

# Den schwarzen Hautkrebs stoppen

Die Heilungschancen bei fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs waren bislang klein. Mit neuen Medikamenten, die Tumoren gezielt und individuell bekämpfen, könnte sich das bald ändern. Von Susanne Haller-Brem

Das maligne Melanom, auch schwarzer Hautkrebs genannt, gehört zu den aggressivsten Krebsarten. Hellhäutige Menschen in den Industrieländern sind am häufigsten davon betroffen. Nur wenn der Tumor in einem sehr frühen Stadium entdeckt und entfernt wird, haben die Patienten gute Heilungschancen. Existieren jedoch bereits Ableger in anderen Organen, sind die Prognosen schlecht.

«Trotz intensiver Forschung gab es seit Jahrzehnten kaum Fortschritte in der Behandlung von Melanom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium», erklärt Reinhard Dummer, Professor für Dermatologie am Universitätsspital Zürich. Weder Chemotherapien noch immunstimulierende Substanzen hatten einen Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten. Einige Melanom-Impfstoffe, von denen man sich viel versprach, beeinflussten die Prognosen sogar negativ. Doch nun scheint mit neuen Medikamenten endlich ein Durchbruch in Sicht. «Die Daten der klinischen Studien sind sehr vielversprechend, endlich haben wir messbare Erfolge», erzählt Reinhard Dummer begeistert.

## Individualisierte Therapien

Fortschritte im molekularbiologischen Verständnis des Melanoms ermöglichten diesen Durchbruch. Einerseits weiss man inzwischen, welche genetischen Veränderungen für die Entstehung des schwarzen Hautkrebses relevant sind, und andererseits hat man erkannt, dass nicht bei allen Melanom-Patienten die gleichen Mutationen den Tumor auslösen. Deshalb ist es auch nicht erstaunlich, dass ein bestimmtes Krebsmedikament längst nicht bei allen Patienten die gewünschte Wirkung zeigt, sondern bei einigen lediglich Nebenwirkungen hervorruft. «Während man früher die Melanomkrankungen nach anatomischen Kriterien klassifizierte, streben wir heute eine molekulare Definition der Krankheit an», sagt

Dummer. Dadurch lässt sich der Krebs individuell und zielgerichtet bekämpfen – dieses Vorgehen nennt man personalisierte Medizin oder mit dem englischen Ausdruck «targeted therapy». Diese Art individualisierte Therapie, die auf Patient und Tumor zugeschnitten ist, wird zum Beispiel bei Brust- und Darmkrebs bereits seit längerem erfolgreich umgesetzt.

In rund 60 Prozent aller Fälle des malignen Melanoms sind sogenannte B-RAF-Mutationen für die Krebsentstehung verantwortlich. B-RAF ist Teil eines wichtigen Signalübertragungswegs und spielt unter anderem bei der Zelldifferenzierung und beim Zellwachstum eine zentrale Rolle. In den letzten zwei Jahren wurden nun Wirkstoffe in klinischen Studien geprüft, die B-RAF selektiv hemmen. Dabei handelt es sich um Kinase-Inhibitoren, die speziell für diese Mutation entwickelt wurden. Von den neuen Medikamenten erhofft man sich eine Therapie, die sowohl effektiv als auch gut verträglich ist.

## Marktreife Medikamente

Die so behandelten Patienten lebten gemäss Reinhard Dummer durchschnittlich mindestens sechs Monate ohne Fortschreiten der Krebserkrankungen, dies zeigten auch die Studien am Universitätsspital Zürich. Ausserdem kam es in den meisten Fällen zu einer Verkleinerung der Tumorgrosse, und zwar auch bei Patienten mit Leber-, Lungen- und Knochenmetastasen. «Das ist ein bis heute nie gekannter Erfolg und bringt den Patienten viel Lebensqualität», bilanziert der Fachmann. Bei Patienten ohne die betreffende B-RAF-Mutation blieb das Medikament wie erwartet wirkungslos. Die bahnbrechenden Ergebnisse wurden gerade in noch laufenden Phase-III-Studien bestätigt und werden voraussichtlich erstmals auf der Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology im Juni 2011 vorgestellt. Die aktuell vorliegenden Daten sind aber

laut Dummer so überzeugend, dass kaum ein Experte an der Zulassung der neuen Medikamente zweifelt.

Die Zürcher Dermatologen sind gemäss Reinhard Dummer ein kleines Zahnrad im weltweiten Netzwerk von Forschern, die an der Zulassung dieser neuen Wirkstoffe beteiligt sind. Dadurch haben auch Schweizer Patientinnen und Patienten Zugang zu den neusten und vielversprechendsten Medikamenten, die noch nicht auf dem Markt sind. Für Reinhard ethisch schwierig ist die Situation jener Krebskranken, die noch nicht von den neuen Medikamenten profitieren können, weil sie die Aufnahmekriterien für die klinischen Tests nicht erfüllen. Das Medikament im Haus zu haben und es in bestimmten Fällen nicht abgeben zu dürfen, sei für ihn sehr belastend.

## Hochrisikoland Schweiz

Ein älterer Ansatz zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms geht über einen Antikörper. Die klinischen Studien dazu wurden bereits 2004 gestartet und laufen bis heute. Dieser Antikörper ist gegen das Antigen CTLA-4 auf T-Lymphozyten gerichtet und führt zu einer verstärkten Immunantwort. «Mit dem Antikörper lässt sich die natürliche Bremse des Immunsystems dauerhaft lösen», erklärt Reinhard Dummer. Die klinischen Studien ergaben, dass dieses Medikament die Überlebenszeit von Patienten nach einem und nach zwei Jahren deutlich erhöhen kann.

Nicht selten traten aber auch gravierende Nebenwirkungen auf, diese betrafen in erster Linie die Haut, den Verdauungstrakt und das Hormonsystem. Der Nachteil dieser Therapie ist, dass die Aktivierung des Immunsystems nicht gezielt auf das Melanom gerichtet ist, sondern auch auf gesundes Gewebe. Um dieses Medikament sinnvoll einzusetzen, müsste man wissen, welche Melanompatienten auf die Antikörper ansprechen und welche nicht. Doch bis heute ist dies noch nicht geklärt und ist Inhalt aktuell laufender Forschungsprojekte.

In Sachen schwarzer Hautkrebs gehört die Schweiz zu den Hochrisikoländern. Die Häufigkeit dieses Tumors stieg in den letzten drei Jahrzehnten stark an. Der Hauptgrund dafür dürfte das veränderte Freizeitverhalten sein. Als Ursache gelten starke UV-Belastungen mit wiederkehrenden Sonnenbränden insbesondere im Kindes-



Entwickelt Hautkrebstherapien, die auf Patient und Tumor zugeschnitten sind: Dermatologe Reinhard Dummer.

alter sowie eine erbliche Veranlagung. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein heute in der Schweiz geborenes Kind im Laufe seines Lebens an einem Melanom erkrankt, beträgt 1:70. Besonders gefährlich sind dickere Melanome, denn wenn sie mehr als einen Millimeter in die Tiefe gewachsen sind, ist die Gefahr gross, dass sie bereits Metastasen in den Lymphknoten oder anderen Organen gebildet haben.

### Das Melanom gibt es nicht

Dank den Fortschritten im molekulargenetischen Verständnis des schwarzen Hautkrebses weiss man heute, dass es «das Melanom» nicht gibt, sondern verschiedene, durch genetische Varianten gekennzeichnete Melanome. Dies gilt mit grosser Wahrscheinlichkeit für die meisten Krebsarten. Schon heute existieren sogenannte «Onkomaps», das ist eine Art Landkarten der genetischen Veränderungen der verschiedenen Tumore. Anhand solcher «Onkomaps» kann man beispielsweise sehen, dass Mutationen von B-RAF nicht nur beim schwarzen Hautkrebs vorkommen, sondern auch bei Brust- und Darmkrebs.

Künftig wird die Therapie bei Krebspatienten wohl immer häufiger dahin gehen, dass der Tumor auf seine genetische Ausstattung getestet wird, um dann die geeignete Therapie zu wählen. Reinhard Dummer plädiert dafür, dass die Grundlagenforscher näher an den Menschen gebracht werden. Deshalb setzt er sich dafür ein, dass Gewebeproben, die bei einem Krebsverdacht entnommen werden, möglichst vielen Forschern und Forscherinnen zugänglich werden. Wenn das Gleiche aus den Blickwinkeln der unterschiedlichsten Fachdisziplinen betrachtet wird, ist die Chance am grössten, das Tumorgehen noch besser zu verstehen und weitere massgeschneiderte Krebstherapien zu entwickeln.

**Kontakt:** Prof. Reinhard Dummer, Universitätsspital Zürich, reinhard.dummer@usz.ch

**Zusammenarbeit:** Prof. Lukas Sommer, Universität Zürich, Prof. Sabine Werner, Prof. Michael Detmar, ETH Zürich, Prof. Alexander Knuth, Prof. Holger Moch Universitätsspital Zürich

**Finanzierung:** Schweizerischer Nationalfonds, Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Schnyder Stiftung, Huggenberger-Bischoff Stiftung, Kooperative Projekte mit der Pharmaindustrie