

## **Keine Vision–Zero ohne therapeutische Fortschritte**

Neben der Primärprävention haben Arzneimittel das größte Potenzial, die Krebsmortalität zu senken.

Sich gesund ernähren, sich viel bewegen, auf Alkohol und Nikotin verzichten, Impfungen wahrnehmen – tatsächlich ließen sich durch einen gesunden Lebensstil viele Krebserkrankungen von vornherein vermeiden. Viele, aber eben nicht alle. Einige wissenschaftliche Arbeiten zeigen, dass das Auftreten von Mutationen, die zu einer Karzinogenese führen, ein stochastisches Ereignis ist. Je älter Menschen werden, desto mehr ihrer Zellen tragen Mutationen in sich, und irgendwann sind welche dabei, die sich zu einem Krebs auswachsen. Die Primärprävention kann diesen Prozess verzögern, komplett verhindern kann sie ihn nicht.

Ähnlich verhält es sich mit der Früherkennung. Eine Senkung der Mortalität ist für das Darmkrebsscreening relativ gut belegt, für andere Screening–Programme weniger. Und es stellt sich die grundsätzliche Frage, ob man durch die Detektion eines Tumors in einem frühen Stadium der Streuung von Tumorzellen zuvorkommen kann. Allzu häufig ist zu beobachten, dass Tumoren schon sehr früh die Eigenschaft haben, Metastasen zu bilden. Momentan ist daher bei vielen Krebsentitäten unklar, inwieweit eine Früherkennung zur Reduktion der Mortalität beitragen kann.

Daraus ergibt sich eine logische Konsequenz: Wenn wir die Zahl der krebsbedingten Todesfälle drastisch senken und uns der Vision–Zero maximal annähern wollen, dann sind wir auch auf effektive Behandlungsoptionen angewiesen. Trotz der enormen Fortschritte in den vergangenen Jahren müssen wir uns diesbezüglich allerdings noch einigen Herausforderungen stellen.

### **Die großen ungelösten Fragen der Onkologie**

Zu den größten Herausforderungen gehört sicherlich die Entwicklung von Arzneimitteln für bislang kaum behandelbare Krebserkrankungen. Dazu zählen insbesondere jene, die durch Mutationen im p53-Gen hervorgerufen werden. Sie lassen sich etwa bei der Hälfte aller malignen Tumoren nachweisen. Leider konnten Wissenschaftler trotz jahrzehntelanger Forschung bisher keine Wirkstoffe entwickeln, die am p53-Signalweg ansetzen – zu komplex ist das Mutationsgeschehen, zu groß die p53-Gensequenz, über die sich die DNA-Veränderungen verteilen.

Eine weitere ungelöste Frage ist, wie wir Resistenzen verhindern können. Derzeit ist ihr Auftreten regelhaft und unabhängig davon, ob Patienten eine Immuntherapie, eine zellbasierte Therapie oder eine gezielte Therapie erhalten. Ein weiteres Problem: Onkologische Therapien werden durch eine viel höhere Zahl und Komplexität an Resistenzereignissen unwirksam gemacht als dies etwa bei Antibiotika der Fall ist. Wenn wir besser verstehen würden, wie im Einzelfall Resistenzen entstehen, dann könnten wir ihr Auftreten vielleicht durch initiale Kombination verschiedener Wirkstoffe unterbinden.

Damit sind wir bei der dritten großen Herausforderung angelangt. Es gilt herauszufinden, wie wir Therapien kombinieren oder sequenziell verabreichen müssen, um in einer bestimmten Situation die bestmögliche Wirkung bei bestmöglicher Verträglichkeit zu erzielen. Wir haben beispielsweise beim multiplen Myelom in den vergangenen Jahren sechs neue Substanzen erhalten und wissen momentan nicht, wie wir sie optimal einsetzen, das heißt, in welcher Sequenz oder Kombination.

#### **40-prozentige Mortalitätsreduktion**

Diese Beispiele zeigen, welch großes Potenzial in innovativen Therapien steckt. Am ehesten sind derzeit Fortschritte in der Immuntherapie zu erwarten. Denn die bisherigen Erfahrungen

mit Checkpoint-Inhibitoren und CAR-T-Zelltherapien zeigen: Wenn es gelingt, die körpereigene Abwehr auf den Tumor anzusetzen, lässt sich die Erkrankung oft über sehr lange Zeiträume kontrollieren. Aber auch die anderen Therapiemodalitäten werden ihren Stellenwert haben. Vereinfacht gesagt wird es darum gehen, die Stellschrauben zu finden, an denen wir drehen müssen. Wenn uns dies gelingt, scheint eine Senkung der krebisbedingten Mortalität durch die Therapie um 40 Prozent realistisch – und damit in einer ähnlichen Größenordnung, wie die Primärprävention.

*Professor Dr. Michael Hallek*