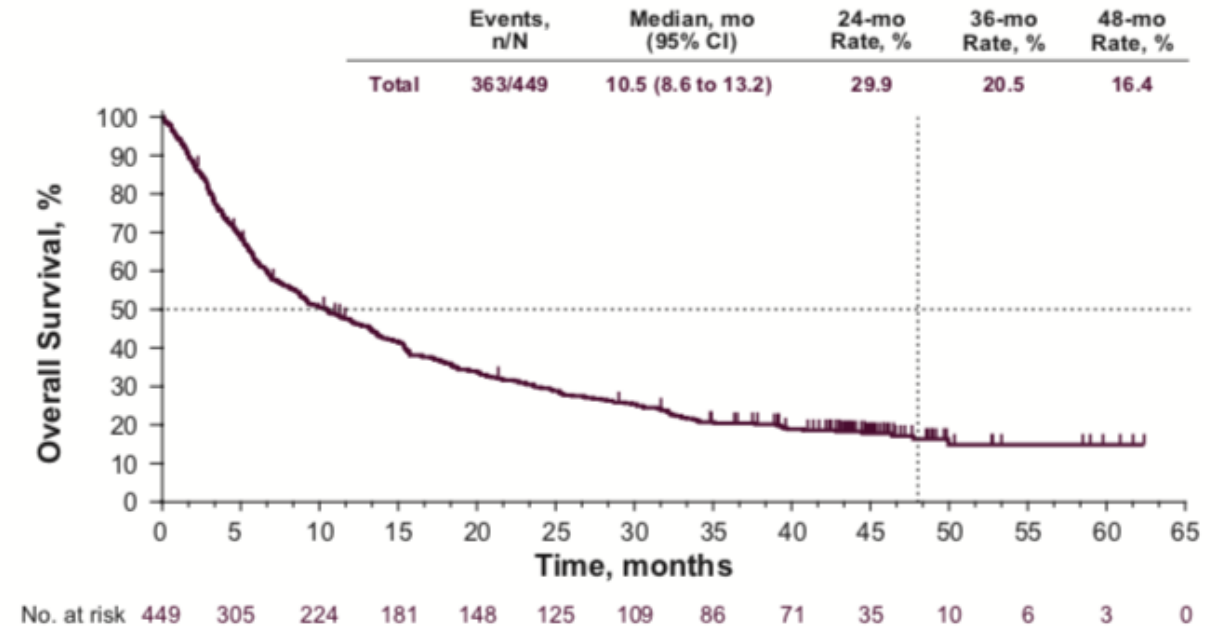


Februar 2019

Langzeitresultate der Zweitlinienbehandlung mit Immune Checkpoint Inhibitoren



Nivolumab: Gettinger JCO 2018

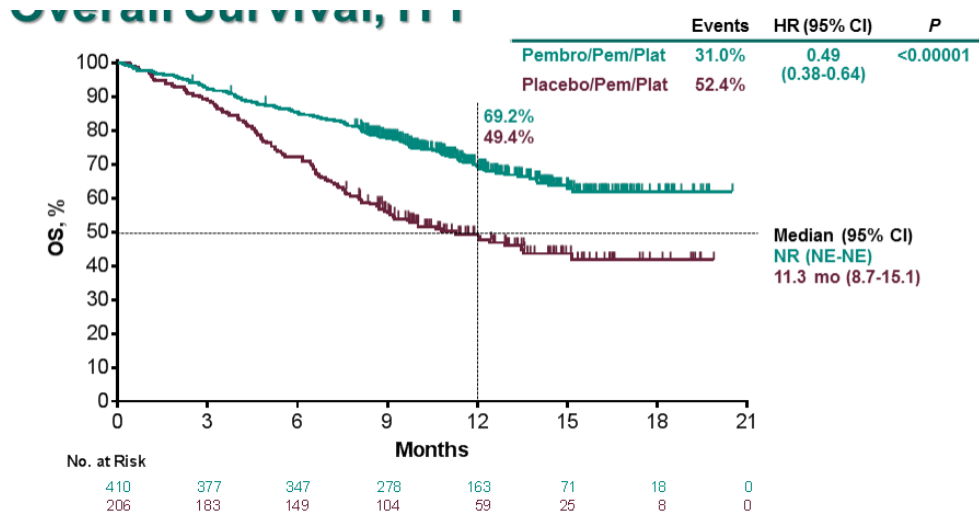


Pembrolizumab: Garon JCO 2019

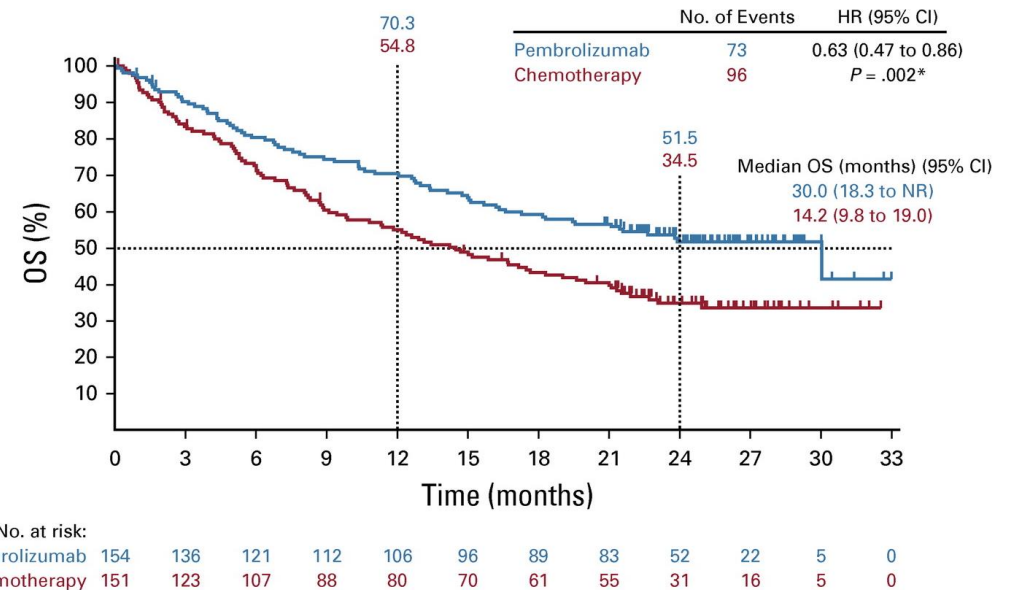
Therapieoptionen für Patientin 2 heute

PDL-1 Expression tief:
Kombinierte Chemo-Immuntherapie

PD-L1 Expression hoch:
Alleinige Immuntherapie

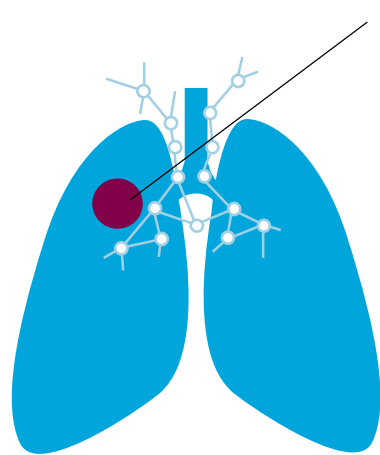


Data cutoff date: Nov 8, 2017.



Entwicklung der Behandlung in früheren Krankheitsstadien

Stadium I



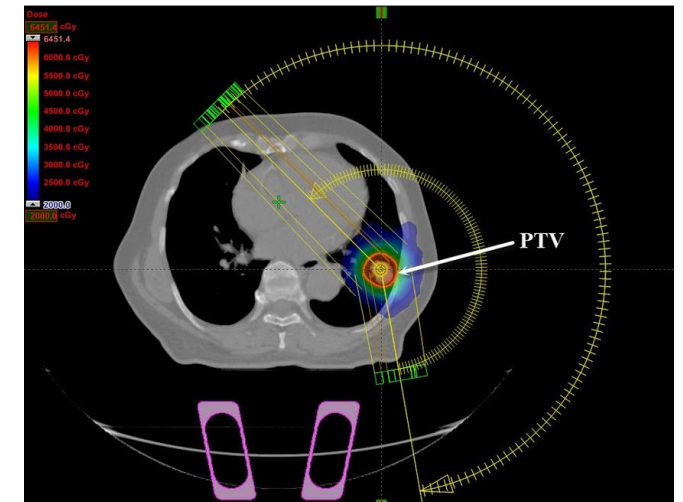
Primärtumor



Offene Chirurgie

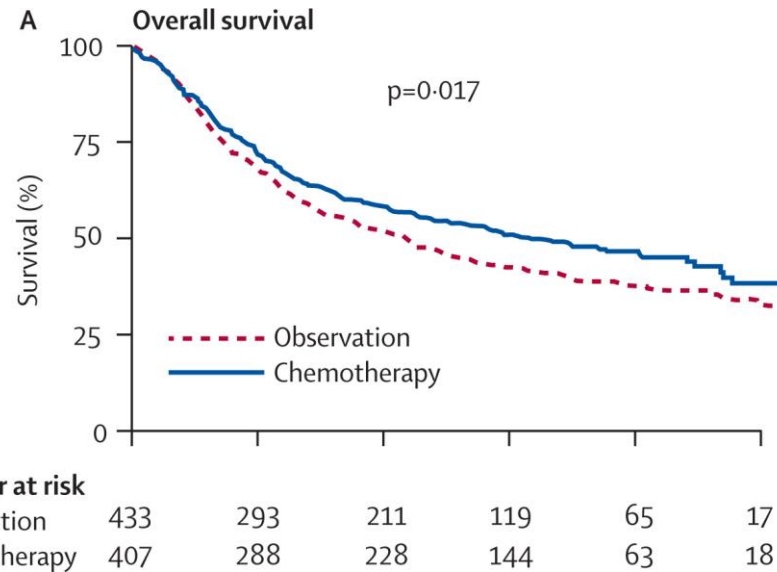
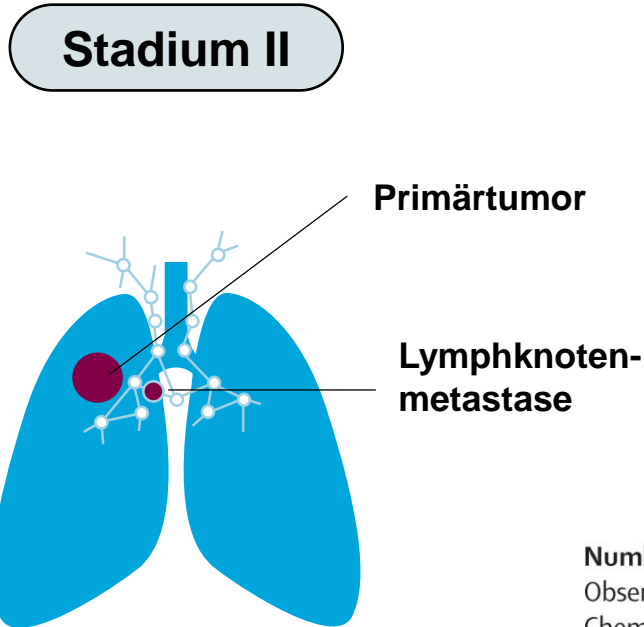


Video-assistierte
Chirurgie

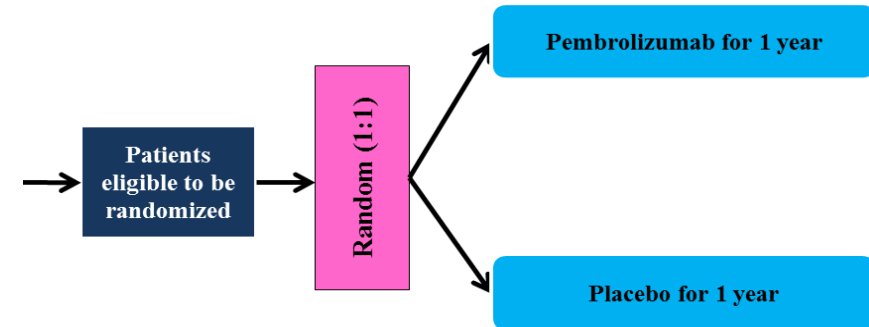


Stereotaktische
Bestrahlung

Entwicklung der Behandlung in früheren Krankheitsstadien

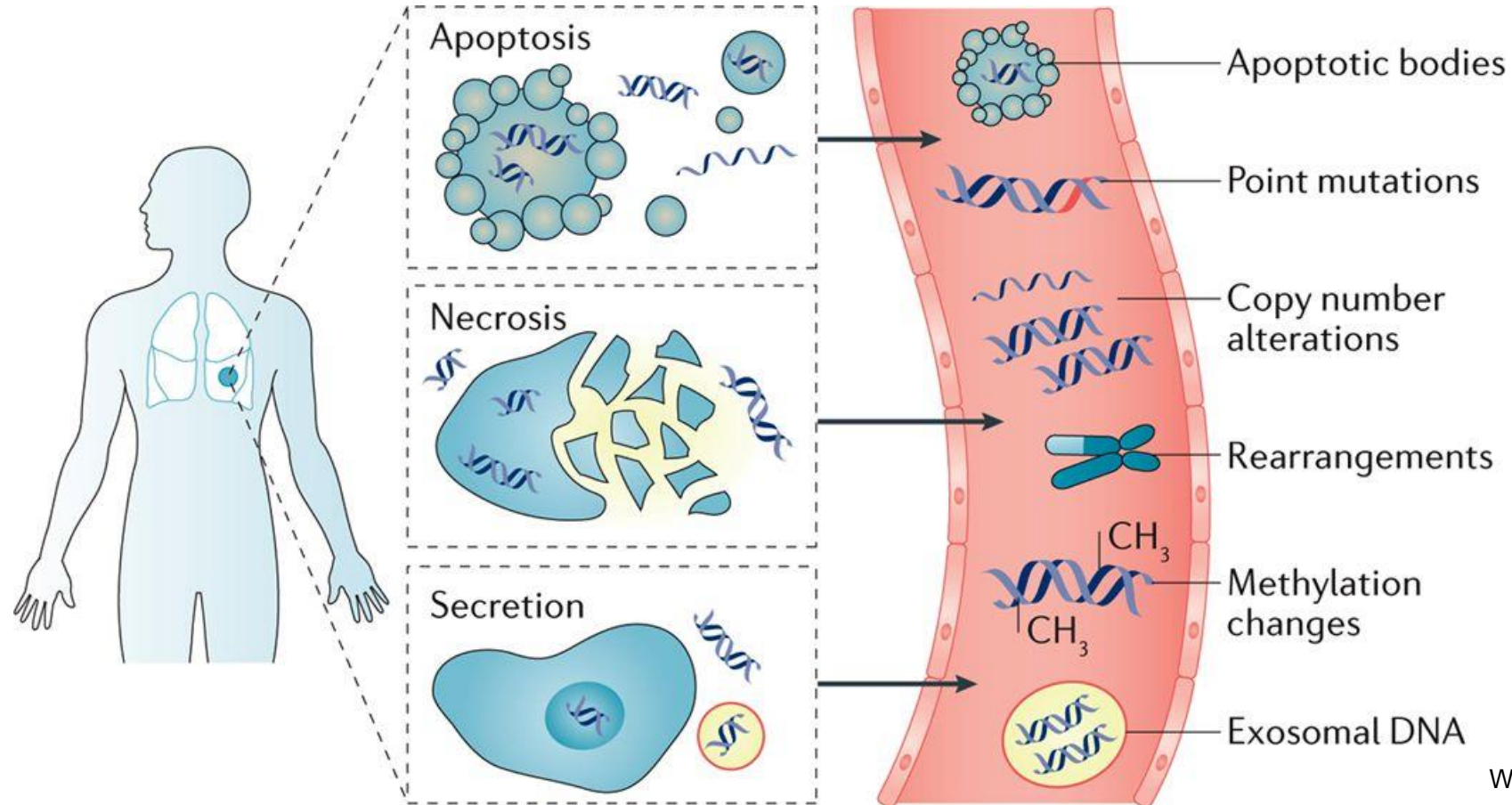


Adjuvante (postoperative)
Chemotherapie
Douillard, Lancet Oncology 2006



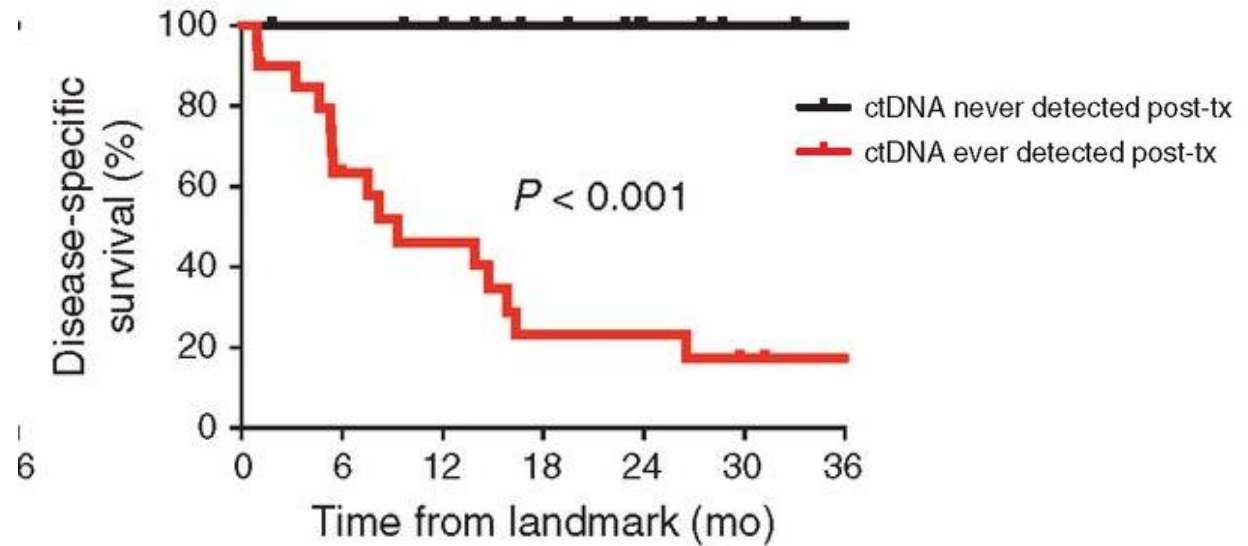
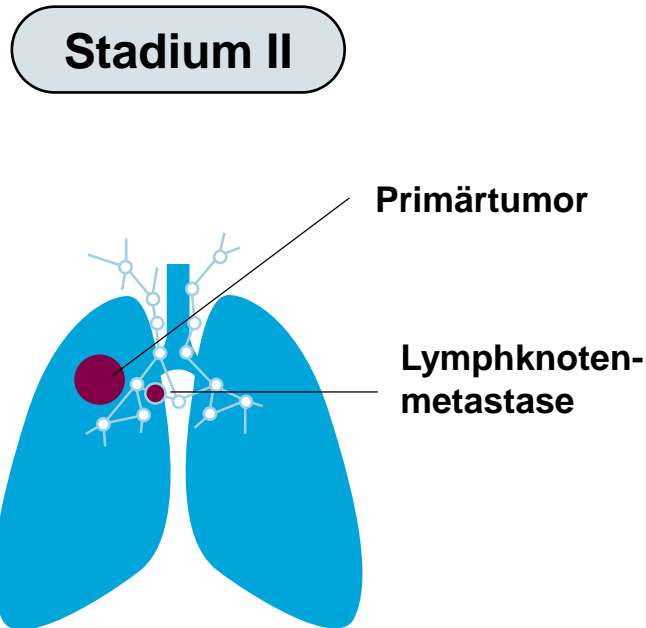
Adjuvante (postoperative)
Immuntherapie?

Tumordiagnostik aus dem Blut: Zirkulierende DNA (liquid biopsy)



Wan, Nat Rev Cancer 2017

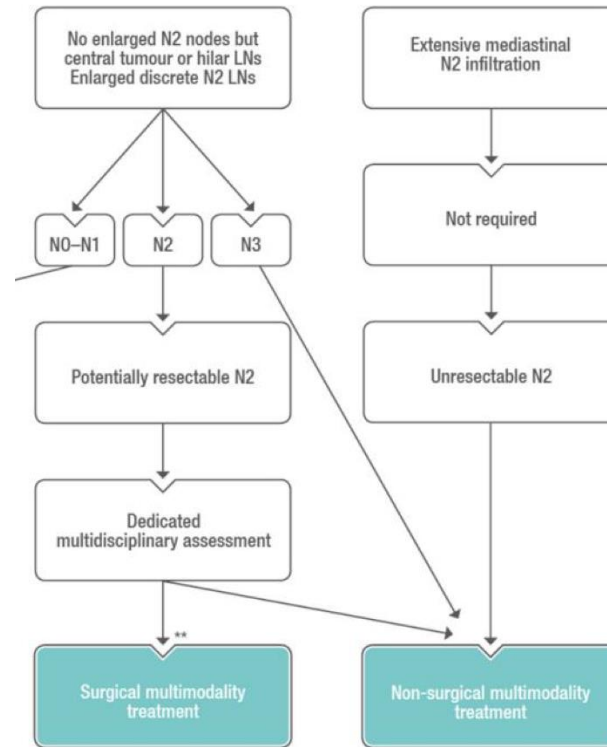
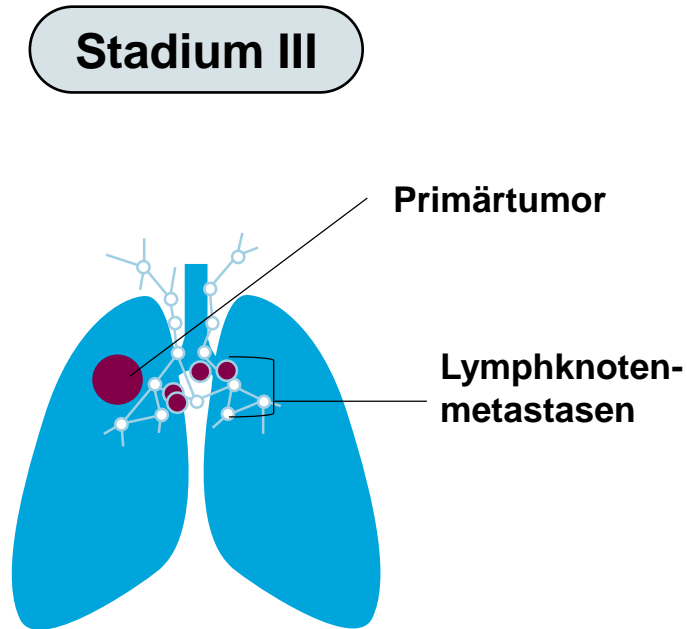
Entwicklung der Behandlung in früheren Krankheitsstadien



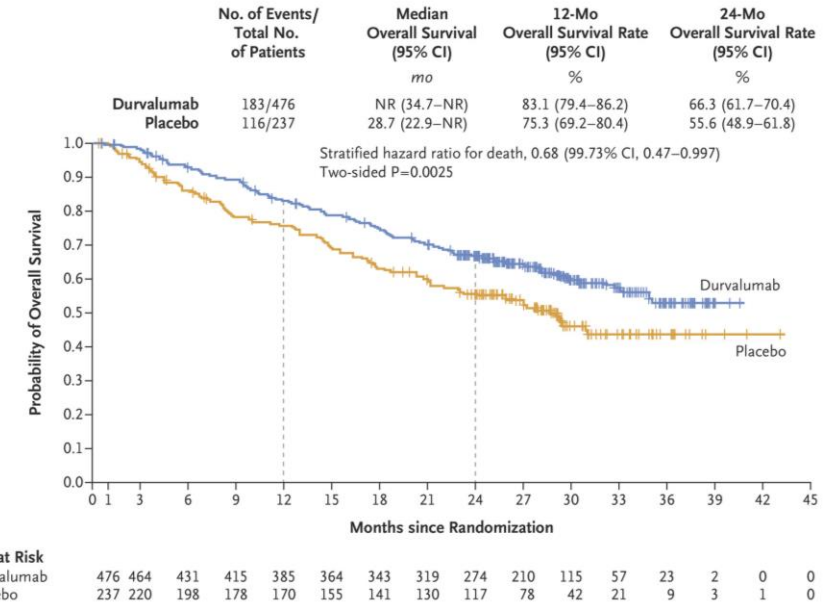
Identifikation von Patienten mit hohem Risiko durch
Genproben aus dem Blut

Chauduri, Cancer Discovery 2017

Entwicklung der Behandlung in früheren Krankheitsstadien

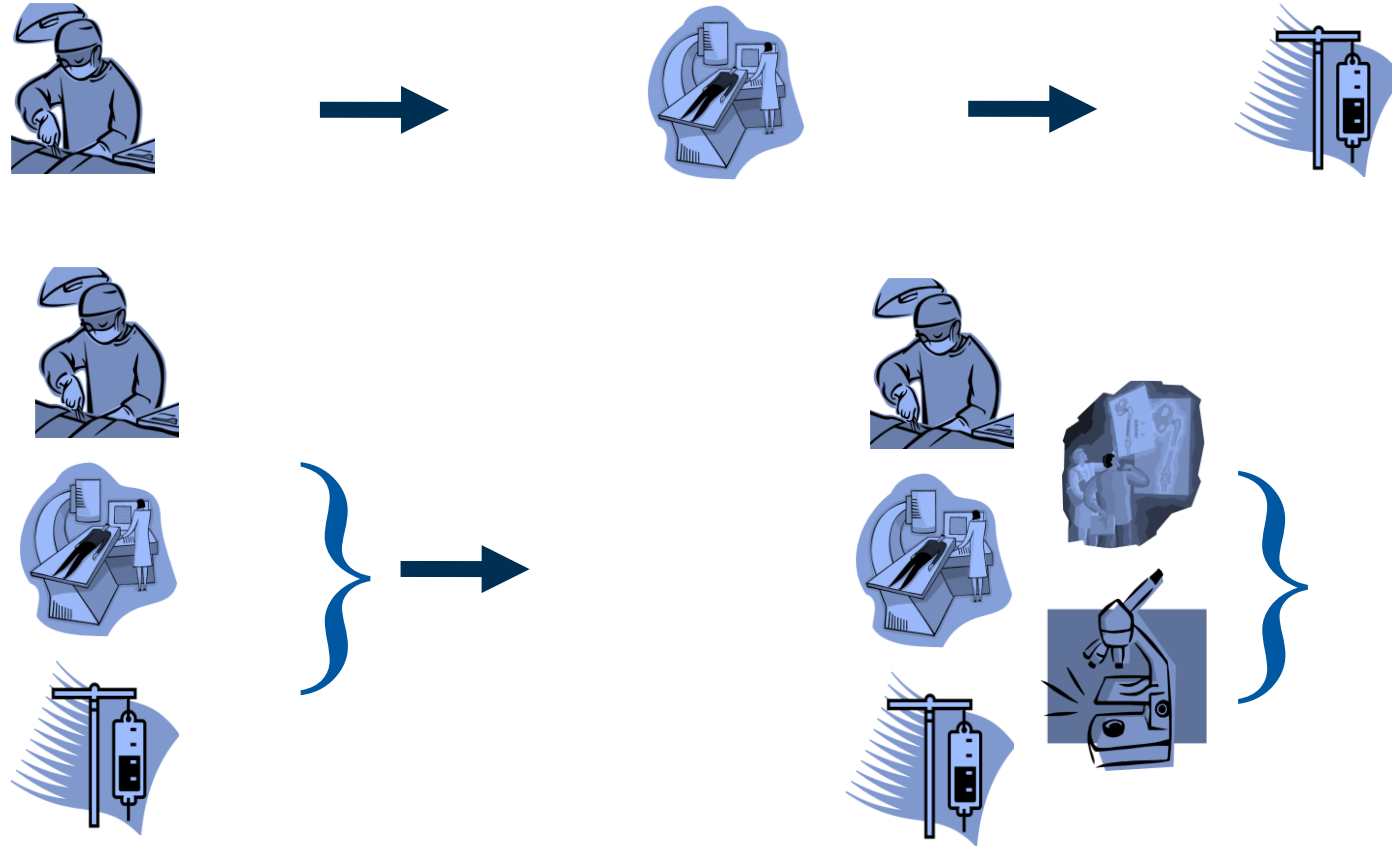


Chemotherapie kombiniert mit Chirurgie
oder Radiotherapie
ESMO Clinical Practice Guidelines 2017



Zusätzliche Immuntherapie nach
Chemotherapie und Radiotherapie
Antonia, New Engl J Medicine 2018

Entscheidungsfindung: Entwicklung zum spezialisierten interdisziplinären Tumorboard



Entscheidung im Konsens, Empfehlung an Patienten durch den zuständigen Arzt und Entscheidung des informierten Patienten



Zuständiger Arzt



Gemeinsame Entscheidung
mit dem Patienten


Comprehensive Cancer Center Zürich

Fakten


- 17 Organ-basierte Kompetenzzentren
- 2 multidisziplinäre Expertengruppen (Präzisionsmedizin, Immuntherapie)
- Über 2000 Primärfälle
- 15 wöchentliche, multidisziplinäre Tumorboards
- 100 offene klinische Studien
- 3 internationale Symposien
- 4 Veranstaltungen der Cancer Academy
- 1 Tag der Offenen Türe

Comprehensive Cancer Center Zürich (CCCZ)
am Universitätsspital Zürich


Blasen- und Nierentumorzentrum
Brustzentrum
Darmtumorzentrum
Endokrines und Neuroendokrines Tumorzentrum
Gynäkologisches Tumorzentrum
Hauttumorzentrum
Hirntumorzentrum
Hoden- und Penistumorzentrum
Kopf-Hals-Tumorzentrum
Leber- und Pankreastumorzentrum
Leukämie-, Lymphom- und Myelomzentrum
Lungen- und Thoraxonkologiezentrum
Magen- und Ösophagustumorzentrum
Prostatakarzinomzentrum
Sarkomzentrum USZ / Balgrist / Universitäts-Kinderspital Zürich
Schilddrüsentumorzentrum
Zentrum für Onkologie, Universitäts-Kinderspital Zürich



ZERTIFIKAT
Die Zertifizierungsstelle der TÜV SÜD Management Service GmbH bescheinigt, dass das Unternehmen **UniversitätsSpital Zürich** für den Geltungsbereich **Cancer Center Zürich (CCZ)**, inkl. Lungen- und Thoraxonkologiezentrum, Hauttumorzentrum, Prostatakarzinomzentrum, Hodentumorzentrum, Brustzentrum, Gynäkologisches Tumorzentrum, Hirntumorzentrum, Darmtumorzentrum, Kopf-Hals-Tumorzentrum, Leukämie-, Lymphom- und Myelom-Zentrum, Neuroendokrines Tumorzentrum sowie **Dermatologische Klinik, Dermatologie, Venerologie und Allergologie**, inkl. Forschung und Lehre, ein Qualitätsmanagementsystem eingeführt hat und anwendet. Durch ein Audit, Bericht-Nr. 707201917, wurde der Nachweis erbracht, dass die Forderungen der **ISO 9001:2015** erfüllt sind. Dieses Zertifikat ist gültig vom 18.09.2017 bis 01.09.2020. Zertifikat-Registrier-Nr.: 12 100 48887 TMS.



Zertifiziertes Onkologisches Zentrum
Die Zertifizierungsstelle der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. OnkoZert bescheinigt hiermit, dass das **Cancer Center UniversitätsSpital Zürich** (UniversitätsSpital Zürich, Kämlistrasse 100, CH-8093 Zürich) vertreten durch **Herrn Prof. Dr. med. Rolf Stahel** die in den durch die Deutsche Krebsgesellschaft festgelegten „Fachlichen Anforderungen an Onkologisches Zentren (FAO)“ definierten Qualitätskriterien erfüllt. Der Geltungsbereich des Onkologischen Zentrums ist in einer Anlage zu diesem Zertifikat beschrieben und unter www.oncosap.de veröffentlicht.
Das Cancer Center UniversitätsSpital Zürich erhält daher die Auszeichnung **Onkologisches Zentrum mit Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.**
Erstzertifizierung: 16.11.2013
Rezertifizierung: 23.08.2016
Gültigkeitsdauer: 29.02.2020
Registrierenummer: FAO-2056



OECI
Organization of European Cancer Institutes / European Economic Interest Grouping
Membership Certificate
Year 2019
This certifies that **Comprehensive Cancer Centre Zürich (CCCZ) Zürich - Switzerland** is a registered Associate Member ID 116A
With the view of developing affordable and realistic solutions to effectively combat cancer and to improve the quality of life for patients, the OECI mission is to bring together EU cancer research and care institutions to create a critical mass of expertise and competence supporting the development of personalized care.

Comprehensive Cancer Center Zürich

Angebote für Patienten

[Alle öffnen](#) | [Alle schliessen](#)

+ Genetische Beratung

+ Komplementärmedizin

+ Palliative Care

+ Pflegesprechstunde

+ Psychoonkologie

+ Raucherberatung

+ Seelsorge

+ Sexualmedizinische Unterstützung begleitend zur Krebsbehandlung

+ Veranstaltungen für Interessierte und Patienten

+ Look Good Feel Better



Für Patientinnen und Patienten mit Tumorerkrankungen

Beratungs- und Behandlungsmöglichkeiten zur Komplementärmedizin

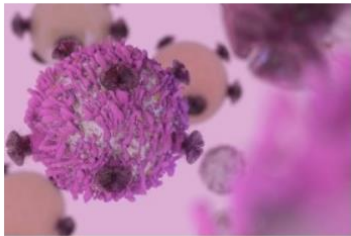
Das Cancer Center Zürich macht seinen Patientinnen und Patienten im Institut für komplementäre und integrative Medizin ein gut abgestimmtes und wissenschaftlich fundiertes Angebot.

 **UniversitätsSpital Zürich**

Wir wissen weiter.



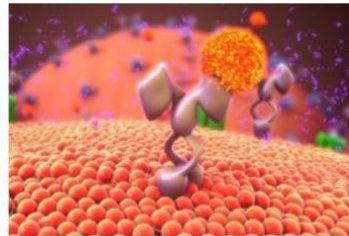
Cancer Research Center



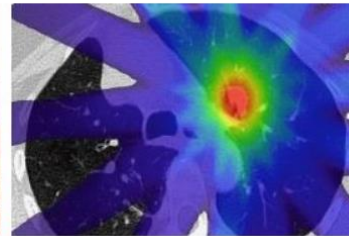
**TUMOR
IMMUNOLOGIE**



**EPIGENETIK
GENETIK
GENOMIK**



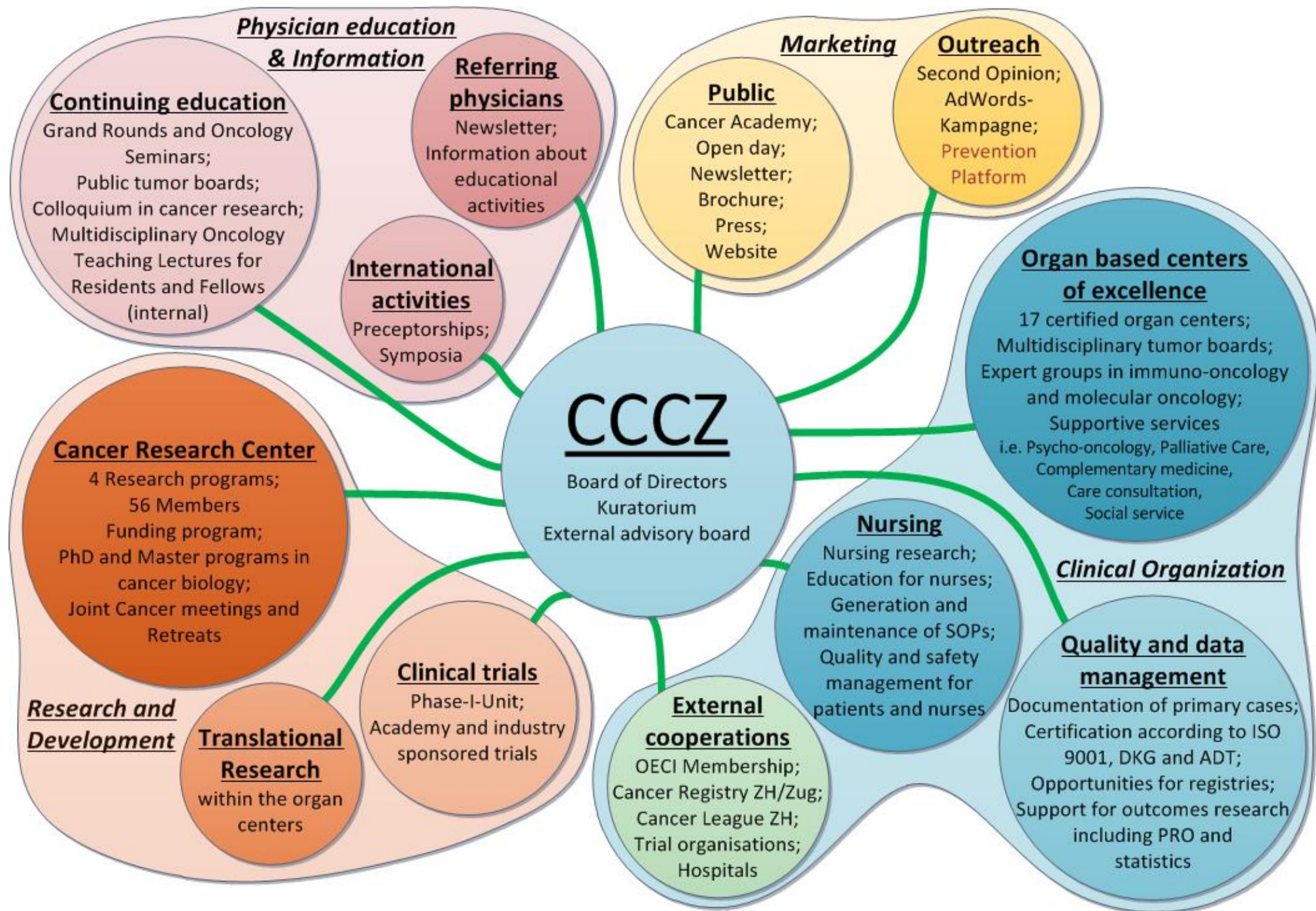
**ONKOGENE
SIGNALWEGE**



**BILDGEBUNG &
TECHNOLOGIE
ENTWICKLUNG**

Fakten

- 56 Forschungsgruppen
- International anerkannte Wissenschaftler und Ärzte
- State-of-the-art Technologie-Plattformen
- Master and PhD program Cancer Biology



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**

Disclosures

Consultant or Advisory Role during the last two years

I have received honoraria as a consultant at advisory boards from Abbvie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Roche Seattle Genetics, and Takeda.

Speaker Honoraria during the last two years

I have received honoraria as a speaker from Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD and Roche.

Data monitoring Committees during the last two years

Roche and Takeda

Financial Support of ETOP trials (president and scientific chair)

AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Genentech, MSD, Roche, and Pfizer.

