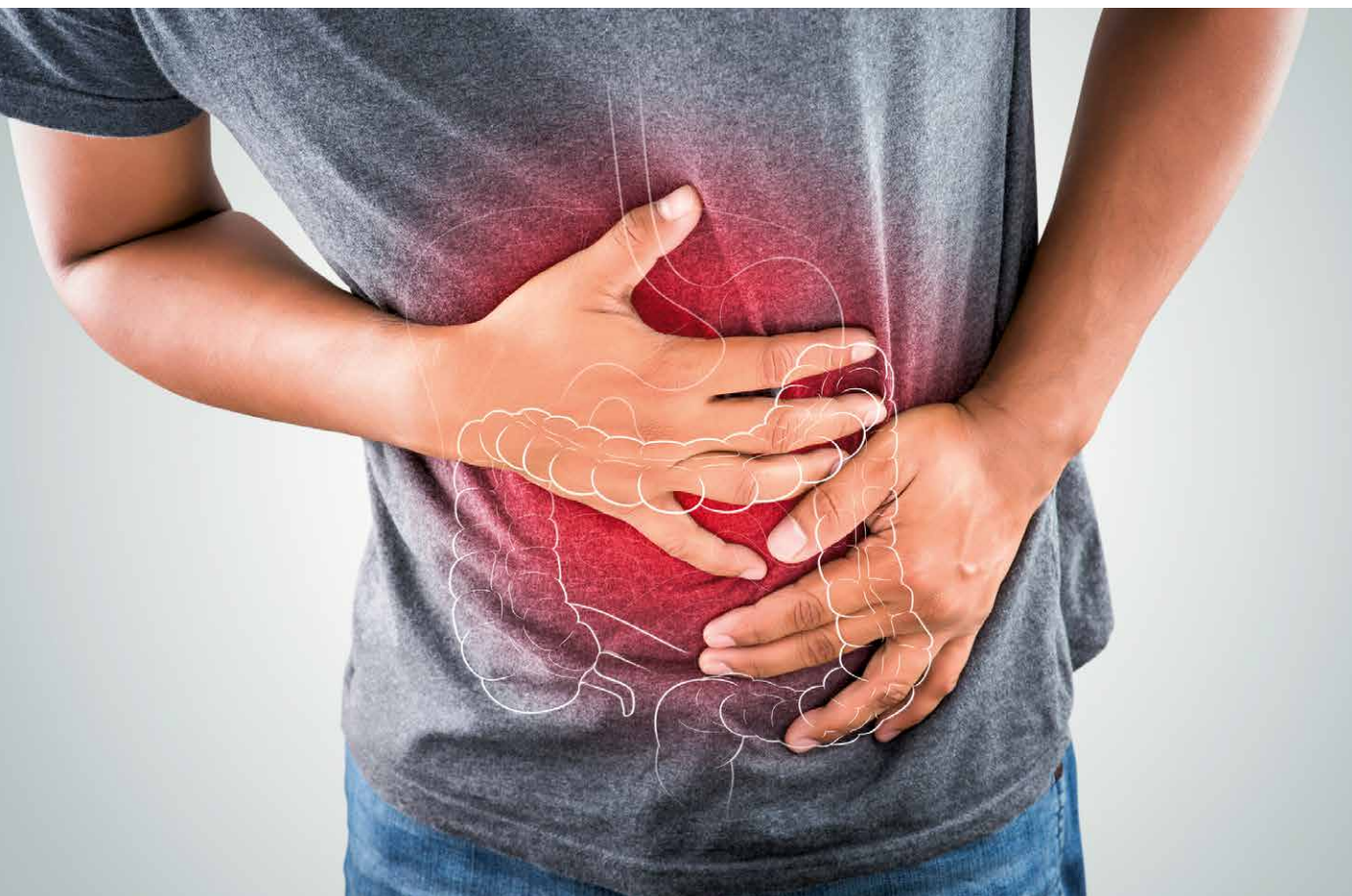


Schlüssel gegen KREBS



In einer aufsehenerregenden Studie ist es Professor Dr. Michael Geißler von der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie am Klinikum Esslingen gelungen, Darmkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium neue Hoffnung zu geben. Auf dem weltweit größten Krebskongress der ASCO (American Society for Clinical Oncology) stellte er die Ergebnisse seiner Untersuchung vor.

„Wir haben mit Erstaunen festgestellt, dass bei 85 Prozent der Patienten der Tumor um mehr als 30 Prozent zurückgegangen ist.“

Professor Dr. Michael Geißler

„Das Klinikum Esslingen ist das einzige Krankenhaus im Landkreis, das eine hochspezialisierte Onkologie und Hämatologie als eigene Fachklinik mit onkologischem Chefarzt hat und die als Dachstruktur mit dem Onkologischen Zentrum die von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Organkrebszentren koordiniert und unterstützt“, sagt Professor Geißler. „Deshalb haben wir den Anspruch an uns, selbst einen aktiven Beitrag zur modernen Krebsforschung zu leisten.“ Und das ist ihm, dem Mitverfasser der nationalen Therapieleitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft für Dickdarmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Leberkrebs und Magenkrebs, und seiner Klinik gelungen. Bis ins Jahr 2009 war es üblich, sogenannte sequenzielle Therapieverfahren bei Darmkrebspatienten anzuwenden. Die wirksamen vier Chemotherapie-Medikamente wurden nicht auf einmal verabreicht, sondern zeitlich nacheinander. Dahinter stand die Annahme, dass, würden alle Chemotherapie-Medikamente auf einmal gegeben werden, dem Patienten dann bei erneutem Tumorwachstum keine wirksamen Medikamente mehr zur Verfügung stehen würden. „Doch diese Annahme war falsch“, weiß der Arzt heute und erklärt weiter: „Vielmehr gewöhnten sich die Krebszellen an die Chemotherapie, entwickelten sich weiter und wurden so bis zu einem gewissen Grade resistent gegen die einzelne Medikamentierung.“ Die hintereinander verabreichten Chemotherapien hatten somit nur noch eine eingeschränkte Wirkkraft.

Von der Hypothese zur Studie

Ab 2009/2010 kamen die ersten Ergebnisse zur sogenannten Vierfachmedikamentierung heraus. „Und siehe da, wenn man vier wirksame Chemotherapie-Medikamente auf einmal verabreicht, sind auch die Langzeit-Überlebensdaten eher besser als bei der sequentiellen Therapie“, so Professor Geißler. Die Krebszellen konnten sich nicht mehr an die Medikamente gewöhnen und eine molekulare Veränderung ihrer Beschaffenheit blieb länger aus. Ein effektiver Kampf gegen den Krebs.

Doch, wie Professor Geißler heute weiß, immer noch nicht effektiv genug. „Ich habe aus der Behandlungsoption der Vierfachchemotherapie die Hypothese abgeleitet, dass wir durch eine zielgerichtete Immuntherapie mittels Antikörper die Hemmung des Tumorwachstums bei fortgeschrittenem Darmkrebs um zusätzlich zehn bis 15 Prozent verbessern könnten.“ Die Idee überzeugte nicht nur die Kollegen anderer renommierter Fachzentren in Deutschland, darunter München, Ulm und Bochum, sondern auch die deutsche Krebsgesellschaft, die Professor

Geißlers Studie das sogenannte AIO-Siegel gab, ein Hinweis, dass es sich um eine wissenschaftliche sinnvolle Fragestellung handelt. Laut Professor Geißler handelt es sich hier um eine investigatorinitiierten Studie. „In der Regel werden Studien von der Pharmaindustrie initiiert und finanziert. Mit dem Design und der Fragestellung dieser Studien sind wir Wissenschaftler von der DKG nicht immer einverstanden. In diesem Fall war es aber so, dass wir zuerst ohne jeden Blick auf Ökonomie eine bestimmte Fragestellung entwickelt haben, die den Fokus der Forschungsarbeit bildete. Mit dieser Fragestellung sind wir von Seiten der Wissenschaft an Unternehmen herangetreten und haben um finanzielle Unterstützung gebeten.“ Mehr als 750.000 Euro kostete die Studie.

Der neue Ansatz wirkt

Fortan sollten die Studienteilnehmer im Rahmen ihrer therapeutischen Behandlung eine Medikamentenzusammensetzung aus vier Chemotherapie-Medikamenten und einem Antikörper namens Panitumumab erhalten.

Auf der Krebszelle befindet sich ein Rezeptor, der als Schlüssel-Lock-Funktion fungiert. Leidet der Patient an einem Tumor, schließen sich an diesen Rezeptor körpereigene Eiweiße an, sogenannte Liganden. Der Krebszelle wird dadurch signalisiert, dass sie wachsen und sich ausbreiten soll. „Die neue Antikörperimmuntherapie setzt genau da an. Das Panitumumab dient dem Rezeptor als Schlüssel und verhindert das Eindringen der körpereigenen Eiweiße“, erklärt Professor Geißler. Der Antikörper dockt an den Rezeptor an und blockiert damit die Signalgabe der Liganden an die Krebszelle. Die Krebszelle bekommt keine „Aufträge“ mehr sich auszubreiten und verkümmert. Im besten Fall stirbt sie ganz ab. Vor der Therapie wurde die genetische Struktur der Krebszelle analysiert, um Veränderungen auszuschließen, die die Wirksamkeit des Antikörpers beeinträchtigen würde.

Knapp 100 Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet nahmen an der über sechs Jahre andauernden Studie teil. Die Randomisierungsrate lag bei 2:1. „Das heißt, dass zwei Drittel der an der Studie teilnehmenden Patienten die Chance hatten, mit der neuen Vierfachchemotherapie plus Antikörperimmuntherapie behandelt zu werden, die Übrigen erhielten die Vierfach Standardchemotherapie.“

>>>

>>> Alle Erwartungen übertroffen

Die Hypothese der Studie war eine Verbesserung der Ansprechrate von zehn bis 15 Prozent. Selbst das wäre schon ein Erfolg der Studie gewesen. Doch seine Erwartungen wurden übertroffen. „Wir haben mit Erstaunen festgestellt, dass in 85 Prozent der Fälle der Tumor um mehr als 30 Prozent zurückgegangen ist. Therapieversager existieren nicht mehr.“ Waren es bei der Behandlung mit der Vierfachchemotherapie noch zwei bis zweieinhalb Jahre durchschnittlich gewonnene Lebenszeit, sind es mit der Methode von Professor Geißler nun schon mehr als vier Jahre, die die Patienten an Lebenszeit gewinnen. In manchen Fällen kann gar eine Heilung erzielt werden. Ein besonders wichtiges Ergebnis der Studie war die Feststellung, dass 70 Prozent der Metastasen in Leber, Lunge, Bauchfell und Lymphknoten, die die spezialisierten Chirurgen an den Studienzentren als primär nicht operabel eingestuft hatten, durch die Chemotherapie plus Panitumumab später chirurgisch entfernt oder mit anderen Lokalverfahren wie Hitze und Bestrahlung zerstört werden konnten.

Doch es gab strenge Voraussetzungen, um überhaupt für die Studie in Frage zu kommen. „Die Patienten mussten ihren Alltag weitestgehend alleine bestreiten können. Diese Krebsbehandlung ist sehr kräftezehrend und anstrengend. Uns war daher wichtig, dass die Patienten fit sind.“ Das erklärt auch den hohen Anteil junger Menschen, die an der Studie teilnahmen. Das Durchschnittsalter lag bei gerade einmal 59 Jahren. Üblich ist bei Studien dieser Art ein weitaus höheres Alter, nämlich 65 bis 67 Jahre. „Häufig hatten die Teilnehmer schon bei der Erstdiagnose mit einem sehr stark fortgeschrittenem Erkrankungsverlauf und einem aggressiven Tumorwachstum zu kämpfen. Ohne diese Therapie war ihre Lebenserwartung gering.“

Einen Wermutstropfen gibt es dennoch. Nicht jeder Patient mit fortgeschrittenem Darmkrebs, auch wenn er fit zu sein scheint, kommt für die Behandlung mit Panitumumab in Frage. Bei 50 Prozent aller Patienten liegt eine sogenannte RAS-Mutation an den Rezeptoren vor. Ein am Rezeptor, also dem „Schlüsselloch“, hängendes Protein sorgt in diesem Fall für ein unkontrollierbares Wachstum der Tumorzellen. „Zu Beginn einer möglichen Therapie wird deshalb eine Genanalyse durchgeführt. Nur wenn die Rezeptoren an den Krebszellen keine Mutation aufweisen, können wir mit dem Antikörper wirkungsvoll agieren.“

Von Esslingen nach Chicago und dann in die Welt

Bisher ist eine Antikörpertherapie mit Panitumumab ausschließlich bei Zweifachchemotherapien zugelassen. „Wir können aber in Esslingen Patienten mit der neuen Methode behandeln, auch wenn sie noch nicht zugelassen ist. Bei einem Patienten, der ohne eine solche Behandlung nur eine kurze Lebenserwartung hat, beraten wir im interdisziplinären Tumorboard, ob zum Wohle des Patienten die Therapie nicht doch angewendet werden kann.“ Ein klarer Standortvorteil für Patienten in Esslingen. Professor Geißler schätzt, dass in zirka zwei Jahren alle Patienten von den neuen Erkenntnissen profitieren können. Derzeit wertet er mit Kollegen aus München, Italien und Spanien die Ergebnisse weiter aus. „Wir überprüfen das gesamte Erbgenommaterial der Patienten, also Blut- und Gewebeproben aus den Metastasen. Daraus können wir erfahren, warum bei manchen Patienten die Therapie besonders gut, bei andern weniger gut angeschlagen hat.“ Ein externer Radio-

Info

Bei einer weiteren, von Professor Dr. Michael Geißler initiierten und international durchgeführten Studie konnte der erfahrene Onkologe nachweisen, dass bei Zweifachchemotherapien, die mit einer Antikörperimmuntherapie kombiniert sind, die Lebensqualität der Patienten deutlich gesteigert werden kann. Ursächlich ist auch hier der Antikörper, der sich an den Rezeptor der Krebszelle anschließt und dieser dadurch die Wachstumsoption nimmt. Die Forscher fanden heraus, dass die eigentlichen Beschwerden nicht durch die Therapie, sondern durch das Wachstum der Krebszellen bedingt werden.

loge prüft zudem anhand von CT-Aufnahmen, wann und wie tief ein Patient auf die Therapie angesprochen hat. „Wir erhoffen uns dadurch Erkenntnisse, ab welchem Zeitpunkt Metastasen für den Chirurgen als operabel angesehen werden.“

Erstmals präsentierte Professor Geißler im Mai 2018 die Studienergebnisse vor mehr als 20.000 Medizinern auf dem weltweit größten Krebskongress in Chicago, organisiert durch die American Society for Clinical Oncology (ASCO). Jährlich diskutieren Onkologen aus der ganzen Welt hier die neuesten Studienergebnisse der Krebsforschung. Wer dort seine Ergebnisse präsentieren darf, dem ist die Aufmerksamkeit der Fachwelt sicher. Und die schaut nun auf Professor Geißler und auf das Klinikum Esslingen. *fw*



Professor Dr. Michael Geißler

Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie
und Infektiologie

Telefon 0711 3103-2451
m.geißler@klinikum-esslingen.de