

Personalisierte Hoffnung

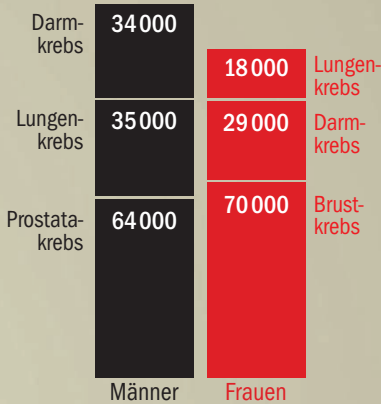
Maßgeschneiderte Therapien steigern die Überlebenschancen bei Krebs – und können laut Experten künftig der **Schlüssel zur Heilung** sein

Der Weg zur Genesung war für Malaika Friedmann kein leichter. Die junge Frau aus Freiburg musste viele Therapien über sich ergehen lassen, um am Leben zu bleiben. Vor fünf Jahren erhielt sie die Diagnose Lungenkrebs. Da war sie gerade 32 Jahre alt. „Als mir meine Ärztin den Befund mitteilte, konnte ich es nicht fassen – zumal ich noch nie in meinem Leben geraucht habe“, erzählt sie rückblickend mit ruhiger Stimme.

Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts lebten 2016 in Deutschland rund 35 000 Männer und 20 000 Frauen mit Lungenkrebs. In mehr als 80 Prozent aller Fälle handelt es sich um nicht kleinzellige Lungentumoren, die weniger schnell und aggressiv wachsen. So auch bei Malaika Friedmann. Sie begann direkt nach der Diagnose im Herbst 2012 mit einer Chemotherapie. Der Tumor begann zu schrumpfen. Malaika Friedmann atmete auf, hoffte, der ►

Krebsarten

Die häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland im Jahr 2012



Quelle: Robert Koch-Institut, 2015

Angriff auf den Körper

Bei Krebs entwickelt sich eine einzelne Zelle durch mehrere Mutationsschritte zur Tumorzelle – hier in 1750-facher Vergrößerung

Foto: Martin Oeggerli/Micronaut, mit freundlicher Unterstützung der Schule für Life Sciences, FHNW



Kampfgeist durch Yoga

Malaika Friedmann, 37

Ein Jahr nach der Diagnose Lungenkrebs begann Malaika Friedmann mit Yoga. „Als temperamentvolle Person hätte ich nie gedacht, dass das etwas für mich ist. Doch nach jeder Stunde merke ich, wie gut es mir tut und wie sehr ich die Ruhe als Ausgleich brauche.“ Die Lieblingsposition der 37-Jährigen ist der „Krieger 2“. „Die Stellung weckt jedes Mal aufs Neue meinen Kampfgeist gegen den Tumor.“

Albtraum würde vorbei sein. Sie wollte so schnell wie möglich zurückkehren in die Normalität, nahm ihren Job als Grafikdesignerin in Vollzeit wieder auf. Dann, nach sechs Monaten, die erschütternde Nachricht: Der Tumor war gewachsen. Malaika Friedmann blieb zuversichtlich und entschied sich für eine zweite Chemotherapie. Wieder fielen die Haare aus, wieder war ihr übel – und wieder zeigte die Chemotherapie keine langfristige Wirkung. „Der Tumor wurde anfangs kleiner, nur um sich dann wieder auszubreiten. Als mir meine Ärztin das nach nur wenigen Monaten mitteilte, wusste ich erst einmal nicht weiter“, erzählt Malaika Friedmann rückblickend. Doch ihre Zuversicht blieb. Die junge Frau entdeckte Yoga für sich, achtete mehr auf ihre Ernährung – und auf sich selbst. Ihre Ärztin machte ihr Mut und riet Malaika Friedmann zur Einnahme eines Medikaments namens Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib. Es ist oft wirksam bei Lungenkrebs von Nichtrauchern, sofern die Krebszellen den sogenannten „epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor“ EGFR (engl. Epidermal Growth Factor Receptor) besitzen. Die Nebenwirkungen waren im Gegensatz zur Chemotherapie kaum spür- beziehungsweise sichtbar, doch auch diese Therapie zeigte auf lange Sicht keinen Erfolg. Der Tumor blieb.

Dem Paradigmenwechsel in der Krebsforschung verdankt Malaika Friedmann ihr Leben. Denn zusätzlich zu den drei Standardwerkzeugen in der Krebstherapie – Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie – nutzen Mediziner seit Kurzem erfolgreich weitere Methoden: die Analyse des menschlichen Erbguts (Genom), personalisierte Therapien und moderne, zielgerichtete Arzneimittel. Die neuen Medikamente greifen im Gegensatz zu einer Chemotherapie den Tumor viel präziser an. Das gesunde Gewebe wird weit weniger beeinträchtigt, sodass meist nur geringe Nebenwirkungen entstehen.

Die junge Frau bestand auf einer Zweitmeinung, wechselte den Arzt und ließ eine Gewebeprobe ihres Tumors erneut untersuchen. Dabei wurde eine seltene Genmutation namens ROS1 entdeckt. Schätzungen zufolge gibt es in Deutschland nur etwa 600 Betroffene. Das im Tumorgewebe enthaltene Enzym namens

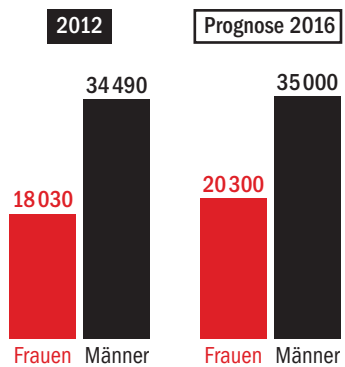
»Die Herausforderung ist, personalisierte Strategien gegen jeden Krebs zu entwickeln«



Michael Baumann, 54,
Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg (DKFZ)

Lungenkrebs

Übersicht über Neuerkrankungen in Deutschland



Quelle: Bericht des RKI und GEKID „Krebs in Deutschland“, 2015

Protoonkogen-Tyrosinproteinkinase mutiert und führt zu einem unkontrollierten Wachstum des Tumors – der Grund, warum die vorangegangenen Chemotherapien nicht angeschlagen hatten.

Mit der neuen Erkenntnis meldete sich Malaika Friedmann im August 2014 für die Medikamenten-Studie „EUCROSS“ des Netzwerks Genetische Medizin der Lungenkrebs-Gruppe Köln an. Für die Studie behandelten Ärzte Lungenkrebspatienten im Universitätsklinikum Frankfurt in der Klinik für Hämatologie und medizinische Onkologie mit dem Medikament Crizotinib. Das Präparat soll die im Tumorgewebe veränderten Enzyme und so auch das weitere Tumorstadium hemmen. Bei Malaika Friedmann zeigte es Wirkung: Ihr Tumor schrumpfte auf die Hälfte seiner Ausgangsgröße. „Zwar ist der Tumor noch immer da, aber dass ich fünf Jahre nach der Diagnose überhaupt noch lebe, hätte ich nie gedacht“, so die 37-Jährige. Heute vergisst Malaika Friedmann sogar oft, dass sie überhaupt Krebs hat, so gut verträgt sie das Medikament Crizotinib, dem der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen des Arzneimittelneuerordnungsgesetzes vor Kurzem jedoch keinen Zusatznutzen attestierte gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Noch immer nimmt Krebs häufig einen tödlichen Verlauf. Jedes Jahr erkrankten knapp eine halbe Million Bundesbürger neu, und etwa 220.000 Deutsche sterben daran. Krebs entsteht meist, wenn in den Erbanlagen Schäden entstehen, die nicht mehr repariert werden können. „Werden Zellen mit diesen Veränderungen, sogenannten Mutationen, vom Immunsystem nicht erkannt und nicht eliminiert, kann ein Tumor entstehen, sich ausbreiten und Metastasen bilden“, erklärt Michael Baumann, Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg (DKFZ).

Auch wenn die Krankheit immer denselben Namen trägt, so ist doch jeder Tumor unterschiedlich. Nisar Malek ist Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen und Sprecher des Zentrums für Personalisierte Medizin (ZPM). Er setzt sich dafür ein, bösartige Tumoren nicht wie bisher nach dem Organ oder dem Zelltyp, von dem sie ausgehen, einzuteilen, sondern nach ihren



Rat der Experten

Nisar Malek (r.) diskutiert mit Kollegen in Tübingen die Tomografie-Bilder aus dem Brustbereich eines Patienten

Sequenzierung rund zwei Terabyte an Informationen an. Genug, um den 128-Gigabyte-Speicher von fast 16 iPhone-Modellen zu füllen. Um diese Datenberge zu bewältigen, hat das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg ein Datenverarbeitungszentrum mit zehn Petabyte Speicherkapazität aufgebaut. Das ist eine Zahl mit 16 Nullen oder das Äquivalent von 80 000 128-GB-iPhones.

„Die große Herausforderung besteht darin, aus der Masse der gewonnenen Daten die relevanten Informationen herauszupicken und für die Mutationen, die bei einem individuellen Patienten die Krebsentstehung fördern, eine personalisierte Ge-

genstrategie auszutüfteln“, sagt Krebspezialist Michael Baumann. Wenn Wissenschaftler und spezialisierte Ärzte etwa eine bestimmte Mutation im Erbgut der Krebszelle feststellen, kann dies ausschlaggebend für die Wahl der Therapie sein – so wie im Fall von Malaika Friedmann.

Dabei ist es gut möglich, dass eine bestimmte genetische Veränderung bei beispielsweise einem Darmkrebspatienten anderswo auf der Welt bereits für Brustkrebspatienten bekannt ist und in einer Studie die Brustkrebskranken mit dieser Mutation bereits experimentell behandelt werden. Dies kann in großen Datenbanken ermittelt werden, sodass Patienten gegebenenfalls eine Therapie angeboten werden kann, wenn herkömmliche Behandlungen nicht weiterführen.

So haben etwa 50 Prozent der Patienten mit schwarzem Hautkrebs die identische Mutation in einem Gen mit dem Namen BRAF. Diese Veränderung im Erbgut aktiviert fälschlicherweise das BRAF-Protein dauerhaft, was dazu führt, dass die Zelle sich unkontrolliert teilt. Als BRAF-Hemmer bezeichnete Medikamente unterbrechen diesen Prozess und unterbinden damit das Wachstum des Tumors. Für betroffene Patienten

ist eine zielgerichtete Medikamententherapie ein Segen. Noch vor Kurzem galt fortgeschrittener schwarzer Hautkrebs, der bereits an anderen Stellen im Körper Tochtergeschwülste gebildet hatte, als kaum noch therapierbar. Patienten starben meist binnen weniger Monate. „Durch eine moderne Medikamententherapie haben sich ihre Überlebenschancen enorm verbessert“, sagt Nisar Malek vom Zentrum für Personalisierte Medizin in Tübingen. Vor 1980 starben über zwei Drittel aller Krebspatienten an ihrer Erkrankung. Heute können mehr als die Hälfte auf dauerhafte Heilung hoffen.

Laut aktuellem Stand gibt es mindestens 200 verschiedene Krebsarten und viele Tausende immer neue und überraschende Mutationen. Von den rund 150 bekannten genetischen Veränderungen, die Krebs hervorrufen, sind aktuell im-

69%
der Deutschen
haben in Sachen
Krankheiten am
meisten Angst
vor Krebs

Quelle: DAK-Umfrage, 2016

merhin 70 mit zielgerichteter Medikamententherapie behandelbar. Die Wirkung ist oft schon nach wenigen Wochen spürbar. „Bei der Chemo- und Immuntherapie dauert es oft mehrere Monate, bis klar ist, ob ein entsprechendes Präparat anschlägt“, erklärt Bernhard Wörmann, Medizinischer Leiter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Aber auch bei den neuen Medikamenten ist Aufmerksamkeit geboten. „Jede Behandlung zwingt den Krebs irgendwann dazu, sich weiterzuentwickeln, um zu überleben. Daher muss eine Therapie, die gut anschlägt, regelmäßig überprüft und gegebenenfalls angepasst werden“, erklärt Onkologe Bernhard Wörmann.

Welche Form der Therapie für einen Patienten letztlich die richtige ist, hängt nicht nur von Genmutationen im Tumorgewebe ab, sondern auch von der ►

molekularbiologischen Eigenschaften. Denn ständig entdecken Forscher neue Auffälligkeiten im Erbgut von Tumoren und damit potenzielle Angriffspunkte für eine personalisierte Therapie.

„Ob die personalisierte Therapie in Form einer zielgerichteten Medikamententherapie erfolgt oder in Form einer Strahlentherapie oder gar in einer Kombination von beiden, hängt immer vom Patienten und dessen Tumor ab“, erklärt Mediziner Malek. Das Problem dabei ist: Viele Tumoren weisen nicht nur eine einzige genetische Abweichung in ihrem Erbgut auf, sondern eine Vielzahl. Die Mutationen variieren von Patient zu Patient und sogar im Verlauf der Erkrankung. Jeder wachsende Tumor trägt also ein individuelles Muster, das erst eine Genomanalyse zutage fördert.

Das menschliche Erbgut besteht aus rund drei Milliarden aneinandergereihten Buchstaben und benötigt einen Speicher von drei Gigabyte. Die Menge hätte auf einem Memorystick Platz. Um den genetischen Fingerabdruck eines Tumors zu erstellen, muss das Erbgut der Krebszellen mit dem gesunden Zellen verglichen werden – und das 30- bis 100-mal. Nur so lassen sich Analysefehler weitgehend ausschließen. Pro Krebspatient fallen bei einer solchen

So entsteht Krebs

Werden Stammzellen von Mutationen getroffen, bilden sie als Krebsstammzellen Millionen todbringender Zellen

Krebs entsteht, wenn Zellen sich der Kontrolle des Körpers entziehen, vom Immunsystem nicht erkannt werden und sich ungehemmt zu teilen beginnen. Im Lauf eines längeren Zeitraums sammelt sich so eine Reihe von genetischen Veränderungen an.

Krebszellen sind potenziell unsterblich. Sie regen aktiv die Bildung neuer Blutgefäße an, um ausreichend mit Sauerstoff versorgt zu werden. Und sie verlassen ihr Ursprungsgewebe, um in andere Gewebe einzudringen oder sich im Körper fortzubewegen und an anderen Stellen (Metastasen) wieder anzuwachsen.

Foto: Deniz Saylan für FOCUS-Gesundheit

Mit der Kraft der Natur gegen Magen- und Darm-Beschwerden.

Die Kombination aus 9 Heilpflanzen wirkt schnell & effektiv.



- Schmerzlindernd
- Krampflösend
- Entzündungshemmend
- Säurehemmend

Iberogast®. Zur Behandlung von funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom sowie zur unterstützenden Behandlung der Beschwerden bei Magenschleimhautentzündung (Gastritis). Diese Erkrankungen äußern sich vorwiegend in Beschwerden wie Magenschmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Magen-Darm-Krämpfen, Übelkeit und Sodbrennen. Das Arzneimittel enthält 31,0 Vol.-% Alkoholl. Stand: 01/2016. Bayer Vital GmbH, Kaiser-Wilhelm-Allee 70, 51373 Leverkusen, Deutschland. Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.



Krebsart und dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Neben dem Alter und dem allgemeinen Gesundheitszustand müssen auch Vorerkrankungen berücksichtigt werden. Herz- und Lungenfunktionsprüfungen geben zum Beispiel Auskunft darüber, ob bestimmte Behandlungsmethoden aus gesundheitlichen Gründen nicht eingesetzt werden können. All diese Faktoren werden in größeren deutschen Kliniken und zunehmend auch in kooperierenden Praxen regelmäßig bei sogenannten Tumorboards diskutiert – auch sie stehen für ein neues, am Individuum ausgerichtetes Therapieverständnis. Onkologe Bernhard Wörmann von der Charité in Berlin: „In diesen Konferenzen besprechen Fachärzte den Gesundheitszustand und die Therapiemöglichkeiten jedes Krebspatienten und erstellen danach gemeinsam einen personalisierten Behandlungsplan.“ Üblicherweise vertreten sind bei einem Tumorboard Fachärzte der jeweiligen medizinischen Richtung (etwa Gynäkologen bei Brustkrebs, Urologen bei Prostatakrebs), Medizinische Onkologen (Fachärzte für Innere Medizin mit Spezialisierung auf Krebserkrankungen), Radio-Onkologen (Fachärzte für Strahlentherapie) und Chirurgen.

Auch die aktuell sehr vielversprechende Immuntherapie ist individuell auf den Patienten, dessen medizinische Vorgeschichte und seinen Tumor abgestimmt. Ziel ist es, das eigene Immunsystem so aufzurüsten, dass es den Tumor selbst vernichtet. Rund um die Uhr patrouillieren Milliarden Abwehrzellen durch Blutbahn, Lymphe und Gewebe und suchen nach Erregern, Fremdkörpern oder körpereigenen Zellen, die sich eigenwillig gebärden. Entdecken Abwehrzellen ein verdächtiges Molekül, nehmen sie Bestandteile davon auf und demonstrieren diese den T-Killerzellen, den Scharfschützen des Immunsystems. Diese greifen daraufhin die suspekte Zelle an und zerstören sie.

„Jeden Tag entstehen in unserem Körper Krebszellen. Wenn das Immunsystem sie im Anfangsstadium erkennt, gelingt es fast immer, diese zu beseitigen“, erklärt Onkologe Bernhard Wörmann. Doch nicht immer ist das Immunsystem bei seiner Aufräumarbeit erfolgreich. Denn Krebszellen können sich gut verste-

cken. Einige besitzen auf ihrer Oberfläche dieselben Proteine wie gesunde Zellen. Andere Krebszellen wiederum manipulieren das Immunsystem so, dass es ihnen nichts mehr anhaben kann. Die Angriffspunkte der zielgerichteten Medikamente sind die Schaltstellen des Immunsystems, sogenannte Checkpoints. Hier wird entschieden, ob eine Krebszelle angegriffen wird oder nicht. Ein Checkpoint ist beispielsweise das Proteinmolekül PD-1, das andockenden T-Killerzellen den Befehl zum Selbstmord erteilt und die Tumorzellen so schützt.

Leider zeigt die Immuntherapie bei einigen Patienten keine Wirkung. Die Gründe dafür sind für die Forscher nur teilweise klar. Daneben dauert es manchmal Monate, bis die Immunbehandlung anschlägt. Und sie weist teils erhebliche Nebenwirkungen auf: Wenn T-Killerzellen unkontrolliert durch den Körper schwirren, attackieren sie auch gesunde Zellen. Die Folge sind Darmentzündungen, manchmal verbunden mit heftigem Durchfall. Daneben können sich die Leberwerte ändern und Nieren- oder Schilddrüsenstörungen auftreten.

Krebs bricht auch deswegen aus, weil das Immunsystem bei jedem Menschen unterschiedlich stark ist. Manche besitzen Scharfschützen, die mit ihren feinen Rezeptoren entartete Zellen gut erkennen, andere nicht. An dieser Schwachstelle setzt eine weitere Methode an: die zelluläre Immuntherapie. Bei diesem Verfahren entnehmen Ärzte leukämiekranken Patienten bei einer Blutprobe T-Zellen. Anschließend verändern sie diese im Labor auf gentechnische Weise. Die optimierten T-Zellen machen dann Jagd auf die Tumorzellen und zerstören diese im Körper.

In Deutschland sind momentan an mehreren Kliniken Studien zur zellulären Immuntherapie in Vorbereitung. Die weltweit ersten Ergebnisse fielen bereits sehr positiv aus. So erreichten Ärzte bei einigen Leukämieformen mit der zellulären Immuntherapie eine Erfolgsquote von bis 80 Prozent. Eine Entwicklung, die deutlich macht: Krebs wird dank neuer, personalisierter Therapieformen beherrschbarer, weniger grausam und seltener tödlich. ■

ULRICH KRAFT /
YVONNE KÜSTER / NINA ZELLER

Infografik: Daniela Kölbl für FOCUS-Gesundheit



IMMUNONKOLOGIE VON
BRISTOL-MYERS SQUIBB

Mehr Informationen auf:
www.krebs.de

Die Entwicklung von immunonkologischen Therapien kann eine neue Perspektive für das Leben ermöglichen.

Die Behandlung von Krebs ist eine Herausforderung, der sich Bristol-Myers Squibb seit über 50 Jahren stellt. Dabei stehen intelligente Lösungen im Mittelpunkt unserer Forschung, um Krebs einen Schritt voraus zu sein.

Wir konzentrieren uns vor allem auf die **Immunonkologie**, die auf die Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems setzt, Krebszellen zu bekämpfen.

Unser Ziel ist es, eines Tages möglichst viele Krebsarten mit diesem Therapieprinzip erfolgreich behandeln zu können.

Mehr Informationen zur Immunonkologie auf **www.krebs.de**

