

# Krebsforschung für unsere Patienten

Erfolge der Zusammenarbeit von Cancer Center und Forschungsverbänden



*Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz,  
Direktor Charité Comprehensive Cancer Center,  
Berlin*

Das Ziel der derzeitigen Entwicklung der Tumormedizin ist eine immer bessere Passgenauigkeit der Behandlung für jeden einzelnen Patienten. Hierzu müssen alle Faktoren jedes einzelnen Patienten herangezogen werden.

Wichtige allgemeine Faktoren sind in **Tabelle 1** (Seite 5) zusammengestellt. Neben diesen allgemeinen Faktoren ist es von zunehmender Bedeutung, die Biologie der Tumorzellen und Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und normalen Körperzellen des Patienten so genau wie möglich zu kennen. Hieraus leiten sich immer mehr neue gezielte Therapieansätze ab.

**Besonders sind drei Aspekte in den letzten Jahren im Fokus erfolgreicher neuer Therapieansätze: Fehlgeschaltete Signalwege in den Tumorzellen, Ernährung von Tumorgewebe durch Blutgefäße und Wechselspiel zwischen Tumorzellen und Immunsystem.** Auf diese drei Aspekte, die im Zentrum heutiger Krebsforschung stehen, soll im Folgenden näher eingegangen werden.

## **Intrazelluläre Signalwege: Fehlschaltungen und falsche Programme**

Krebs entsteht durch die Veränderung von Genen in der DNA, welche das Zellwachstum kontrollieren und Teil einer komplizierten Signalübertragung sind. In den vergangenen Jahren wurden durch sehr umfangreiche Mutationsanalysen immer mehr fehlgeschaltete Signalwege aufgedeckt, die ursächlich für die Krebsentstehung und das Wachstum sind. Durch einzelne oder durch das Zusammenspiel mehrerer Mutationen gerät die Zellteilung außer Kontrolle und die entarteten Zellen beginnen, ungehindert zu wachsen. Weil das Wachstum und das Überleben bei vielen Tumorzellen von diesen zentralen Mutationen abhängen, kann die zielgerichtete Hemmung der Signalwege therapeutisch genutzt werden.

Mit diesem Hintergrund wurden in den letzten Jahren viele neue gezielte so genannte Signaltransduktions-Inhibitoren entwickelt, die zum Teil eine enorme Wirksamkeit gegen zuvor kaum behandelbare Krebserkrankungen haben – bei recht guter Qualität. Diese neuen zielgerichteten Therapien richten sich direkt gegen die Vorgänge in den Krebszellen, die das Tumorwachstum fördern. Interessant ist, dass es einige Mutationen und fehlgeschaltete Signalwege gibt, die von unterschiedlichen Tumoren gleich genutzt werden, zum Beispiel in einigen Fällen von Darmkrebs, Lungenkrebs oder Hautkrebs. Manchmal sind dann auch die gleichen Medikamente wirksam, aber dies gilt nicht immer. Sehr sorgfältige und umfangreiche klinische Studien sind daher erforderlich, um hier Klarheit zu schaffen.

Ein wichtiger genereller Vorteil dieser gezielten Therapieverfahren ist die Möglichkeit, durch Nachweis von Treibermutationen in Tumorzellen jedes einzelnen Patienten die Wahrscheinlichkeit des Behandlungserfolges recht gut vorherzusagen.

### Versorgung von Tumorgewebe durch Blutgefäße: Angiogenese

Seit mehr als zwei Jahrzehnten wird ein Prinzip entwickelt, das sich nicht gegen die Krebserkrankung selbst richtet, sondern Krebszellen aushungern soll. Jedes Körpergewebe braucht Blutgefäße für die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen.

Wenn dies in gesundem Gewebe nicht gewährleistet ist, entstehen Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall: zu schlecht durchblutetes Gewebe geht zugrunde. **Können wir auch gezielt ‚Metastaseninfarkte‘ entstehen lassen? Die Antwort ist ja.** Tumorgewebe ist nicht so regelhaft aufgebaut wie gesundes Gewebe, sondern in der Architektur schlecht organisiert und braucht recht viel Durchblutung. Oft gehen in Metastasen zentrale Anteile schon von selbst zugrunde, das Randgewebe wächst aber weiter.

**Tabelle 1:** Wichtige allgemeine Faktoren für die Entwicklung maßgeschneiderter Behandlungspläne

#### Patient

- Alter und Geschlecht
- Begleiterkrankungen
- Körperliche Fitness
- Therapiewunsch und Behandlungsziel
- Bereitschaft, mögliche Nebenwirkungen zu ertragen
- Interesse an experimentellen Behandlungsformen

#### Tumorerkrankung

- Primärtumor oder metastasiert
- Ersterkrankung oder Rezidiv
- Spontane Tumorerkrankung oder familiäre Krebsbelastung?
- Operabel oder nicht?
- Prinzipiell heilbar oder nicht?
- Gute Standardtherapie verfügbar oder nicht?

#### Umfeld

- Unterstützung durch Lebenspartner vorhanden?
- Weiteres familiäres Umfeld hilfreich?
- Soziales Netzwerk vorhanden?
- Besteht Berufstätigkeit? Weiterhin gewünscht?

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Medikamenten entwickelt, die den Nachschub neuer Blutgefäße stoppen und dadurch entweder alleine oder zusammen mit Chemotherapie sehr effektiv das Wachstum fortgeschrittener Krebserkrankungen verhindern oder auch zurückdrängen können. Diese Behandlungen sind bei den meisten Patienten mit nur geringen Nebenwirkungen behaftet. Allerdings kommt es dazu, dass kleine Verletzungen oder Wunden schlecht zuheilen, und ganz selten auch zu schweren inneren Blutungen. Ein Problem ist, dass trotz intensiver Suche bis heute kein so genannter Biomarker für diese antiangiogenetische Therapie entwickelt wurde, so dass es schwer ist, die Wirksamkeit dieser Behandlungsform für den einzelnen Patienten vorherzusagen.

### **Immunität gegen Tumorzellen – ein Durchbruch der Krebsforschung**

Seit vielen Jahrzehnten wird vermutet, dass das menschliche Immunsystem Tumorzellen erkennen und zerstören kann. Daher wurden vielfältige Wege entwickelt, das Immunsystem zu stimulieren, um Tumoren zur Rückbildung zu bringen. Die Wirksamkeit dieser Ansätze war aber immer sehr begrenzt. Auch so genannte Tumorimpfstoffe waren in klinischen Studien kaum erfolgreich, im Gegensatz zu Impfstoffen zur Prophylaxe von Infektionen. **Der Durchbruch der Immuntherapie kam in den letzten Jahren durch die Erkenntnis, dass das Immunsystem bei Tumorkranken durch so genannte Immuncheckpoints blockiert ist.** Diese Checkpoints spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Immunsystems. Sie verhindern, dass Immunität gegen Krankheitserreger „wild“ wird und sich gegen körpereigene Zellen richtet. Jedoch ist es vor einigen Jahren gelungen, die ersten Antikörper gegen Checkpoint-Moleküle herzustellen und damit das Immunsystem zum Teil zu entfesseln. Und die Wirkung ist enorm.

Die ersten Versuche wurden mit Antikörpern gegen die Moleküle CTLA4 und PD1 bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom durchgeführt. Bei Behandlung mit Chemotherapie überleben nach 2 Jahren weniger als 20% der Patienten mit metastasiertem Melanom, durch Kombinationsbehandlung mit Checkpoint-Inhibitoren erreichen wir jetzt 80%. Dieser Weg wird inzwischen bei vielen Tumoren beschritten, und bei vielen Tumorarten sind Erfolge bei 20% bis 60% der Patienten zu beobachten. Das Besondere: wenn ein Ansprechen der Erkrankung zu beobachten ist, dann ist dies in der Regel sehr lange anhaltend. Wir sind hier auf dem Weg, Biomarker zu definieren, die helfen, die Erfolgswahrscheinlichkeit für jeden Patienten vorherzusagen, aber es sind erst die ersten Schritte gemacht worden, hier ist noch viel weitere Forschung nötig.

## Die wichtige Rolle von Forschungsnetzwerken

Es gab in den letzten zehn Jahren auf dem Gebiet der Tumorforschung einige Durchbrüche. Diese sind das Ergebnis einer engen Kooperation von großen Forschungsverbänden und Cancer Center. **Das Wissen um die Tumorbiologie und die genetischen Hintergründe von Tumorerkrankungen steigt sehr schnell an, insbesondere werden immer mehr Faktoren aufgedeckt, die für das Wachstum von Tumoren und die Metastasierung entscheidend sind.**

Im vergangenen Jahrzehnt waren dies vor allem Erfolge der Gentechnologie, durch die das Mutationsspektrum in Tumoren aufgeschlüsselt wurde. Neue Ansätze helfen derzeit, sehr schnell das Zusammenspiel unterschiedlicher Proteine und des Stoffwechsels von Tumorzellen zu charakterisieren und geben Hoffnung für weitere Durchbrüche in der Tumorthherapie. Gerade auch bei der Diagnostik dürfen große Fortschritte erwartet werden. Forschung und Anwendung gehen heute Hand in Hand; deshalb werden diese Therapien in direkter Zusammenarbeit zwischen Forschungsnetzwerken und den in der Tumorforschung führenden Universitätskliniken durchgeführt.

In Deutschland wird diese Verbundforschung in Universitätskliniken seit Jahrzehnten durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Deutsche Krebshilfe und andere Stiftungen unterstützt. In jüngster Zeit hat die Bundesregierung zusätzliche Programme aufgelegt, einerseits im Rahmen des Programmes zur Förderung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (für den Krebsbereich das Deutsche Konsortium zur Translationalen Krebsforschung – ein Verbund der acht führenden Universitätskliniken und des Deutschen Krebsforschungszentrums) und in Berlin das Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIG), ein gemeinsames Forschungszentrum der Charité und dem Max Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin.

Diese Forschungsverbände sind wichtig und effizient, um neue Impulse für die Krebsforschung zu geben und in die klinische Medizin umzusetzen – damit wir unsere Krebspatienten in Zukunft immer besser maßgeschneidert und effektiv behandeln können. ■

**Weitere Informationen:** Charité Comprehensive Cancer Center

Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel.: 030-450 564 222

E-Mail: [cccc@charite.de](mailto:cccc@charite.de); Internet: <http://cccc.charite.de>