

Innovative Therapieprinzipien in der biologischen Krebsmedizin

Prof. Dr. Dr. med. Ben L. Pfeifer
Direktor für Forschung
Aeskulap-International, Luzern, Schweiz

Bisherige Strategie ohne durchgreifenden Erfolg

Global betrachtet steigen sowohl die Häufigkeit als auch – etwas geringer – die Sterberaten für die meisten Krebserkrankungen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) rechnet damit, dass es im Jahre 2010 etwa 10 Millionen Krebstote weltweit geben wird. Für den individuellen Patienten ist Krebs somit oft eine lebensbedrohende Erkrankung, die das weitere Leben grundlegend verändert. Trotz modernster Krebsmedizin, komplementäre onkologische Maßnahmen einbezogen, konnte in letzten 30 Jahren nur eine geringe Verbesserung der Überlebensrate von Krebspatienten erreicht werden. Die *American Cancer Society* und das Deutsche Krebsforschungszentrum geben an, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für Krebspatienten im Jahr 1975 bei 51% lag und sich bis zum Jahr 2003 auf 55-60% verbessert hätte. Die althergebrachte Strategie unserer modernen Krebsmedizin hat demnach versagt. Neue Wege müssen gefunden und beschritten werden, um das Therapieergebnis zu verbessern, Nebenwirkungen von Behandlungen zu vermindern und die Entstehung der Krebskrankheit primär zu verhüten. Die folgende Zusammenfassung soll einige innovative Therapieprinzipien in der biologischen Krebsmedizin beleuchten, welche die Krebsmedizin der Zukunft mitbestimmen werden.

Umdenken in Bezug auf Prävention, Therapie und Nachsorge

Ein Umdenken in Bezug auf präventive Maßnahmen zur Senkung der Krebshäufigkeit und Sterblichkeit steht sicher an erster Stelle in der Auseinandersetzung mit der Krebserkrankung – sowohl für den einzelnen als auch für die Gesellschaft als Ganzes. Insbesondere müssen der Einfluss karzinogener Stoffe in unserer Umwelt besser untersucht und neu eingeschätzt werden. Die Konzentration harmvoller Substanzen muss durch geeignete Maßnahmen reduziert werden. Wir müssen uns gesünder ernähren und ernährungsphysiologisches Grundwissen im täglichen Leben umsetzen – angefangen von der Babynahrung, über die Schulspeisung, bis hin zur Krankenhauskost und der Ernährung im Altersheim. Weiterhin gilt es, gesündere Lebensgewohnheiten zu propagieren und zu leben. Insbesondere müssen Alkoholkonsum und Rauchen weiter eingeschränkt werden. Mehr Forschungsgelder müssen für die allgemeine Krebsprophylaxe ausgegeben werden, auch wenn damit kein Geschäft und auch keine akademische Karriere zu machen ist. Letztlich müssen verbesserte Frühdiagnostik und effektivere, sowie nebenwirkungsärmere Therapien einer breiteren Masse von Patienten zugänglich gemacht und die Krebsnachsorge im Sinne einer gezielten Sekundärprophylaxe unter Einbeziehung auch komplementär-onkologischer Maßnahmen neu orientiert werden.

Innovative Therapieprinzipien

Hierzu gehören neue, wissenschaftlich begründete Therapieverfahren, die klinisch geprüft werden und von denen erwartet wird, dass sie die Behandlung von Krebserkrankungen deutlich voranbringen werden. Die Ansätze gehen dabei oft über den derzeitigen Wissensstand hinaus und nicht jeder neue Ansatz wird zum Ziel führen. Bei erfolgreicher Entwicklung werden diese neuen Ansätze jedoch zur Therapie von Krebserkrankungen zugelassen werden und in die schulmedizinische Therapie-Strategie integriert. Es ist anzunehmen, dass einige dieser neuen Therapieansätze die traditionellen und heute noch oft als Goldstandard betrachteten zytotoxischen Therapien ersetzen werden. Hierzu gehören in der Zukunft vor allem die Stärkung der im-

munologischen Krebsabwehr, Therapien zur Re-Differenzierung von Krebszellen, Blockademöglichkeiten von bestimmten Wachstumsfaktoren, Reaktivierung von Mitochondrien, Angiogenese – Hemmung, bestimmte Ernährungsprinzipien und phytotherapeutische Maßnahmen. Einige dieser therapeutischen Maßnahmen sollen im Folgenden kurz beleuchtet werden:

Stärkung der immunologischen Abwehr

Obwohl per se nicht neu und in der Vergangenheit sogar oft kritisch gesehen, spielt die Stärkung der immunologischen Abwehr eine wichtige Rolle in der individuellen Auseinandersetzung eines Patienten mit der Krebserkrankung. Hier gilt es sowohl die Immunantwort gegen Tumoren durch zytotoxische T-Lymphozyten (CD8+) wie auch durch die Natürlichen Killerzellen

(NK-Zellen) und polymorphkernige Leukozyten zu erhöhen. NK-Zellen können dabei im Unterschied zu den T-Lymphozyten Tumorzellen auch dann zerstören, wenn letztere keine Antigene über den MHC-Komplex präsentieren. Weiterhin müssen neue Therapiewege gefunden werden, um die so genannten *tumor escape* Mechanismen, mit denen sich Krebszellen der Immunabwehr entziehen können, zu überwinden. Schließlich kann eine bessere Präsentation von Tumorantigenen z.B. durch Therapie mit dendritischen Zellen und Tumorimpfungen die Krebsabwehr verstärken. Am Beispiel des Einsatzes von Arabinoxylan (Biobran®) soll hier stellvertretend gezeigt werden, wie eine verbesserte NK-Zell Funktion die Immunabwehr bei Krebspatienten verstärkt und zur Verbesserung der Überlebenszeit führt.

In Japan wurden 159 Patienten mit progressiver metastasierender Erkrankung nach primär onkologisch-chirurgischer Behandlung und adjuvanter Chemotherapie in zwei Gruppen eingeteilt. Die Therapie-Gruppe von 96 Patienten erhielt täglich 2g Biobran®, die Kontroll-Gruppe von 63 Patienten wurde lediglich beobachtet. Nach zwei Jahren zeigte sich in der Biobran®-Gruppe ein deutlicher Überlebensvorteil: 52% der Patienten waren am Leben, während in der Kontrollgruppe nur 33% der Patienten die Zwei-Jahres-Grenze überlebten.

Mitochondriale Reaktivierung

In Krebszellen ist der Energiestoffwechsel gestört. Schon Warburg hat darauf hingewiesen, dass Krebszellen auch unter aeroben Bedingungen ihren Energiehaushalt aus der Glykolyse bestreiten, ihre Mitochondrien abschalten und Laktat bilden. Bis vor kurzem bestand Einigkeit darüber, dass einmal abgeschaltete Mitochondrien nicht wieder reaktiviert werden können. Seit Mitte Januar 2007 und der Publikation von Dr. Michelakis von der Universität Alberta in Kanada hat sich dies geändert. Michelakis und seine Kollegen konnten zeigen, dass Dichloressigsäure (DCA), ein kleines und preiswert herstellbares Molekül, sowohl im Labor wie auch im Tierversuch selektiv die Mitochondrien von verschiedenen Krebszellarten reaktivieren kann und das Krebswachstum durch Stimulation der Apoptose verlangsamte oder gar verhinderte. DCA wurde bislang in der Behandlung von Kindern mit kongenitaler Laktat-Azidose angewandt, nicht jedoch in der Krebstherapie. Es bleibt abzuwarten, ob die Forscher in Alberta hier auf etwas gestoßen sind, was unser therapeutisches Herangehen in der Krebsmedizin grundlegend ändern wird.

Angiogenese - Hemmung

Die Neubildung von Blutgefäßen ist entscheidend für das Tumorwachstum. Dieser Prozess, die so genannte Angiogenese, spielt auch im gesunden Gewebe eine wichtige Rolle, z.B. bei der Ovulation (etwa 2 Tage) o-

der bei der Wundheilung (etwa 14 Tage). Die tumor-induzierte Angiogenese unterscheidet sich jedoch von der normalen Stimulation der Gefäßbildung, indem sie zeitlich unbegrenzt ist. Im Verlauf des Krebswachstums kommt es zum so genannten „*angiogenic switch*“, d.h. das Umschalten eines Tumors auf den angiogenen Phänotypen durch verstärkte Expression spezifischer angiogener Proteine und Herunterregulierung von angiogenese-hemmenden Proteinen. Therapeutisch ergeben sich aus dieser Erkenntnis Möglichkeiten, das Krebswachstum im Primärtumor und den Metastasen durch so genannte Angiogenese – Hemmer günstig zu beeinflussen. Man unterscheidet direkte und indirekte Angiogenese – Hemmer. Endostatin, Angiostatin, TNP-470 und Vitaxin sind direkte Angiogenese – Hemmer und verhindern die Proliferation und Migration von Epithelzellen. Gefitinib (Iressa®) und Erlotinib (Tarceva®) sind indirekte Angiogenese – Hemmer und blockieren entweder die Expression Angiogenese stimulierender Tumorproteine oder hemmen die Expression der Rezeptorproteine an den Endothelzellen.

Angiogenese – Hemmer erzeugen in der klinischen Praxis gewöhnlich weniger Nebenwirkungen als eine zytotoxische Chemotherapie: z.B. Bevacizumab (Avastin®), ein Anti-VEGF Antikörper, der gegenwärtig in der Behandlung von metastasierendem Dickdarmkrebs eingesetzt wird, oder Thalidomid, welches beim Multiplen Myelom und anderen hämato-onkologischen Erkrankungen zum Einsatz kommt.

In der komplementär-onkologischen Praxis bietet sich jedoch wegen der geringen Nebenwirkungen eher ein Extrakt aus *Convolvulus arvensis* (C-Statin®) an, um die Neubildung von Gefäßen zu hemmen. C-Statin® enthält ein Gemisch aus Proteoglykanen, welches sich aus den Blättern des gemeinen Unkrauts *Convolvulus arvensis* gewinnen lässt. Die Angiogenese hemmenden Wirkungen dieses Extraktes wurden am Hühner-Embryo, an Tumorzellkulturen und am S-180 Fibrosarkom-Wachstum in Kun Ming Mäusen untersucht. C-Statin® hemmt danach deutlich die heparin-induzierte Angiogenese im Hühner-Embryo und führt nach oraler Gabe zur signifikanten Verminderung des Tumorwachstums im Tierversuch. Beim Menschen liegen bisher keine verlässlichen Daten bezüglich des Krebswachstums vor, allerdings hat sich gezeigt, dass eine tägliche Einnahme von 750-1000mg des Extraktes über einen Zeitraum von 1 Monat zu einer deutlichen Reduktion der VEGF-Plasmakonzentration führte.

Spezielle Phytotherapie

Für Patienten mit hormon-refraktärem Prostatakarzinom und therapie-resistentem, metastasierendem Brustkrebs ist gewöhnlich das therapeutische Arsenal erschöpft. Für diese Patienten konnten in den letzten 6 Jahren zwei Behandlungsprotokolle erarbeitet werden,

die sich auf eine Kombination von spezieller Phytotherapie, Immuntherapie und orthomolekularer Therapie begründen. Bei Patienten mit hormon-refraktärem Prostatakarzinom wird seit Jahren eine Kombinationsbehandlung mit ProstaSol®, Curcumin complex, Biobran®, Imupros und in jüngster Zeit auch mit Zusatz von tribo-mechanisch aktiviertem Zeolith (TMAZ) erfolgreich praktiziert.

ProstaSol besteht dabei aus verschiedenen Sitosterolen, Quercetin, sowie Extrakten aus Ginseng, Ingwer, Raishi-Pilzen, Sägepalme und Pygeum africanicum. In experimentellen und klinischen Studien wurde gezeigt, dass diese Wirkstoffkombination signifikante Anti-Tumor-Wirkung entfaltet und gleichzeitig entzündungshemmend, immun-modulierend und anti-oxidativ wirkt. Curcumin complex vereint verschiedene Curcuminoide aus der Tumeric-Wurzel, sowie Bioperin und Resveratrol, welche das Enzym Tyrosinkinase wie auch verschiedene Zell-Survival-Faktoren in der Prostatakrebszelle hemmen und dadurch deren Teilungszyklus beeinflussen. Biobran®, welches als wesentlichen Bestandteil das aus Polysacchariden der Reiskleie hergestellte Arabinoxylan enthält, erhöht die Anzahl und Funktion der NK-Zellen, der Makrophagen und der Immunglobulin produzierenden B-Zellen. Darüber hinaus soll es auch direkt die Apoptose von Krebszellen fördern. Imupros enthält die Vitamine C, D und E, die Mineralien Selen, Kalzium und Zink, sowie die Vitalstoffe Genistein, Epigallocatechingallat und Lycopon, welche generell für die Prostatagesundheit unterstützen. TMAZ enthält Nanopartikel eines natürlichen Vulkangesteins, welches eine Vielzahl biologischer Wirkungen besitzt. TMAZ ist ein starker Kationen-Austauscher, wirkt anti-oxidativ, entgiftend und immun-modulierend und stimulierend. Insbesondere erzeugt es eine Stimulation der NK-Zellen, der B-Zellen und der Makrophagen.

Für Patientinnen mit therapie-refraktärem Brustkrebs hat sich die folgende Kombination bewährt: Indol-3-Carbinol (I-3-C), IMUSAN in Kombination mit C-Statin®, Biobran® und TMAZ. I-3-C und seine Metabolite hemmen das Wachstum verschiedener humaner Krebszell-Linien, besitzen anti-krebs Effekte im Tierexperiment und entfalten klinische Wirksamkeit bei hormon-abhängigem und hormon-unabhängigem Brustkrebs auch in der sonst therapie-refraktären Situation.

Insbesondere reduziert I-3-C den Blutspiegel des Östrogen-Metaboliten, 16-Alpha-Hydroxyöstron, welcher mit Brustkrebs und Endometrium-Krebs in Verbindung steht. Es erhöht weiterhin den Umbau von Östradiol zu Östriol, welches das biologisch schwächere Östrogen ist und das Wachstum von Brustkrebs hemmt, bzw. die Apoptose verstärkt. Letztlich hemmt I-3-C MCF-7 Brust-Krebs-Zellen in Kultur effektiver (90%) als Tamoxifen (60%) und ist auch bei östrogen-rezeptor-negativen Brust-Krebs-Zellen wirksam.

IMUSAN ist ein Extraktgemisch aus 15 Heilkräutern, die größtenteils aus der traditionellen chinesischen Medizin bekannt sind. Es hemmt die Krebszell-Teilung verschiedener Adenokarzinome, führt zur Hemmung der Onkogen-Expression (IGF-II) bei Leberkrebs und normalisiert die p-53 Gen-Expression in Krebszellen, welches Apoptose stimuliert. Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung von 194 Patienten mit hormon-refraktärem Prostatakrebs und einer Pilotstudie von 22 Frauen mit therapie-refraktärem Brustkrebs werden vorgestellt.

Die hier vorgestellten komplementärmedizinischen Therapiemaßnahmen für Patienten mit hormon-refraktärem Prostatakrebs und therapie-refraktärem Brustkrebs werden in urologischen und onkologischen Fachkreisen kontrovers diskutiert, insbesondere weil der definitive Nachweis der klinischen Wirksamkeit vieler der hier angeführten Präparate und ihrer Kombinationen bislang noch nicht erfolgt ist. Die hier aufgeführten Phytotherapievorschlüsse sowie das vorgestellte Immun-Support-Programm können anerkannte Standardtherapien bei Prostata- und Brustkrebs (insbesondere in der Frühphase der Erkrankung) nicht ersetzen. Da jedoch für diese Patienten bis heute keine effektive Standardtherapie existiert, und die bisherige klinische Erfahrung mit diesen komplementären Maßnahmen bei fast zwei Drittel der Patienten zu einem biochemischen und klinischen Response führt, halten wir den Einsatz der beschriebenen komplementären Therapien für diese Patientengruppe für gerechtfertigt. Eine systematische Untersuchung der Wirkung dieser Therapiemaßnahmen in Bezug auf Lebensqualität und Lebensverlängerung in kontrollierten klinischen Studien ist anzustreben.