

Weiß man genug über das biologische Netzwerk, kann man Medikamente entwickeln, die ihm auch die neuen Auswege kappen, meint Thurner.

Außerdem heißt es nicht, dass man Medikamente komplett vergessen kann, wenn der Krebs nicht mehr darauf anspricht. „Bei Lungenkrebs hat man gesehen, dass Patienten nach einiger Zeit auf eine sogenannte Anti-EGFR-Therapie nicht mehr ansprechen. Daraufhin hat man sie für mehrere Monate anders behandelt“, sagt Sibilja. Anschließend funktionierte die Anti-EGFR-Therapie plötzlich wieder. Man habe daraus gelernt, dass der Tumor aus unterschiedlichen Zellen besteht, die anders auf Therapien reagieren. Entsprechend dem eingesetzten Medikament habe mal diese und mal jene Zellpopulation einen Wachstumsvorteil.

Vor allem bei Tumorarten, die chirurgisch schlecht entfernbare sind, wäre es „ein großer Erfolg“, wenn man Krebs chronifizieren kann, so Sibilja. „Wenn jemand zuckerkrank ist oder einen Herzinfarkt hatte,

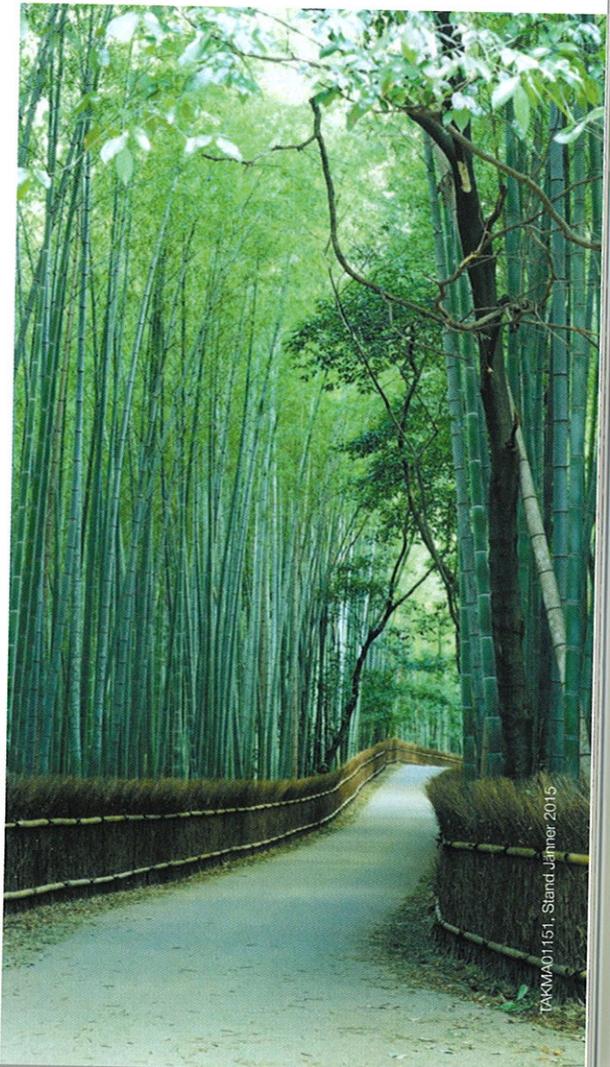
**BIOMARKER** sind Eigenschaften, die Tumoren von gesundem Gewebe unterscheidbar machen. Sie können ein Angriffsziel für Therapien sein, Zeichen für die Gefährlichkeit des Tumors oder Hinweise, ob bestimmte Therapien Erfolg versprechen. Bei Brustkrebs kennt man seit Jahrzehnten den Östrogenrezeptor als Biomarker, erklärt Martin Filipits vom Institut für Krebsforschung in Wien. Tragen ihn die Tumorzellen an der Oberfläche, kann die Patientin mit einer Hormontherapie behandelt werden. Man kann Biomarker verwenden, um den Tumor zu bekämpfen. Man wusste zum Beispiel zunächst, dass eine vermehrte Abspaltung oder Vervielfältigung des HER2-Gens die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs verschlechtert. „Man hat gezielt Medikamente entwickelt, um diesen Faktor auszuschalten“, sagt Filipits. Mit Antikörpern gegen HER2 und Hemmstoffen des HER2-Signalwegs sei dies gelungen. „Wenn man so einen Schlüsselmarker findet, kann man die Achillesferse des Tumors angreifen und damit große Erfolge erzielen.“ Oft gebe es aber so viele Veränderungen, dass man nicht wisse, welche Krebs auslösen und welche nur dessen Folge sind.

muss er auch sein Leben lang Insulin oder Betablocker nehmen.“

Die Forscherin fand vor Kurzem mit Kollegen heraus, dass nicht nur die Eigenschaften des Tumors selbst, sondern auch jene des umliegenden Gewebes über einen Therapieerfolg entscheiden. Der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ist ein wichtiger **BIOMARKER** für zielgerichtete Therapien. Es gibt Wirkstoffe und Antikörper, die an diese Andockstelle für Wachstumssignale anbinden und sie für Krebszellen unbrauchbar machen. Während dies bei gewissen Arten von Lungenkrebs gut funktioniert, seien Leberkrebstherapien, die gegen EGFR gerichtet sind, bislang gescheitert. Sibilja entdeckte, dass nicht der EGFR-Status des Tumors, sondern jener der Zellen, die ihn umgeben, maßgeblich für den Therapieerfolg sind.

„Der Tumor ist sehr clever und schickt Botenstoffe aus, die Nachbarzellen dazu bringen, zum Wohle des Tumors zu arbeiten“, erklärt sie. Solche Botenstoffe würden etwa benachbarte Immunzellen (Ma- ▶

# GEMEINSAMER FORTSCHRITT IN DER ONKOLOGIE



TAKUMA01151, Stand Jänner 2015

## Schadensbericht

Der Lebensstil ist zwar, wie man heute weiß, nur bedingt ursächlich für die Entstehung von Krebs. Und dennoch: Das Risiko lässt sich dadurch bis zu einem gewissen Grad beeinflussen. Die folgenden Faktoren ...

### ... ERHÖHEN DAS KREBSRISIKO

Rauchen, Alkoholkonsum

Verzehr von rotem Fleisch;  
Genuss von verarbeiteten Fleischprodukten

Hoher Salzkonsum

Übergewicht

UV-Licht (exzessives Sonnenbaden, häufiger Aufenthalt in den Bergen, wie dies Bergführer tun)

Alter

Infektion mit Viren wie Humanen Papillomaviren (HPV) und Hepatitis B sowie C oder Bakterien wie *Helicobacter pylori*

Luftverschmutzung

Radioaktive und Röntgen-Strahlung

### ... VERMINDERN DAS KREBSRISIKO

Bewegung

Tägliche sportliche Aktivität

Ausgewogene, gesunde Ernährung  
(Obst-, Gemüse-, Ballaststoff-reiche Kost)

Normalgewicht

Kaffeegenuss

Hoher Konsum von Sojaprodukten

Vorsorgeuntersuchungen  
und frühzeitige Diagnosen

krophagen) dazu bringen, EGFR zu bilden, woraufhin diese tumorfördernde Stoffe ausscheiden. „Das initiiert also einen Teufelskreis“, sagt Sibilla. Bei Patienten mit Leberkrebs habe sie herausgefunden, dass jene geringere Überlebenschancen hatten, deren Makrophagen EGFR bilden, als jene, wo dies in der Tumorzelle geschah. Bis jetzt habe man allerdings die Therapie gegen EGFR ausschließlich anhand seiner Anwesenheit in Tumorzellen entschieden. Sibilla: „In Zukunft müsste man nicht nur die Expression von EGFR in der Tumorzelle, sondern auch in der Nachbarzelle betrachten, um zu entscheiden, welche Therapie die Patienten bekommen.“

„Die Therapien, die wir jetzt schon haben, sind möglicherweise viel wirksamer, als wir bisher angenommen haben“, glaubt Daniela Kandioler von der Universitätsklinik für Chirurgie am AKH. Man müsse nur im Vorhinein wissen, bei welchen Patienten sie wirksam sein können und bei welchen nicht. Sie fand heraus, dass bei Speiseröhren- und Dickdarmkrebs sowie Lebermetastasen ein Großteil der Patienten keine Besserung durch eine Chemotherapie hatte. Dafür sei ein Gen namens p53 verantwortlich, das in vielen Tumoren verändert ist. Es wird oft als „Wächter des Genoms“ bezeichnet, weil es nach DNA-Schädigungen dafür sorgt, dass die Defekte repariert werden, sich beschädigte Zellen nicht weiter teilen und vermehren oder Zellen mit zu vielen Schäden Selbstmord (Apoptose) begehen. „Man hat bis vor Kurzem angenommen, dass es ein prognostischer Marker ist, der ein Zeichen für die Aggressivität des Tumors ist“, erklärt sie. Doch mit einem eigens entwickelten Test für p53-Mutationen konnte sie zeigen, dass der p53-Status der Patienten mit der Wirksamkeit einer Chemotherapie korreliert.

Bei Patienten mit intaktem p53-Gen sei bei Speiseröhrenkrebs eine Standard-Chemotherapie vor der Operation „überraschend wirksam“, so Kandioler. Solche Patienten überleben im Schnitt um drei Jahre länger als solche mit mutiertem p53. „Bei Patienten mit defektem p53 ist die Chemotherapie eindeutig kontraproduktiv“, berichtet sie. Diese würden ohne Chemotherapie vor der chirurgischen Entfernung des Tumors deutlich länger leben.

„Den p53-Status vorab zu checken, würde den Patienten die Strapazen und Risiken einer für sie unnötigen und vielleicht sogar schädlichen Chemotherapie ersparen, und ein anderer, passender Wirkstoff könnte angewendet werden“, sagt Kandioler.

Ein weiterer, derzeit heiß debattierter Ansatz ist eine Impfung mit Krebsstoffen (Antigenen), die vom Immunsystem erkannt und bekämpft werden. Hier gibt es beim Menschen noch keine Erfolgsmeldungen, doch beim Hund ein zugelassenes Mittel, sagt Erika Jensen-Jarolim, Leiterin der Abteilung für Komparative Medizin am interuniversitären Messerli Forschungsinstitut in Wien. Dabei wird DNA gegen ein Melanom-Antigen des Hundes geimpft, woraufhin das Immunsystem den Tumor angreift. „Damit gibt es sehr gute Ergebnisse“, berichtet sie.



„Wir sind bei fortgeschrittenen Stadien nicht so weit, dass wir die Patienten heilen, aber wir verzögern die Situation. So wird Krebs zu einer chronischen Krankheit, mit der man einige Zeit gut leben kann.“ Christoph Zielinski, Onkologe

„Man hat in der Krebsimmuntherapie zwei Probleme, die man überbrücken muss“, so Jensen-Jarolim. Einerseits muss man die Immunantwort anregen, die oft vom Tumor durch Botenstoffe unterdrückt wird, damit er unbehelligt bleibt. Andererseits müssen die Angriffspunkte extrem tumorspezifisch sein, um normale Körperzellen zu verschonen.

Ihr Team habe solch spezifische Krebs-Antikörper für Hunde entwickelt und mit radioaktivem Yttrium markiert. Einerseits würden die Antikörper das strahlende Element zum Tumor führen, wo es die Krebszellen tötet. Andererseits kann man damit METASTASEN sichtbar machen und anschließend präzise bestrahlen. Damit könne man nun über 1000 Hunde diagnostizieren oder behandeln. „Wir wollen die vergleichende Forschung mit Tierpatienten forcieren“, so Jensen-Jarolim. Einerseits könne man damit die Krebsmedizin weiterbringen, andererseits krebserkrankten Tieren helfen. Allerdings hapere es derzeit etwas an der Akzeptanz der Hundebesitzer. „Wir müssen das Vorurteil ausräumen, dass es sich dabei um Tierversuche handelt. Hier werden klinische Versuche ähnlich wie in der Humanmedizin gemacht, von denen der Patient profitieren soll, ob nun Mensch oder Tier.“

„Die Immuntherapie gegen Krebs ist groß im Kom-

men“, meint der österreichische Biologe und Mathematiker Martin Nowak von der Harvard Universität (siehe auch Interview ab Seite 44). Eine typische Krebszelle habe im Schnitt zehn Mutationen, die vom Immunsystem erkannt werden könnten. Damit Körperzellen nicht vom eigenen Immunsystem angegriffen werden, strecken sie eine Art

„weiße Fahne“ hoch, wenn sie merken, dass viele Immunzellen in der Gegend sind. „Sie sagen damit: Tötet mich nicht, ich bin ein Freund“, erklärt er.

Diesen Mechanismus nützen Krebszellen aus – sie stecken sich auch solch eine weiße Fahne an die Außenseite und werden dann vom Immunsystem in Ruhe gelassen. Nun gebe es aber ein Medikament, das diese weiße Fahne gewissermaßen abdeckt. Das Immunsystem tötet dann die entarteten Zellen. „Damit hat man bei Melanomen ganz unglaubliche Erfolge. Man versucht nun zu verstehen, ob dies auch bei gewissen Lungen- und Darmkrebsarten funktioniert“, sagt Nowak. Denkbar sei auch, die Immuntherapie mit den zielgerichteten Therapien zu verbinden: „Ich kann mir gut vorstellen, dass man durch Kombinationstherapien in einigen Jahrzehnten viele Krebsarten heilen können.“

**METASTASE** Vom ursprünglichen Tumor getrenntes Tochtergeschwulst, das entsteht, wenn Krebszellen durch Lymph- und Blutstrom im Körper verschleppt werden und sich in anderen Organen ansiedeln.