Spektrum
DER WISSENSCHAFT

KOMPAKT

BRUSTKREBS

Moderne **Diagnostik** und **Therapie**

Wissen und Fakten
Was Sie über Brustkrebs wissen sollten

Bildgebende Verfahren
Dem Tumor auf der Spur

Familiärer Brustkrebs
Das relative Risiko

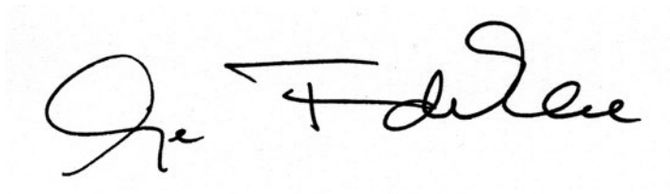
FOTOLIA / PSDESIGN1

Antje Findeklee
E-Mail: findeklee@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,

über 70 000 Frauen erkranken jährlich an Brustkrebs, das Krankheitsrisiko steigt ab dem 50. Lebensjahr deutlich an. Und die Diagnose ist ein Schock. Doch die Methoden für eine frühzeitige Erkennung haben sich verbessert, und dank neuer Therapien können Ärzte die betroffenen Frauen heute sehr gezielt und erfolgreich behandeln. Wir möchten Ihnen einen Einblick in die Fortschritte der letzten Jahre geben und einige noch junge, zum Teil noch experimentelle Verfahren vorstellen.

Eine informative Lektüre wünscht Ihnen



Folgen Sie uns:

Erscheinungsdatum: **18.01.2016**

Chefredakteure: Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert
Redaktionsleiter: Christiane Gelitz, Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl
Art Director Digital: Marc Grove
Layout: Oliver Gabriel
Schlussredaktion: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle
Bildredaktion: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe
Paid-Content-Managerin: Antje Findeklee
Verlag: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Slevogtstraße 3–5, 69126 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE147514638
Geschäftsleitung: Markus Bossle, Thomas Bleck
Marketing und Vertrieb: Annette Baumbusch (Ltg.)
Leser- und Bestellservice: Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

Anzeigen: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an anzeigen@spektrum.de.

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2016 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

04

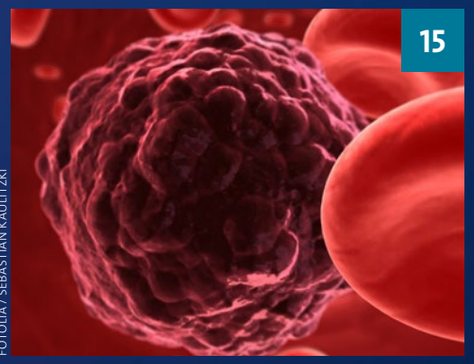
WISSEN UND FAKTEN

Was Sie über Brustkrebs wissen sollten

Wie entsteht der Tumor, und wie wird er heute bekämpft?

ISTOCK / GMUTLU

15



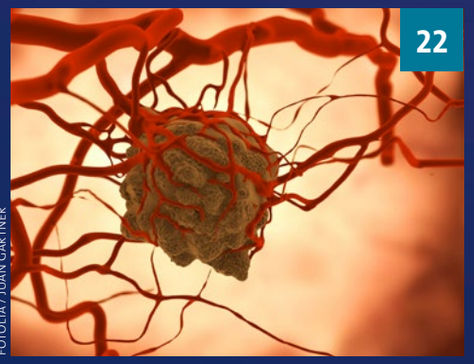
FOTOLIA / SEBASTIAN KAULITZKI

BIOMARKER

Im Blut geschrieben

Das Blut von Krebspatienten liefert lebenswichtige Informationen

22



FOTOLIA / JUAN GÄRTNER

BILDGEBENDE VERFAHREN

Dem Tumor auf der Spur

Imaging-Methoden zeigen, wie aktiv Tumorzellen sind

28

ROCHE

MEDIKAMENTE GEGEN BRUSTKREBS

Immer bessere Aussichten

Neue Waffen gegen Brustkrebs

Dieser Artikel wird Ihnen präsentiert von Roche

35

ROCHE

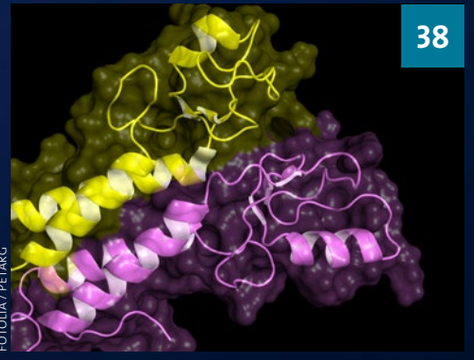
ENDPUNKTE IN DER ONKOLOGIE

Messlatten für wirksame Tumormedizin

Neue Surrogatmarker ergänzen bewährte Verfahren

Dieser Artikel wird Ihnen präsentiert von Roche

38



FOTOLIA / PETARG

FAMILIÄRER BRUSTKREBS

Das relative Risiko

Umwelteinflüsse modulieren das vererbte Krebsrisiko

45

ISTOCK / DENNISVDW

DIAGNOSTIK

Ein Bluttest zur Brustkrebsdiagnose?

Zink könnte im menschlichen Körper als Tumormarker fungieren

46

ISTOCK / PRATCHAYA

CHEMOTHERAPIE

Phantom »Chemobrain«

Kognitive Nebenwirkungen der Chemotherapie sind nicht von Dauer

02 EDITORIAL / IMPRESSUM

44 »ELEKTRONISCHE HAUT« SOLL BRUSTKREBS AUFSPÜREN

WISSEN UND FAKTEN

Was Sie **über Brustkrebs** wissen sollten

von Ulrike Gebhardt

Rechtzeitig erkannt, kann Brustkrebs heute meist gut behandelt werden – ohne dass dafür die Brust amputiert werden muss. Wie entsteht der Tumor, und wie wird er heute bekämpft?

ISTOCK / GMUTLU

Diagnose: Selbst ist die Frau. Es lohnt sich, den eigenen Körper aufmerksam wahrzunehmen. Denn am häufigsten entdeckt eine Frau den Tumor in ihrer Brust selbst. Tastbar ist er ab einer Größe von ein bis zwei Zentimetern, abhängig von der Struktur der Brust und davon, wo der Tumor liegt. »Frauen wissen heutzutage, dass Brustkrebs eine Erkrankung ist, um die sie sich kümmern müssen«, sagt Sven Becker vom Universitätsklinikum Frankfurt. Wenn eine Frau einen Knoten in der Brust spüre, gehe sie zum Arzt. »Je früher, desto besser«, sagt der Gynäkologe.

Ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose weniger als zwei Zentimeter groß, überleben laut einer Studie aus dem Jahr 2004 etwa 85 von 100 betroffenen Frauen die nächsten zehn Jahre. Ist der Tumor bei der Diagnose dagegen größer als fünf Zentimeter, überleben weniger als 60 diese Zeitspanne. Neben der regelmäßigen Brustuntersuchung gibt es drei weitere Prozeduren für das Aufspüren von Brustkrebs: die Mammografie, den Ultraschall und die MRT-Untersuchung. Alle Methoden können nur Hinweise auf einen möglichen Brustkrebs geben. Die endgültige Diagnose liefert die Biopsie. Dabei werden entweder einzelne Zellen aus der verdächtigen Stelle abgesaugt oder zylinderförmige Gewebeproben von der Größe eines Reiskorns entnommen. Im Labor wird geprüft, ob es sich um Krebs handelt. Gehen die bösartigen Veränderungen von den Zellen der Drüsenläppchen aus, spricht man von einem invasiven lobulären Brustkrebs. Das viel häufigere »duktale Mammakarzinom« entsteht in den Milchgängen der Brust. Vor der Therapie werden der Tumor und seine Umgebung weiter charakterisiert: Gibt es Lymphknotenmetastasen? Tragen die Tumorzellen Rezeptoren für die Hormone Östrogen und Progesteron oder den Wachstumsfaktor HER2?

Mit Hilfe von molekularbiologischen Tests versucht man immer mehr, die individuellen Eigenschaften der Krebszellen einzuschätzen und die Therapie darauf abzustellen. Ein Beispiel dafür ist der Oncotype-Brustkrebstest, der die Aktivität von 21 Genen im Tumorgewebe erfasst. Bei einer Studie unter der Leitung von Joseph Sparano vom Montefiore Medical Center in New York hatten 1626 von insgesamt über 10 000 Frauen (mit einem hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs) laut dem Gentest ein niedriges Risiko für einen Rückfall. Diese Frauen erhielten daraufhin nur die Hormon- und keine Chemotherapie. Nach fünf Jahren hatten mehr als 98 Prozent der Frauen keinen Rückfall erlitten, die Chemotherapie konnte ohne Risiko eingespart werden. Der Test eignet sich offenbar, um im Voraus festzustellen, ob bei dieser Art von Krebs – der Tumor war höchstens fünf Zentimeter groß, die Lymphknoten nicht befallen – auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

Eine ähnliche Hilfestellung für die Prognose einer Brustkrebserkrankung erhofft sich Klaus Pantel über den Nachweis von Tumorzellen im Blut der Patientinnen. »Tumorzellen im Blut können in einer frühen Phase der Erkrankung Hinweise darauf geben, ob die Patientin später Metastasen bekommt«, sagt der Mediziner vom Institut für Tumorbiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Im Labor dort gelingt es, eine Tumorzelle unter Millionen von Blutzellen herauszufischen. Das Verfahren eignet sich, um vorherzusagen, ob der Tumor streuen wird, und auch um während einer Therapie festzustellen, ob die Medikamentenkombination anschlägt.

Brustkrebs ist eine Gruppe von Erkrankungen

Brustkrebs ist nicht gleich Brustkrebs. Je nach genetischem Profil werden die Tumoren heute in vier Hauptklassen unterteilt. 30 bis 40 Prozent aller Brusttumoren gehören zum »Luminal-A-Typ«. Die Krebszellen tragen Rezeptoren für die Hormone Östrogen und Progesteron, vermehren sich langsam (niedrige Werte des Wachstumsmarkers »k-67«), das Rückfallrisiko ist niedrig. Neben Operation und Bestrahlung reicht für die Behandlung meist eine Antihormontherapie. Anders der Luminal-B-Typ (20 bis 30 Prozent aller Brusttumoren): Eine Chemotherapie ist zusätzlich zur Blockade der Hormone nötig, da sich die Tumorzellen rasch vermehren, der k-67-Marker ist hoch.

Bei jeder fünften bis zehnten Frau mit Brustkrebsdiagnose tragen die Tumorzellen den Rezeptor für den Wachstumsfaktor HER2. Zusätzlich zu Operation, Bestrahlung und Chemotherapie kann die Vermehrung der Tumorzellen durch eine Blockade des HER2-Rezeptors, etwa über den therapeutischen Antikörper Trastuzumab, gehemmt werden. Fehlen die Rezeptoren für Progesteron, Östrogen und HER2 auf den Tumorzellen spricht man von einem dreifach-negativen oder triple-negativen Brustkrebs. Dahinter verbergen sich bei genauer molekularbiologischer Analyse mindestens sieben weitere Untergruppen des Brustkrebs.

Die feinere Charakterisierung des Brustkrebses sollte in Zukunft eine individuell abgestimmte Therapie ermöglichen. Allerdings bietet die genomische Analyse von Tumorzellen immer nur eine Augenblickaufnahme zum Zeitpunkt der Probennahme. Doch Krebs ist eine Erkrankung mit zeitlich und räumlich veränderbarem Charakter, die Tumorzellen können ihr Gesicht wechseln. Das muss bei der Planung und Beobachtung von Therapien berücksichtigt werden.

Bei klinischen Studien mit neuen Arzneistoffen, die zielgenau einzelne Moleküle oder Prozesse einer Gruppe von Tumorzellen angreifen, muss man sorgfältig auf die Auswahl der Patienten achten. Ein Medikament kann sich als nutzlos erweisen, wenn sich in der Studiengruppe zu wenig Teilnehmer befinden, bei denen das Medikament überhaupt wirken kann. »Statistisch wäre die Wirkung des Medikamentes Trastuzumab nicht aufgefallen, wenn man in den klinischen Studien nicht eine Untergruppe von Frauen mit HER2-positivem Krebs gebildet hätte«, sagt Sibylle Loibl von der German Breast Group in Neu-Isenburg.

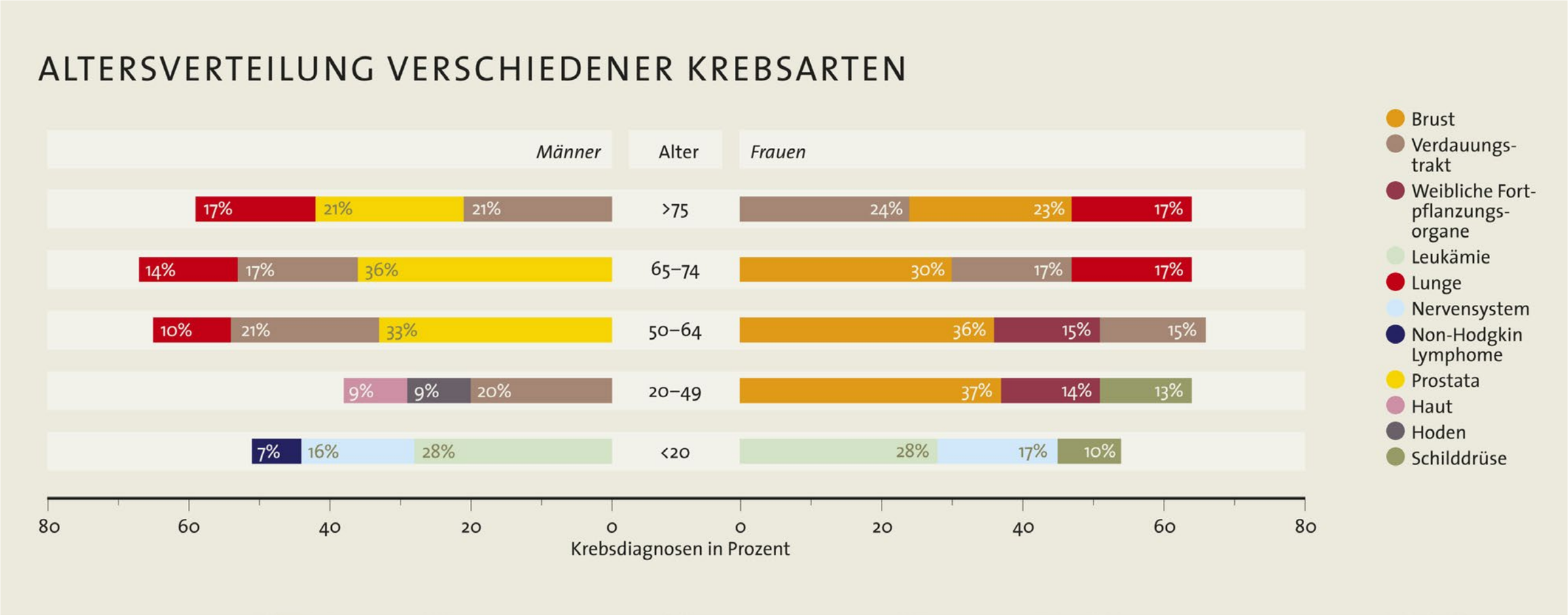
Mammografie-Screening – muss das sein?

»Der Radiologe erklärte meiner 50-jährigen Freundin, ihre Brüste seien sehr dicht. ›Danke!‹, zwitscherte sie geschmeichelt. Ich musste ihr erklären, dass der Arzt nicht die durchaus bewundernswerte Festigkeit ihres Busens gemeint hatte. […] Dichte Brüste erschweren die Interpretation der Mammografie, und Frauen mit dichtem Busen haben ein höheres Brustkrebsrisiko«, schreibt Florence Williams in ihrem Buch »Der Busen – Meisterwerk der Evolution« aus dem Jahr 2013. Die amerikanische Wissenschaftsjournalistin weist damit auf ein Kernproblem der Mammografie. Rasch wachsende Tumoren sind bei der Mammografie nicht oder nur schwer zu erkennen, wenn sie von viel Drüsengewebe umgeben sind. Bei dichtem Drüsengewebe sinkt die Empfindlichkeit der Mammografie von 85 auf 68 Prozent. Nur die wenigsten Frauen werden hier zu Lande (im Gegensatz zu den USA) vom Arzt über die

Mammografie

Die gängigste Methode, um Brustkrebs nach dem Anfangsverdacht aufzuspüren, ist die Mammografie. Doch ihr Nutzen und ihre Leistungsfähigkeit sind umstritten.

ISTOCK / CHOJA



MAY, M.: ATTACKING EPIDEMIC. IN: NATURE 509, S. S50-S51, 2014; DT. BEARBEITUNG: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

Dichte ihrer Brüste und damit über die Aussagekraft der Mammografie aufgeklärt.

»Die Mammografie ist besonders treffsicher im Nachweis besonders langsam wachsender Karzinome und besonders unsicher im Nachweis besonders rasch wachsender Karzinome, so dass sie sowohl Über- als auch Unterdiagnosen erzeugt«, sagt Christiane Kuhl, Direktorin der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der RWTH Aachen. Die Leistungsfähigkeit variiere je nach Zusammensetzung der Brust, und das Sensitivitätsprofil der Methode laufe dem Bedarf zuwider. Dabei hatte alles so gut angefangen. »Der Radiologe ist zum potenziellen Retter von Frauen – und ihren Brüsten – geworden«, sagte der New Yorker Arzt Philip Strax 1971 nach Abschluss der HIP-Studie, einer Mammografie-Reihenuntersuchung. Insgesamt hatten 62 000 Frauen über eine Zeitraum von acht Jahren teilgenommen. In der Mammografiegruppe starben 31 Frauen an Brustkrebs, in der Kontrollgruppe 52. Um-

Altersverteilung

Etwa um das 20. Lebensjahr verändert sich das Spektrum diagnostizierter Krebsarten dramatisch, dargestellt an Daten aus den USA: Während bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor allem Leukämien auftreten, handelt es sich in den späteren Lebensjahren vorwiegend um Krebserkrankungen des Verdauungstraktes (wie Magen und Darm) sowie Prostata-, Lungen- und Brustkrebs.

gerechnet entspricht das einer Reduktion der Sterblichkeit von 40 Prozent.

In Deutschland werden seit 2007 Frauen zwischen 50 und 69 alle zwei Jahre zum Mammografiescreening eingeladen. Die bisherigen Zahlen fallen bescheiden aus. »Wenn wir 1000 Frauen innerhalb von zehn Jahren untersuchen, entdecken wir vier Karzinome ohne Screening. Mit Screening entdecken wir fünf«, sagt Rüdiger Schulz-Wendtland, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Die Früherkennung kann die Sterblichkeit durch Brustkrebs leicht verringern. Das zeigt auch die Auswertung mehrerer Studien durch die Cochrane Collaboration. Durch das Screening sinkt die Sterblichkeit danach um 15 Prozent, das heißt bei 2000 Frauen wird ein Todesfall vermieden.

Die Frage sei nicht, ob das Screening durchgeführt würde, sondern wie Über- und Unterdiagnosen reduziert werden könnten, schreiben Alison Chetlen und ihre Kolleginnen vom Penn State Hershey Breast Imaging Departmet of Radiology. Bei der Überdiagnose werden Krebs oder Krebsvorstufen entdeckt, die der Frau zu Lebzeiten keine Beschwerden gemacht hätten. Die Frauen werden unnötig behandelt, leiden unter den Nebenwirkungen der Medikamente und unberechtigter Angst. Bei der Unterdiagnose werden gefährliche Tumoren wegen der eingeschränkten Möglichkeiten der Methode nicht erkannt. Die Radiologin Christiane Kuhl plädiert dafür, die MRT, allerdings eine teure und aufwändige Methode, verstärkt einzusetzen. »Je höher die biologische Aggressivität und prognostische Bedeutung eines Mammakarzinoms ist, desto sicherer wird es MR-tomografisch zu diagnostizieren sein«, sagt Kuhl. Die hohe diagnostische Treffsicherheit der MRT ist darüber hinaus von der Dichte des Drüsengewebes unabhängig. Bisher wird eine MRT nur als Spezialuntersuchung für Problemfälle durchgeführt. Eine Veränderung des Protokolls, so Kuhl, könne die Untersuchungszeit auf drei Minuten drosseln und damit Aufwand und Kosten erheblich senken.

Mysterium Metastase

»Bei 85 von 100 Frauen wird der Brustkrebs heute geheilt. 15 Frauen sterben – nicht am Tumor in der Brust, sondern an den Metastasen«, sagt Sven Becker vom Universitätsklinikum Frankfurt. Bis heute versteht man überraschend wenig davon, wie sich ein Tumor im Körper ausbreitet. Wann und über welche Route verlassen Krebszellen den ursprünglichen Tumor? Entstehen alle Metastasen direkt aus diesem »Primärtumor«, oder erfolgt die Ausbreitung kaskadenartig etwa über erste Ableger in Leber oder Lunge?

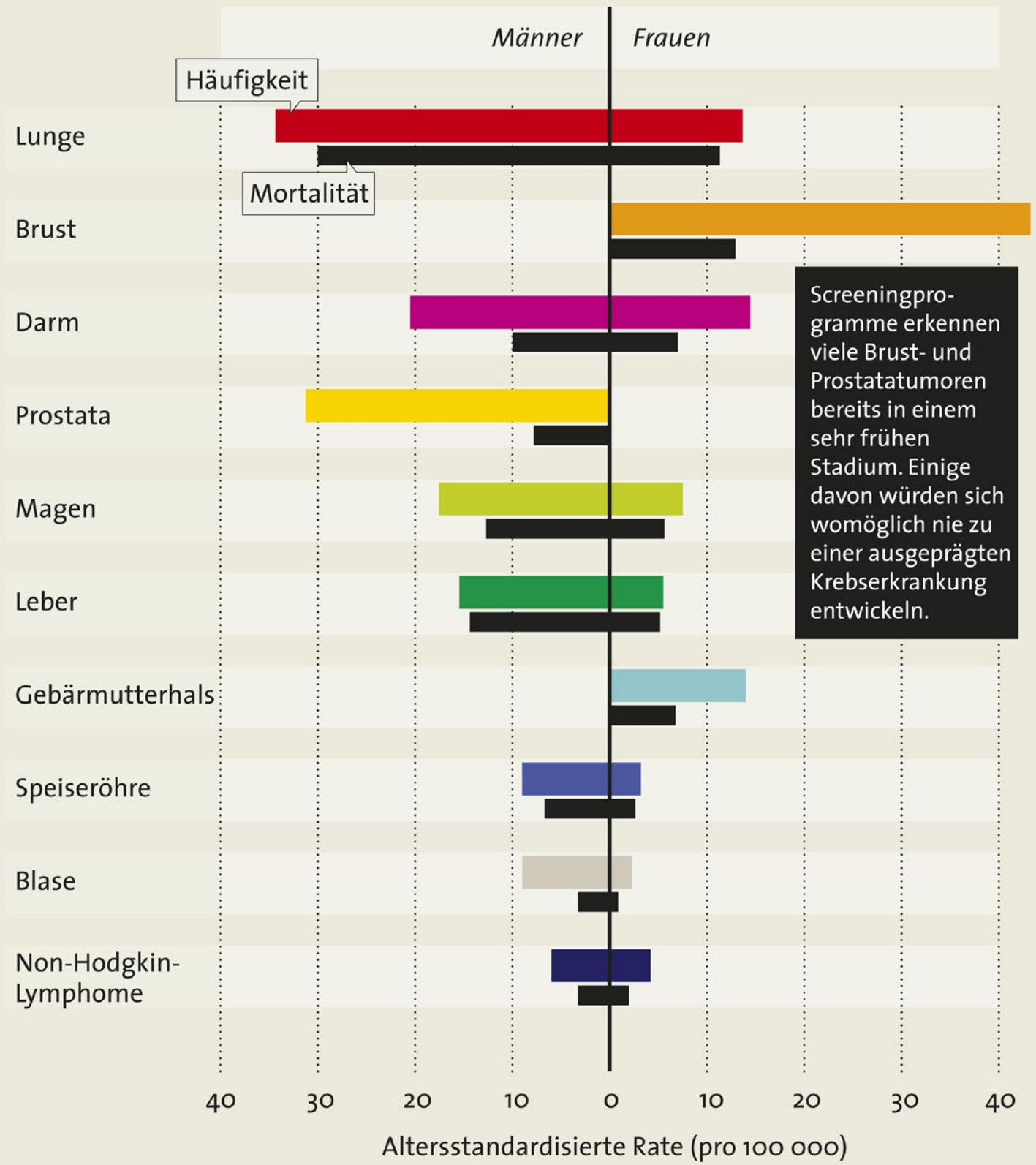
Eines steht fest: Eine Tumorzelle muss viele Hürden überwinden, bevor sie sich in einem anderen Organ niederlassen kann. Die Metastasierung ist ein sehr ineffizienter Prozess, geschätzte 99,98 Prozent der gestreuten Tumorzellen sterben. Überraschend häufig gelingt den Krebszellen zwar der Ein- und Austritt aus dem Blutkreislauf, und andere Organe werden innerhalb von Minuten erreicht. Doch nur extrem wenige Zellen schaffen es, sich im fremden Organ niederzulassen und sich zu vermehren. Jeder Tumor hat Organe, in denen er besonders gerne Ableger ausbildet. Je nach Art des Brustkrebses sind dies hauptsächlich die Knochen, Lunge, Gehirn, Leber und entfernt liegende Lymphknoten. Die Vorliebe von Tumorzellen mit Östrogenrezeptoren für den Knochen lässt sich durch den recht hohen Spiegel an Östrogen im Knochen erklären. In der Krebsforschung versucht man, noch weitere Faktoren zu fin-

den und therapeutisch auszuschalten, die es den Tumorzellen ermöglichen, sich in fremder Umgebung heimisch zu fühlen.

Eine Hauptstrategie zur Verhinderung der Metastasierung ist die Früherkennung von (Brust)Krebs. Je kleiner der Tumor ist, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, dass er bereits gestreut hat, so die Idee, die auf den amerikanischen Arzt William Halsted zurückgeht. Wenn das zutrifft, müsste ein effektives Screening, das den Brustkrebs früh entdeckt, die Rate an Metastasierung senken. Für Brustkrebs ist das nicht der Fall. Wie Gilbert Welch und seine Kollegen jetzt im New England Journal of Medicine berichten, ist die Häufigkeit von metastasierendem Brustkrebs – trotz Screening in vielen Ländern – von 1975 bis heute unverändert.

Hierfür gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten: Entweder ist die Mammografie nicht empfindlich genug, um gefährliche Tumoren rechtzeitig aufzuspüren, oder die

TÖDLICHE DISKREPANZ



MAY, M.: ATTACKING AN EPIDEMIC. IN: NATURE 509, S. 550-551, 2014; DT. BEARBEITUNG: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

Mortalität

Brust- und Prostatakrebs weisen die größte Differenz zwischen gestellter Diagnose und Mortalität auf.

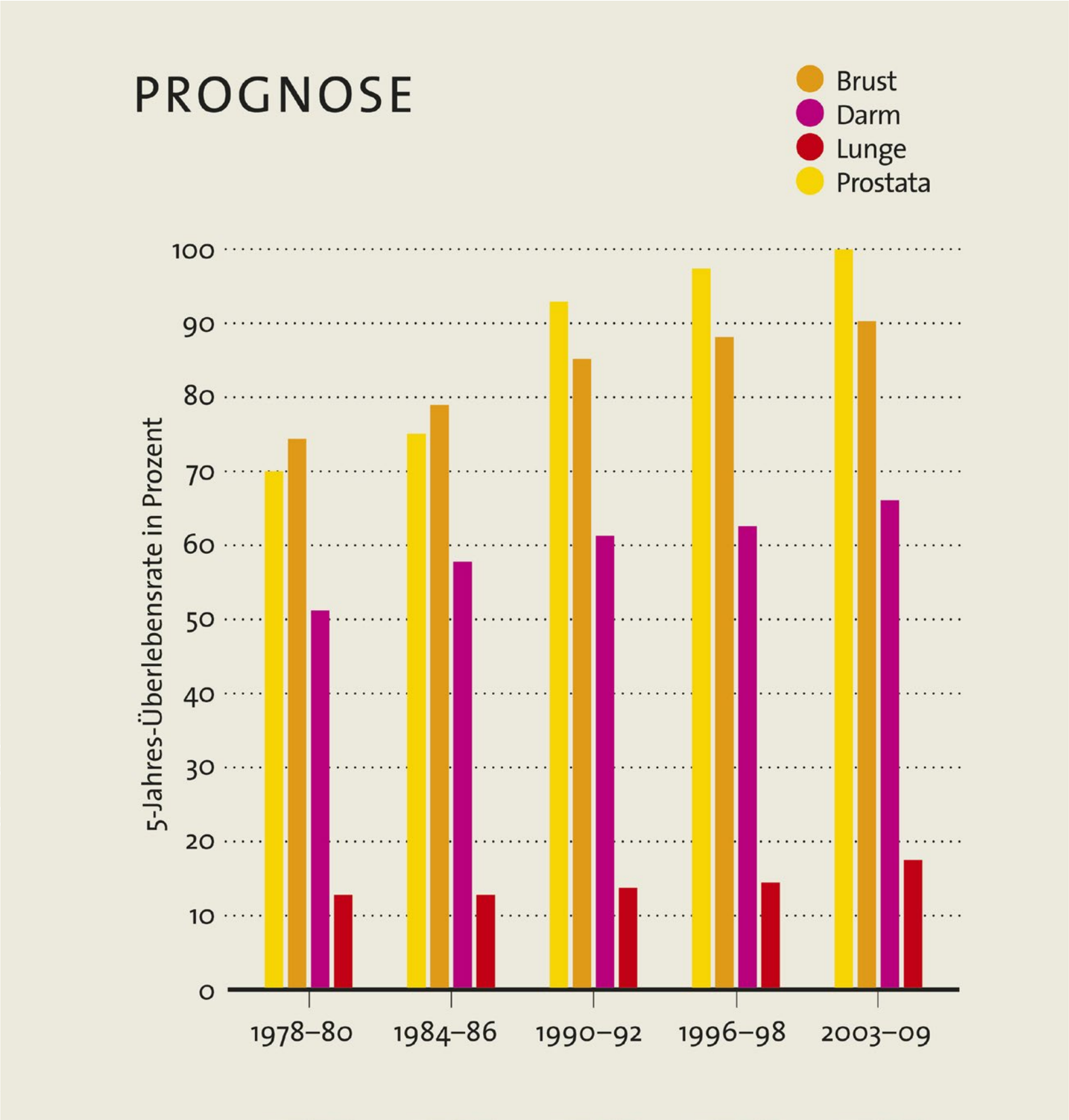
Halsted-Idee vom stetigen Voranschreiten der Erkrankung stimmt so nicht. Xin Jin und Ping Mu vom Cancer Program des Broad Institute of MIT and Harvard sind der Meinung, dass bei Patienten, die ein hohes Risiko für eine Metastasierung haben, die Streuung der Krebszellen vom Ursprungstumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits stattgefunden hat. Selbst eine radikale Operation wird diesen Zellen nichts anhaben können. Sinn macht es, das Überleben und Wachstum der Tumorzellen im fremden Organ zu blockieren. Genau das geschieht während einer Chemotherapie, bei denen Krebszellen über Zytostatika, Hormon- oder Wachstumsfaktorblockade angegriffen werden. Das Ziel der Forschung sollte sein, diesen Angriff immer gezielter zu gestalten, um die Nebenwirkungen der Therapie zu verringern.

Brust-OP: Je radikaler, desto besser?

William Halsted (1852 – 1922) war ein kerniger Typ. Er operierte seine Mutter auf dem Küchentisch an der Gallenblase. Dem amerikanischen Chirurgen verdanken wir die Idee, der Tumor in der Brust einer Frau müsse rigoros ausgeräumt werden, um das Risiko für einen Rückfall zu minimieren. Die Brust wurde entfernt, Muskeln und Schlüsselbein durchtrennt, die Frau entstellt. Halsteds »je radikaler, desto besser« hat sich als falsch erwiesen. 90 Jahre galt die radikale Mastektomie als das Nonplusultra. Doch 1981 zeigte eine Studie mit 1765 Patientinnen: Die Häufigkeit von Rückfall, Metastasenbildung und die Mortalität ist gleich, egal ob die Frauen mit einer radikalen oder einfachen Mastektomie behandelt wurden oder ob der Tumor herausoperiert und die Brust danach bestrahlt wurde. »Heutzutage werden 70 Prozent der Frauen brusterhaltend operiert«, sagt Bernd Gerber von der Universitätsfrauenklinik in Rostock. Je kleiner der Tumor und je besser die Fähigkeiten des Chirurgen, desto niedriger ist die Mastektomierate.

Doch der Weg zur brusterhaltenden Operation war von Widerständen begleitet. Die Idee des »viel bringt viel« hatte sich tief in das Bewusstsein eingegraben, die Angst vor der Unberechenbarkeit der Krankheit sitzt tief. So lehnte Nancy Reagen 1987 einen brusterhaltenden Eingriff ab und entschied sich wegen eines kleinen Tumors für die komplette Entfernung ihrer linken Brust. Viele Frauen schlossen sich diesem berühmten Fall an, die Anzahl der Mastektomien stieg in den USA vorübergehend wieder um ein Viertel. Dabei bringt es einer Frau mit einem kleinen Tumor nichts, wenn die gesamte Brust abgenommen wird. Ebenso wenig hilft eine radikale Mastektomie einer Patientin mit metastasierendem Brustkrebs. Hier hat sich die Krankheit längst im Körper ausgebreitet.

Mit Widerständen hat zurzeit auch Bernd Gerber zu kämpfen. Der Rostocker Gynäkologe und seine Mitarbeiter haben die »INSEMA-Studie« ins Leben gerufen, die im September 2015 deutschlandweit an den Start ging. Gerber ist der Ansicht, dass es bei Frauen mit einem bis zu fünf Zentimeter großen Brusttumor unnötig ist, den Wächterlymphknoten zu entfernen, wenn dieser laut Ultraschall und Tastbefund nicht vom Krebs befallen ist. Nicht alle seiner Kollegen teilen diese Meinung, wobei es ihnen, so Gerber, weniger um die Sicherheit, sondern vielmehr um die Erlöse gehe. Noch vor 20 Jahren wurden sämtliche Lymphknoten der Achsel, seit etwa zehn Jahren routinemäßig nur noch der Wächterlymphknoten der betroffenen Körperseite entfernt. Dabei hat die Operation an der Achsel nachweislich keinen Einfluss auf die Brustkrebssterblichkeit. »Vom



MAY, M.: ATTACKING AN EPIDEMIC. IN: NATURE 509, S. S50-S51, 2014; DT. BEARBEITUNG: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

Lymphknoten selbst geht keine Gefahr aus. Wenn der Lymphknoten befallen ist, ist das nur ein Indikator dafür, dass der Tumor im Körper streuen kann«, sagt Gerber.

Wie aggressiv ein Tumor ist, kann heutzutage über die Gewebeuntersuchung und die molekularbiologische Signatur der Krebszellen festgestellt werden. Der Wächterlymphknoten, so er denn nicht vom Krebs befallen ist, kann im Prinzip bleiben, wo er ist. Sollten sich Tumorzellen darin aufhalten, werden sie durch die Chemotherapie und Bestrahlung mitbehandelt. Gerber hofft mit Hilfe der Studie an insgesamt 6000 Patientinnen zeigen zu können, dass die sparsame Operationsvariante sicher ist und die Frauen weniger an Komplikationen wie Lymphödemen und Taubheitsgefühl leiden.

Prognosen

Manche Krebsarten haben weit günstigere Prognosen als andere. Bessere Früherkennung und Therapien ermöglichten es unter anderem, die Mortalität bei Brust- und Prostatakrebs deutlich zu senken.

Chemotherapie und ihre Folgen

Einer der Grundpfeiler der Behandlung von Brustkrebs ist die Chemotherapie. Sie wird auch »adjuvante« Therapie genannt, weil sie nach der Operation und Bestrahlung die Behandlung unterstützt (von lateinisch: adjuvare = unterstützen): Tumorzellen, die sich möglicherweise im Körper ausgebreitet haben, sollen abgetötet und das Rückfallrisiko minimiert werden. Immer häufiger wird auch die »neoadjuvante« Therapie angewandt. Hierbei erhalten die Patientinnen die Medikamente bereits vor der Operation. Große Tumoren können so verkleinert, das Ausmaß des Eingriffs verringert und womöglich kann brusterhaltend operiert werden. Außerdem lassen sich bei einigen Brustkrebstypen mit Hilfe der neoadjuvanten Therapie die Langzeiterfolge verbessern. Bei Frauen, deren Tumor durch diese Art Therapie komplett verschwindet, verbessert sich die Überlebensrate, besonders dann, wenn es sich um eine aggressive Tumorvariante handelt. Das zeigte eine Analyse von zwölf klinischen Studien, bei denen insgesamt fast 12 000 Patientinnen eingeschlossen waren. Für zwei Brustkrebsarten verspricht man sich von der frühen Medikamentengabe besonders viel: von dem HER2-positiven und dem triple-negativen Brustkrebs. »Bei allen Frauen mit diesen Krebstypen sollte die neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen werden«, sagt Sibylle Loibl von der German Breast Group. Bestandteil einer solchen Behandlung bei HER2-positivem Brustkrebs ist Trastuzumab, ein therapeutischer Antikörper, der sich gegen das HER2-Molekül richtet und seit 1998 zugelassen ist. Bei Frauen, die einen Tumor mit dem HER2 auf der Zelloberfläche haben, verringert sich das Rückfallrisiko um die Hälfte, wenn Trastuzumab und eine klassische Chemotherapie miteinander kombiniert werden.

Bei bis zu 40 Prozent der Frauen mit einem HER2-positiven Brustkrebs können die Tumorzellen jedoch resistent gegenüber Trastuzumab werden oder sein. Das Medikament kann diesen Zellen dann nichts mehr anhaben. Inzwischen gibt es andere Substanzen, die den HER2-Rezeptor an anderen Bereichen blockieren als Trastuzumab, die Antikörper Pertuzumab und Lapatinib etwa. Kombiniert man nun eines dieser beiden Medikamente mit Trastuzumab, verbessert sich die Wirkung, und die Wahrscheinlichkeit, dass die Tumorzellen resistent gegen die Behandlung werden, sinkt. Seit Juli 2015 ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie für die neoadjuvante Therapie von Brustkrebs (HER2-positiv) zugelassen. Die Behandlung erhöht die Chance auf eine langfristig bessere Prognose. Aber die doppelte Blockade des HER2-Rezeptors hat ihren Preis: mehr Nebenwirkungen und hohe Kosten. Pooja Advani und ihre Kollegen von der Mayo Clinic in Jacksonville (USA) fordern daher, dass Biomarker entwickelt werden müssen, mit denen vorab festgestellt werden kann, welche Frau von einer kombinierten HER2-Therapie profitieren und für welche die Gabe von Trastuzumab allein ausreichen würde.

Immuntherapien bei Brustkrebs

Wir leben in einer revolutionären Zeit. Davon ist zumindest Sven Becker überzeugt. »Immer mehr ist über die molekularen Zusammenhänge beim Brustkrebs bekannt, und wir erleben geradezu eine Explosion von therapeutischen Substanzen, die in einzelne Krankheitsprozesse eingreifen können«, sagt der Gynäkologe vom Universitätsklinikum Frankfurt. Viel erwartet Becker von der Immuntherapie, und hier

besonders von den so genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren: »Diese Hemmstoffe sind für die Behandlung von Hautkrebs bereits zugelassen, und nun laufen massenweise Studien bei anderen Krebsarten. Gerade Frauen mit einem triplenegativen (TN) Brustkrebs könnten von dieser Art Immuntherapie profitieren«, sagt Becker.

Schon seit Langem weiß man, dass das Immunsystem des Körpers entscheidend daran beteiligt ist, ob eine Tumorzelle im Körper Fuß fassen und sich vermehren kann. Auch wenn ein Tumor sich etabliert hat, versucht die Abwehr gegenzusteuern. So war die Krankheitsprognose in einer Studie mit 256 Frauen mit TN-Brustkrebs umso besser, je mehr Immunzellen in das Tumorgewebe eingewandert waren. Eigentlich müsste die Körperabwehr auf die Tumorzellen bei HER2-positivem oder TN-Brustkrebs gut ansprechen. Beide Typen sind genetisch eher instabil, was die Chance erhöht, von Immunzellen als »auffällig« erkannt und beseitigt zu werden.

Doch einige Tumorzellen entkommen der Körperabwehr, weil sie Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen, die die Immunabwehr ausbremsen. Normalerweise schützen diese Bremsen, auch »Checkpoint-Moleküle« genannt, den Körper vor einer zu starken und vor allem gegen sich selbst gerichteten Immunantwort. »Immuncheckpoint-Inhibitoren wie der Antikörper Ipilimumab lösen diese Bremse wieder, und die Immunzellen können die Tumorzellen erneut attackieren«, sagt Sibylle Loibl von der German Breast Group. Auch sie erhofft sich viel von der Immuntherapie, besonders für die Frauen mit aggressiven Brustkrebstypen. Solche Immuntherapien sind allerdings nur sinnvoll, wenn vor der Behandlung geprüft wurde, ob die Tumorzellen der Frau tatsächlich die Immunbremse gezogen haben.

Auch einige klassische Chemotherapeutika verdanken ihren Effekt zum Teil dem Immunsystem. Anthracycline etwa steigern die Menge derjenigen T-Zellen im Körper, die Tumorzellen abtöten können. Und der therapeutische Antikörper Trastuzumab fördert die Beseitigung der Krebszellen durch T-Zellen und steigert die Menge an Killerzellen. Im Experiment an Mäusen konnten Forscher aus der Schweiz und Deutschland mit Hilfe einer Kombination von Chemotherapie, Trastuzumab und Immuntherapie jetzt sogar solche Brustkrebszellen effektiv beseitigen, die eigentlich resistent gegenüber der Wirkung von Trastuzumab sind. Möglicherweise kann eine gut ausbalancierte Kombinationstherapie bald die Effektivität der Einzelkomponenten, auch bei niedrigerer Dosierung, steigern und die Nebenwirkungen verringern. ⮌

(Spektrum.de, 11. Januar 2016)

BIOMARKER

Im Blut geschrieben

von Ed Yong

Tumorfragmente im Blut könnten der Krebsforschung neue Impulse aufzeigen – falls ein Weg gefunden wird, die dabei gewonnenen Informationen richtig zu interpretieren.

FOTOLIA / SEBASTIAN KAULITZKI

Im Jahr 2012 konnte Charles Swanton die schmutzigsten Tricks einer Krebserkrankung nicht länger ignorieren. Er hatte sich gerade mit seinem Team vom britischen Cancer Research Institute in London darangemacht, die DNA einiger verschiedener Nierentumoren zu sequenzieren, und durchaus erwartet, eine ganze Reihe unterschiedlichster Mutationen zu finden. Unvorbereitet trafen die Forscher dann aber auf die schier unübersichtliche genetische Vielfalt, die allein schon einzelne Zellen eines einzigen Tumors aufwiesen. Tatsächlich unterschieden sich die Zellen vom oberen, unteren, linken und rechten Rand des entarteten Gewebes genetisch, und gerade mal ein Drittel aller Mutationen traten überall auf. Die Sequenzen der sekundären, in den Körper des Patienten gestreuten und dort angewachsenen Tumoren sahen dann noch einmal anders aus [1]. Mit diesem Ergebnis stand fest: Eine Gewebebiopsie – also die gängige Standardprognosemethode für Krebs – ist offenkundig völlig unzureichend; sie dürfte kaum aussagekräftiger sein als eine Bundestagswahlprognose auf Basis von Zufallsbefragungen in einer beliebigen Dorfstraße. Denn die Standardbiopsie verpasst – wenn auch vielleicht nur haarscharf – sämtliche Mutationen in benachbarten Tumorzellen, aber genau die könnten zufällig einen dramatischen Einfluss auf die Überlebenschance eines Patienten haben. Die Biopsie informiert durchaus über die spezifischen Mutationen, die einen Tumor anfällig für zielgerichtete Therapien machen – nur eben notgedrungen umso unzuverlässiger, je dynamischer der Tumor sich verändert. Die Forscher hatten ein schier überwältigendes, unübersichtliches Kuddelmuddel aufgedeckt. »Ehrlich gesagt«, räumt Swanton ein, »das deprimiert mich noch immer. Dabei sähe es noch schlimmer aus, wenn wir Assays mit höherer Auflösung gefahren hätten.«

Immerhin: Allmählich gelingt es Medizinern, den Krebs immer präziser in den Blick zu bekommen und sogar zu verfolgen, wie er sich in ihren Patienten im Lauf der Zeit entwickelt. Immer wenn eine

»Wir werden bisher ungelöste onkologische Fragestellungen beantworten können«

Krebszelle stirbt und aufplatzt, kehrt sie dabei ihr Inneres nach außen. Dabei werden unter anderem Genomfragmente frei, die als zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) in die Blutbahn gelangen. Der Körper beseitigt mit seiner Putztruppe, den Makrophagen, solche Bruchstücke ehemaliger Zellen im Normalfall rasch. Tumoren werden aber derart groß und wachsen so schnell, dass sie die Reinigungskräfte überfordern.

Deshalb erscheint die Blutprobe als eine Art »Flüssigbiopsie« immer wertvoller, je ausgereifter und genauer die Techniken zur Sequenzierung minimaler Tumor-DNA-Spuren werden. Das Blut verrät deutlich mehr als früher die konventionelle Methode, dem notgedrungen eingeengten Blick per »Gewebebiopsie«. Am Ende könnten Serien von Blutproben die Möglichkeiten noch erweitern – etwa um den Erfolg einer Behandlung zu überwachen oder um abschätzen zu können, wann Tumoren Resistenzen zu entwickeln beginnen.

Aber alles hat einen Haken. So variieren die Mengen an ctDNA individuell sehr stark und fallen manchmal – gerade bei kleinen, noch jungen Tumoren – auch unter die Nachweisgrenze. Zudem sind in den bisherigen Studien gerade einmal eine Hand voll Patienten mit den häufigsten Krebsformen untersucht worden. Die Ergebnisse sehen bislang viel versprechend aus. Tiefer gehende Untersuchungen müssen sie aber bestätigen, um sicherzustellen, dass die ctDNA-Analyse ein Krankheitsbild wirklich exakt umreißen kann – und, viel entscheidender, dem Patienten am Ende das Leben rettet oder erleichtert. Ein »bloßes Tumormonitoring« reiche nicht aus, verdeutlicht der Onkologe Luis Diaz von der Johns Hopkins University in Baltimore: »Wir stehen vor der Herausforderung, eine praxistaugliche Anwendung zu finden«.

Wäre diese Hürde allerdings genommen, erklärt Diaz' Kollege Victor Velculescu, so dürfte die Flüssigbiopsie allen Klinikärzten bessere und situativ adaptierbare Behandlungsoptionen verschaffen. Nebenbei könnten sogar neue therapeutische Targets auffallen: »Die personalisierte Medizin würde Realität«, hofft Velculescu, und »alles von Grund auf anders.«

Verzögerte Aktion

Schon 1948 haben Forscher erstmals DNA im Blut nachgewiesen [2], 1977 dann auch direkt im Kreislauf von Krebskranken [3]. Es dauerte aber weitere 17 Jahre, bis bewiesen war, dass diese DNA-Fragmente typische Krebsmutationen aufwiesen – also tatsächlich aus den Tumoren stammten [4, 5].

Zu einer praktischen Anwendung gelangte die zirkulierende DNA zunächst auf einem anderen Gebiet. Der Biochemiker und Pathologe Dennis Lo, der heute an der Chinese University in Hong Kong arbeitet, hatte vermutet, dass nicht nur Tumoren, sondern auch ungeborene Föten zirkulierende DNA ins Blut abgeben. 1997 gelang ihm dann der Nachweis, dass im Blut von Schwangeren mit männlichen Babys Bruchstücke von Y-Chromosomen zu finden sind [6]. Diese Entdeckung erlaubt Ärzten, das Geschlecht eines Babys schon früh in der Schwangerschaft zu bestimmen, ohne den Fötus dabei zu gefährden. Mittlerweile diagnostiziert man ganz ähnlich ohne invasive Tests etwa das Down-Syndrom beim Embryo. Überhaupt ist die pränatale Diagnostik durch solche Verfahren revolutioniert worden.

Aber: »Krebs ist da schon schwerer zu fassen«, sagt Nitzan Rosenfeld, ein Genomexperte des Cancer Research UK Cam-

bridge Institute. Das liegt schon daran, dass Tumor-DNA deutlich schwieriger zu erkennen ist als fötale DNA: Die Menge im Blut ist im Normalfall viel geringer und schwankt stark. Zwar kann ein Tumor bei Menschen im stark fortgeschrittenen Stadium ihrer Krankheit zur Hauptquelle aller zirkulierenden DNA werden, viel häufiger aber bringt es die ctDNA auf gerade einmal knapp ein Prozent des Gesamtgehalts, manchmal auch nur auf 0,01 Prozent. Die ersten Generationen der Sequenzierungstechnologie waren schlicht nicht präzise genug, solche geringen Mengen zuverlässig und regelmäßig zu erfassen.

In den vergangenen Jahren entwickelten Gentechniker aber immer sensitivere Techniken zur quantitativen Analyse geringer Mengen von DNA. Dazu zählt etwa die Amplifikationstechnik »BEAMing«, bei der zirkulierende DNA an magnetischen Kügelchen haftet, die dann isoliert und gezählt werden. So wird die ctDNA sogar dann aufspürt, wenn das Blut 10 000-fach mehr DNA aus gesunden Zellen enthält.

Entwickelt haben die Technik die Onkologen Bert Vogelstein und Kenneth Kinzler von der Johns Hopkins University [7]. Im Jahr 2007 konnten sie damit erfolgreich die ctDNA-Spur in 18 Unterleibskrebspatienten nachverfolgen. Nach einer Behandlung sank der ctDNA-Spiegel bei ihnen zwar um 99 Prozent, in vielen Fällen aber nicht ganz auf null. Und in allen Patienten (bis auf einen), in deren Blutproben zunächst noch geringe Mengen von ctDNA-Spuren nachweisbar gewesen waren, kam der Tumor im Lauf der Zeit wieder zurück. Anders bei den wenigen, bei denen keine ctDNA mehr gefunden worden war: Sie blieben sämtlich krebsfrei.

Die Ergebnisse legten nahe, dass am ctDNA-Spiegel des Patienten abgelesen werden kann, wie erfolgreich eine Operation verlaufen ist – und ob womöglich eine Chemotherapie im Anschluss nötig ist, um noch verbliebene Krebszellen zu eliminieren. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen Forscher bald auch bei anderen Krebsarten. Rosenfeld und seine Kollegen James Brenton und Carlos Caldas zeigten etwa, dass über ctDNA ein präzises Bild des Fortgangs von fortgeschrittenem Eierstock- und Brustkrebs gewonnen werden kann [8]. In der bis dato umfassendsten Studie entdeckten Diaz und weitere Johns-Hopkins-Forscher ctDNA in mindestens 75 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren; und dies in so unterschiedlichen Organen wie Bauchspeicheldrüse, Blase, Haut, Magen, Speiseröhren und Leber sowie im Kopf- und Nackenbereich [9]. Eine Ausnahme bilden nur Gehirntumoren: Die Blut-Hirn-Schranke verhindert, dass Tumor-DNA aus dem Hirn in die Blutbahn gelangt.

Bessere Biomarker

Zirkulierende DNA könnte sich demnach tatsächlich als Fortschritt gegenüber den Proteinbiomarkern herausstellen, die Forscher seit Jahrzehnten suchen und verfeinern. In der klinischen Praxis werden diese Proteinmarker für die Diagnose und Erfolgskontrolle nach einer Behandlung herangezogen. Das wohl bekannteste Beispiel ist das prostataspezifische Antigen, ein Biomarker für Prostatakrebs. Doch kann ein erhöhter Antigenspiegel im Blut sich auch einmal als falscher Alarm herausstellen. Solche Fehlalarme sollten mit ctDNA seltener vorkommen: Die Genfragmente sind an ihren typischen Mutationen und anderen genomischen Veränderungen eindeutig als Krebsfolgeerscheinungen zu identifizieren. Zudem ist die kurze Halbwertszeit der ctDNA ein Vorteil: Während die meis-

ten Proteinbiomarker für Wochen im Blut bleiben, zerfällt ctDNA in weniger als zwei Stunden. Sie liefert darum einen nie überholten, sondern stets den aktuellen Zustandsbericht der Tumoren. Sowohl in Cambridge als auch an der Johns Hopkins University stellte sich heraus, dass ctDNA sensitiver als Proteinbiomarker bei der Erfassung von Brust- und Darmkrebs ist [9, 10]. Zudem bildet sie genauer ab, wann Tumoren verschwinden, sich ausbreiten oder wieder auftreten.

Überdies, so zeigten beide Arbeitsgruppen, liefert ctDNA auch genauere Ergebnisse als die Analyse intakter zirkulierender Tumorzellen – also der ebenfalls gerade im wissenschaftlichen Fokus stehenden ganzen Krebszellen, die im Blut zu finden sind. In einer kleineren Studie mit 16 Personen war Diaz' Team aufgefallen, dass im Blut 50-mal mehr ctDNA-Fragmente zu finden sind als intakte Tumorzellen – wenn diese überhaupt zu finden waren [9]. Stets war aber ctDNA nachweisbar, sobald intakte Tumorzellen im Blut entdeckt wurden; während sich umgekehrt bei 13 der Patienten ctDNA, aber keine Tumorzellen fanden. Aus wissenschaftlicher Sicht ist vor allem spannend, Wachstum und Veränderungsprozesse der Tumore nun über einen gewissen Zeitraum hinweg beobachten zu können: »Das wird uns sehr dabei helfen, bisher ungelöste Fragen der Tumormedizin zu beantworten.«

Etwa die, warum eigentlich derart viele zielgerichtete Therapien am Ende doch scheitern. Gefitinib und Panitumumab sind zwei von mehreren Wirkstoffen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) blockieren, ein Protein, das an Zellwachstum und -teilung beteiligt ist und bei einer Reihe von Krebsarten pathologisch überaktiv ist. Patienten helfen solche Medikamente immer recht gut – am Anfang. Nach ein paar Monaten aber werden die Tumoren fast immer resistent gegen die Wirkstoffe; häufig wegen Veränderungen anderer Gene wie *KRAS*, einem oft mutierten Tumorgen.

Im Normalfall müssen Ärzte daher ihre Patienten ständig überwachen, um auf neue Entwicklungen mit veränderter Behandlung reagieren zu können. Nötig sind dazu immer wieder Biopsien – und zwar, bei Patienten im fortgeschritten Stadium, oft gleich an mehreren Tumoren. Dazu kommt, dass verschiedene Abschnitte eines Tumors unterschiedlich resistent sein können. Jede Biopsie ist zudem ein riskanter Eingriff und nicht unkompliziert, wenn sie zum Beispiel im fragilen Lungengewebe durchgeführt werden muss. »Man kann nicht immer, wenn eine Behandlung fehlschlägt, einfach mal schnell fünf Biopsien am Patienten durchführen«, erklärt Velculescu. Blut abzunehmen ist da deutlich weniger problematisch.

Im Jahr 2012 haben Diaz und Co die Ergebnisse einer durch ctDNA-Monitoring überwachten Behandlung mit EGFR-Inhibitoren publiziert [11]. Dabei listen sie 42 verschiedene *KRAS*-Mutationen auf, die eine Resistenz hervorgerufen hatten. Diese Mutationen zeigten sich im Mittelwert, fünf Monate,bevor bildgebende Verfahren ein erneutes Wachstum der Tumoren belegten. Während Diaz' Team gezielt nach *KRAS*-Mutationen Ausschau gehalten hatte, beschäftigten sich die Wissenschaftler um Rosenfelds Gruppe ohne irgendwelche Vorannahmen mit sämtlichen resistenzverleihenden Mutationen in ctDNA. Im vergangenen Jahr hatten sie das komplette Exom – also das eine Prozent des Genoms, welches Bauanleitungen für Proteine enthält – aus Blutproben von sechs Patienten sequenziert, die alle wegen fortgeschritte-

ner Tumorerkrankungen von Lunge, Brust oder Eierstöcken in Behandlung waren. In fünf Fällen konnten mit diesem offenen Ansatz bislang unbekannte Resistenzmechanismen aufgedeckt werden – etwa Mutationen, die Antikrebswirkstoffe gegen ihre Zielproteine abschirmen [12].

Resistenzen früh zu erkennen, erlaubt Medizinern, ihren Patienten eine teure Behandlung mit toxischen Medikamenten ab dem Augenblick zu ersparen, in dem diese ohnehin nicht mehr wirksam wären. Es kommt auch der Entwicklung neuer Wirkstoffe oder effektiver Medikamentencocktails zugute, wenn die resistenzauslösenden Mutationen bekannt sind. »Wir hoffen, Krebs von einer tödlichen in eine chronische Krankheit zu verwandeln«, erklärt Velculescu. »Sobald eine Behandlung nicht mehr anschlägt, schalten wir auf eine andere um – und zurück, je nachdem.«

Klinischer Vorbehalt

Die ctDNA-Analyse hat großes Potenzial – für eine wirklich tragende Rolle in der Krebsdiagnostik ist es derzeit aber wohl noch zu früh. Die empfindlichsten Nachweismethoden – etwa das BEAMing – arbeiten nur zuverlässig, wenn die mutierten Sequenzen einigermaßen bekannt sind. Dafür kann man schon sorgen, man muss dazu aber bei jedem einzelnen Patienten ein aufwändiges Prozedere durchexerzieren: die Biopsie und anschließende Sequenzanalyse aller Mutationen, die Produktion der auf patiententypische Mutationen maßgeschneiderten ctDNA-Sonden und dann ihren Einsatz in der Blutprobe. Alternativ könnte man auch vorgehen wie Rosenfelds Team, also das Exom in toto sequenzieren. Dafür benötigt man zunächst keine Details über den Krebs – allerdings dürfte es kostspielig sein, die Blutprobe so sorgfältig zu analysieren und sequenzieren wie nötig, um nicht seltene Mutationen in den Krebsgenomfragmenten zu übersehen.

Der Radiologe Maximilian Diehn von der Stanford University arbeitet daran, die Vorzüge beider Verfahren zu kombinieren. Sein Team hatte einen kurzen Ausschnitt des Genoms identifiziert – er macht gerade einmal 0,004 Prozent aus –, der in Lungenzellen sehr häufig mutiert [13]. Diese Abschnitte fischen die Wissenschaftler aus jeder Blutprobe und führen 10 000-fach wiederholte Sequenzanalysen durch, so dass sie selbst sehr seltene Mutationsereignisse erkennen. Dieser Fokus auf nur einen Genomabschnitt ist kostengünstig und zudem bei allen Lungenkrebspatienten praktikabel, eben weil sich bei ihnen in diesem Genabschnitt fast immer zumindest eine oder mehrere Mutationen finden lassen, erklärt Diehn. Sein Team ist derzeit dabei, typische Mutationsmuster auch für andere Krebsarten herauszuarbeiten, um die Methode auch dort verfügbar zu machen – eine Arbeit, die womöglich noch Jahre dauern wird, weil die Technik sich in klinischen Tests erst bewähren muss.

Wie praktisch alle ctDNA-Biopsietechniken ist auch Diehns Ansatz nicht gut geeignet, um frühe Phasen einer Krebserkrankung zu erkennen. In einer kleineren Studie [13] haben die Forscher mit ihrer Methode zwar jede Form von Lungenkrebs der Stufe II oder höher nachgewiesen, es entgingen ihnen aber die Hälfte aller Stufe-I-Tumoren. Das ist eigentlich klar, denn fortgeschrittene Krebserkrankungen produzieren mehr ctDNA – das Früherkennungspotenzial der ctDNA ist damit aber in Frage gestellt.

Man könnte die Sensoren zwar im Prinzip noch empfindlicher machen, um das Problem zu lösen – Diaz hält das jedoch

nicht für den richtigen Weg: »Der limitierende Faktor ist hier die Biologie: Es zirkulieren einfach nicht genug Fragmente«, erklärt er. Außerdem fehlen Handlungsoptionen, sobald ctDNA die Anwesenheit eines noch nicht entdeckten Krebses signalisiert. Denn man habe dann zwar »ein mutiertes Fragment im Blut entdeckt – wo es herstammt, bleibt aber unklar«, gibt Diaz zu bedenken.

Überhaupt ist noch einiges zu klären. Stimmt es zum Beispiel überhaupt, dass die ctDNA ein repräsentatives Porträt der Krebserkrankung zeigt? Setzen Tumoren, die sich in andere Organe ausgebreitet haben, ebenso viel DNA frei wie der Ursprungstumor? Und geben alle Zellen eines Tumors gleich viel ctDNA ab? Antworten können derzeit wohl nur »warme Autopsien« liefern, fürchtet Diaz – Blutproben, die von einem frisch Verstorbenen genommen werden, um alle Tumoren genau zu charakterisieren. Diese werden dann mit vorher im Leben des Patienten gesammelten ctDNA-Proben verglichen. »Eine Knochenarbeit, die im Medizineralltag wartet.«

Auch die größte Frage ist unbeantwortet: Rettet es eigentlich Patienten, oder erhöht es zumindest ihre Lebensqualität, wenn Mediziner ein akkurates Abbild der Tumorlast und eine Echtzeitanalyse neu entstehender Mutationen bekommen? Schließlich nützt es keinem Arzt zu wissen, dass der Tumor ihres Patienten gerade eine Resistenzmutation entwickelt, die leider durch kein Medikament angegriffen werden kann. »An Grenzen stoßen wir durch den Mangel an zielgerichteten Therapiemöglichkeiten«, meint Velculescu. »Da bekommt man alle diese Informationen – und dann? Unser Instrumentarium, Krebs zu verstehen, entwickelt sich schneller als die Heilungsoptionen.«

Aber auch wenn ctDNA den Ausgang einer Krankheit bisher noch nicht beeinflusst: Wissenschaftler setzen sie schon als wertvolles Recherchetool ein, und Mediziner sammeln in den Kliniken routinemäßig Proben. Swanton leitet zum Beispiel eine mit fast 18 Millionen Euro geförderte Lungenkrebsstudie namens TRACERx (Tracking Cancer Evolution Through Therapy), in der sowohl herkömmliche Biopsien als auch ctDNA alle drei Monate gesammelt und kombiniert werden. Vielleicht liefert die zirkulierende DNA Hinweise, die den Studienteilnehmern helfen werden – und vielleicht auch nicht. Zumindest werden Swanton und seine Kollegen anschließend deutlich besser über die Entwicklung von Lungenkrebs informiert sein – und vielleicht darüber, wie man sie stoppen kann. ⮌

(Spektrum.de, 18. August 2014)

[1] N. Engl. J. Med. 366, S. 883–892, 2012
[2] Séances Soc. Biol. Fil. 142, S. 241–243, 1948
[3] Cancer Res. 37, S. 646–650, 1977
[4] J. Haematol. 86, S. 774–779, 1994
[5] Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 3, S. 67–71, 1994
[6] Lancet 350, S. 485–487, 1997
[7] Nature Med. 14, S. 985–990, 2008
[8] Sci. Transl. Med. 4, 136ra68, 2012
[9] Sci. Transl. Med. 6, 224ra24, 2014
[10] N. Engl. J. Med. 368, S. 1199–1209, 2013
[11] Nature 486, 537–540 (2012)
[12] Nature 497, S. 108–112, 2013
[13] Nature Med. 20, S. 548–554, 2014

BILDGEBENDE VERFAHREN

DEM TUMOR auf der Spur

von Corie Lok

Neue bildgebende Verfahren ermöglichen ganz neue Einblicke in die Dynamik von Tumoren und machen Hoffnung auf ungeahnte Ansätze, Krebs zu bekämpfen.

FOTOLIA / JUAN GÄRTNER

Mikala Egeblad war ganz aus dem Häuschen, als sie ihre ersten Filmaufnahmen in lebenden Mäusen machte. Bis dahin hatte sie an Mikroskopiepräparaten gearbeitet, bei denen die Tumorzellen ganz ruhig und wie eingefroren zu sehen sind. In einem lebenden Tier beobachtet, zeigen sie ihre ganze Aktivität. »Wenn man das Mikroskop einschaltet und in die lebende Maus hineinschaut, sieht man die Zellen wie wild herumrennen«, sagt die Krebsforscherin vom Cold Spring Harbor Laboratory in New York. »Diese Beobachtung hat mein ganzes Denken verändert.«

Inzwischen nutzen immer mehr Krebsforscher die Möglichkeit, Tumorzellen in ihrer natürlichen Umgebung zu untersuchen. An statischen Zellkulturen können die Wissenschaftler nur von anderen Ergebnissen ableiten, was die Tumorzellen und ihre Nachbarn tun und wie sie vielleicht miteinander interagieren. Wenn man aber Tumoren in lebenden Tieren über längere Zeit hinweg beobachtet, kann man diese Interaktionen wirklich sehen. Mit der als Intravitalmikroskopie bezeichneten Methode lassen sich auch gezielt die wenigen, aber gefährlichen Zellen verfolgen, die eine Krebserkrankung vorantreiben oder behandlungsresistent machen.

Die Bildgebungstechnik ist noch sehr jung, und im Moment wird in den Labors daran gearbeitet, wie die gigabytegroßen Videodateien analysiert werden können. Die Intravitalmikroskopie wird immer häufiger eingesetzt und hat dazu beigetragen, den zeitlichen Ablauf von Schlüsselereignissen auf zellulärer und molekularer Ebene besser zu verstehen, wie zum Beispiel die Invasion von Tumorzellen in Blutgefäße. Die neuen Befunde haben inzwischen auch schon neue Hypothesen über Wachstum, Ausbreitung und Therapieresistenz der unterschiedlichen Krebsarten beflügelt. All die neuen Informationen könnten auch für die Entwicklung von Medikamenten wichtig sein und zur Erklärung beitragen, warum manche Krebszellen den Therapien widerstehen. In einer Kultur der Videofreaks kommen bildge-

»Alle sind ganz aus dem Häuschen, wenn sie in unseren Filmen sehen, wie dynamisch Tumoren tatsächlich sind«

bende Verfahren gut an. »Alle sind ganz aus dem Häuschen, wenn sie in unseren Filmen sehen, wie sehr sich Tumoren ständig verändern«, sagt Peter Friedl von der Radboud Universität Nimwegen in den Niederlanden. »Die Aufnahmen ändern völlig unser Bild vom Tumor.«

Abtauchen ins Innere des Körpers

Tumorbiologen haben die Technik der Intravitalmikroskopie erstmals in den späten 1990er Jahren genutzt, als sie hochauflösende Mikroskope direkt auf das Gewebe einer lebenden, betäubten Maus richteten. Nachdem man inzwischen immer weiter ins Gewebe hineinleuchten kann – mittlerweile schon bis zu 20 Zellschichten tief – und auch schwächere Signale auswertbar sind, gewinnt die Methode an Interesse. Dank einer wachsenden Zahl an verfügbaren molekularen Markern machen die Wissenschaftler nun bis zu acht verschiedene Zellarten und Strukturen sichtbar, darunter Immunzellen und Endothelzellen der Gefäßwände. »Die Marker und die neue Mikroskopietechnik sind eine sehr gute Kombination«, meint Frederic de Sauvage, der Vizepräsident der Abteilung für Molekulare Onkologie von der Biotechnologiefirma Genentech in South San Francisco in Kalifornien, nachdem er die neue Technologie auch schon in der Anwendung gesehen hat.

Wenn man alles zusammennimmt, erkennt man den Tumor als ein komplexes Ökosystem verschiedener Zellen, die sich

ED UTHMAN / CC-BY-SA-2.0 (CC BY-SA)

LMP-Tumor der Eierstöcke
Neue bildgebende Verfahren zeigen: Tumoren und ihre Zellen sind hochdynamisch.

bewegen, sich teilen und miteinander interagieren. Auch wenn schon lange klar ist, dass die Zellen in einem Tumor genetisch heterogen sind, so hat doch erst die Intravitalmikroskopie gezeigt, dass sich auch einzelne Zellen schon in ihrem Verhalten sehr unterscheiden können. So wandern beispielsweise Krebszellen je nach Tumortyp und Umgebung einzeln oder in festen Verbünden.

Mittels Intravitalmikroskopie wurde auch ein rätselhaftes Verhalten von Makrophagen aufgedeckt. Diese zum Immunsystem zählenden Zellen verschlingen normalerweise Pathogene, beseitigen tote Zellen und stimulieren die Immunantwort. Sie können auch andere Immunzellen dazu bringen, gegen Krebszellen vorzugehen – aber noch öfter machen sie genau das Gegenteil und fördern Wachstum und Ausbreitung der Krebszellen.

Die Intravitalmikroskopie macht auch sichtbar, wie Makrophagen zusammen mit Tumorzellen und Endothelzellen ein Gefüge bilden, das die Tumorzellen in den Blutstrom hineinpumpt – eines der Schlüsselereignisse der Metastasierung. Die Gruppe um John Condeelis vom Albert Einstein College of Medicine in New York untersucht an Nagetieren, wie sich Brustkrebszellen verändern, wenn sie auf Makrophagen treffen. Die Krebszellen werden invasiver, bauen die proteinreiche Matrix um die Blutgefäße herum ab und quetschen sich zwischen den Endothelzellen hindurch. Die Makrophagen unterstützen diesen Vorgang, indem sie den Kontakt der Endothelzellen untereinander lockern, so dass die Tumorzellen durch die Löcher in der Gefäßwand aus dem Gewebe heraus in den Blutstrom übertreten können [1, 2].

Condeelis Team wies inzwischen diese »Pumpe« auch in humanen Brustkrebszellen nach. Außerdem konnten die Forscher für jeden der drei Zelltypen der »Pumpe« einen molekularen Marker identifizieren, mit dem sie sich im Tumor nachweisen lassen. In einer Studie mit 60 Brustkrebspatienten fand man auch tatsächlich, dass sich bei Patienten mit höherer Expression der »Pumpe« häufiger Metastasen in anderen Organen entwickelten als bei Patienten mit niedriger Expression [3]. Die Start-up-Firma MetaStat in Montclair in New Jersey hält das Patent auf diese Prognosetechnik und arbeitet an einem Test, der das Metastasenrisiko bei Brustkrebspatienten vorhersagen soll. Condeelis Gruppe arbeitet nun bereits daran, die »Pumpe« mittels Magnetresonanz-Imaging nachzuweisen, einer Methode, bei der nicht einmal eine Biopsie vom Patienten genommen werden muss.

Andere setzen die Intravitalmikroskopie zum Aufspüren von Tumormedikamenten im Körper ein und wollen damit herausfinden, warum manche Behandlungen versagen. Normalerweise bestimmt man die Wirkung einer Chemotherapie im Mausmodell, wo Veränderungen in Größe und Wachstum von Tumoren untersucht werden. Mittels Intravital-Imaging lässt sich direkter nachweisen, welche Zellen das Medikament aufnehmen und ob diese Zellen dann überleben oder sterben.

Die Gruppe um Egeblad hat Filmaufnahmen mit dem fluoreszierenden Krebsmedikament Doxorubicin in der Maus gemacht. Hierbei ist zu erkennen, wie das Chemotherapeutikum in Brusttumoren eindringt. Alle waren überrascht, wie stark sich schon nahe nebeneinander gelegene Tumorregionen in der Aufnahme von Doxorubicin und in der Anzahl der abgetöteten Zellen unterscheiden. Als wichtiger Faktor erwies sich dabei die Durchlässigkeit der Blutgefäße im Tumor [4]. Tumoren

mittleren Stadiums haben porösere Blutgefäße als frühe oder späte Tumoren und reagieren sensibler auf das Medikament. Deshalb will Egeblad zur Therapie zusätzlich Substanzen einsetzen, welche die Gefäße durchlässiger machen, um so die Aufnahme des Medikaments in die Tumorzellen zu verbessern.

Ein Guckfenster zum Tumor

Bei Videoaufnahmen an lebenden Mäusen war anfangs nur ein einziger Filmtermin möglich. Aber die Wissenschaftler wollten natürlich lieber Tumoren in einem Tier über mehrere Tage oder Wochen beobachten, um auch längerfristige Veränderungen zu erkennen. Viele nutzten deshalb eine Technik, bei der ein Glasplättchen mit Rahmen in die Haut der Maus implantiert wird. Durch dieses Fenster kann man in Regionen wie das Gehirn, den Bauch oder die Brustdrüse hineinblicken – und dies in derselben Maus viele Male im Lauf der Zeit. Nach jedem Aufnahmetermin wachen die Mäuse dann wieder auf und leben in ihren Käfigen weiter wie zuvor.

Mit Hilfe eines solchen Gucklochs konnte das Team um Jacco van Rheenen vom Hubrecht Institute in Utrecht in den Niederlanden an lebenden Mäusen beobachten, wie Dickdarmkrebszellen die Leber der Mäuse innerhalb von zwei Wochen besiedeln. Neu angekommene Krebszellen bewegten sich in den ersten Tagen innerhalb einer kleinen Region des Organs hin und her. Nach fünf Tagen aber hörten diese Wanderbewegungen auf, und es entstand ein dicht gepackter Zellhaufen. Wie die Forscher im Mausmodell auch zeigen konnten, entwickeln sich weniger Metastasen in der Leber, wenn die Mäuse im Frühstadium der Tumorausbreitung mit einem Inhibitor der Zellmigration behandelt wurden [5].

Nach einigen Jahren Erfahrung mit der Intravitalmikroskopie geht es nun weniger um spektakuläre Filmaufnahmen, sondern eher darum, Daten zu Geschwindigkeit und Richtung der sich bewegenden Zellen zu sammeln. Diese erlauben anschließend, das Verhalten der Zellen anhand mathematischer Modelle zu analysieren. So hofft Friedl, in ein paar Jahren voraussagen zu können, wie Tumorzellen in ein Gewebe eindringen.

Aber das Sammeln und Auswerten dieser quantitativen Daten ist schwierig und Zeit raubend: So dauert es etwa 15-mal län-

»Da gibt es ganz neue Dinge zu beobachten, die zuvor noch niemand beschrieben hat«

ger, einen Film zu analysieren, als ihn aufzunehmen, weiß Egeblad. Außerdem gibt es nur wenig Software für die quantitative Imaging-Analyse, so dass viele Labors ihre eigenen Programme schreiben.

Und auch die Intravitalmikroskopie selbst bietet nach wie vor eine Reihe von technischen Herausforderungen. So kann lediglich Gewebe nahe der Körperoberfläche untersucht werden, was ihre Anwendung bei nur wenigen Tumortypen zulässt, sagt de Sauvage. Außerdem ist es schwierig, die Technologie mit klassischen Methoden der Molekularbiologie zu kombinieren, wie beispielsweise Fluoreszenzbiosensoren, mit deren Hilfe nachgewiesen wird, ob bestimmte Zellsignalwege eingeschaltet sind. Viele dieser Sensoren funktionieren sehr gut in vitro, wo Zellen so manipuliert werden können, dass Signalveränderungen verstärkt werden. Aber sie sind nicht sensitiv genug, um die feineren Variationen in vivo zu detektieren, fügt van Rheenen hinzu. Die Methoden könnten aber molekulare Schlupflöcher preisgeben, in denen sich Tumorzellen vor den Krebsmedikamenten verstecken, sagt der Krebsgenetiker Scott Powerd vom Cold Spring Harbor Institute. »Wir wüssten nur zu gerne, was biochemisch gesehen in der Zelle geschieht und wie das ihr Verhalten beeinflusst.«

Egeblad kombiniert nun biochemische und genetische Methoden mit ihrer Imaging-Arbeit. Sie wird bald ein Projekt starten, in dem sie bestimmte Zellen in Brusttumoren von Mäusen über mehrere Wochen während ihres Wachstums beobachten kann. Am Ende werden ihre Mitarbeiter die Tumoren herausnehmen und das Genom der einzelnen Zellen untersuchen. Letztendlich soll für verschiedene Regionen eines Tumors die genetische Signatur mit biologischen Charakteristika, wie schnelles Wachstum oder Medikamentenresistenz, zusammengebracht werden. Die Forscher möchten auch die Aktivität von Schlüsselgenen von Krebs während des Tumorwachstums in der Maus durch Imaging nachverfolgen.

Egeblad stellt sich im Rahmen des neuen Projekts auch wieder Fragen aus den Anfängen der Intravitalmikroskopie: Wie schaffen es verschiedene Komponenten des Tumors und seines Milieus, sich gemeinsam zu entwickeln? Power gibt zu, dass ihm Egeblad und ihre Filme gezeigt haben, wie die Krebsentwicklung nicht nur durch die Genetik, sondern auch durch das Tumormilieu beeinflusst wird. »Wieso sollte das keine Rolle spielen?«, bemerkt er. »Da gibt es ganz neue Dinge zu beobachten, die zuvor noch niemand beschrieben hat.« ⮌

(Spektrum.de, 16. Mai 2014)

[1] Cancer Res. 67, 2649–2656, 2007

[2] Oncogene 10.1038/onc.2013.377, 2013

[3] Clin. Cancer Res. 15, 2433– 2441, 2009

[4] Nakasone, E. S. et al. Cancer Cell 21, 488–503, 2012

[5] Ritsma, L. et al. Sci. Transl. Med. 4, 158ra145, 2012

Dieser Artikel wird Ihnen präsentiert von Roche

MEDIKAMENTE GEGEN BRUSTKREBS

Immer bessere **Aussichten**

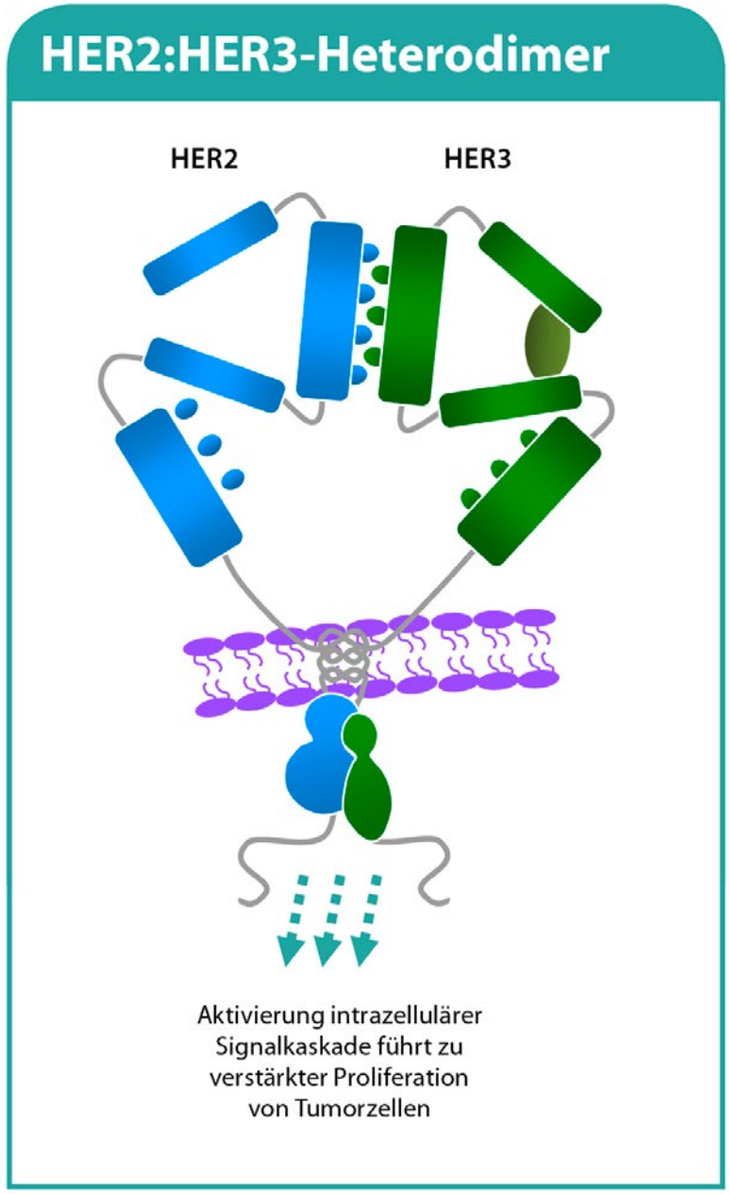
von Juliette Irmer

Vor nicht allzu langer Zeit führte Brustkrebs noch rasch zum Tode. Jetzt steigen die Chancen, geheilt zu werden: Immer bessere Krebsmedikamente bekämpfen auch die besonders bösartigen Varianten.

Der Diagnose »Sie haben Brustkrebs« müssen sich jedes Jahr mehr als 70 000 Deutsche stellen. Aber immer mehr Betroffenen kann heute geholfen werden: Während Brustkrebs im 20. Jahrhundert meist noch rasch zum Tode führte, haben die betroffenen Frauen heute gute Chancen, geheilt zu werden: Bessere Krebsmedikamente werden entwickelt und immer neue Wege gefunden, um auch besonders bösartige Varianten zu bekämpfen. So wie den »HER2-positiven Brustkrebs«: Der Kampf gegen diese äußerst aggressive Form ist ein besonders erfreuliches Kapitel in der Geschichte der Krebstherapie. Denn mit der Entwicklung zielgerichteter Antikörpertherapien gelang nicht nur der Durchbruch in der Behandlung – sondern gleichzeitig auch der Beweis, dass personalisierte Krebstherapien generell eine wirksame Waffe der Zukunft sein können.

Bevor die Antikörpertherapie zur Verfügung stand, hatten Frauen mit diesem Befund fast durchgehend schlechte Prognosen: Sie sprachen unzureichend auf Standardtherapien an, und die Tumoren tendierten dazu, rasch zu metastasieren, also Tochtergeschwülste zu bilden. Anfang der 1980er Jahre setzte dann die Entdeckung und Charakterisierung des entsprechenden Gens HER2 einen Meilenstein im Kampf gegen diesen Hochrisikobrustkrebs. Das Gen kodiert für den »humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2«: einen Rezeptor auf der Zelloberfläche, der Wachstumssignale ins Innere der Zelle leitet. Diese teilt sich daraufhin, was ein ganz normaler, dabei aber streng regulierter Vorgang bei gesunden Zellen ist. Kurz nach der Entdeckung des HER2-Gens wiesen Wissenschaftler dann nach, dass manche Brustkrebszellen das Gen und somit auch den Rezeptor in Überzahl enthalten: Während eine gesunde Zelle bis zu 20 000 HER2-Rezeptoren trägt, lassen sich in einer HER2-positiven Krebszelle bis zu einer Million davon nachweisen. Die extrem hohe Zahl der HER2-Rezeptoren verstärken die Wachstumssignale derart, dass die Zellen ungebremst wuchern.

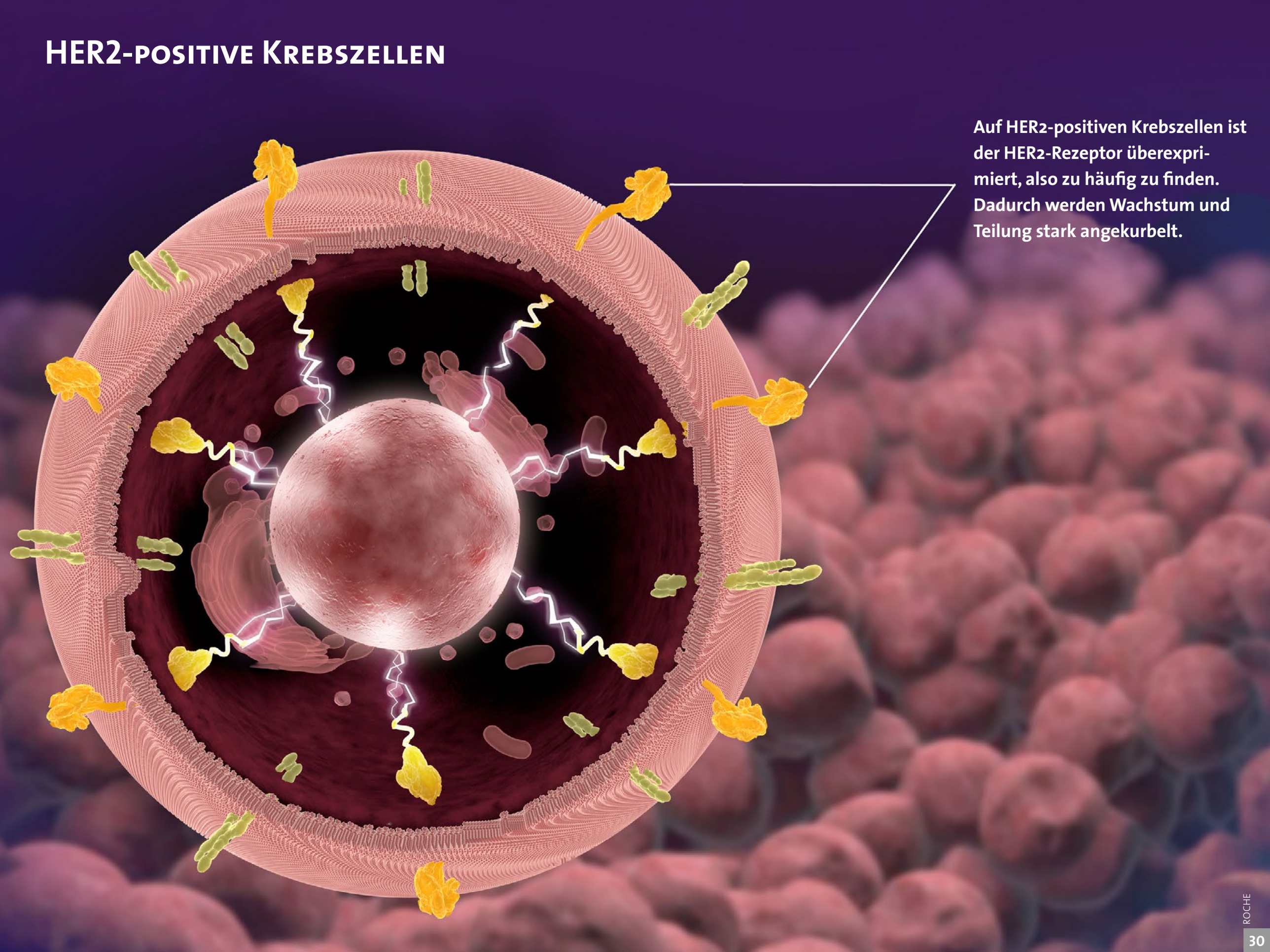
Experimente bestätigen die Vermutung, dass es sich bei HER2 um ein so genanntes Onkogen, ein Krebsgen, handelt: Gesunde Zellen lassen sich durch das Einführen zusätzlicher HER2-Genkopien in Tumorzellen verwandeln. Onkogene entstehen durch die Mutation von Genen, die an der Kontrolle der Zellvermehrung beteiligt sind. In der Regel sterben Zellen mit derart mutierten Genen



Dimerisierung von Rezeptoren

Eine Dimerisierung der Rezeptoren HER2 und HER3 verstärkt die Signalwirkung und sorgt für die erhöhte Proliferation von Tumorzellen.

HER2-positive Krebszellen



Auf HER2-positiven Krebszellen ist der HER2-Rezeptor überexpri-miert, also zu häufig zu finden. Dadurch werden Wachstum und Teilung stark angekurbelt.

ab. Tun sie es nicht, sind die Folgen oft desaströs. Denn Onkogene aktivieren Wachstumsgene oder schalten Kontroll-Gene aus. Die Wirkung ist in beiden Fällen gleich: Die Zellen wachsen unkontrolliert, es entsteht Krebs.

Die Wissenschaftler beginnen damals zwei Dinge zu ahnen: Krebs ist eine Krankheit der Gene – und: Brustkrebs ist nicht gleich Brustkrebs. Denn etwa 20 Prozent aller Brustkrebspatientinnen haben einen HER2-positiven Tumor, die übrigen aber leiden an anderen Brustkrebstypen. Die Erkenntnis, dass Brustkrebs keine einheitliche Erkrankung ist, Tumoren sich aber identifizieren und damit klassifizieren lassen, führt zu einem bedeutsamen Umdenken bei Medizinern, aber auch bei forschenden Pharmaunternehmen: weg von den eher unspezifisch wirkenden Chemotherapien hin zu zielgerichteten Therapien mit maßgeschneiderten Spezialmolekülen – hin zur personalisierten Medizin.

Dabei war der HER2-Rezeptor ein idealer Angriffspunkt: Vielleicht, so überlegten die Forscher, hören die Krebszellen auf zu wuchern, wenn man die Signalkette unterbricht? 1987 entwickeln Forscher des amerikanischen Forschungslabors Genentech erstmals speziell gegen HER2 gerichtete Antikörper. Zehn davon nehmen sie in die engere Auswahl. Den Antikörper »2C4« – er wird später unter dem Namen Pertuzumab Karriere machen – sortieren sie damals aus. Denn die Testreihen mit dem Antikörper »4D5« sind noch erfolgversprechender. Mehr als ein Jahrzehnt später, 1998 in den USA und 2000 in der EU, wird dieser Antikörper mit dem Wirkstoffnamen Trastuzumab zugelassen.

Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den HER2-Rezeptor bindet. Auf diese Weise blockiert er die Weiterleitung der Wachstumssignale in die Zelle. Indem der Antikörper an die Krebszelle bindet, markiert er sie außerdem: Das körpereigene Immunsystem erkennt die Krebszelle und vernichtet sie.

Anders als herkömmliche Krebsmedikamente wie Chemotherapeutika, die nicht zwischen gesunden und kranken Zellen unterscheiden und alle sich rasch teilenden Zellen im Körper angreifen, bindet der Antikörper gezielt an HER2-positive Zellen und verursacht dadurch auch weniger Nebenwirkungen. Die Antikörpertherapie hat die Prognose von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs verbessert: Frauen, die Trastuzumab zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung erhalten, erhöhen ihre Heilungschance, und Frauen, bei denen der Brustkrebs bereits gestreut hat, haben die Chance, länger zu leben.

Doch jede noch so erfolgreiche Krebstherapie hat einen Haken: Krebszellen sind gewiefte Gegner. Sie passen sich kontinuierlich an, um zu überleben. Das heißt, mit jeder Therapie, die das Ziel hat, Krebszellen zu töten, entstehen auch resistente Krebszellen, das heißt, sie werden mit der Zeit unempfindlicher gegen die eingesetzten Medikamente. So bilden manche Krebszellen veränderte HER2-Rezeptoren aus, an die der Antikörper nicht mehr binden kann, bei anderen Krebszellen fehlen die Rezeptoren vollständig.

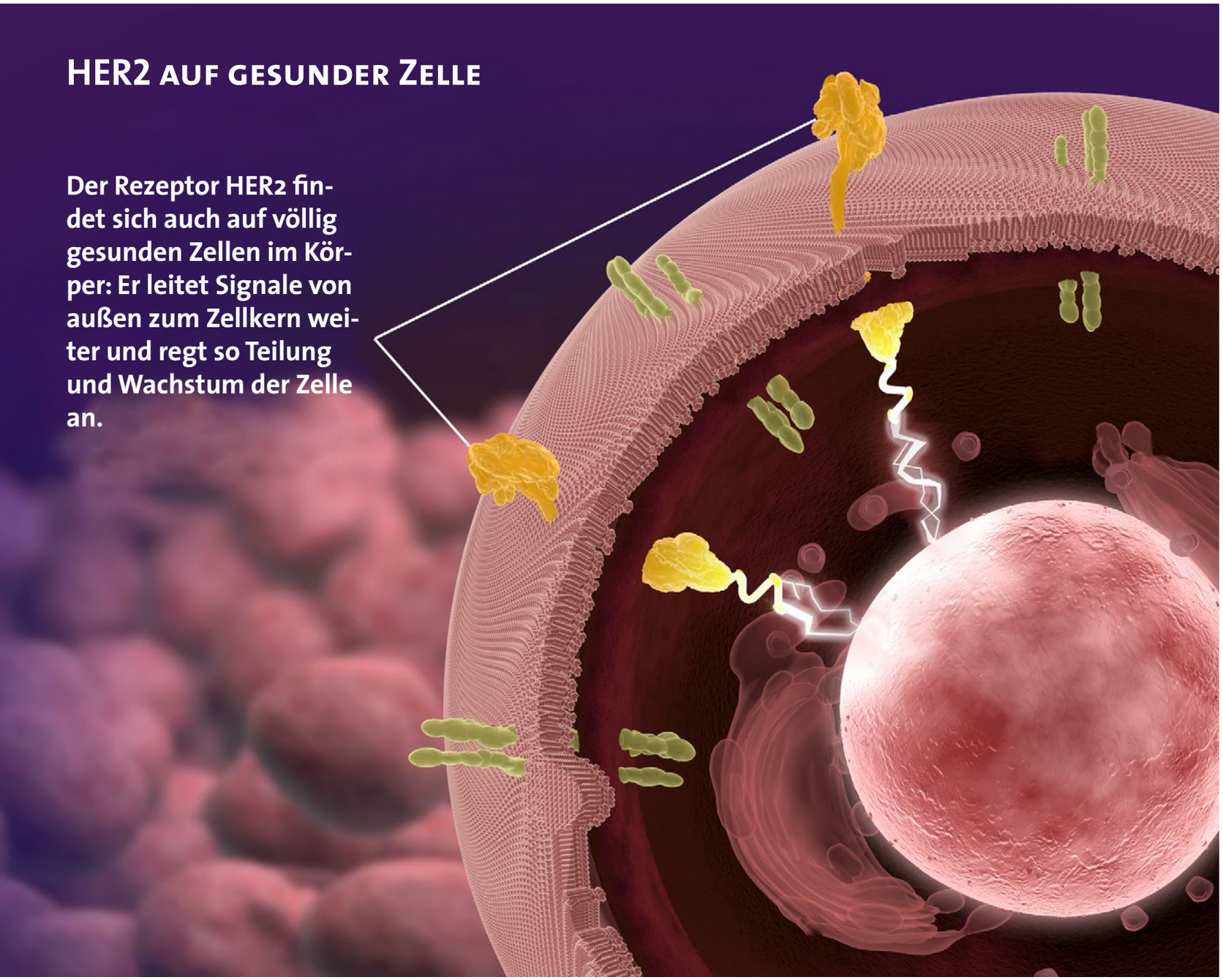
Die Konsequenz liegt auf der Hand: Die Pharmaforschung muss diese mögliche Entwicklung berücksichtigen und Krebszellen letztlich immer eine Nasenlänge voraus sein. Aus diesem Grund wird Ende der 1990er Jahre der ehemals aussortierte Antikörper 2C4 wieder interessant. Dieser ist im Übrigen ein Beispiel dafür, dass die Entwicklung so hochspezifischer Medikamente nicht immer gradlinig verlaufen muss und dass es auch immer auf das Gespür von Pharmaforschern ankommt. Parallel zur Entwicklung von Tras-

tuzumab untersuchen die Wissenschaftler bei Genentech in den 1990er Jahren auch die Signalwege der HER-Rezeptoren. Sie entdecken, dass neben HER2 noch drei weitere Rezeptoren existieren: HER1, HER3 und HER4. Alle vier übermitteln Signale ins Zellinnere. Unter bestimmten Bedingungen »dimerisieren« diese Rezeptoren zu Paaren und lösen dabei Signalkaskaden aus, die die Zellvermehrung anregen. Vielleicht, so überlegen die Forscher, ließe sich das Tumorwachstum weiter verhindern, wenn man diese Dimerisierung blockiert? Der Forscher Mark Sliwkowski von Genentech findet heraus, dass der zunächst aussortierte Antikörper die Dimerisierung von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie, insbesondere die Bildung von HER2:HER3-Dimeren, verhindert. Auf Grund dieses neuen Wirkmechanismus starten die Pharmafirmen Genentech und Roche im Jahr 2000 klinische Studien mit dem viel versprechenden Antikörper.

Die Hoffnungen sind groß, die Enttäuschungen ebenso: Bei Tumoren mit normaler HER2-Expression (u. a. Lungen- und Prostatakrebs) zeigt der Antikörper als Monotherapie keine ausreichende Wirkung. Im Jahr 2005 stellt Genentech die Entwicklung ein.

Bei Roche glaubt man indessen weiter an das Potenzial: Einige Pharmaforscher sind überzeugt, dass sich die Wirkungsweisen von 2C4 und Trastuzumab ergänzen könnten und beschließen, die beiden Antikörper zusammen zu verabreichen. Sie wählen ein Mausmodell mit HER2-positivem Brustkrebs und testen die Kombination der beiden Antikörper. »Als wir die ersten Versuche der Kombinationstherapie auswerteten, konnten wir die Ergebnisse kaum glauben«, er-

HER2 auf gesunder Zelle



Der Rezeptor HER2 findet sich auch auf völlig gesunden Zellen im Körper: Er leitet Signale von außen zum Zellkern weiter und regt so Teilung und Wachstum der Zelle an.

ROCHE

Die nächste Antikörpergeneration

Monoklonale Antikörper binden hochspezifisch an bestimmte Erkennungsstrukturen und finden daher eine breite Anwendung in der Medizin. Die heute zum Einsatz kommenden Antikörper weisen dabei noch vornehmlich die charakteristische Y-förmige Struktur auf. Die Pharmaforschung arbeitet intensiv an so genannten NGA-Wirkstoffen (Next Generation Antibody) mit verändertem Bauplan, um die Wirksamkeit der Antikörpertherapien weiter zu erhöhen.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Bei einem solchen Konjugat wird ein zytotoxischer Wirkstoff an den Antikörper gekoppelt. Die Idee dahinter: Der Antikörper bindet spezifisch an seine Erkennungsstruktur auf der Oberfläche der Krebszelle und bringt den zytotoxischen Wirkstoff direkt an Ort und Stelle. Durch die gezielte Applikation können auch Wirkstoffe verwendet werden, die für eine systemische Verabreichung zu stark sind. Ein Beispiel ist das Medikament Kadcyla, bei dem das Zytostatikum Emtansin an den Antikörper Trastuzumab gekoppelt wurde.

Glycoengineering

Antikörper markieren Krebszellen, so dass das körpereigene Immunsystem diese erkennt und vernichtet. Durch gezieltes Anheften von Zuckerketten (Glykosylierung) an bestimmte Regionen der Antikörper erkennen Immunzellen wie Killerzellen, Makrophagen und Monozyten die Antikörper noch besser. Die Zuckerketten verstärken somit die antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität und damit die Eliminierung der Krebszellen.

Multifunktionale Antikörper

Bei solchen Antikörpern sind die Bindungsstellen der variablen Region verändert: Trifunktionale Antikörper binden gleichzeitig an drei unterschiedliche Zelltypen: Eine Bindungsstelle der variablen Region bindet an eine Oberflächenstruktur auf der Krebszelle, die zweite an körpereigene T-Zellen und der konstante Teil an Fresszellen (Makrophagen, Monozyten). Die Zerstörung der Krebszellen erfolgt durch zwei unterschiedliche Mechanismen: Die T-Zellen leiten den Zelltod ein, und die Fresszellen vernichten die Krebszellen durch Phagozytose.

So genannte BiTE-Antikörper setzen sich nur aus zwei verschiedenen Bindungsstellen der variablen Region zusammen (BiTE = Bispecific T-cell Engager). Die eine bindet an eine Oberflächenstruktur auf der Krebszelle, die andere an eine T-Zelle, die wiederum die Krebszelle vernichtet. Momentan befinden sich 70 NGA-Wirkstoffe in klinischer Entwicklung. Die überwiegende Mehrheit befindet sich allerdings noch in Phase I, das heißt am Anfang ihrer Entwicklung.

innert sich Max Hasmann, Projektleiter bei Roche Pharma Research and Early Development. Bei sechs von zehn Tieren haben sich die Tumoren vollkommen zurückgebildet. Die einzeln verabreichten Antikörper können das Tumorwachstum hingegen lediglich verlangsamen, führen aber zu keinen Rückbildungen. Die Ergebnisse lassen nur einen Schluss zu: Die beiden Antikörper verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung.

Auf Grund der erfolgreichen Mausstudie entscheidet sich Roche, den Antikörper in einer weiteren Studie zu untersuchen. Das Studiendesign ist ambitioniert: Es nehmen 66 Frauen mit weit fortgeschrittener Erkrankung teil, deren Metastasen unter den damals bestehenden Therapien weiter wuchsen. Die neue Studie aber verläuft positiv: Bei fünf der Frauen, die mit beiden Antikörpern behandelt wurden, sind die Metastasen in den Organen völlig verschwunden – ein Befund, den niemand für möglich gehalten hätte. Bei elf anderen Patientinnen haben sich Tumor und Metastasen teilweise zurückgebildet. Die Kombination der beiden Antikörper unterbricht sehr effektiv die Signalwege, die für die Tumorentstehung verantwortlich sind: Die Zellen werden nicht mehr mit Wachstumssignalen überflutet. Hinzu kommt, dass beide Antikörper die Krebszellen für die Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem markieren.

Nach diesen Ergebnissen startet Roche eine weitere, groß angelegte Studie, an der über 800 Frauen mit fortgeschrittener HER2-positiver Brustkrebserkrankung teilnehmen. Die Behörden in den USA sind von den Ergebnissen beeindruckt und lassen den monoklonalen Antikörper mit dem Wirkstoffnamen Pertuzumab in einem beschleunigten Verfahren bereits im Juni 2012 zu. In der EU wird der Antikörper im März 2013 für die Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs in Kombination mit dem bisherigen Therapiestandard Trastuzumab sowie dem Chemotherapeutikum Docetaxel zugelassen. Spätere Studiendaten zeigen, dass Frauen, die mit beiden Antikörpern und der Chemotherapie behandelt werden, im Median mehr als 15 Monate länger überleben.

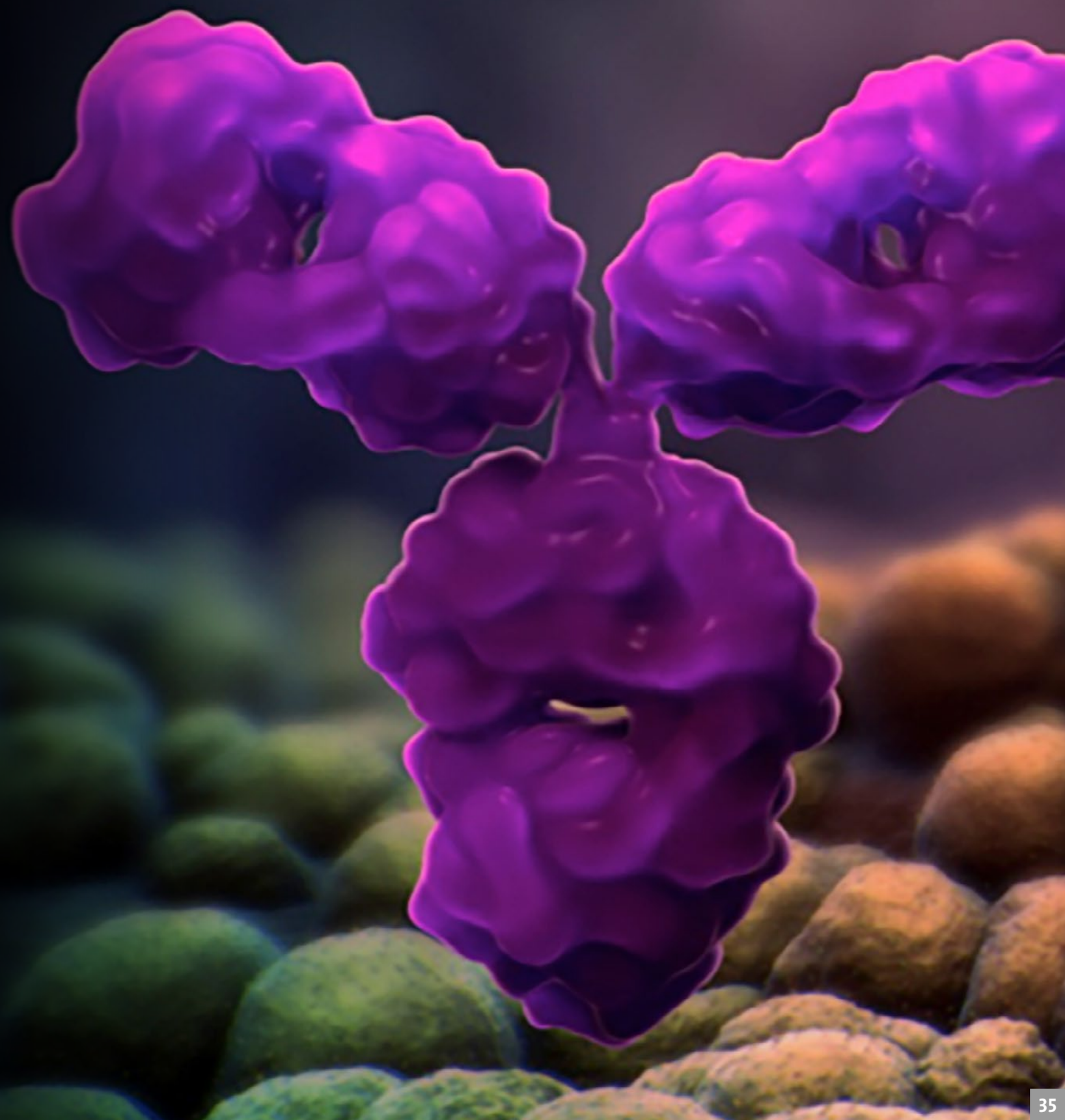
Roche arbeitet schon damals an der Zulassung des neuen Antikörpers für die neoadjuvante Therapie, also der Anwendung vor einer Operation bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium. Für diese Form der Therapie sprechen mehrere Faktoren: Reagieren die Frauen auf die Medikamente, verkleinert sich der Tumor, so dass brusterhaltend operiert werden kann. Möglicherweise bildet sich der Tumor sogar vollständig zurück – Mediziner sprechen dann von einer pathologischen Komplettremission. Reagiert die Patientin nicht auf die Medikation, kann der Arzt schnell reagieren und eine alternative Therapie beginnen. Denn grundsätzlich gilt: Je früher der Tumor am Wachsen gehindert wird, desto besser, da dann die Wahrscheinlichkeit, dass er streut, geringer ist und dadurch die Heilungschancen steigen. Auch in dieser frühen Therapiesituation erweist sich die doppelte Antikörperblockade als wirksam. So bewirkt die Hinzunahme des zweiten Antikörpers, dass sich der Tumor bei nahezu doppelt so vielen Frauen vollständig zurückbildet. Seit Ende Juli 2015 ist Pertuzumab nun in der EU in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie auch für die neoadjuvante Behandlung von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs zugelassen – nach mehr als einem Vierteljahrhundert intensiver Forschung und Entwicklung. Damit ist die Medizin ihrem Ziel wieder ein Schritt näher gekommen: Die Wirksamkeit der Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs zu verbessern und damit die Lebensqualität vieler betroffener Frauen. ↩

ENDPUNKTE IN DER ONKOLOGIE

Messlatten für **wirksame Tumormedizin**

von Sonja Klein

Es ist wunderbar, wenn ein Medikament gegen Tumoren gut wirkt. Aber wie misst man eigentlich, was »gut wirken« bei einer Krebstherapie genau bedeutet?



ROCHE

Für Frauen mit Brustkrebs gibt es heute wirksame Therapien, und sie leben dank neuer Therapien und besserer Früherkennung viel länger. Doch so erfreulich dieser Fortschritt ist: Dieses längere Überleben kann dazu führen, dass den Patientinnen immer langsamer neue Medikamente zur Verfügung gestellt werden können.

Die Ursache hierfür ist hinter den Standards und Details der medizinischen Forschung zu finden: Um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen, führen Pharmafirmen zunächst umfangreiche Labortests und klinische Studien durch. Im Labor wird der Wirkmechanismus des neuen Medikaments dann getestet – und schließlich wird in den Kliniken an Patienten überprüft, wie gut es sich im Vergleich zu bisherigen Therapien bewährt. Natürlich müssen Mediziner dafür aber eine Frage exakt beantworten: Was heißt »das Medikament wirkt« eigentlich genau? Und wie lässt sich das messen? In der Vergangenheit war das Hauptkriterium in den Krebsstudien das so genannte »Overall Survival« oder »Gesamtüberleben« der Patienten. Es beschreibt die Lebensspanne, die für den Patienten bis zu seinem Tod gewonnen wird. Ein Medikament wurde zugelassen, wenn es die Lebensdauer nach der Krebsdiagnose – also das Gesamtüberleben – verlängert.

Heute überleben Patienten dank hocheffektiver Medikamente tatsächlich immer länger. Eben deshalb aber benötigen Studien, die das Gesamtüberleben der Patienten messen, ebenfalls immer mehr Zeit, bis sie aussagekräftige Daten liefern. Selbst hochwirksame Medikamente können dann erst nach Abschluss der Studie, also deutlich später zugelassen und den Patienten zur Verfügung gestellt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Patienten während der Krebstherapie nicht nur eines, sondern natürlich oftmals mehrere verschiedene Medikamente oder Medikamentenkombinationen hintereinander bekommen, um so die Erfolgsaussichten zu maximieren. Rückblickend lässt sich dann nur noch schwer sagen, welches Medikament das Gesamtüberleben verbessert hat.

Natürlich ist es wichtig, medizinische Wirksamkeit durch Studien und Daten abzusichern, findet auch Michelle Rohrer, die Vizepräsidentin für Regulatory Affairs U.S. der Firma Genentech. Aber: »Bis ein Medikament für den Markt zugelassen wird, darf es aber auch nicht zu lange dauern. Schließlich warten währenddessen schwerkranke Patienten auf neue und wirksame Therapiemöglichkeiten«. Kurz: Es werden Alternativen gebraucht, die in klinischen Studien als guter Ersatz für den Endpunkt »Gesamtüberleben« dienen können. Sie müssen fundiert sein und Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben der Patienten in klinischen Studien zulassen – um am Ende die zeitintensivsten Analysen vor der Marktzulassung überflüssig zu machen. Sie sollen den Endpunkt »Gesamtüberleben« dabei nicht gänzlich ersetzen, aber eine Alternative liefern, um den Zulassungsprozess verkürzen zu können.

Bedeutung der progressionsbasierten Endpunkte

Erste Schritte hin zu einer Anpassung der Bestimmungen für klinische Studien sind längst getan. Während ein Wirksamkeitstest in den 1970er Jahren noch als gescheitert galt, wenn der Tumor auch nur ein kleines bisschen größer wurde, gelten das Vorhandensein von Krebsgewebe und Tumorwachstum heute nicht mehr zwingend als Abbruchkriterien. Und heute ist auch das »Gesamtüberleben« nicht mehr in jedem Fall entscheidend für den Erfolg einer klinischen Studie: Bei einigen Krebspatienten geht es Medizinern zuerst darum, das Fortschreiten der Krankheit zu

stoppen oder mindestens zu verlangsamen. Das schenkt dem Patienten Lebenszeit. Ob ein Medikament es schafft, die Krankheit zu stoppen oder zu verlangsamen, können Krebsmediziner an so genannten progressionsbasierten Endpunkten ablesen (Progression = Fortschreiten der Krankheit). Sie geben Aufschluss über den Verlauf der Krankheit und die Wirksamkeit des Medikaments. Im Vergleich zum Gesamtüberleben können sie früher gemessen werden. Zudem ist die Verfälschungsrate durch Folgetherapien geringer. Der meistgenutzte dieser progressionsbasierten Endpunkte ist das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, kurz PFS). Innerhalb von 30 Jahren stieg sein Einsatz von 0 auf 30 Prozent, und mittlerweile wird fast ein Fünftel aller neuen Krebsmedikamente dank PFS-basierter Studien zugelassen. Vor allem bei sehr aggressiven Tumorarten, die eine schlechte Prognose haben, hat sich das PFS als sehr nützliche Informationsquelle über den Verlauf der Krankheit herausgestellt.

Surrogatmarker für das Gesamtüberleben

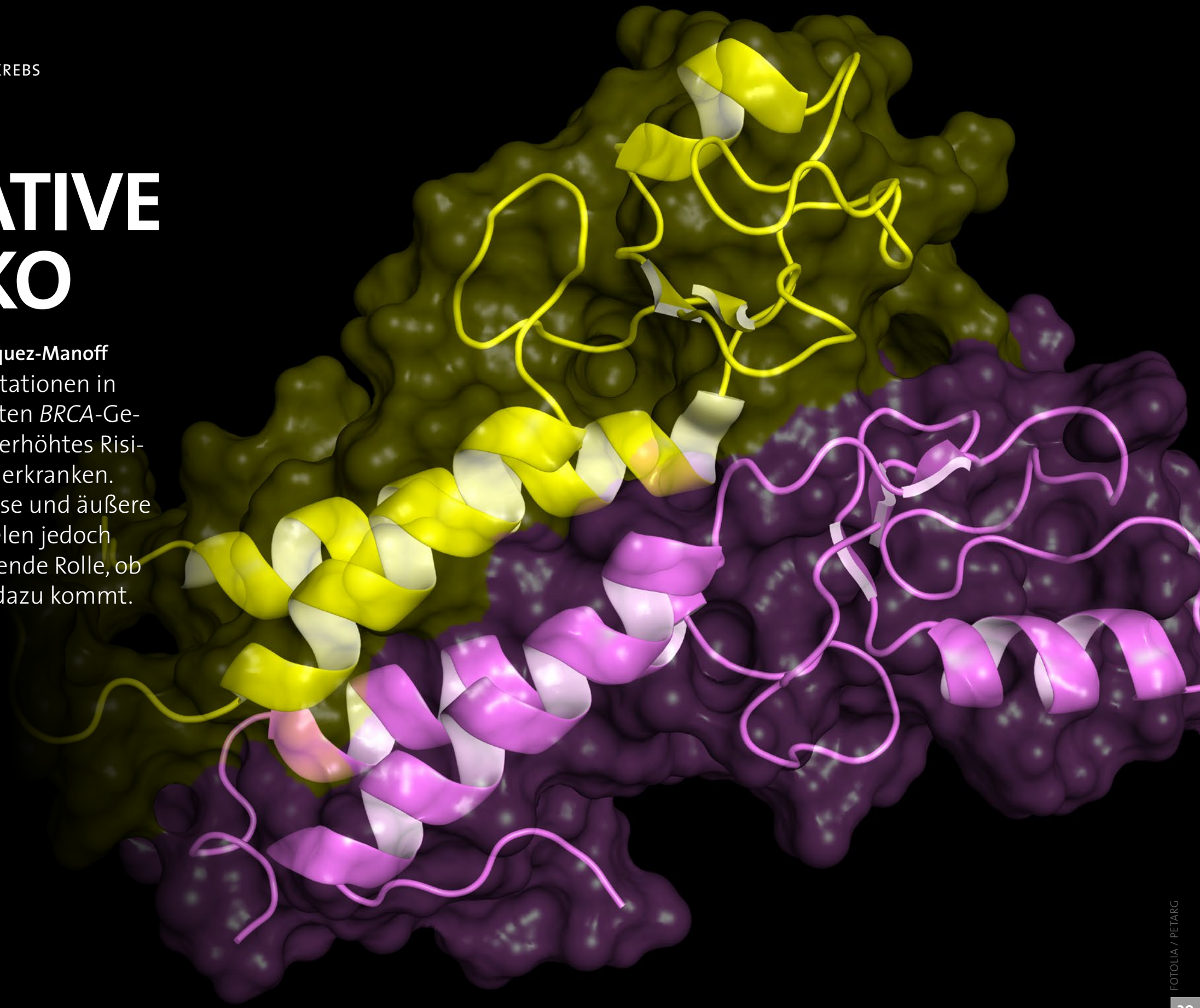
Und die Entwicklung zu früher messbaren Endpunkten geht weiter: Im Sommer 2015 ließ die EU-Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) mit Pertuzumab erstmals ein Medikament gegen Brustkrebs im Frühstadium auf Basis des Endpunkts »pathologische Komplettremission« (pathological complete response, kurz pCR) zu. Eine pCR liegt vor, wenn der Tumor in der Brust unter der Therapie so weit schrumpft, dass zum Zeitpunkt der Operation kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden kann. Zwar sind Patientinnen mit einer pCR nicht zwangsläufig geheilt – aber ihre Chancen auf Heilung steigen. In klinischen Studien diente die pCR schon lange als so genannter »Surrogatmarker«, eine Art Messlatte, die in Zahlen fasst, in welcher Form und wie stark eine Therapie die Krankheit beeinflusst. Die pathologische Komplettremission gilt dabei als einer der stärksten Surrogatmarker, um vorherzusagen, wie gut eine Krebstherapie wirkt. Er erlaubt, wie Übersichtsstudien der letzten Jahre nahelegen, Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben der Patienten. Ein wichtiger Vorteil: Feststellen lässt sich der medikamentöse Effekt mit dem Endpunkt pCR bereits nach wenigen Wochen, etwas, was auch für Patienten sehr wichtig ist. Können frühe Endpunkte wie die pCR dazu beitragen, Medikamente zügiger und dennoch sicher auf den Markt zu bringen? In vielen Übersichtsstudien haben sie sich als hilfreiche Surrogatmarker bewährt. Die FDA (Food and Drug Administration), die amerikanische Zulassungsbehörde für Medikamente, hat das bereits 2012 erkannt und neue Grundlagen für die Zulassungspraxis geschaffen. Darin heißt es, dass die FDA eine mögliche Zulassung erteilt, »... sollte ein Produkt einen Effekt auf einen Surrogatendpunkt von höchstwahrscheinlich klinischem Vorteil haben oder es einen Endpunkt geben, der früher gemessen werden kann als die irreversible Morbidität oder Mortalität ...« Mit der Zulassung von Pertuzumab folgt die EU nun der FDA, wenn auch in vorsichtigen Schritten: Die Zulassung wird noch einmal überprüft, sobald langfristige klinische Daten vorliegen.

Auch sollen Surrogatmarker das Gesamtüberleben als Endpunkt nicht vollständig ersetzen. Für die klinische Wissenschaft ist es dennoch bereits ein wichtiges Zeichen, denn Zulassungsverfahren für Medikamente können nun stark beschleunigt – und klinische Studien zum Wohl der Patienten verkürzt werden. ↩

DAS RELATIVE RISIKO

von Moises Velasquez-Manoff

Frauen mit Mutationen in den so genannten *BRCA*-Genen haben ein erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken. Umwelteinflüsse und äußere Umstände spielen jedoch eine entscheidende Rolle, ob es tatsächlich dazu kommt.



FOTOLIA / PETARG

In den 1990ern Jahren gelang Mary-Claire King eine bahnbrechende Entdeckung, die unser Verständnis von Krebs für immer verändern sollte: Die Genetikerin von der University of Washington in Seattle, USA, entdeckte eine Mutation, die das Brust- und Eierstockkrebsrisiko von Frauen dramatisch steigen lässt – in dem Gen *BRCA1*. Das entsprechende Protein übernimmt eine wichtige Aufgabe in der DNA-Reparatur: Ist es verändert, kann der Körper sich nicht mehr ausreichend vor Krebs schützen oder gegen die Krankheit wehren. Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, lag in Kings Kohorte bei 80 Prozent und für Eierstockkrebs bei 40 bis 65 Prozent. Zum Vergleich: Bei Menschen mit einem unveränderten *BRCA1*-Gen beträgt das Risiko einer Brustkrebserkrankung 12 Prozent und lediglich 1,3 Prozent für Eierstockkrebs.

Nur vier Jahre nach diesem spektakulären Fund entdeckte eine andere Forschergruppe eine weitere Krebs fördernde Mutation in einem zweiten Gen – dem *BRCA2*-Gen. Patienten, bei denen dieses Gen mutiert ist, erkranken ebenfalls häufiger an Krebs, wenn auch nicht ganz so oft wie Patienten mit *BRCA1*-Mutation. Beide Gene zusammen sind statistisch gesehen für etwa 5 bis 10 Prozent aller Brustkrebserkrankungen und 15 Prozent aller Eierstockkrebserkrankungen verantwortlich. Das erfolgreiche Aufdecken der beiden »Krebsgene« markiert den Beginn der gezielten Genomanalyse bei Krebs.

Heute werden Frauen, in deren Familie gehäuft Brustkrebs auftritt, meist vorsorglich auf *BRCA*-Mutationen getestet. Doch eine vorliegende Mutation bedeutet noch lange nicht, dass die betroffenen Frauen zwangsläufig erkranken. Wie einige Studien nachwiesen, schwankt das Risiko beispielsweise zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen: Selbst wenn zwei Frauen jeweils die gleiche Mutation aufweisen, wird das erblich bedingt erhöhte Krebsrisiko offenbar von anderen Faktoren – zu den potenziellen Kandidaten zählt beispielsweise Östrogen – zusätzlich beeinflusst. Sollte es Wissenschaftlern gelingen, dieses Zusammenspiel von Genen und Umwelt zu entschlüsseln, eröffnet das nicht nur neue Chancen in Vorsorge und Therapie – vielleicht kämen die Forscher damit endlich auch dem eigentlichen Ursprung von Brustkrebs auf die Spur.

Das ungleiche Risiko

Außerdem scheinen manche Unterschiede im Krebsrisiko bei *BRCA*-Mutationen generationenabhängig zu sein. So beobachten Wissenschaftler, dass Frauen, die im frühen 20. Jahrhundert geboren wurden, bis zu ihrem 50. Lebensjahr seltener an Krebs erkranken als später Geborene. Noch unbekannte Umweltfaktoren beeinflussen demnach das Erbgut – und sie haben sich seit damals offenbar zum Negativen verändert. Um was es sich dabei handeln könnte, wird in der Wissenschaft heiß diskutiert. Wissenschaftler versuchen, diesen Umweltfaktoren auf die Spur zu kommen und herauszufinden, wie sie den Ausbruch einer Krebserkrankung fördern. Womöglich ließen

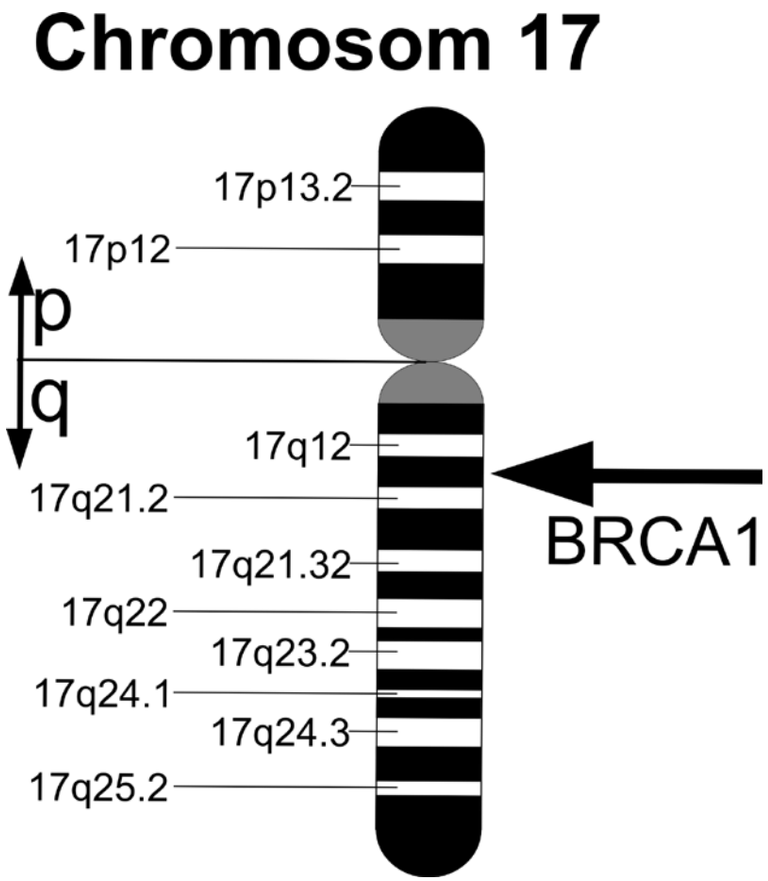
sich dann daraus auch neue und weniger invasive Methoden finden, mit denen sich der Ausbruch hinauszögern lässt – oder mit denen familiärer Brustkrebs sogar generell verhindert wird.

2003 hatte Mary-Claire King diese Veränderung des Krebsrisikos im Lauf der Jahrzehnte aufgezeigt. Sie hatte dafür die Daten aschkenasischer Frauen analysiert, die Mutationen in ihren *BRCA*-Genen aufwiesen. Das Ergebnis war eindeutig: Das Risiko, bis zum 50. Lebensjahr an Krebs erkrankt zu sein, lag für nach 1940 geborene fast dreimal so hoch wie für früher geborene Frauen. »Diese Menschen können sogar direkt miteinander verwandt sein, der Effekt bleibt gleich«, sagt King. »Das liegt nicht an den Genen. Die gesamte Risikokurve verschiebt sich immer weiter in Richtung jüngeres Alter.« Sie ist nicht die Einzige, die das beobachtete. Auch andere Wissenschaftler bestätigten diesen »Kohorteneffekt«, über die Bedeutung sind sie sich jedoch uneins.

King präsentiert auch eine mögliche Erklärung für diesen Effekt: das frühere Einsetzen der Periode und spätere erste Schwangerschaften. In den letzten Jahrzehnten haben Frauen ihre Familienplanung immer weiter nach hinten verschoben. Gleichzeitig setzt bei Mädchen heute die Menstruation durchschnittlich zwei Jahre früher ein als noch im späten 19. Jahrhundert. Frauen sind deshalb im Lauf ihres Lebens länger hohen Konzentrationen an Östrogen ausgesetzt. Das Hormon steht bereits seit einigen Jahren im Verdacht, Tumorwachstum und Tumorüberleben anzuregen und Krebs somit zu fördern. Das sei, glaubt King, ein Grund, warum das Risiko für Krebserkrankungen zunimmt, sogar unabhängig von der genetischen Prädisposition.

Das hausgemachte Hormonproblem

Andere Forscher sehen Östrogen nicht allein in der Verantwortung. Sie untersuchen, inwieweit sich das gesamte Hormonmilieu in den letzten etwa 100 Jahren verändert hat und welche Auswirkungen sich daraus ergeben könnten. Dass sowohl mehr Frauen mit Mutationen im *BRCA*-Gen als auch Frauen ohne Mutationen öfter an Krebs erkranken, könnte an diesen gesellschaftsweiten Veränderungen liegen, glaubt die Anthropologin Gillian Bentley von der Durham University in Großbritannien. Sie hat Einwanderer aus Bangladesch



ARMIN KÜBELBECK / CC-BY-SA-3.0 (CC BY-SA)

BRCA1

Das Gen *BRCA1* liegt auf Chromosom 17 und kodiert für ein Enzym, das Doppelstrangbrüche der DNA repariert. Sind diese Enzyme beschädigt, funktionieren Wachstum und Teilung der Zelle nicht mehr richtig – teilen sich die Zellen daraufhin zu schnell, kann schließlich Krebs entstehen.

untersucht und festgestellt, dass ihr Hormonhaushalt stark davon abhängt, wann sie nach Großbritannien gekommen sind. Sind sie bereits vor der Pubertät eingewandert, gleicht ihr Hormonhaushalt dem von in Großbritannien geborenen Frauen. Kamen sie aber erst nach der Pubertät in die neue Heimat, blieben die Geschlechtshormonkonzentrationen auf einem vergleichbar niedrigen Niveau wie bei anderen Frauen in Bangladesch. Diese Einwanderinnen aus Südasien, beobachtete Bentley zusätzlich, erkrankten seltener an Brustkrebs als die in Großbritannien geborenen Frauen. Ihre in Großbritannien geborenen Kindern allerdings entwickelten wieder fast das gleiche Krebsrisiko wie britische Gleichaltrige. »Diese Frauen bringen alle die gleichen genetischen Voraussetzungen mit. Sobald sie aber in ein anderes Land auswandern, verändert sich ihr Krebsrisiko grundlegend«, sagt Bentley. »Was sagt uns das über die Gene?«

Infektionen in der Kindheit könnten die Erklärung sein, vermutet Bentley. Sie sorgen wahrscheinlich dafür, dass Menschen, die in Bangladesch aufgewachsen sind, weniger Geschlechtshormone produzieren. In der Vergangenheit waren diese kindlichen Infektionen überall weit verbreitet. Möglicherweise haben genau diese Infektionen auch in westlichen Nationen frühere Generationen vor Brustkrebs geschützt. Das solle aber nicht heißen, dass Kinder wieder häufiger krank sein sollten, um ihr Krebsrisiko zu senken, warnt Bentley. Vielmehr sollte das Zusammenspiel von Umwelt und Genen besser beachtet werden. »Wir müssen die komplexen Zusammenhänge verstehen«, sagt sie, »und aufhören zu glauben, dass allein unsere Gene unser Schicksal bestimmen.«

Chancen verbessern

Diesen Ansatz verfolgt auch Joanne Kotsopoulos, Krebsforscherin an der University of Toronto in Kanada. Sie erforscht, wie sich der Lebensstil von Frauen mit *BRCA*-Mutationen auf das Krebsrisiko auswirkt. So sei Übergewicht ein hoher Risikofaktor, denn der übergewichtige Körper produziert mehr Wachstumsfaktoren und Geschlechtshormone. Ein Gewichtsverlust von 4,5 Kilogramm zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr reduzierte das Krebsrisiko, fand Kostopoulos in einer Kohortenstudie mit knapp 1100 Frauen heraus: Im Alter von 49 Jahren waren diese Frauen nur halb so gefährdet, an Krebs erkrankt zu sein, wie Gleichaltrige mit mehr Gewicht. Ein normales Körpergewicht sei deshalb eine Möglichkeit, das Risiko zu reduzieren. Als weiteren Einflussfaktor sah sich Kotsopoulos auch den Gebrauch von Antibabypillen an: Begannen Frauen mit mutiertem *BRCA1*-Gen bereits vor ihrem 20. Lebensjahr die Pille zu nehmen, stieg ihr Brustkrebsrisiko bis zum 40. Lebensjahr um 45 Prozent an. Die Pille hat jedoch auch einen positiven Effekt, denn sie schützt vor Eierstockkrebs. Deshalb rät Kotsopoulos Frauen mit einer erblichen Vorbelastung, die Pille zu nehmen, aber erst ab dem 25. Lebensjahr.

Den größten Erfolg zur Senkung des Krebsrisikos hatte aber Bewegung. Die Idee dazu kam Kotsopoulos, als sie Kings Studie aus dem Jahr 2003 las. Darin beschrieb King einen Zusammenhang zwischen Sport in der Jugend und einem geringeren Krebsrisiko später im Leben. Wissenschaftler erklären sich das so: Viel Bewegung im Kinder- und Jugendalter reduziert Hormonkonzentrationen und Wachstumsfaktoren im Körper. Das wiederum verringert das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Regelmäßiges Training sorgt zusätzlich dafür, dass die Periode bei jungen Mädchen

erst später einsetzt und ihr Körper so auf das gesamte Leben gesehen weniger Östrogen produziert. Kotsopoulos hat aber noch eine weitere Vermutung, warum Sport wirksam vor Brust- und Eierstockkrebs schützen könnte: Er aktiviert die *BRCA*-Gene.

Das klingt paradox, lässt sich aber einfach erklären. Jeder Mensch trägt zwei Kopien von jedem Gen in sich. Kommt es zu Mutationen in den *BRCA*-Genen, ist meistens nur das eine Set betroffen. Das zweite bleibt unverändert und macht es möglich, dass die Proteine gebildet werden können, die vor Brust- und Eierstockkrebs schützen. Treiben die betroffenen Menschen mehr Sport, sind ihre gesunden Gene stärker aktiviert und mehr der schützenden Proteine können produziert werden. Das gleicht die Fehlfunktion der mutierten Gene teilweise aus, glaubt Kotsopoulos. Ihre Theorie kann sie mit einer noch unveröffentlichten Studie untermauern. In der Studie könne sie zeigen, dass bei sportlich wenig aktiven Menschen mit mutierten *BRCA*-Genen diese auch weniger aktiv sind.

Bisher sind das jedoch nur erste Hinweise auf Zusammenhänge, warnt Kotsopoulos. Sie müssen noch weiter erforscht und in experimentellen Studien überprüft werden. Deshalb rät Kotsopoulos Patienten auch nicht von klassischen Vorsorgemaßnahmen wie präventiven Operationen ab. Ihr Ziel ist es, der großen Anzahl an Patienten, die eine OP von vornherein ablehnen, eine wissenschaftlich fundierte Alternative zu bieten. Lassen sich diese vermuteten Zusammenhänge zwischen Sport, Gewicht und Krebsrisiko aber bestätigen, könnten auf lange Sicht neue, weniger invasive Therapieoptionen entwickelt werden. Vielleicht ließe sich dann sogar ein Medikament entwickeln, das die gesunden *BRCA*-Gene ähnlich aktiviert wie Sport – eine Theorie, der Kotsopoulos derzeit in ersten Tests mit Patienten nachgeht.

Ein Krebs erregendes Mikrobiom?

Obwohl Kotsopoulos, King und andere Wissenschaftler mit ihren Theorien und Studien erste Erklärungen für den Kohorteneffekt gefunden haben, bleibt immer noch ein großes Rätsel: Selbst wenn die Wissenschaftler Körperfett und sportliche Betätigung als Risikomodulatoren berücksichtigen, haben früher geborene Frauen nach wie vor ein geringeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Eine mögliche Erklärung, warum die Brustkrebserkrankungen steigen, könnte im menschlichen Mikrobiom liegen.

Der Wandel in den Ernährungsgewohnheiten und der Einsatz von Antibiotika haben das Inventar der Mikroorganismen in unserem Körper verändert, erklärt die Mikrobiologin Susan Erdman vom Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA. Dies fördere chronische Entzündungen und erhöhe so das Risiko für Brustkrebs, Eierstockkrebs und Prostatakrebs in westlichen Ländern.

In Tierversuchen konnte Erdman diese These bereits nachweisen. Mäuse, die ungesund ernährt werden, leiden häufiger an bösartigen Krankheiten – offenbar als Folge eines veränderten Mikrobioms und eines geschwächten Immunsystems, das auf Entzündungsreaktionen nicht mehr angemessen reagieren kann. Griffe man in Zukunft therapeutisch beim Mikrobiom ein, könnte so das Krebsrisiko gesenkt werden, hofft Erdman. »Unsere Gene können wir nicht ändern«, sagt sie. »Aber wir können beeinflussen, wie wir mit Mikroben interagieren.«

In den nächsten Jahren wollen Wissenschaftler deshalb herausfinden, welche

Verbindung zwischen familiärem Brustkrebs, bei dem *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen vorliegen, und nichterblichen Faktoren (und anderen Genen) besteht. Für Onkologen wäre dieses Wissen von unschätzbarem Wert. Sie könnten das Risiko eines jeden Patienten besser einschätzen und unnötige Operationen vermeiden. Vielleicht werden Menschen mit einer erblichen Vorbelastung dann sogar eines Tages wissen, wie sie ihr Risiko zuverlässig und sicher auch ohne Operation senken können.

Im Moment bleiben Frauen mit *BRCA*-Mutationen jedoch nur zwei Möglichkeiten. Entweder arrangieren sie sich mit dem erhöhten Krebsrisiko und lernen, mit der Angst zu leben, dass sie jederzeit an Krebs erkranken könnten. Oder sie lassen sich vorsorglich operieren. »Ich wünschte, es gäbe bereits sichere Methoden, das Risiko zu senken«, sagt King. »Aber im Moment gibt es zur Operation keine sichere Alternative.« ↩

(Der Originalartikel erschien unter dem Titel »Genetics: Relative Risk« in Nature 527, S116-S117, 2015.)

Alles, was Sie wissen müssen.
Auf Ihrem Bildschirm.

DAS SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT **DIGITALABO**
Wissenschaftler berichten über die aktuellen Erkenntnisse ihrer Fachgebiete.
Jahrespreis (12 × im Jahr) € 60,–; ermäßigt (auf Nachweis) € 48,–

HIER ABONNIEREN

FRÜHERKENNUNG

»Elektronische Haut« soll Brustkrebs aufspüren

von Daniela Zeibig

Forscher entwickelten eine künstliche Haut, welche die weibliche Brust besser abtasten soll als jeder Mensch.

ISTOCK / GBH007

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Aus diesem Grund ist das regelmäßige Abtasten der Brust durch einen Arzt längst ein fester Bestandteil des Krebsfrüherkennungsprogramms geworden. Die Methode hat allerdings eine Schwäche, denn auf diese Weise lassen sich potenziell gefährliche Knoten meist erst ab einer Größe von rund zwei Zentimetern erkennen. Eine Möglichkeit, diese Untersuchungen zu verbessern, entwickelten Forscher um Ravi Saraf von der University of Nebraska-Lincoln. Sie konstruierten aus Nanopartikeln und Polymeren eine »elektronische Haut«, die schon kleinste Veränderungen im Gewebe aufspüren soll.

Die Forscher testeten ihre Erfindung bereits an einem Brustmodell aus Silikon, in das sie winzige Knötchen eingearbeitet hatten. Dabei drückten sie die elektronische Haut ähnlich fest an die künstliche Brust, wie auch ein Arzt beim Abtasten einer echten Patientin vorgehen würde. Auf diese Weise konnten sie Knoten orten, die lediglich rund fünf Millimeter groß waren und zwei Zentimeter tief im Gewebe lagen. Wenn Mediziner bereits derart geringe Veränderungen entdecken könnten, würde das die Überlebenschancen der Betroffenen um rund 94 Prozent verbessern, glauben Saraf und sein Team. Zudem könnte ihre Entwicklung möglicherweise auch dazu genutzt werden, andere Arten von Krebs aufzuspüren. Ob die elektronische Haut beim Menschen aber ähnlich gute Ergebnisse erzielt wie am Modell, bleibt noch zu testen. ↩

(Spektrum.de, 11. September 2014)

Ein Bluttest zur Brustkrebsdiagnose?

ISTOCK / DENNISVDW

von Daniela Zeibig

Die bisherigen Verfahren, um Brustkrebs zu diagnostizieren, sind verhältnismäßig teuer und für die betreffenden Frauen nicht immer besonders angenehm. Könnte ein Bluttest bald Abhilfe schaffen?

Zur Diagnose von Brustkrebs könnte in Zukunft möglicherweise eine einfache Blutprobe ausreichen. Das glauben zumindest Forscher um Fiona Larner von der University of Oxford. Die Wissenschaftler untersuchten Blut und Blutserum von jeweils fünf gesunden und fünf an Brustkrebs erkrankten Probanden, sowie zahlreiche Brustgewebeproben von weiteren Krebspatienten. Ihr besonderes Augenmerk galt dabei der Konzentration verschiedener Spurenmetalle. Um sie zu messen, nutzen die Forscher erstmals Techniken, die eigentlich zur Erfassung von Isotopenverhältnissen im Bereich der Astrophysik und der Geologie zum Einsatz kommen – und wesentlich genauer sind als alles, was medizinische Verfahren bisher zu bieten haben.

Dabei stellte sich heraus, dass Zink ein guter Biomarker für Tumoren im Brustgewebe zu sein scheint. Denn offenbar verarbeiten Krebszellen Spuren des Metalls anders als gesunde Zellen, was in eine andere Isotopenzusammensetzung mündet. Auf Basis dieser Erkenntnisse – so die Hoffnung von Larner und ihren Kollegen – könnte man möglicherweise einen Bluttest entwickeln, der eine Erkrankung schnell und nichtinvasiv aufspürt. Dafür müsste sich dieser Trend aber erst mal auch bei einer wesentlich größeren Stichprobe an Patienten bestätigen. Parallel dazu wollen die Wissenschaftler sich bereits auf die Suche nach weiteren Spurenmetallen machen, die vielleicht bei anderen Tumorarten ungewöhnliche Veränderungen aufweisen. ↩

(Spektrum.de, 10. Dezember 2014)

ISTOCK / PRATCHAYA

CHEMOTHERAPIE

PHANTOM »CHEMOBRAIN«

von Kerstin Hermelink und Karin Münzel

Gedächtnislücken, mangelnde Konzentration oder Probleme beim Planen und Organisieren – viele Krebspatienten fürchten dauerhafte kognitive Einschränkungen nach einer Chemotherapie. Die Psychoonkologin Kerstin Hermelink und die Neuropsychologin Karin Münzel geben auf Basis neuester Studien jedoch Entwarnung: In den meisten Fällen schwächt eine Behandlung mit Zytostatika die geistigen Fähigkeiten allenfalls vorübergehend.

Diagnose: Krebs. Der Albtraum, der so beginnt, geht immer häufiger gut aus. Denn eine Reihe von Tumorerkrankungen können Mediziner heute früh erkennen und erfolgreich behandeln. So werden Karzinome in der Brust – die mit Abstand häufigsten bösartigen Gewebeveränderungen bei Frauen – in der Mehrzahl der Fälle dauerhaft zum Verschwinden gebracht. Auch die Genesungschancen bei einigen anderen Tumorarten steigen seit Jahren. Onkologen können daher immer mehr Patienten nach einer Zeit intensiver, meist belastender Therapien mit guter Prognose entlassen.

Die Betroffenen erwarten häufig, dass sie schnell in ihr gewohntes Leben zurückfinden und ihre Rollen in Familie und Beruf wieder voll ausfüllen können – genau so wie vor der Erkrankung. Vielen gelingt das aber nicht, selbst dann nicht, wenn ihre körperliche Leistungsfähigkeit längst wiederhergestellt ist. Diese Patienten berichten, dass sie sich schlechter konzentrieren und sich weniger merken können als früher. Oft brauchen sie auch länger, um ein Problem zu erfassen, oder ihnen unterlaufen Fehler, die einst undenkbar gewesen wären. Manche berichten zudem über besondere Mühe beim Planen und Organisieren alltäglicher Aufgaben. Wie kommt es zu solchen Beeinträchtigungen nach einer Krebserkrankung?

Ganz oben auf der Liste möglicher Ursachen steht aus Sicht der Betroffenen die Chemotherapie, die Behandlung mit Zytostatika. Diese Medikamente greifen Zellen an, die gerade dabei sind, sich zu teilen. Da sich die meisten Krebszellen ständig im Prozess der Teilung befinden, sind Zytostatika ein wirksames Gegenmittel. Sie schädigen aber auch gesundes Körpergewebe, sofern es aus besonders teilungsfreudigen Zellen besteht. Dazu gehören vor allem Knochenmark und Schleimhäute, beispielsweise im Verdauungstrakt. Dabei entstehen belastende und manchmal gefährliche Nebenwirkungen.

Erforschung eines Schreckgespenstes

Eine medizinisch harmlose, aber deutlich sichtbare Schädigung erleben vor allem Frauen häufig als stigmatisierend: den vollständigen Verlust des Kopfhaars. Glücklicherweise ist diese Nebenwirkung reversibel. Dennoch schürt gerade sie Ängste, und das Bild der Chemotherapie in der Öffent-

AUF EINEN BLICK

Zytostatika – besser als ihr Ruf?

1 Nach einer Chemotherapie klagen viele Krebspatienten über Beeinträchtigungen ihrer geistigen Fähigkeiten.

2 Neuropsychologische Tests wiesen bei einem Teil der Betroffenen tatsächlich kognitive Störungen nach. Sie treten oft schon vor der Behandlung auf – bleiben von den Patientinnen im Allgemeinen jedoch unbemerkt.

3 Mentale Einbußen hängen in den meisten Fällen nicht mit neuropsychologischen Veränderungen zusammen, sondern sind Begleiterscheinung von Ängsten oder Depressionen.

lichkeit gleicht einem Schreckgespenst. So bietet sich die Behandlung mit Zytostatika auch als Erklärung für Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten an. Betroffene haben diesem Phänomen einen Namen gegeben: »Chemobrain« (Chemogehirn) oder »Chemofog« (Chemonebel).

Die Forschung zu den Folgen einer Chemotherapie für die geistigen Fähigkeiten erlebte einen Boom, seit 1995 eine Studie über kognitive Störungen bei drei Viertel der 28 untersuchten Brustkrebspatientinnen berichtete, die Monate bis wenige Jahre zuvor eine Chemotherapie durchgemacht hatten. Weitere Arbeiten kamen zwar zu weniger dramatischen Ergebnissen, stellten aber übereinstimmend fest, dass ein Teil der Patientinnen – je nach Studie zwischen 16 und 50 Prozent – nach einer Chemotherapie auffällig schlechte kognitive Leistungen zeigte.

Im Jahr 2006 sichteten die britische Psychologin Val Shilling von der University of Sussex und ihre Kolleginnen die vorliegenden Untersuchungen. Die Forscherinnen wiesen nach, dass den Studien sehr unterschiedliche Maßstäbe für die Diagnose »kognitive Störung« zu Grunde lagen. Daher waren die jeweiligen Ergebnisse nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Je nach angelegtem Maßstab schwankte der Anteil von Patientinnen mit geistigen Beeinträchtigungen sogar zwischen 12 und 69 Prozent!

Die Ergebnisse taugten also nicht dazu, pauschale Aussagen über das »Chemobrain« abzuleiten. Allerdings schienen durch Chemotherapie bedingte kognitive Störungen unter Ärzten damals nahezu unumstritten, wie die Forscherinnen in

Verschiedene Arten von Chemotherapie

Die meisten Krebspatienten erhalten ihre Chemotherapie heute mittels Infusion. So erreichen die Zytostatika auch winzige Tumoren oder im Körper verstreute Krebszellen, die weder in Röntgenaufnahmen sichtbar sind noch bei einer Operation entdeckt werden können. Da sich dieser Ansatz nicht auf die lokale Behandlung eines Tumors beschränkt, bezeichnen ihn Mediziner als »systemisch«.

Eine lokale Chemotherapie wird wesentlich seltener empfohlen. Bei dieser Methode werden die Medikamente nur in eine bestimmte Körperregion geleitet und hier besonders hoch dosiert. Vereinfacht dargestellt läuft das Verfahren so ab: Die Blutgefäße werden kurzfristig abgeklemmt, um die Verteilung der Zellgifte im gesamten Körper zu hemmen und Nebenwirkungen an anderen Geweben zu minimieren. Die Zytostatika können dann, je nach Situation, auch in die Arterien injiziert werden statt wie üblich in die Venen.

Zur Einnahme in Tablettenform sind nur die wenigsten Zytostatika geeignet. Die Mehrzahl der Substanzen kann Tumorzellen lediglich dann erreichen, wenn sie direkt mit dem Blutstrom ins Gewebe gelangen. Die oral verabreichten Zellgifte bestehen daher meist aus einer chemischen Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffs, der erst im Rahmen der Verstoffwechselung in der Leber freigesetzt wird und von dort ins Blut übertritt. Auch diese Zytostatika wirken dann systemisch, also im ganzen Körper.

derselben Veröffentlichung schrieben: »Tatsächlich ist das Phänomen mittlerweile allgemein anerkannt.«

Das änderte sich, als erstmals Untersuchungen mit einer wesentlich besseren Methodik erschienen. Diese Längsschnittstudien erfassten die kognitiven Fähigkeiten von Patientinnen im Gegensatz zu den älteren Arbeiten nicht nur zu einem einzigen Zeitpunkt während oder nach der Chemotherapie, sondern ermittelten sie regelmäßig im Verlauf der gesamten Behandlung und darüber hinaus. Die Ergebnisse stellten die Idee eines »Chemobrains« grundlegend in Frage. Denn schon vor Beginn der Therapie fanden sich häufig kognitive Beeinträchtigungen in ähnlicher Größenordnung wie nach einer Behandlung mit Zytostatika!

An der Ludwig-Maximilians-Universität München untersuchten wir von 2003 bis 2005 im Rahmen der Längsschnittstudie COGITO (Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer) über 100 Brustkrebspatientinnen aus vier bayrischen Frauenkliniken und einer hämatoonkologischen Praxis. Schon vor Therapiebeginn schnitt etwa ein Drittel der Teilnehmerinnen auffällig schlecht in neuropsychologischen Tests ab. Während der Chemotherapie hielten sich Verschlechterungen und Verbesserungen der geistigen Fähigkeiten dann die Waage: Zwar fanden wir bei 27 Prozent der Patientinnen wachsende Defizite – sie vergaßen Dinge schneller oder konzentrierten sich schlechter. Gleichzeitig aber steigerten ebenso viele Teilnehmerinnen (28 Prozent) ihre Testleistungen; bei den meisten (45 Prozent) zeigten sich keine Veränderungen.

Widersprüchliche Befunde

Zwei Längsschnittstudien hingegen schienen eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Chemotherapie nachzuweisen. Jeffrey Wefel und seine Kollegen vom M. D. Anderson Cancer Center in Texas (USA) hatten in ihrer 2004 veröffentlichten Studie aber nur 18 Frauen mit Mammakarzinom untersucht. An einer 2006 veröffentlichten, von Catherine Bender geleiteten Untersuchung der University of Pittsburgh (US-Bundesstaat Pennsylvania) waren immerhin 36 Frauen beteiligt. Bei so kleinen Patientengruppen ist es leicht möglich, dass die Ergebnisse rein zufällig zu Stande gekommen sind.

Mehrere große und einige kleinere Längsschnittstudien der letzten drei Jahre zeichnen jedoch ebenso wie unsere eigene Studie ein anderes Bild: Entweder fanden sich direkt nach der Chemotherapie nur geringfügige Verschlechterungen der kognitiven Fähigkeiten, die ein Jahr nach Abschluss der Behandlung gar nicht mehr nachzuweisen waren. Oder kognitive Beeinträchtigungen wurden nur nach einer Hochdosis-, nicht aber nach einer Standardchemotherapie beobachtet. Oftmals zeigten sich überhaupt keine Auswirkungen, weder zum Guten noch zum Schlechten.

Zytostatika können eine, aber sicher nicht die einzige Ursache für kognitive Störungen im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung sein. Der Begriff »Chemobrain« ist daher irreführend, und mehrere Experten haben vorgeschlagen, ihn nicht mehr zu verwenden. So etwa die Psychologin Sanne Schagen vom Netherlands Cancer Institute in Amsterdam, ihr Kollege Tim Ahles vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York sowie die Onkologen Arti Hurria und George Slomo vom Krebsforschungszentrum City of Hope in Kalifornien, von denen einige der wichtigs-

ten Studien auf diesem Gebiet stammen. Die genannten Forscher suchten nach einer anderen Erklärung für die mentalen Einbußen und nahmen insbesondere die bei Mammakarzinomen eingesetzten endokrinen Therapien ins Visier. Brustkrebszellen stammen von gesunden Zellen der Brust ab und haben meistens ebenso wie diese die Eigenschaft, unter Östrogeneinfluss zu wachsen. Endokrine Therapien schneiden die Zufuhr dieses Hormons ab und hemmen so das Tumorwachstum. Sie verhindern dabei zugleich die Östrogenwirkung im gesamten Organismus – also auch im Gehirn. Bisher gibt es allerdings keine eindeutigen Belege dafür, dass solche Antihormontherapien kognitive Funktionen beeinträchtigen.

In unserer COGITO-Studie hatten sie keinen negativen Einfluss, was sich mit dem Ergebnis einer Untersuchung der Psychologinnen um Valerie Jenkins von der University of Sussex von 2008 deckt: Gesunde Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko hatten nach dem Zufallsprinzip entweder vorbeugend ein Antiöstrogen (den Aromatasehemmer Anastrozol) oder ein Placebo bekommen. Dabei wussten weder die Ärzte noch die Patientinnen, wem welches Präparat verabreicht wurde. Auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatten beide »Behandlungen« keinen Effekt, weder zu Beginn der Medikation noch zwei Jahre später.

Andere Wissenschaftler suchten nach Belegen für toxische Wirkungen von Zytostatika im Gehirn. 2006 waren sie erstmals fündig geworden. In Laborexperimenten einer Forschergruppe um den Biologen Mark Noble von der University of Rochester (US-Bundesstaat New York) schädigten Chemomedikamente bestimmte Zelltypen des Gehirns. Die Nervenzellen selbst blieben aber unbehelligt. Zwei Jahre später stellten dieselben Wissenschaftler in Versuchen an Mäusen, die Zytostatika erhalten hatten, beachtliche Defekte fest. Sie beobachteten bei den Tieren eine Verminderung der Neurogenese. Allerdings entsprachen die Versuchstiere vom Alter her Kindern und Jugendlichen. Im erwachsenen Gehirn findet Neurogenese nur noch in viel geringerem Umfang statt als im jugendlichen Gehirn.

Zu diesen Befunden passt die Beobachtung, dass mit Zytostatika behandelte Mäuse meist größere Schwierigkeiten bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben haben

Neue Wirkstoffe: Wonach geforscht wird

Derzeit entwickeln Pharmakologen aus bereits bekannten Zytostatika viele neue Zellgifte. Chemische Verbindungen werden zunächst gezielt am Computer entworfen, bevor man versucht, sie im Labor herzustellen. Dabei setzen Pharmaunternehmen immer häufiger auf Naturstoffe: Pflanzliche oder tierische Gifte haben in reiner Form oft Eigenschaften, die sie für die Krebsbehandlung interessant machen. Lässt sich aus einer Pflanze tatsächlich ein Zytostatikum isolieren, hat dies mit »natürlicher« oder »sanfter« Medizin allerdings nicht viel zu tun. Beispiele sind etwa die Taxane – Zellgifte, die aus der Rinde der Pazifischen Eibe synthetisiert werden – oder das Vincristin aus dem Immergrün.

als ihre Artgenossen. Es gibt freilich Ausnahmen: Die Versuchstiere einer Studie von 2006 tanzten aus der Reihe und zeigten sich sogar kognitiv besonders fit. Die Nager, die zuvor Zytostatika erhalten hatten, lernten deutlich schneller als unbehandelte Tiere, sich in Labyrinthen zurechtzufinden.

Auch bei Menschen wurden nach einer Chemotherapie verschiedene, aber weit weniger dramatische Auffälligkeiten des Gehirns beobachtet. 2007 vermaßen japanische Forscher von der Hiroshima University die Gehirne von Brustkrebspatientinnen. Nach Behandlung mit Zytostatika waren einige Hirnregionen kleiner als bei Erkrankten, deren Mammakarzinome anders therapiert worden waren. Unterschiede zu entsprechenden Arealen Gesunder fanden die Forscher allerdings nicht.

Laut zwei amerikanischen Studien von 2007 und 2009 zeigten auch die Aktivierungsmuster der Gehirne von Patienten nach einer Chemotherapie Abweichungen, die jedoch nicht eindeutig zu interpretieren waren. Bei allen diesen Studien mittels bildgebender Verfahren wurden sehr viele Daten auf Unterschiede hin getestet, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, rein zufälligen Diskrepanzen fälschlich Bedeutung beizumessen. Zudem könnten Unterschiede bereits vor der Chemotherapie bestanden haben – Querschnittstudien wie diese sind zum Nachweis von Ursachen prinzipiell nicht geeignet.

Auch wenn die Aussagekraft vieler Studien beschränkt ist – spricht die Fülle der Befunde nicht doch für eine Schädigung des Gehirns durch Zytostatika? Nicht unbedingt. Nahezu alle Beobachtungen lassen sich auch anders erklären – etwa als Folge von Stress. Denn der hinterlässt nachweislich Spuren im Gehirn – bringt etwa Hirnareale zum Schrumpfen, vermindert die Neurogenese und die kognitive Leistungsfähigkeit. Krebspatienten stehen unter einem enormen Druck, der auch nach dem Schock der Diagnose in vielen Fällen nicht nachlässt, sondern gerade bei Chemotherapie über längere Zeit anhält.

Überraschende Resultate

Was immer die genauen Ursachen sind – dass kognitive Störungen im Zusammenhang mit Krebserkrankungen auftreten, ist unstrittig. Solche Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses sowie der Fähigkeit, zu planen und Probleme zu lösen, treten allerdings nur bei relativ wenigen Krebspatienten auf und fallen eher gering aus. Die entscheidende Frage lautet: Welche Rolle spielen die Beeinträchtigungen für Betroffene? Vieles spricht für eine überraschende Antwort: keine! Sie werden meistens nicht einmal bemerkt.

Wie kann das sein, wo doch zahlreiche Chemopatientinnen über Leistungseinbußen klagen? Offenbar sind individuelle Beschwerden und nachweisbare Störungen zwei verschiedene Paar Schuhe. Patienten, die sich mental beeinträchtigt fühlen, haben mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auffällig schlechte Testergebnisse wie andere Patienten, die nicht von kognitiven Problemen berichten.

Zu diesem Ergebnis kommen viele Untersuchungen, wie eine Überblicksstudie von niederländischen Psychologen der Universität Tillburg 2009 gezeigt hat. Allerdings schenkten Mediziner der Diskrepanz bislang kaum Beachtung. Im Gegenteil: Sie wurde eher »wegerklärt«. Die Verfahren seien nicht genau und nicht alltagsnah genug, um die Probleme der Patienten zu erfassen. Gegen dieses Argument spricht jedoch, dass mittels der Tests tatsächlich kognitive Störungen gefunden

wurden – nur eben nicht unbedingt bei den Patienten, die solche Beeinträchtigungen selbst wahrgenommen hatten. Zudem tritt diese Diskrepanz regelmäßig auf – unabhängig davon, welche neuropsychologischen Testverfahren Forscher verwenden.

In einer Studie von 2010 untersuchten wir, ob sich subjektive Veränderungen der geistigen Leistungsfähigkeit während und nach einer Chemotherapie in neuropsychologischen Testergebnissen widerspiegeln – auch wir fanden keinerlei Zusammenhang. Von den Patientinnen selbst wahrgenommene Einbußen der geistigen Fähigkeiten gingen stattdessen mit erhöhter Depressivität einher, wie bereits in vielen früheren Untersuchungen. Darüber hinaus ergab unsere Studie, dass subjektive Beeinträchtigungen vermehrt bei Erkrankten auftreten, die generell zu negativen Gefühlen wie Scham und Schuldgefühlen, Ärger und Feindseligkeit neigen. Patientinnen, die eine sehr intensive Chemotherapie erhielten, berichteten ebenfalls von mehr kognitiven Defiziten. Auf die Resultate neuropsychologischer Tests hatte die Intensivierung der Therapie dagegen keinen Einfluss. Wir vermuten daher, dass Krebspatienten, die zu negativen Gefühlen neigen, ihre mentalen Leistungen eher pessimistisch einschätzen und alltägliche Probleme eher für eine Folge der Chemotherapie halten – besonders wenn diese sehr belastend war.

Obwohl den Beschwerden der Patienten über mentale Probleme in den meisten Fällen keine nachweisbaren kognitiven Schädigungen zu Grunde liegen, sollten sie dennoch ernst genommen werden. Selbstverständlich können Betroffene, die über Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen klagen, im Einzelfall auch objektiv kognitiv beeinträchtigt sein. Mit größerer Wahrscheinlichkeit allerdings haben diese Probleme mit Depressivität und Pessimismus zu tun. In jedem Fall aber sind sie für ohnehin stark beanspruchte Überlebende einer Krebserkrankung eine zusätzliche Belastung. Die Betroffenen sollten dabei unterstützt werden, dieses Hindernis beiseitezuräumen – damit sie ihren Weg fortsetzen können in ein Leben, in dem die Erkrankung nur noch möglichst wenig Raum einnimmt. ↩

(Gehirn und Geist, 5/2010)

Collins, B. et al.: The Cognitive Effects of Adjuvant Chemotherapy in Early Stage Breast Cancer: a Prospective Study. In: Psycho-Oncology 17, S. 122-130, 2008.

Hermelink, K. et al.: Two Different Sides of »Chemobrain«. Determinants and Non-Determinants of Self-Perceived Cognitive Dysfunction in a Prospective, Randomized, Multicenter Study. In: Psycho-Oncology 10.1002/pon.1695, 2010.

Hermelink, K. et al.: Cognitive Function During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results of a Prospective, Multicenter, Longitudinal Study. In: Cancer 109, S. 1905-1913, 2007.

Quesnel, C. et al.: Cognitive Impairments Associated with Breast Cancer Treatments: Results from a Longitudinal Study. In: Breast Cancer Research and Treatment 116, S. 113-123, 2009.

Shilling, V. et al.: Self-Reported Cognitive Problems in Women Receiving Adjuvant Therapy for Breast Cancer. In: European Journal of Oncology Nursing 11, S. 6-15, 2007.

Shilling, V. et al.: The (Mis)Classification of Chemo-Fog – Methodological Inconsistencies in the Investigation of Cognitive Impairment After Chemotherapy. In: Breast Cancer Research and Treatment 95, S. 125-129, 2006.

Wieneke M. H., et al.: Neuropsychological Assessment of Cognitive Functioning Following Chemotherapy for Breast Cancer. In: Psycho-Oncology 4, S. 61-66, 1995.

Spektrum DER WISSENSCHAFT DIE WOCHE

DAS WÖCHENTLICHE WISSENSCHAFTSMAGAZIN

Jetzt als Kombipaket im Abo: App und PDF

Jeden Donnerstag neu! Mit News, Hintergründen, Kommentaren und Bildern aus der Forschung sowie exklusiven Artikeln aus »nature« in deutscher Übersetzung. Im Abonnement nur 0,92 € pro Ausgabe (monatlich kündbar), für Schüler, Studenten und Abonnenten unserer Magazine sogar nur € 0,69.

JETZT ABONNIEREN!