

Verlieren wir den Kampf gegen den Krebs?



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat
Universitätsklinik für Urologie,
Medizinische Universität Wien

Um ihn zu gewinnen, müssen wir unsere Ansätze radikal überdenken.

Mein ganzes Berufsleben über habe ich mich bemüht, das Rätsel Krebs zu verstehen und zu lösen. Ich muss jedoch gestehen, dass wir Ärzte hierbei keine Quantensprünge gemacht haben. Im Folgenden möchte ich den möglichen Ursachen auf den Grund gehen.

In den letzten 30 Jahren konnten wir beachtliche Leistungen bei der Diagnose und der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorweisen – jedoch nicht so sehr bei Krebs. Tatsächlich hat sich die Krebssterblichkeit in mehr als 50 Jahren nicht ausreichend verbessert. Wir haben kleine Siege errungen. Bei Krankheiten wie der chronischen myeloischen Leukämie und dem Hodenkrebs stehen uns Therapien zur Verfügung, mit denen sich bei fast 100 Prozent der PatientInnen eine Remission erreichen lässt. Doch im Allgemeinen ist im Kampf gegen den Krebs kein bedeutender Durchbruch gelungen. Es ist zu erwarten, dass 2030 die Haupttodesursache in der westlichen Welt Krebs sein wird und nicht mehr Herz-Kreislauf-Krankheiten. Ich muss direkt zugeben, dass ich zwar keine Lösung anzubieten habe, jedoch gerne eine neue Herangehensweise vorschlagen würde, um dieses leidige Problem auf eine potenziell fortschrittlichere Art anzugehen.

Diagnose und Früherkennung

Wir, die Krebsforscher und Kliniker, haben eine reduktionistische Sichtweise der Tumorbilogie übernommen. Tatsächlich haben wir uns in den letzten 50 Jahren, um Krebs zu verstehen, darauf konzentriert, einzelne Genmutationen zu behandeln, anstatt den Krebs ganzheitlich zu kontrollieren. Was aber ist Krebs an sich? Zunächst einmal zur aktuellen Diagnose: Wenn jemand eine Raumforderung hat oder abweichende Blutwerte, geht er/sie zum Arzt und wird dort mit einer Nadel gestochen. Wir diagnostizieren heute mittels Mustererkennung: Sieht es normal aus? Ist etwas auffällig?

Anschließend prüft der Pathologe das Gewebe und unterscheidet zwischen normalen Zellen und Krebszellen. Das ist der aktuelle Stand der Krebsdiagnostik. Es gibt keine standardmäßige Untersuchung auf molekularer Ebene, keine Sequenzierung von Genen, keine ausgeklügelten Untersuchungen von Chromosomen oder ein-

zelen Proteinen. Das ist der Stand der Technik, und so verfahren wir im Augenblick nun einmal.

Nur am Rande: Natürlich wissen wir, dass wir fortgeschrittenen Krebs nicht ohne gravierende Nebenwirkungen behandeln können – und das oft leider ohne Erfolg. Die allergrößte Hoffnung sehe ich somit in der Früherkennung. Die einzige Möglichkeit, den Kampf mit dem Krebs aufzunehmen, besteht darin, ihn früh aufzuspüren. Außerdem können wir vielen Krebsarten vorbeugen. Wir verfügen bereits über die Werkzeuge, um jene Gene zu identifizieren, die uns zu bestimmten Erkrankungen prädisponieren. Ein Ansatz könnte somit darin bestehen, die Prävention in den Vordergrund zu heben.

Warum steigt die Krebsrate?

Dafür gibt es viele Ursachen, wie z. B. eine Veränderung der Lebensgewohnheiten, aber auch das Älterwerden – Krebs ist eine Krankheit der Älteren. Und warum? Weil wir der Evolution egal sind, sobald wir unsere Kinder zur Welt gebracht haben. Die Evolution hat uns ja bereits in den Jahren der Familiengründung geschützt und kann dann ab einem Alter von 35, 40 oder 45 Jahren zu dem Schluss kommen: „Ab jetzt ist es egal, denn sie/er hatte ihre/seine Nachkommen schon.“ Betrachtet man die verschiedenen Krebsarten, dann ist es sehr selten, dass Krebs bei Kindern auftritt. Die Größenordnung liegt hier bei einigen Hundert Fällen pro Jahr. Und wenn Menschen älter werden, ist Krebs eine sehr häufige Erscheinung.

Warum lässt sich Krebs so schwer behandeln?

Weil er so heterogen ist und eine perfekte Angriffsfläche bietet. Sie beginnt zugunsten der bösartigen, aggressiven Zellen zu selektieren. Ein Vorgang, den wir als klonale Selektion bezeichnen. Wenn wir jedoch anfangen zu begreifen, dass Krebs nicht nur ein Defekt auf Molekülebene ist, sondern mehr als das, dann eröffnen sich neue Behandlungswege.

Eines unserer grundlegenden Probleme im Zusammenhang mit dem Krebs besteht darin, dass wir zu seiner Beschreibung derzeit eine Reihe an Adjektiven und Symptomen nutzen: „Ich fühle mich abgeschlagen. Mein

Urin enthält Blut. Ich habe Schmerzen.“ Dann gibt es einige anatomische Beschreibungen, etwa anhand des CT-Scans: „In der Leber liegt eine Raumforderung von 3 cm vor.“ Ferner gibt es auch Benennungen nach Körperteilen: „Es ist in der Leber, in der Brust, in der Prostata.“ Und das ist alles. Unser Wörterbuch für die Beschreibung von Krebs enthält nur sehr wenige Einträge. Es sind im Wesentlichen Symptome und Manifestationen einer Erkrankung.

Die US-amerikanische Regierung hat 400 Millionen Dollar für etwas aufgewendet und eine weitere Milliarde für etwas eingeplant, was wir das „Cancer Genome Atlas Project“ nennen. Die Idee ist, alle Krebsgene zu sequenzieren und uns ein neues Lexikon, ein neues Wörterbuch für die Beschreibung dieser Erkrankung zu liefern. Ab Mitte der 1850er-Jahre begann man in Frankreich, Krebsarten anhand von Körperteilen zu beschreiben. In mehr als 150 Jahren blieb das unverändert. Es ist absolut veraltet, dass wir Krebs nach der Prostata, der Brust oder einem Muskel benennen. Denkt man darüber nach, ergibt es überhaupt keinen Sinn.

Die Technologie ist heute vorhanden, und im Lauf der nächsten paar Jahre wird sich einiges ändern. Man wird irgendwann einmal nicht länger eine Brustkrebsklinik aufsuchen, sondern eine krankheitsspezifische Klinik, die sich dann – unabhängig von der Lokalisierung des Tumors – auf Signalwege konzentriert. Denkbar wäre eine HER2-amplified-Klinik, wo man sich um einige der pathogenen Läsionen kümmert, die an der Verursachung dieser individuellen Krebserkrankung beteiligt waren. Hoffentlich können wir dann das tun, was bei den Infektionskrankheiten möglich ist. Dort betrachtet man einen Organismus, ein Bakterium und sagt: „Die Gabe dieses Antibiotikums ist sinnvoll, denn Sie haben ein bestimmtes Bakterium, das darauf reagieren wird.“ Warum? Weil wir wissen, was die Person hat und wie sie behandelt werden kann.

Der Cancer Genome Atlas, an dem wir beteiligt waren, hat bereits Hirn-, Eierstock-, Prostata-, Lungen- und Blasenkrebs sequenziert. Auf Grundlage der gewonnenen Informationen floriert ein anderes Gebiet: das der Proteomik, also der Untersuchung von Proteinen, die der Genexpression entstammen. Dies wird tatsächlich die nächste Stufe in puncto Verständnis und Klassifikation von Krankheiten darstellen. Trotz meiner Begeisterung für Genomik und Proteomik bin ich jedoch kein Reduktionist. Ich versuche nur die Charakterzüge unseres Gegners zu verstehen.

Im heutigen Gesundheitswesen geben wir das meiste Geld für die Behandlung von Krankheiten in den letzten zwei Lebensjahren eines Menschen aus. Wir geben kaum Geld aus, um herauszufinden, wer unser Gegner ist. Wenn wir damit beginnen würden, könnten wir vieles wahrscheinlich besser machen. Wenn wir sogar noch einen Schritt weiter gehen und eine Krankheit verhindern könnten, wäre das ein enormer Schritt in die an-

dere Richtung. Offenkundig müssen wir in diese Richtung gehen, um bahnbrechende Fortschritte zu machen. Oft höre ich von meinen Kollegen, Krebs sei eine genetisch bedingte Erkrankung, die von multiplen individuellen Mutationen herrührt. Doch als Onkologe begegne ich Patienten und keinen Mutationen. Würden wir einen Menschen auf seine Krankheit reduzieren, dann würden wir immer noch einen Blasenkrebs sehen. Unter dem Mikroskop würden wir vielleicht einen Lymphknoten erkennen, in den der Krebs eingedrungen ist. Im CT würden wir beispielsweise einen Tumor in der Lunge erkennen. Krebs ist die Interaktion einer nicht mehr der Wachstumskontrolle unterliegenden Zelle mit ihrem Umfeld. Der Krebs liegt nicht im abstrakten Raum vor. Es geht um die Interaktion mit der Umgebung. Dies bezeichnen wir als ein System.

Kontrolle über den Krebs erlangen

Mein Ziel als Uro-Onkologe ist es nicht nur den Krebs zu verstehen. Und ich denke, dass das grundlegende Problem der letzten fünf Jahrzehnte darin bestand, dass wir uns fast ausschließlich darum bemüht haben, den Krebs zu verstehen. Dabei besteht das Ziel darin, den Krebs zu kontrollieren. Das wiederum entspricht einem ganz anderen Optimierungsschema. Dies bedeutet für uns alle eine völlig andere Strategie. Der Krebs im Körper ist ein komplexes Problem.

Wenn ich an 30 aufeinanderfolgenden Tagen Ihre Temperatur messen würde und Sie auf die Frage „Was war die Durchschnittstemperatur?“ mit „37° Celsius“ antworten würden, wäre mein Kommentar: „Großartig!“ Wäre aber Ihre Temperatur an einem dieser Tage für sechs Stunden auf 40° Celsius angestiegen und hätten Sie Entzündungshemmer eingenommen und Ihre Temperatur wäre gesunken, bekäme ich als Arzt davon gar nichts mit. Eines der grundlegenden Probleme in der Medizin besteht darin, dass wir alle, auch Sie und ich, nur einmal im Jahr zum Arzt gehen. Uns Ärzten liegen diskrete Datenelemente vor, die Zeitfunktion dazu ist limitiert.

Krebs als komplexes System

Betrachtet man den Krebs als ein System, dann gibt es einen Input, einen Output und in der Mitte einen Zustand. Die Zustände entsprechen historisch bedingten Klassifikationen, und der Krebspatient, der Input, ist das Umfeld, die Ernährung, die Behandlung, die genetischen Mutationen. Der Output sind unsere Symptome: Haben wir Schmerzen? Wächst der Tumor? Fühlen wir uns aufgebläht? Und so weiter. Dieser Zustand bleibt größtenteils verborgen. In unserem Fachbereich besteht unser Handeln also darin, dass wir einen Input verändern. Wir verabreichen eine aggressive Chemotherapie und fragen: „Wurde dieser Output besser? Haben sich die Schmerzen verringert?“

Das Problem besteht also darin, dass es sich nicht nur um ein System handelt, sondern um vielfältige Sys- ▶

Gedanken

teme auf vielfältigen Skalen. Es ist ein System aus Systemen. Um sich einen Eindruck von emergenten Systemen zu verschaffen, kann man zunächst ein Neuron unter einem Mikroskop betrachten. Ein Neuron unter dem Mikroskop ist eine sehr elegante Struktur, aus der hier und dort kleine Dinge hervorstehen. Beginnt man jedoch, sie zu einem komplexen System zu vereinen, sieht man, wie sie zu einem Gehirn werden, das Intelligenz erzeugen kann. Wir müssen damit beginnen, den Krebs im Körper als ein komplexes System darzustellen. Die schlechte Nachricht ist, dass die Einzelheiten dieser robusten emergenten Systeme sehr schwer zu verstehen sind. Die gute Nachricht ist, dass man sie beeinflussen kann. Auch ohne grundlegende Kenntnisse jeder Einzelkomponente kann man versuchen, sie zu steuern. Es mag vielleicht schockieren, aber niemand hat je nachgewiesen, dass die Chemotherapeutika Krebszellen auch tatsächlich angreifen. Es gibt all diese eleganten Forschungsarbeiten in Laborschalen, wonach die Krebsmittel jene Auswirkungen auf die Zellen haben. Die Dosierungen in den Schälchen kommen jedoch jenen im menschlichen Körper in keiner Weise nahe.

Beispiel Brustkrebs

Eine der bedeutendsten kürzlich durchgeführten klinischen Studien zu Krebs erschien im New England Journal of Medicine und beschäftigte sich mit prämenopausalen Frauen, die an Brustkrebs erkrankt waren. Alle Patientinnen hatten ihre Chemotherapie erhalten und wurden dann randomisiert. Die eine Hälfte bekam ein Placebo und die andere Hälfte einen Arzneistoff namens Zoledronsäure, der Knochen aufbaut und zur Behandlung von Osteoporose angewandt wird. Die Frauen erhielten ihn zweimal pro Jahr. Beobachtungen ergaben, dass man bei den 1.800 Frauen durch die zweimal jährliche Gabe des Wirkstoffs für Knochenaufbau ein Wiederauftreten von Krebs um 35% verringert. Und dies erreicht man durch ein Arzneimittel, das den Krebs noch nicht einmal angreift. Es hat den Anschein, als würde man bildlich gesprochen den Boden verändern, sodass die Saat nicht so gut keimen kann. Man ändert etwas im System, wodurch sich deutliche Auswirkungen auf den Krebs ergeben könnten.

Beispiel Prostatakrebs

Wenn wir einem Mann mit Prostatakrebs alle drei Wochen ein Medikament namens Docetaxel verabreichen, was dem Standard entspricht, sprechen etwa 40 Prozent der Männer mit metastasiertem Krebs hervorragend auf dieses Arzneimittel an. Die Reaktion besteht in einer etwa 50-prozentigen Abnahme vom prostataspezifischen Antigen (PSA). Treten dann Rezidive auf, verabreichen wir dasselbe Arzneimittel einmal pro Woche. Weitere 30% sprechen darauf an. Treten dann Rezidive auf, ver-

abreichen wir dasselbe Arzneimittel über 96 Stunden als kontinuierliche Infusion. Es werden weitere 20–30% ansprechen. Die drei Dosierungen greifen alle denselben Mechanismus an. Wir haben keine Ahnung, wie der zugrunde liegende Mechanismus aussieht. Die Idee ist also, dass die Chemotherapie möglicherweise einfach dieses komplexe System stört. Genau wie der Knochenaufbau bei den Brustkrebspatientinnen eine Systemstörung verursachte und das Wiederauftreten verringerte, könnte die Chemotherapie auf genau dieselbe Art agieren. Das Problem ist also, dass sich unser System, unser Grundzustand ständig ändert – das System Mensch ist dynamisch.

Prävention und dann?

Das ultimative Ziel heute ist Prävention, weil sie die wirksamste, möglichst kostengünstigste und beste Handlungsoption ist. Wer aber das Pech hat, doch zu erkranken, geht zum Arzt/zur Ärztin, wo ihr/ihm mittels Blutabnahme und Bildgebung eine Behandlung vorgeschlagen wird. Dies erreichen wir mithilfe der Proteomik mit dem Blick auf das gesamte System Mensch. Technologien wie diese stoßen aber auch an ihre Grenzen: Betrachtet man die im Körper vorhandenen Proteine, dann beträgt die Differenz zwischen den höher abundanten und den niedrig abundanten Proteinen elf Zehnerpotenzen. Keine Technologie der Welt kann elf Zehnerpotenzen umspannen.

Mit der allerneuesten Technologie müsste ich als Uro-Onkologe den Datenstrom auswerten, wo Ihr abgenommener Tropfen Blut ganze Gigabytes an Daten generiert. Elektronische Datenelemente würden jeden einzelnen Aspekt der Krankheit beschreiben. Doch sicherlich besteht das Ziel darin, dass wir von jeder Behandlung lernen und tatsächlich Fortschritte machen, statt von einer Behandlung zur nächsten zu gehen, ohne Grundlegendes dazuzulernen.

Das Fazit ist somit, dass wir das reduktionistische Denken hinter uns lassen müssen. Wir sollten beginnen, anders zu denken. Wir müssen uns etwas Neues einfallen lassen – denn in den letzten 50 Jahren hat sich zu wenig verändert. Wir brauchen einen anderen Ansatz. Meiner Ansicht nach werden uns im Bereich der Medizin, und insbesondere was Krebs angeht, zahlreiche Technologien dabei helfen, Fortschritte zu machen um hoffentlich schon bald mehr Patienten besser helfen zu können. Das ist meine Hoffnung. ■