



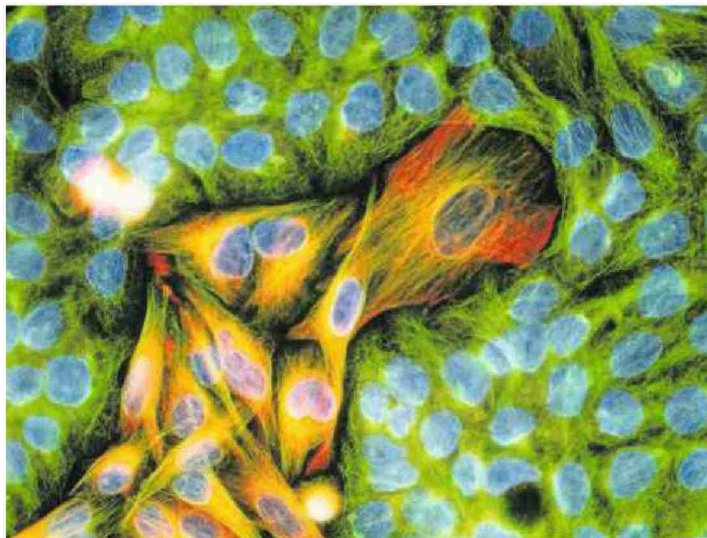
NZZ am Sonntag
8021 Zürich
044/ 258 11 11
www.nzz.ch/sonntag

Genre de média: Médias imprimés
Type de média: Presse journ./hebd.
Tirage: 126'855
Parution: hebdomadaire

N° de thème: 377.006
N° d'abonnement: 1072864
Page: 53
Surface: 180'397 mm²

Es gibt Hoffnung.
Neue Therapien
können das
Leben von
Menschen mit
Krebs deutlich
verlängern

Von Theres Lüthi



Melanomzellen (orange) und Epithelzellen (grün) wachsen in einer Petrischale. Melanomzellen können sich rasch teilen und auf das umliegende gesunde Gewebe übergreifen.

Im Mai 2015 erhielt Jimmy Carter, ehemaliger Präsident der Vereinigten Staaten, die Diagnose Hautkrebs im Endstadium: Ein Melanom hatte sich bereits auf Hirn und Leber ausgebreitet. Vor einigen Jahren hätte der 91-Jährige vielleicht noch eine Chemotherapie erhalten, die durchschnittliche Lebenszeit für Patienten in diesem Stadium betrug gewöhnlich nicht mehr als 6 Monate. Doch Carter erhielt eine neuartige Behandlung, Immuntherapie genannt, und im Dezember erklärte er gegenüber den Medien, die Metastasen in Hirn und Leber seien auf den MRI-Aufnahmen verschwunden.

So wie Jimmy Carter profitieren immer mehr Krebspatienten von den neuen Immuntherapien, auch Checkpoint-Inhibitoren genannt. Anders als herkömmliche

Krebstherapien greifen die Wirkstoffe nicht die Krebszellen selber an, vielmehr unterstützen sie das Immunsystem in seiner Aufgabe, den Krebs zu vernichten (siehe Grafik Seite 55). Wie Erfahrungen der letzten Jahre



NZZ am Sonntag
8021 Zürich
044/ 258 11 11
www.nzz.ch/sonntag

Genre de média: Médias imprimés
Type de média: Presse journ./hebd.
Tirage: 126'855
Parution: hebdomadaire

N° de thème: 377.006
N° d'abonnement: 1072864
Page: 53
Surface: 180'397 mm²

zeigen, erzielen die Medikamente verblüffende Resultate bei Krebsarten, die bis jetzt nur schwer zu behandeln waren. «Ich hatte Patienten, die kurz davor waren zu sterben und heute ein normales Leben führen», sagt Alfred Zippelius, stellvertretender Chefarzt Onkologie am Universitätsspital Basel. «Das gilt zwar nur für eine Minderheit der Patienten, aber wenn man das einmal persönlich erlebt hat, dann ist das wahnsinnig beeindruckend.»

Tatsächlich sprechen längst nicht alle Krebspatienten auf die neuen Medikamente an - bei einigen Krebsarten sind es bis zu 80 Prozent, bei anderen nur 20 Prozent. Über-

«Überlebt ein Melanom-Patient die ersten drei Jahre Immuntherapie, dann lebt er meist auch noch nach fünf und sogar nach zehn Jahren.»

raschend ist jedoch die Dauerhaftigkeit des Ansprechens. Schlägt die Therapie bei einem Patienten an, kommt es selten zum Rückfall. «Überlebt ein Patient mit metastasiertem Melanom die ersten drei Jahre Immuntherapie, dann lebt er meist auch noch nach fünf Jahren und sogar nach zehn Jahren», sagt Reinhard Dummer, Leiter des Hautkrebszentrums am Universitätsspital Zürich. Dies ist ein grundlegender Unterschied zu den Chemotherapien und den neueren molekularen Therapien, gegen die die allermeisten Patienten in fortgeschrittenen Stadien relativ rasch Resistenzen entwickeln (siehe Grafik Seite 55).

Die längsten Erfahrungen mit den Checkpoint-Inhibitoren haben die Melanom-Experten, denn bei dieser Krebsart kamen die ersten Medikamente bereits vor fünf Jahren auf den Markt. Melanom ist eine tückische Erkrankung. Früh entdeckt, lässt es sich problemlos entfernen - die Heilungschancen stehen dann sehr gut. Wird es aber erst spät diagnostiziert, sind die Prognosen schlecht, denn nur wenige Krebsarten greifen so schnell auf andere Organe über wie ein Melanom. Bis vor kurzem überlebten nur etwa fünf Prozent

dieser Patienten fünf Jahre oder mehr. Mit den Immuntherapien haben sich die Aussichten deutlich verbessert. «Heute ist es eine grosse Enttäuschung, wenn weniger als 30 Prozent der Patienten dauerhaft auf die neuen Medikamente ansprechen», sagt Reinhard Dummer.

Medikamente mit den Wirkstoffen Pembrolizumab oder Nivolumab etwa können bei 30 bis 40 Prozent der Melanom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium den Krebs dauerhaft in Schach halten. Inzwischen werden auch Kombinationen verschiedener Medikamente getestet: «Die Hoffnung ist, dass sich ihre Wirkung aufaddiert und wir so Ergebnisse erzielen, die, vorsichtig formuliert, in Richtung Kontrolle und, mutig formuliert, in Richtung Heilung gehen», sagt Reinhard Dummer. Bei den einen Patienten



NZZ am Sonntag
8021 Zürich
044/ 258 11 11
www.nzz.ch/sonntag

Genre de média: Médias imprimés
Type de média: Presse journ./hebd.
Tirage: 126'855
Parution: hebdomadaire

N° de thème: 377.006
N° d'abonnement: 1072864
Page: 53
Surface: 180'397 mm²

verschwindet der Krebs ganz, bei anderen bleibt er über Jahre stabil. So oder so könnte schon bald jeder zweite Patient mit metastasierendem Melanom zehn Jahre oder mehr leben. «Das ist unglaublich», sagt Dummer, «wenn man bedenkt, dass es vor wenigen Jahren noch jeder zwanzigste war.»

Bei vielen Krebsarten wirksam

Melanom ist aber längst nicht mehr die einzige Krebsart, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt wird. Experten gehen von einem künftig viel breiteren Einsatz aus. So befinden sich Dutzende von Wirkstoffen derzeit in Entwicklung und werden bei über 30 verschiedenen Krebserkrankungen getestet. In den USA sind die Medikamente bereits für vier Krebserkrankungen neben Melanom zugelassen: nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Nierenzellkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren und Hodgkin-Lymphom; die Zulassung für Blasenkrebs steht kurz bevor. In der Schweiz sind die Wirkstoffe derzeit erst zur Behandlung von Melanom und Lungenkrebs zugelassen (siehe Interview).

Mit den Resultaten aus den Melanom-Studien haben die Krebsmediziner die Latte sehr hoch gelegt. Ganz so glänzend wie beim schwarzen Hautkrebs sehen die anderen Daten gegenwärtig noch nicht aus. Dennoch stellen die Checkpoint-Inhibitoren auch bei anderen Tumorarten frühere Therapien in den Schatten. «Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium waren bis vor kurzem nur fünf Prozent nach drei Jahren noch am Leben», sagt Solange Peters, Leiterin Medizinische Onkologie am Universitätsspital Lausanne. «Jetzt sind es etwa 20 Prozent, die über mehrere Jahre hinweg keinen Rückfall haben. Das ist für Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs grossartig.»

Ähnliche Erfolgsraten um die 20 Prozent sieht man bei Kopf-Hals-Tumoren sowie bei Nierenzell- und Blasenkrebs. Überraschend hohe Ansprechraten zeigen zudem Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom. «Schon heute können etwa 80 Prozent der Patienten mit Hodgkin-Lymphom dank Chemotherapie und Bestrahlung geheilt werden», sagt

«Die Hoffnung ist, dass wir Resultate erzielen,

die, vorsichtig formuliert, in Richtung Kontrolle und, mutig formuliert, in Richtung Heilung gehen.»

Stefan Balabanov vom Universitätsspital Zürich. Bei den übrigen 20 Prozent schlagen diese Therapien jedoch nicht ausreichend an, und selbst nachfolgende sehr intensive Chemotherapien können der Hälfte dieser Patienten nicht helfen. Für sie könnte die Immuntherapie nun zur Option werden. In einer Phase-II-Studie mit 80 mehrfach vorbehandelten Patienten sprachen fast 70 Prozent auf die Checkpoint-Inhibitoren an, bei einigen bildete sich der Tumor fast vollständig zurück. «Es gibt ein hohes Ansprechen mit akzeptablen Nebenwirkungen für diese Patienten, für die es sonst nicht mehr viele Therapie-Optionen gibt», sagt Balabanov.

Warum die Immuntherapien bei Krebserkrankungen wie Melanom und Lungenkrebs so gut wirken und bei anderen praktisch gar nicht, ist noch nicht restlos geklärt. Eine Rolle scheinen die Mutationen in den Krebszellen zu spielen. Krebs entsteht infolge von genetischen Veränderungen in Zellen. Diese Mutationen veranlassen die Produktion von leicht veränderten Proteinen, die auf der Oberfläche der Zellen präsentiert werden und vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Je mehr solche Mutationen in den Krebszellen entstehen, umso mehr Fremd-Antigene werden auf der Krebszelle präsentiert und umso besser kann das Immunsystem angreifen. Beim schwarzen Hautkrebs entstehen infolge der Sonneneinstrahlung sehr viele Mutationen. Das dürfte denn auch der Grund sein, warum die Immuntherapien beim Melanom derart hohe Erfolgsraten erzielen. Aber auch das Rauchen erzeugt viele Mutationen. «Bei Rauchern sind die Lungentumoren voll von genomischen Veränderungen», sagt Solange Peters. «Bei Nichtrauchern sieht man hingegen meist nur wenige Veränderungen. Nichtraucher profitieren deshalb weniger von einer Immuntherapie.»

Auch Blasentumoren sprechen relativ gut auf Immuntherapien an - bei dieser Krebsart entstehen die Genveränderungen infolge von Kontakt mit Chemikalien aus der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Und



NZZ am Sonntag
8021 Zürich
044/ 258 11 11
www.nzz.ch/sonntag

Genre de média: Médias imprimés
Type de média: Presse journ./hebd.
Tirage: 126'855
Parution: hebdomadaire

N° de thème: 377.006
N° d'abonnement: 1072864
Page: 53
Surface: 180'397 mm²

bei einer Untergruppe von Darmkrebs, dem erblich bedingtem Kolonkarzinom, ist es das defekte Reparatursystem in den Zellen, das viele Genmutationen hervorbringt. «Dieser familiär bedingte Darmkrebs ist sehr schwer zu behandeln», sagt Dummer. Erste kleinere Studien zeigen, dass bis zu 60 Prozent der Patienten auf die Checkpoint-Inhibitoren ansprechen.

Neben den Mutationen in den Krebszellen spielt aber auch die Entzündung im Tumor eine Rolle. Die neuen Medikamente können nämlich nur dann wirken, wenn Immunzellen im Tumorgewebe vorhanden sind. «Wir unterscheiden zwischen «heissen» und «kalten» Tumoren», sagt Rolf Stahel, Leiter des Cancer Center Zürich am Universitäts-spital Zürich. «Macht man von einem Tumor eine Biopsie und schaut diese unter dem Mikroskop an, dann sieht man bei gewissen Tumoren neben den Krebszellen auch noch viele Immunzellen», sagt Stahel. Bei diesen heissen Tumoren ist das Immunsystem grundsätzlich parat für den Angriff. Doch Krebszellen sind in der Lage, die Immunzellen abzubremsen und lahmzulegen. Die Checkpoint-Inhibitoren können diese Bremswirkung aushebeln - das Immunsystem wird so entfesselt und kann die Krebszellen vernichten.

Kalte Tumoren in heisse umwandeln

Tatsächlich scheinen heisse Tumoren besser auf Checkpoint-Inhibitoren anzusprechen als kalte, bei denen die entscheidenden Immunzellen fehlen. Ein Beispiel dafür ist das Mesotheliom, ein unheilbarer Krebs des Brustfells, der in den meisten Fällen durch Asbest verursacht wird. «Mesotheliom-Zellen weisen zwar nur wenige Mutationen auf, dafür ist der Tumor mit T-Zellen infiltriert und deshalb ein aussichtsreicher Kandidat für eine Immuntherapie», sagt Solange Peters. «Erste kleinere Studien sind vielversprechend.»

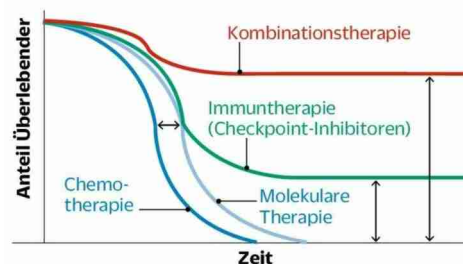
Krebsexperten denken deshalb auch darüber nach, wie man «kalte» in «heisse» Tumoren umwandeln könnte. Mit einer Chemotherapie oder einer Strahlentherapie lassen sich in Tumoren möglicherweise Entzündungen hervorrufen, auf die eine Immuntherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren dann reagieren könnte.

Eine der wichtigsten Fragen bleibt indes, warum bei vielen Tumorarten nur die

Minderheit der Patienten auf die Medikamente anspricht. Forscher hoffen, mit neuen Wirkstoffen sowie mit Kombinationstherapien die Erfolgsraten weiter zu erhöhen. Sowohl beim Melanom als auch beim Lungenkrebs gibt es bereits heute Hinweise, dass man durch Kombination von zwei verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren zwar mehr Nebenwirkungen beobachtet, aber auch eine deutlich stärkere Wirkung auf den Tumor erzielt. «Wir haben es heute mit der ersten Generation von Checkpoint-Inhibitoren zu tun», sagt Rolf Stahel. «Wahrscheinlich wird es auch Rückschläge geben, aber ich bin überzeugt, dass wir erst ganz am Anfang einer grossartigen Entwicklung stehen.»

Neue Perspektiven

Wie verschiedene Krebstherapien das Überleben beeinflussen



Chemotherapien und molekulare Therapien können die mittlere Überlebenszeit von Krebspatienten verlängern, die Wirkung ist aber meist nicht von Dauer. Mit den neuen Immuntherapien kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem dauerhaften Ansprechen. Nun möchte man durch Kombinationstherapien die Zahl der Patienten erhöhen, die langfristig überleben.

Quelle: Cell



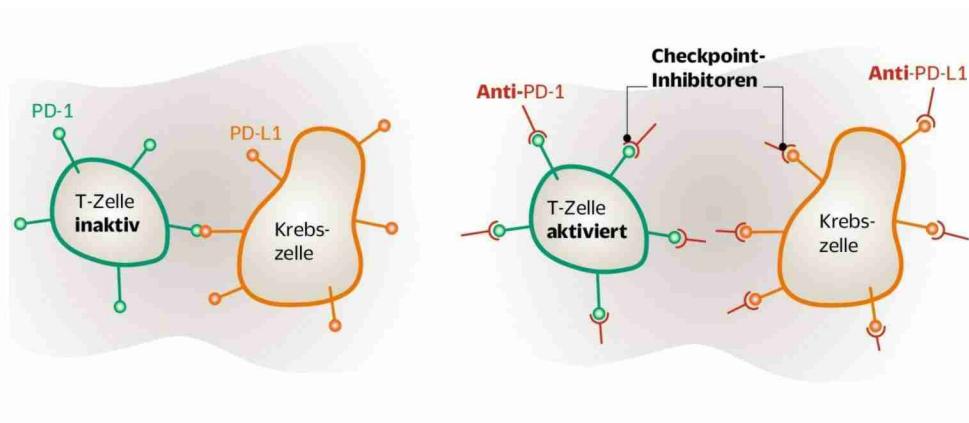
NZZ am Sonntag
8021 Zürich
044/ 258 11 11
www.nzz.ch/sonntag

Genre de média: Médias imprimés
Type de média: Presse journ./hebd.
Tirage: 126'855
Parution: hebdomadaire

N° de thème: 377.006
N° d'abonnement: 1072864
Page: 53
Surface: 180'397 mm²

Bremswirkung aushebeln

So funktioniert die neue Immuntherapie



Unser Immunsystem ist in der Lage, Tumoren zu vernichten. Doch Krebszellen können Immunzellen (T-Zellen) lahmlegen. Sie erreichen dies mithilfe von Eiweissen auf ihrer Oberfläche (z. B. PD-L1). Binden sich diese an andere Eiweisse auf den T-Zellen (z. B. PD-1), werden die Abwehrzellen inaktiviert.

Quelle: Oncology

Die neuen Checkpoint-Inhibitoren verhindern diese Bindung, indem sie die Eiweisse blockieren. Die T-Zellen können somit aktiv gegen die Krebszellen vorgehen.