

# Krebswende

Bösartige Tumore der Haut waren noch vor wenigen Jahren ein beinahe sicheres Todesurteil. Doch inzwischen helfen neue Wirkstoffe – und die Möglichkeit, das körpereigene Immunsystem auf die entarteten Zellen zu hetzen

VON ASTRID VICIANO

**F**rüher blieben Claus Garbe oft nur noch Worte, um seine Patienten zu trösten. Wenn er schwarzen Hautkrebs diagnostiziert und der Krebs bereits gestreut hatte, hielt der Arzt vor zehn Jahren nichts in der Hand, um das Leben der Erkrankten zu verlängern. Sieben bis neun Monate später starb ein Großteil von ihnen; hatte der Mediziner Metastasen im Gehirn entdeckt, ging es schon nach etwa 16 Wochen zu Ende. „Nie hätte ich gedacht, dass sich das Blatt für die Patienten so schnell wenden würde“, sagt Garbe heute, der die Dermatologische Onkologie der Universitätsklinik Tübingen leitet.

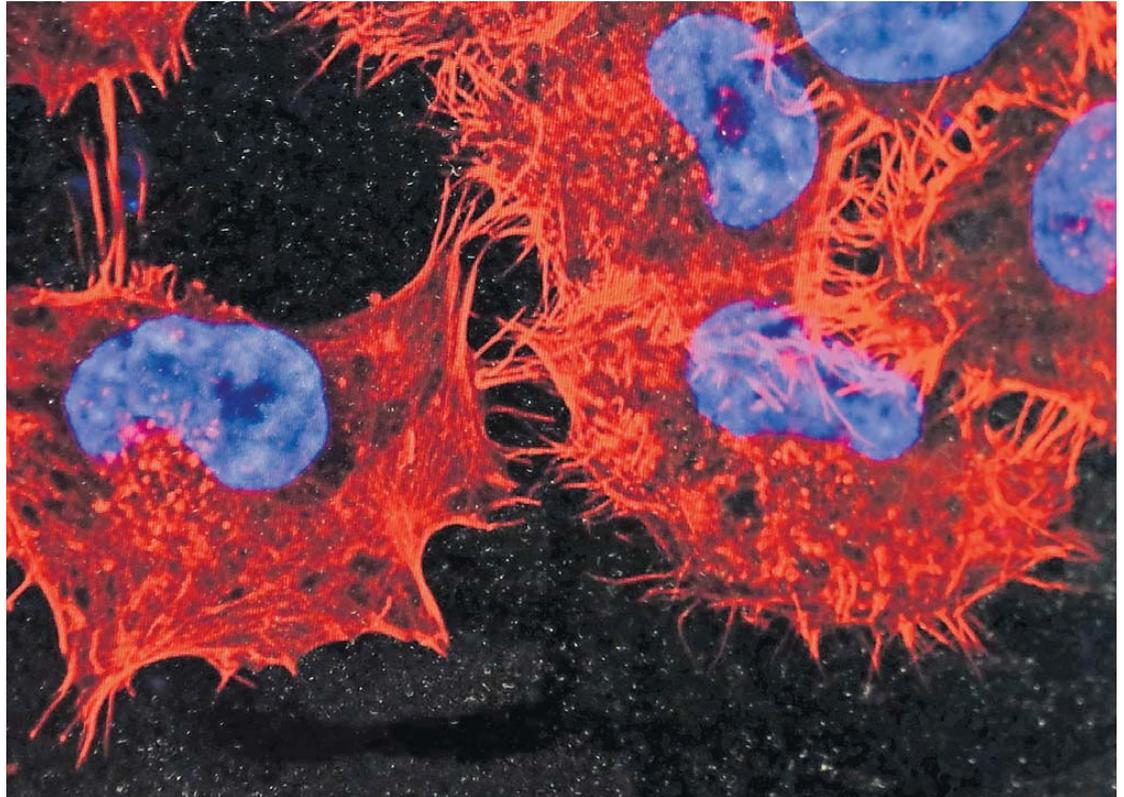
In den vergangenen zehn Jahren hat sich in der Therapie des schwarzen Hautkrebses, des Melanoms, eine Revolution vollzogen. „Die Euphorie unter den Kollegen ist groß“, sagt Dirk Schadendorf, Leiter der Klinik für Dermatologie und des Westdeutschen Tumorzentrums am Universitätsklinikum Essen, der wie Claus Garbe am Melanom forscht. Fast fortlaufend berichten Studien über Therapieerfolge.

**Das Tumorgewebe schmilzt dahin – allerdings kehrt es in den meisten Fällen wieder zurück**

So erschienen im *New England Journal of Medicine* jüngst zwei Arbeiten zum Langzeitüberleben im Spätstadium der Krankheit: Mit einer Kombination von zwei Medikamenten überlebten 34 Prozent der Patienten die ersten fünf Jahre nach der Behandlung, mit einer anderen Kombination von Wirkstoffen waren es sogar 52 Prozent. Vor zehn Jahren schafften das nur fünf bis acht Prozent der Erkrankten.

„Heute können wir den Patienten viel mehr als nur Worte bieten“, sagt Garbe. Anfang nächsten Jahres will er mit Schadendorf und anderen Kollegen neue Leitlinien zur Melanom-Therapie veröffentlichen, mit der die Fortschritte der vergangenen Jahre zur Standardtherapie werden. Dies erscheint dringlich, denn immer mehr Menschen erkranken an schwarzem Hautkrebs. In den Jahren 2009 bis 2015 wuchs die Zahl der Patienten sogar um 32 Prozent, berichteten die Techniker Krankenkasse und das Uniklinikum Hamburg-Eppendorf im jüngsten Hautkrebsreport. Zwischen 2015 und 2017 nahm die Anzahl der Tumorkranken erneut um 3,3 Prozent zu, auf 355 Patienten je 100 000 Einwohner.

Obwohl eine aktuelle Studie in *JAMA* für die Vereinigten Staaten nahelegt, dass Information über UV-Strahlung und Sonnenschutz in der jüngeren Bevölkerung zu einem leichten Rückgang der Zahlen führen, trifft die Diagnose oft Menschen, die mitten im Leben stehen. „Wir haben manchmal sogar Patienten, die erst ihr Studium beendet haben oder Frauen, die noch kleine Kinder haben“, sagt Schadendorf. Sonnenbrände, vor allem in der Kindheit, gelten als eine Ursache der Erkrankung, ebenso sind Pigmentflecken ein Risikofaktor. Gab es bereits Melanom-Fälle in der Familie, ist das Risiko zusätzlich erhöht. Entscheidend bleibt in jedem Fall der Zeitpunkt der Diagnose. Wächst das Melanom nur in der Haut, lässt es sich im Rahmen einer Operation entfernen. Haben die Tumorzellen bereits in Lymphknoten oder andere Organe gestreut, genügt ein solcher



Zellen des schwarzen Hautkrebses täuschen die Immunabwehr des Körpers mit einem Trick, den Mediziner nun blockieren können.

FOTO: DPA

Eingriff nicht mehr. Hier können die neu entwickelten Medikamente helfen.

Einen ersten Angriffspunkt des Melanoms entdeckten britische Forscher vor 17 Jahren. Damals berichteten sie in *Nature* von einem Gen, das für ein Eiweiß namens BRAF kodiert. Es kommt in allen Körperzellen vor und regt als Teil einer Signalkette gesunde Zellen kontrolliert zur Teilung an. Bei etwa der Hälfte aller Melanom-Patienten ist das BRAF-Gen im Tumor mutiert. Das veränderte Protein feuert die Krebszellen pausenlos an, sich zu teilen.

Forscher entwickelten ein Medikament, das dieses Dauerfeuer unterdrückt und 2011 zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen wurde. Bald fand man ein zweites verändertes Eiweiß der gleichen Signalkette in Melanomzellen, ein weiterer Wirkstoff wurde gefunden. „Die Wirkung dieser zielgerichteten Therapie ist bei manchen Patienten ganz erstaunlich. Das Tumorgewebe schmilzt innerhalb von Wochen dahin“, berichtet Christian Posch, Leiter der Dermato-Onkologie an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in München. Die Nebenwirkungen sind dabei erträglich, so litten die Patienten an einer

erhöhten Lichtempfindlichkeit und Fieberschüben, an leichten Schmerzen in Muskeln und Gelenken.

Allerdings zeigte sich, dass die Wirkung der neuen Medikamente endlich ist. Nach 12 bis 14 Monaten Kombi-Therapie finden die Krebszellen einen Weg, den Angriffen auszuweichen – und sich wieder zu teilen. Dennoch lebt mindestens ein Drittel der Krebspatienten dank der neuen Wirkstoffe noch fünf Jahre nach der Diagnose. In einer Studie war bei 109 von 563 Patienten nach der Behandlung sogar kein Tumorgewebe mehr nachzuweisen. Und inzwischen können Krebsmediziner mit drei verschiedenen Kombi-Therapien behandeln.

Der zweite Umbruch kam jedoch erst im Jahr 2010. Damals berichteten Forscher, dass sie erstmals erfolgreich das körpereigene Immunsystem gegen das Melanom gerichtet hatten. Tatsächlich kann das menschliche Abwehrsystem unkontrolliert wachsende Zellen im Körper aufspüren und gezielt vernichten. „Manchmal jedoch gelingt es dem entarteten Gewebe, der sonst so wachsamem Körperabwehr zu entgehen“, sagt Posch. Ob das Immunsystem normale von Krebszellen unterscheidet, liegt an den sogenannten Checkpoints

an der Oberfläche der Immunzellen, die eine Attacke auf gesundes Gewebe stoppen. Krebszellen manipulieren einige dieser Checkpoints so, dass sie auch den Angriff gegen neues Tumorgewebe ausbremsen.

Hier setzt heute die Immuntherapie an: Antikörper blockieren die falschen Bremssignale der Krebszellen. Die entfesselte Immunabwehr kann über die Tumorzellen herfallen. Die erste Immuntherapie wurde

**Derzeit werden mindestens 20 neue Wirkstoffe als potenzielle Therapien getestet**

im Jahr 2011 für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms in der EU zugelassen, die zweite im Jahr 2015. Und für die Entdeckung des Prinzips erhielten ein US-Amerikaner und ein Japaner im vergangenen Jahr den Medizin-Nobelpreis.

Doch es gibt noch Hürden. „Da wir die Kräfte des Immunsystems freisetzen, kämpfen wir mit ganz neuen Nebenwirkungen“, sagt Schadendorf. Entzündungen in Darm, Schilddrüse, Leber, im ganzen Körper können die Folge sein, viele Patienten brechen die Therapie ab. Zudem ist

die Immuntherapie teuer, sie kostet zwischen 77 000 und 140 000 Euro pro Jahr. „Immerhin kann ein Teil der Patienten dann wieder in die Arbeitswelt zurückkehren“, sagt Schadendorf.

Zumal weitere Therapiemöglichkeiten entstehen. Seit 2018 können die neuen Wirkstoffe eingesetzt werden, um einem Rückfall vorzubeugen. Bei Patienten, denen der Tumor und mit Krebszellen befallene Lymphknoten entfernt worden sind, sinkt das Risiko für eine Rückkehr des Tumors durch die Therapie deutlich, je nach Medikament um etwa 15 bis 20 Prozent. Erste Studien deuten zudem darauf hin, dass sich eine Behandlung schon lohnt, bevor ein Tumor operativ entfernt wird. Und schließlich können Ärzte die Wirkstoffkombinationen inzwischen besser auf die Patienten abstimmen. Noch profitiert aber nur ein Teil der Melanom-Patienten von den neuen Therapien. Daher suchen Forscher nach weiteren Ansatzpunkten im Immunsystem und Tumor. Derzeit werden mindestens 20 neue Wirkstoffe als neue Therapien getestet. Eine Dynamik, die vor zehn Jahren noch unvorstellbar war, sagt Schadendorf: „Für uns Ärzte ist das fast wie ein Wunder.“