

Hanna Heikenwälder  
Mathias Heikenwälder

# Der moderne Krebs

Lifestyle und  
Umweltfaktoren  
als Risiko

SACHBUCH

 Springer

# Der moderne Krebs – Lifestyle und Umweltfaktoren als Risiko

Hanna Heikenwälder •  
Mathias Heikenwälder

# Der moderne Krebs – Lifestyle und Umweltfaktoren als Risiko

2., vollständig überarbeitete und aktualisierte  
Auflage

Mit einem Geleitwort zur 2. Auflage von  
Anne-Sophie Mutter, Präsidentin der Deutschen  
Krebshilfe und einem Geleitwort zur 1. Auflage von  
Nobelpreisträger Professor Harald zur Hausen

 Springer

Dr. Hanna Heikenwälder  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
Tübingen, Deutschland

Prof. Dr. Mathias Heikenwälder  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Heidelberg, Deutschland  
Direktor des M3 Forschungsinstitutes  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
Tübingen, Deutschland

ISBN 978-3-662-66575-6

ISBN 978-3-662-66576-3 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-66576-3>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detailierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

 Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019, 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschtzt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung: Renate Scheddin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

*Eine neue wissenschaftliche Wahrheit pflegt sich nicht in der Weise durchzusetzen, dass ihre Gegner überzeugt werden und sich als belehrt erklären, sondern vielmehr dadurch, dass ihre Gegner allmählich aussterben und dass die heranwachsende Generation von vornherein mit der Wahrheit vertraut gemacht ist.*

Max Planck (1858–1947)

*Für Leopold, Ferdinand, Theresa und Laurenz*

## **Geleitwort zur 2. Auflage von Anne-Sophie Mutter, amtierende Präsidentin der Deutschen Krebshilfe**

Liebe Leserin, lieber Leser,

jeder Mensch wird im Laufe seines Lebens mit der Krankheit Krebs konfrontiert. Sei es als unmittelbar Betroffener oder weil jemand in der Familie, im Freundeskreis, in der Nachbarschaft oder im beruflichen Umfeld an Krebs erkrankt. Ich selbst habe diese leidvolle Erfahrung vor vielen Jahren machen müssen, als bei meinem Mann in den 1990er-Jahren Lungenkrebs festgestellt wurde. Der Schock saß tief. Wir haben damals versucht, seine Erkrankung zu verschweigen. Zum einen, weil meine Familie und ich sehr private Menschen sind. Doch es gab noch einen anderen Grund. Aus heutiger Sicht ist es kaum vorstellbar, aber selbst vor 30 Jahren noch galt Krebs als Stigma und es herrschte das Vorurteil, dass man während der Therapie kein vollwertiges Mitglied der Gesellschaft ist. Für uns war das eine enorme psychische Belastung.

Weiterhin hatten wir damit zu kämpfen, dass sich in den 1990er-Jahren noch nicht die Erkenntnis durchgesetzt hatte, dass man auch als Nichtraucher an Lungenkrebs erkranken kann. Zumindest nicht bei dem Arzt, der meinen Mann damals behandelte. In der Folge wurden schwerwiegende diagnostische Fehler begangen. Durch die leider erst verspätete richtige Diagnose und die sehr schleppende Behandlung empfand ich die damalige Onkologie als geradezu mittelalterlich.

Und auch die Empathielosigkeit, mit der uns damals teilweise begegnet wurde, war sehr belastend. Als uns die Diagnose Lungenkrebs mitgeteilt wurde, empfand ich das als eine Urteilsverkündung. Von einer einfühlsamen Ansprache keine Spur. Doch der Mensch ist einfach mehr als die Summe seiner Laborberichte. Emotionale Intelligenz, die Fähigkeit zu kommunizieren und

den Patienten empathisch zu leiten, muss bereits in die Ausbildung von Medizinern integriert werden und sollte zu den sogenannten „Professional Skills“ gehören.

Letztlich ist mein Mann an seiner Krebserkrankung verstorben. Diese harte und bittere Erfahrung hat bei mir ein Bewusstsein für die Notwendigkeit entstehen lassen, mich für den Kampf gegen Krebs zu engagieren. Seit dem Jahr 2021 habe ich nun das Amt der Präsidentin der Deutschen Krebshilfe inne. In dieser Zeit konnte ich mir einen sehr guten Eindruck verschaffen, was die Deutsche Krebshilfe, aber auch die Forschenden, die Ärztinnen und Ärzte, die Pflegenden, die Helfenden und all die weiteren Menschen, die für unser Gesundheitssystem so wichtig sind, für Krebspatienten und ihre Angehörigen leisten. Tag für Tag. Zum Glück sind wir heutzutage ein gutes Stück von den Umständen entfernt, mit denen meine Familie seinerzeit zurechtkommen musste.

Doch wir sind auch in Zukunft vor erhebliche Herausforderungen gestellt. Im Jahr 2030 werden wahrscheinlich 600.000 Menschen pro Jahr in Deutschland neu an Krebs erkranken – derzeit sind es noch etwa 510.000 Neuerkrankungen. Wir müssen uns daher bereits heute wichtige Fragen stellen: Mit welchen Mitteln und Möglichkeiten kommen wir in der Krebsbekämpfung weiter, wie können wir unser Gesundheitssystem auf diese Entwicklung vorbereiten und wie auf Dauer finanzieren? Und hier sollten wir nicht nur die Diagnostik und die Therapie von Krebspatientinnen und -patienten im Blick haben, sondern ganz besonders auch das bedeutsame Feld der Prävention.

Dieses Buch schließt eine Lücke zwischen wissenschaftlichen Fakten und der dringend notwendigen adäquaten Aufklärung der Bevölkerung. Niemand ist „schuld“ daran, an Krebs zu erkranken, denn die Ursachen dafür sind vielfältig. Jeder Mensch kann jedoch dazu beitragen, das eigene Krebsrisiko zu senken. Experten sind sich einig, dass sich rund 40 % aller Krebserkrankungen durch einen gesunden Lebensstil vermeiden ließen. Das sind nach dem heutigen Stand der Neuerkrankungszahlen 200.000 Menschen, denen viel Leid erspart werden könnte. Von deren Angehörigen ganz zu schweigen. Auch die Krebs-Früherkennung möchte ich an dieser Stelle erwähnen. Sie spielt eine bedeutende Rolle, um gegebenenfalls frühzeitig Therapien einzuleiten und die Heilungschancen zu steigern.

Dieses Buch trägt dankenswerterweise mit dazu bei, für das wichtige Feld der Krebs-Prävention ein Bewusstsein zu schaffen.

Ihre

**Anne-Sophie Mutter**

Präsidentin der Deutschen Krebshilfe

# Geleitwort zur 1. Auflage von Prof. Dr. Harald zur Hausen, Nobelpreis für Medizin 2008

Dieses Buch ist eine längst überfällige Offenbarung aus der Welt der Krebsforschung an die Öffentlichkeit. Es ist den Heidelberger Wissenschaftlern gelungen, verständlich und mit spannenden Anekdoten zu erklären, was wir zu diesem Zeitpunkt wirklich über Krebserkrankungen und ihre Ursachen wissen. Die Ära der modernen Molekularbiologie und Genetik hat es Wissenschaftlern und Ärzten erlaubt, in den letzten Jahrzehnten auf der ganzen Welt Erkenntnisse über die Entstehungsmechanismen von Krebserkrankungen zu sammeln. Die wohl erstaunlichste Erkenntnis hierbei war, dass die meisten Krebserkrankungen maßgeblich durch unsere eigene Lebensweise verursacht werden.

Epidemiologische Daten und Hochrechnungen bestätigen, dass wir uns auf direktem Wege in eine Zukunft bewegen, in der genau solche Krebsleiden die Oberhand gewinnen werden, die nach heutigem Erkenntnisstand vermeidbar wären. Während die Welt der Wissenschaft mittlerweile ein Verständnis für die meisten Krebserkrankungen besitzt, besteht weiterhin eine riesige Kluft zwischen diesem theoretischen Wissen und der praktischen Umsetzung dieses Wissens in den Alltag von Ärzten und Krankenhäusern. Es bedarf einer Revolution des Verständnisses von Krebs, um diesem Trend ein Ende zu setzen und die Gesundheitssysteme dazu zu bewegen, diese neuen Erkenntnisse in die Prävention und maßgeschneiderte Behandlung von Krebspatienten einzubeziehen. Das Wissen muss eingesetzt werden, um jedem Patienten die bestmögliche Therapie und ein würdevolleres Leben zu ermöglichen.

Wir haben es nicht mit „neuen“ Krebserkrankungen zu tun, sondern unser Verständnis über Krebserkrankungen hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend verändert. Krebserkrankungen sind unfassbar vielschichtig und selbst innerhalb desselben Organs bei jedem Patienten einzigartig. Einige

der in diesem Buch beschriebenen krebsverursachenden oder krebsfördernden Lebensgewohnheiten sind lange bekannt und erhalten in regelmäßigen Abständen mediale Aufmerksamkeit. Jedoch geht dabei häufig die enorme Gewichtung unserer eigenen Lebensweise und bestimmter wichtiger Faktoren, wie unserer Ernährung verloren. So betrachten beispielsweise die meisten Menschen Übergewicht als eine ästhetische Geschmacksfrage. Aus wissenschaftlicher Sicht stellt insbesondere starkes Übergewicht jedoch eine vermeidbare Krebsursache dar.

Jeder von uns weiß, wie schwierig es ist, seinen Lebensstil grundlegend und dauerhaft zu ändern. Um einen solchen fundamentalen Wandel durchzusetzen, ist es unentbehrlich zu verstehen, weshalb dies wirklich notwendig ist. Dieses Buch schafft es auf bisher unerreichte Art und Weise, auf die wichtigsten krebsverursachenden Lebensweisen und Umweltfaktoren hinzuweisen und gleichzeitig Lösungsansätze zu präsentieren, soweit es der heutige Erkenntnisstand zulässt. Dabei werden auch viele andere wissenschaftliche Rätsel rund um das Thema Altern, Ernährung und Vitaminpräparate spannend erklärt und in das richtige Licht gerückt. Obwohl diese Informationen aufgrund ihrer enormen Bedeutung für jeden Leser von großem Interesse sind, wird insbesondere die heutige Jugend den größten Nutzen aus diesem Wissen ziehen.

Die Entstehung von Krebserkrankungen ist in den meisten Fällen ein jahrzehntelanger Prozess, der durch unsere Lebensweise entscheidend beschleunigt oder verlangsamt werden kann. Indem junge Menschen über die wichtigsten Krebsursachen aufgeklärt werden, könnten zukünftig viele Krebserkrankungen vermieden werden, noch bevor sie unheilbares Leid verursachen. Selbst Kinder können an Krebs erkranken, weshalb es umso wichtiger ist, ein frühes Bewusstsein für die häufigsten Formen dieser Erkrankung, ihre Symptome und Diagnosemöglichkeiten zu entwickeln.

Die Bedeutung dieses Werkes ist in vielerlei Hinsicht unschätzbar groß. In Zukunft wird es hoffentlich als Vorbild dienen, um den Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft zu vertiefen. Um unnötige Ängste und die Verbreitung von gefährlichem Halbwissen zu verhindern, ist es unabdingbar, dass Forscher sich selbst zu Wort melden und sich die Zeit nehmen, ihr wertvolles Wissen verständlich zu teilen.

**Prof. Dr. Harald zur Hausen**

Nobelpreis für Medizin 2008

## Vorwort zur 2. Auflage

Wenn die Schulmedizin an ihre Grenzen gerät, suchen viele Menschen Hilfe im Internet oder bei alternativen Heilmethoden. Diese versprechen, Krebs ohne operative Eingriffe oder Chemotherapie zu heilen, mit der Kraft des eigenen Körpers und den Waffen der Natur. Wissenschaft und Schulmedizin gelten als profitorientiert und blind für den individuellen Patienten. Sie verkennen das Problem von Krebs als eine Erkrankung, die den ganzen Körper betrifft, und gehen nicht ausreichend auf die Bedürfnisse der Patienten ein. Diese Kritik ist leider nicht ungerechtfertigt, denn sie trifft auch heute leider noch auf viele Bereiche im Gesundheitswesen zu.

Dabei war die Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten keineswegs untätig. Im Gegensatz zu anderen, jahrtausendealten Heilmethoden, wie der chinesischen Medizin oder dem Ayurveda, besitzt sie die besondere Fähigkeit, sich selbst immer wieder in Frage zu stellen. Sie setzt sich dem Test der Realität aus und entblößt ihre eigenen Schwachstellen, um sie dann mit der vereinten Kraft einer globalen wissenschaftlichen Gemeinschaft anzugreifen. Das Ergebnis sind regelmäßige Umwälzungen und Paradigmenwechsel, die alles andere sind als ein Zeichen der Schwäche oder Fehlbarkeit der wissenschaftliche Methode. Sie sind ihr zentralstes Element. Erkenntnis wächst durch wiederholte Versuche, Irrtümer und Korrekturen. Der Weg der wissenschaftlichen Methode ist langwierig und er verlangt von Wissenschaftlern ein hohes Maß an Selbstkritik und Durchhaltevermögen. Er ist aber das beste und einzige Mittel, das wir besitzen, um der Wahrheit auf die Spur zu kommen – vorausgesetzt, wir sind auch wirklich an ihr interessiert.

Dank der weltweiten Digitalisierung verfügen wir heute über so umfangreiche und aussagekräftige epidemiologische Daten wie noch nie zuvor in der Geschichte. Sogar für die seltensten Krebserkrankungen können wir weltweit

Daten von tausenden Patienten sammeln und Behandlungserfolge auswerten. Wir können Lebensweisen mit Risiken korrelieren, bekannte Risikofaktoren aus Datensätzen herausrechnen und neu erkannte Zusammenhänge in klinischen Studien und Experimenten auf ihre Kausalität und grundlegenden Mechanismen hin testen.

Auf diese Weise haben tausende von Wissenschaftlern auf der ganzen Welt in den letzten Jahrzehnten unser Verständnis von Krebserkrankungen und ihren Ursachen geradezu revolutioniert. Viele Krebserkrankungen können wir heute früh erkennen und gut behandeln. Ungefähr die Hälfte könnten wir verhindern, und wir wissen sogar, wie.

Leider ist vieles von diesem wertvollen Wissen noch nicht in der Gesellschaft angekommen. Das Wissen gelangt nicht einmal dorthin, wo es am meisten benötigt wird: in Arztpraxen, Krankenhäuser und Schulen. Jeder zweite von uns wird zumindest einmal in seinem Leben eine Krebsdiagnose erhalten, und jeder von uns wird im Laufe seines Lebens geliebte Menschen an Krebs verlieren. Eine Wende in der Denkweise über Krebs ist überfällig und dringend notwendig. Die Weltbevölkerung wächst und unsere Gesundheitssysteme sind schon heute überlastet.

Dabei mangelt es bei weitem nicht an Informationen, denn wir leben in einer „Infotainment“-Kultur der Medien, die uns regelmäßig mit unterhaltsamen Daten und Fakten zum Thema Krebs überschwemmt. Ohne ein fundamentales gesellschaftliches Verständnis, was Krebserkrankungen eigentlich sind und wie sie entstehen, wird es jedoch auch weiterhin unmöglich bleiben, die Qualität dieser zahlreichen und oftmals widersprüchlichen Studien zu bewerten.

Es ist riskant, darauf zu hoffen, dass Krebserkrankungen in absehbarer Zeit heilbar sein werden. Die gewaltigen Fortschritte auf den Gebieten der Molekularbiologie, Immuntherapie, Operations- und Bestrahlungstechnik haben uns vor allem eine wichtige Lektion gelehrt: Dass wir ab einem gewissen Zeitpunkt vollkommen machtlos gegenüber bösartigen Krebserkrankungen sind – und das wird auch auf unbestimmte Zeit weiterhin der Fall sein. Wenn es uns gelingt, unserer Gesellschaft zu vermitteln, dass die meisten Krebserkrankungen über viele Jahrzehnte in uns heranreifen, könnten wir viele Krebserkrankungen verhindern, bevor sie unheilbares Leid verursachen.

Seit der ersten Auflage dieses Buches hat sich das gesellschaftliche Bewusstsein bereits ein Stück weit gewandelt. Im Jahr 2019 startete die „Nationale Dekade gegen Krebs“, eine Aufklärungskampagne der Bundesregierung zur Prävention von Krebserkrankungen, die von zahlreichen Stiftungen, Forschungszentren und Konzernen unterstützt wird. In Deutschland entstehen immer mehr hochmoderne Zentren für personalisierte Medizin, die jedem Krebspatienten eine optimale und auf die jeweilige Krebserkrankung zugeschnittene

Therapieform ermöglichen sollen – wie beispielsweise das Zentrum für personalisierte Medizin der Universität Tübingen, dessen Leiter Prof. Dr. Nisar Malek das Kapitel über personalisierte Medizin zu diesem Buch beigetragen hat. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebshilfe hat das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg ein Nationales Präventionszentrum gegründet, das in Zukunft auch in anderen Regionen des Landes Bürger über ihr persönliches Krebsrisiko aufklären soll und für Risikopatienten evidenzbasierte, individuelle Präventionsstrategien entwickelt. Aber der Förderungsbedarf ist weiterhin groß, denn es existieren nach wie vor große regionale Unterschiede in der Behandlung von Krebspatienten. Nicht jeder Bürger kann es sich leisten, für eine optimale Behandlung durch das ganze Land zu reisen, und nicht jeder besitzt die Kraft, schwer erträgliche Krebstherapien fernab von Familie und Freunden durchzustehen. Am Ende müssen neue Therapieformen und die Ergebnisse aus der Forschung auch bei jedem Bürger und Patienten ankommen – sonst sind alle Investitionen und Bemühungen im Kampf gegen diese mächtige Krankheit nutzlos.

Das Wissen, dass wir viele Krebserkrankungen durch unsere eigene Lebensweise verhindern oder zumindest verlangsamen können, sollte niemals ein Vorwurf für Menschen sein, die an Krebs erkrankt sind. Krebs entsteht fast immer aus einem Zusammenspiel von angeborenen oder zufälligen genetischen Veränderungen und (!) dem Einfluss von sogenannten Krebsförderern, die das Überleben und das Wachstum von Zellen mit genetischen Defekten anregen. Mit diesem neuen Wissen haben wir erstmals die Möglichkeit, verlangsamen in den Prozess der Krebsentstehung einzugreifen. Dafür benötigen wir weder Wunderheiler noch Wundermittel, sondern lediglich etwas Disziplin und Motivation. Die erfolgreichsten Methoden der Krebsprävention sind völlig kostenlos, aber niemand kann sie uns abnehmen. Wir müssen selbst mehr Sport machen, uns gesünder ernähren und rechtzeitig zur Vorsorge gehen. Wenn wir diese Aufgabe als Gesellschaft gemeinsam angehen, haben wir beste Chancen, dass der jungen Generation und unseren Kindern viele leidvolle Krebserkrankungen erspart bleiben und sie in einer modernen und gesunden Gesellschaft aufwachsen. Die in diesem Buch beschriebenen Präventionsmaßnahmen senken zudem nicht nur das persönliche Krebsrisiko, sondern verlangsamen erwiesenermaßen den gesamten Alterungsprozess und schützen vor vielen weiteren unliebsamen Begleiterkrankungen des Alters, wie Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Problemen, neurodegenerativen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen. Krebsprävention ist ein wahres Allheilmittel und die beste und modernste Anti-Aging-Therapie unserer Zeit.

# Vorwort zur 1. Auflage

Die Frage nach dem „Warum“ beschäftigt vermutlich jeden Menschen, der an Krebs erkrankt intensiv. Während einige Patienten eine persönliche Vermutung haben, wodurch ihre Krankheit möglicherweise verursacht oder begünstigt wurde, quält die meisten Krebspatienten die Frage, ob sie ihre Erkrankung auf irgendeine Weise unwissentlich begünstigt haben oder hätten verhindern können. Besteht eventuell ein Zusammenhang zu anderen Krebsfällen in der Familie? Warum erkranken manche Menschen bereits in jungen Jahren und wie kann es sein, dass andere trotz scheinbar ungesunden Lebensstils uralt werden?

Die Ursachen und Entstehungsmechanismen von Krebserkrankungen zu kennen, bietet die Möglichkeit sein persönliches Krebsrisiko zu senken oder nach einer Krebsdiagnose die Heilungschancen zu verbessern. Als Krebsforscher werden wir nicht nur in unserem Beruf, sondern auch privat regelmäßig um Hilfe und Auskunft zum Thema Krebs gebeten. Oft herrscht dabei eine große Diskrepanz zwischen wissenschaftlich anerkanntem Wissen und in der Gesellschaft verbreiteten Meinungen. Während viele Ängste weitestgehend unbegründet sind, werden die wichtigen „großen“ Krebsförderer unserer Zeit stark unterschätzt. Wir wissen mittlerweile, dass wir nahezu alle genetischen Veränderungen, die für die Krebsentstehung wichtig sind, erst im Laufe unseres Lebens erwerben. Dieses Wissen basiert auf den wenigen bekannten erblichen Genmutationen, welche die Krebsentstehung begünstigen und dem verstärkten Auftreten von Krebserkrankungen mit zunehmendem Alter.

Es ist natürlich unmöglich, für jede Krebserkrankung eine einzelne verantwortliche Ursache zu identifizieren. Krebs entsteht in nahezu allen Fällen aus einem Zusammenspiel von zufälligen genetischen Schädigungen und krebsfördernden Einflüssen. Wir sind überzeugt, dass das Verständnis dieses

Zusammenspiels einen Großteil der Krebserkrankungen verhindern könnte. Diese Annahme wird durch die aktuellen Daten der internationalen Agentur für Krebsforschung gestützt, laut der die Hälfte aller Krebserkrankungen verhindert werden könnte, wenn die Präventions- und Diagnosemöglichkeiten nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft umgesetzt werden würden.

Heidelberg ist Standort des weltweit renommierten Deutschen Krebsforschungszentrums und einer exzellenten Universitätsklinik. Viele Menschen aus Deutschland und der ganzen Welt kommen nach Heidelberg, um sich hier behandeln zu lassen. Häufig haben diese Patienten bereits eine ganze Odyssee hinter sich und berichten von den Schwierigkeiten, seriöse Informationen zu ihren Erkrankungen zu finden. Das Internet ist überschwemmt von selbst ernannten Experten und Wunder versprechenden Heilmethoden. Ziel unseres Buches war es daher zusammenzufassen, was bis heute wirklich über die Entstehungsmechanismen von Krebserkrankungen bekannt ist.

Heidelberg  
April 2019

Dr. Hanna Heikenwälder

# Danksagung

Wir danken dem gesamten Springer-Verlag – insbesondere unserer Editorin Renate Scheddin – für die freundschaftliche Zusammenarbeit und dafür, dass sie die Umsetzung unserer Ideen und Ziele möglich gemacht hat. Wir danken dem Verlag Springer Nature aus tiefstem Herzen dafür, dass er die Grundsätze und Arbeitsweise der wissenschaftlichen Methode anerkennt, schätzt und in unserer Gesellschaft kultiviert.

Wir danken Jenny Dreyer-Gsell für ihre Unterstützung, ihre brillanten Ideen und ihr beispielloses Engagement für krebserkrankte und notbedürftige Menschen in der Stiftung LebensBlicke, Stiftung Deutsche Krebsgesellschaft und der Dreyer Stiftung. Du bist eine große Inspiration für uns.

Wir danken Prof. Harald zur Hausen für seine wertvollen Ratschläge und das Teilen einer tiefen gemeinsamen Überzeugung, dass wir mit Prävention und Aufklärung in Zukunft noch viel mehr Menschen vor Krebserkrankungen bewahren werden können.

Wir danken Anne-Sophie Mutter, dass sie unser Werk durch ihre persönliche Geschichte, ihr Ausnahmetalent und ihre schillernde Persönlichkeit bereichert und damit unser Ziel unterstützt, Krebserkrankungen und Krebsprävention in den Blickpunkt der Gesellschaft zu rücken.

Wir danken Prof. Dr. Nisar Malek, dem Ärztlichen Direktor der Inneren Medizin I am Universitätsklinikum Tübingen und Leiter des Zentrums für personalisierte Medizin (ZPM), für seinen Beitrag zu diesem Buch und seine Freundschaft. Dein Engagement für Krebspatienten und herausragendes Gespür für Innovation haben entscheidend dazu beigetragen, dass bereits heute tausenden von Krebspatienten eine personalisierte und humanere Medizin zur Verfügung steht.

Wir danken Dr. Yvonne Möller, der Geschäftsführerin des Zentrums für personalisierte Medizin, für ihren Beitrag zu dem Kapitel über personalisierte Medizin und ihren Einsatz für die Umsetzung der Ziele des ZPM.

Wir danken Dr. Timo Bund und Sibylle Kohlstädt vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg für ihre weitreichende Unterstützung und viele hilfreiche Gespräche.

Zuletzt möchten wir unseren Familien danken, die dieses Werk überhaupt erst möglich gemacht haben. Ohne die Unterstützung unserer Eltern, insbesondere meiner Mutter Katrin Johannsen und meiner Großmutter Hanna Johannsen, wäre dieses Buch nicht entstanden. Dank Euch mussten wir uns niemals zwischen unserer Arbeit und einem Familienleben und Zeit mit unseren Kindern entscheiden. Selbst wenn wir arbeiteten, ging es ihnen bei Euch mindestens genauso gut wie bei uns. Dafür sind wir Euch für immer dankbar.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Neuigkeiten aus der Krebsforschung</b> . . . . .	1
<b>Ein beunruhigender Trend</b> . . . . .	13
<b>Das Immunsystem und Krebs</b> . . . . .	29
<b>Was uns HIV und Organspenden über Krebs verraten</b> . . . . .	51
<b>Krebsfördernde Umwelteinflüsse und Erkrankungen</b> . . . . .	59
<b>Alter und Krebs</b> . . . . .	77
<b>Zucker, Fette und Übergewicht</b> . . . . .	95
<b>Bewegungsmangel als Krebsursache</b> . . . . .	119
<b>Ernährung und Darmkrebs</b> . . . . .	129
<b>Infektiöse Erreger in Rindfleisch und Kuhmilch?</b> . . . . .	149
<b>Stress und Krebs</b> . . . . .	163
<b>Entzündungshemmer, Vitamine und Antioxidantien</b> . . . . .	177
<b>Krebsprävention – Allheilmittel und Anti-Aging-Therapie</b> . . . . .	191
<b>Die Therapie der Zukunft</b> . . . . .	219

<b>Personalisierte Medizin: die richtige Therapie für den richtigen Patienten zur richtigen Zeit</b> . . . . .	229
<b>Ein Denkmal für die Maus</b> . . . . .	241
<b>Schlusswort</b> . . . . .	251
<b>Stichwortverzeichnis</b> . . . . .	257

## Über die Autoren



**Dr. Hanna Heikenwälder** (geb. 01.04.1986) studierte Molekularbiologie an der Universität zu Lübeck und in den USA. Nach ihrem Masterabschluss in Mikrobiologie und Immunologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETH) promovierte sie an der Technischen Universität München in Naturwissenschaften (PhD). Während ihrer Doktorarbeit am Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie untersuchte sie bestimmte Entzündungsmoleküle und Signalwege des angeborenen Immunsystems, die bei der Entstehung von Darmkrebs eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund ihrer hohen akademischen Leistungen erhielt sie die Zulassung zu einem Zweitstudium im Fach Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg, um detaillierte Kenntnisse in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie für die Anwendung in der molekularen Krebsforschung zu erlangen. Im Anschluss erforschte Hanna Heikenwälder an der chirurgischen Kli-

nik der Universität Heidelberg personalisierte Therapien zur Behandlung von Pankreaskrebs. Neben zahlreichen wissenschaftlichen Fachartikeln hat Hanna Heikenwälder auch zu einem Fachbuch über translationale Pankreaskrebsforschung beigetragen. Ihr erstes populärwissenschaftliches Sachbuch *Krebs – Lifestyle und Umweltfaktoren als Risiko* erschien 2019 im Springer-Verlag. Aktuell ist sie an der Universität Tübingen tätig und arbeitet als freie Autorin. Ihr neues Sachbuch *Der Himmel ist nicht genug – Wissenschaft ist die beste Religion* erscheint ebenfalls 2023 im Springer-Verlag. Foto © André Leisner 2022.



**Univ. Prof. Dr. Mathias Heikenwälder** (geb. 14.07.1976) studierte Genetik und Mikrobiologie an der Universität Wien. Nach seiner Diplom-Arbeit am Max Delbrück Zentrum in Berlin und Promotion an der Universität Zürich habilitierte er in experimenteller Pathologie am Universitäts Spital Zürich (USZ). Nach der Etablierung einer unabhängigen Arbeitsgruppe in der Pathologie des USZ wechselte er nach München, wo er als W2-Professor für „Chronische Entzündung, Gewebeschaden und Krebs in der Leber“ am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München tätig war. Seit Oktober 2015 ist er W3-Professor und Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und seit Oktober 2022 wissenschaftlicher Direktor des neu gegründeten M3-Instituts an der Medizinischen Fakultät Tübingen. Dort untersuchen Prof. Heikenwälder und sein internationales Team, wie chronische Entzündungen die Krebsentstehung und die Metastasierung fördern und wie man therapeutisch in diese Prozesse eingreifen kann. Seit 2019 ist Prof. Heikenwälder Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften (Leopoldina). Er gehört zu den drei meistzitierten Zellbiologen im deutschsprachigen Raum, und seit 2018 zu den Top-1 % der meistzitierten Wissenschaftler weltweit („highly-cited scientist“). Im Jahr 2022 erhielt er für seine herausragenden Leistungen in der experimentellen Krebsforschung den Deutschen Krebspreis. Foto © Birgit Roschach 2019.



# Neuigkeiten aus der Krebsforschung

**Zusammenfassung** Die letzten Jahrzehnte intensiver Forschung haben uns Vieles über Krebserkrankungen und ihre Ursachen gelehrt. Wir wissen heute, dass Krebserkrankungen und der gesamte Alterungsprozess unweigerlich miteinander verknüpft sind. Und wir haben verstanden, dass wir sowohl die Entstehung von Krebserkrankungen als auch den Alterungsprozess auf die gleiche Weise verlangsamen können. Klassische Karzinogene spielen dabei nach wie vor eine wichtige Rolle, aber sie sind nur der Samen, aus dem eine Krebserkrankung hervorgehen kann. Ohne einen Nährboden aus krebsfördernden Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüssen und Begleiterkrankungen können nur die wenigsten Krebserkrankungen entstehen. Das gefährliche Zusammenspiel von genetischen Mutationen und mächtigen Krebsförderern ist der Grund, weshalb wir die Entstehung nahezu aller Krebserkrankungen durch unseren Lebensstil beeinflussen können und dabei gleichzeitig die Schuldfrage entschärfen.

Krebs ist noch immer ein Tabuthema, mit dem sich niemand gerne beschäftigt, es sei denn, er muss. Wer an Krebs erkrankt, fühlt sich von einem Moment auf den anderen in eine Parallelwelt katapultiert – eine Welt, in der Krebserkrankungen plötzlich eine Rolle spielen, in der sie zwangsweise dazu gehören und in der man sogar lernen kann, mit ihnen zu leben. Dabei existiert eine derartig klare Grenze zwischen Gesunden und Krebskranken gar nicht, denn wir alle tragen die Vorstufen von Krebserkrankungen in uns. Das, was wir klinisch als ausgewachsenen Krebs diagnostizieren, ist nur die Spitze eines Eisberges aus vorgeschädigten Zellen. Während wir uns noch in sicherer Gesundheit

wiegen, wütet in unserem Inneren in aller Verborgenheit ein unaufhörlicher Kampf. Millionen von Immunzellen beseitigen täglich tausende geschädigte Zellen und Milliarden mikroskopisch kleiner Reparaturenzyme korrigieren genetische Defekte. Eine Krebsdiagnose macht nur einen einzelnen winzigen Aspekt dieses unsichtbaren Kampfes für uns sichtbar: seinen Ausgang. Dabei könnten wir durch unseren Lebensstil ein Leben lang Einfluss auf den Verlauf dieses Kampfes nehmen.

Krebserkrankungen sind bei weitem keine neue Krankheit – sie sind so alt wie das Leben selbst. Sie kommen bei allen vielzelligen Lebewesen vor, wenngleich ihre Häufigkeit und Altersverteilung bei Säugetieren, Fischen, Vögeln und Pflanzen deutlich variiert. Ihr universales Auftreten im Tierreich lässt Krebserkrankungen als scheinbar unausweichliche Konsequenz komplexen vielzelligen Lebens erscheinen. Dabei lehrt uns das unterschiedliche Alter, mit dem Tierarten typischerweise an Krebs erkranken, dass sie nicht nur unausweichlich, sondern vielmehr ein von der Evolution wohlabgewogener und in gewisser Weise gewollter Kompromiss sind. Damit sich das Leben stets an wandelnde Umweltbedingungen anpassen kann, ist eine gewisse Variation an Merkmalen zwingend notwendig. Nur so kann sichergestellt werden, dass innerhalb einer Art immer eine Untergruppe existiert, die den neuen Herausforderungen ihrer Umwelt oder Zeit gewachsen ist. Höchste Präzision bei der Vervielfältigung unserer Gene ist also von der Evolution gar nicht gewollt. Sie könnte sogar das Überleben einer ganzen Art gefährden.

Dieser genetischen Variation steht der Schutz unserer Gene gegenüber, denn um gesunde Nachkommen zu zeugen und deren Überleben zu sichern, muss die Integrität und Funktion unserer Gene bis ins fortpflanzungsfähige Alter hinein oder – im Fall von uns Menschen – sogar weit darüber hinaus bewahrt werden. Tiere fangen in der Regel erst dann an zu altern, wenn ihre Stunde in der Natur ohnehin längst geschlagen hätte. Man wird daher auf dem Feld selten einer alten grauen Maus begegnen, da Mäuse in der Regel nicht an Altersschwäche sterben, sondern von Fressfeinden verspeist werden, verhungern oder erfrieren. Ein aufwendiger Schutz der Maus-Gene weit über diese Zeit hinaus wäre aus evolutionärer Sicht reine Energieverschwendung. Je höher die Lebenserwartung, desto ausgeklügelter sind die Schutzmechanismen der Gene.

Um uns vor Mutationen zu schützen, hat die Evolution eine Vielzahl an Reparatur- und Kontrollmechanismen hervorgebracht, die wie ein mehrschichtiges Sicherheitsnetz wirken, das krankhafte Zellen in unserem Körper abfängt und an der Vermehrung hindert. Krebs kann nur entstehen, wenn es einer Körperzelle gelingt, mehrere bedeutende genetische Veränderungen anzusammeln und (!) alle „Sicherheitsnetze“ zu durchbrechen. Das erste Si-

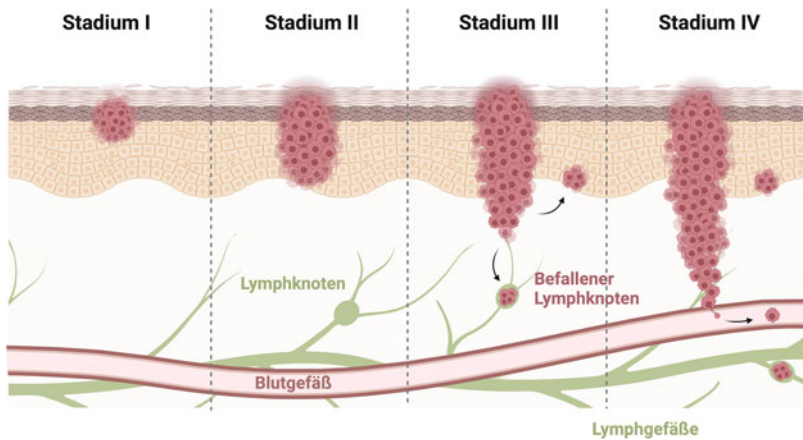
cherheitsnetz bilden Enzyme, die auf die Reparatur von genetischen Schäden spezialisiert sind. Scheitern diese Reparaturversuche, wird die geschädigte Zelle aussortiert oder in eine Art Ruhestand geschickt, den man als „Seneszenz“ bezeichnet.

Unsere Körperzellen erreichen aber auch ohne solche genetischen Schädigungen im Laufe ihres Lebens irgendwann den Zustand der Seneszenz, und zwar dann, wenn die Telomere an den Enden der Chromosomen aufgebraucht sind. Telomere kann man sich am besten als Schutzkappen an den Enden unserer Chromosomen vorstellen, die mit jeder Zellteilung ein kleines Stückchen kürzer werden. Sind sie aufgebraucht, nimmt das Erbgut direkten Schaden und die Zelle stirbt ab oder wird „seneszent“. Diese „pensionierten“ Zellen leben zwar noch, können sich jedoch nicht mehr teilen und somit auch nicht mehr an der Erneuerung von Geweben teilnehmen.

Die Seneszenz unserer Zellen ist einer der Hauptgründe, warum wir im Alter zunehmend an Regenerationspotenzial verlieren (Khosla et al. 2020). Völlig untätig sind die pensionierten Zellen dabei jedoch nicht, denn sie produzieren und sekretieren weiterhin verschiedene Substanzen, die einer unterschwelligen Entzündungsreaktion ähneln und unter anderem für einen beschleunigten Alterungsprozess und Alterserkrankungen verantwortlich gemacht werden (Senescence-associated secretory phenotype, SASP).

Bis zu 20 % aller Körperzellen in älteren Primaten sind seneszente Zellen mit irreparablen DNA-Schäden oder aufgebrauchten Telomeren (Herbig et al. 2006). Auch unsere Stammzellen gehen ab einem gewissen Alter in den Ruhestand und können nicht mehr für einen kontinuierlichen Nachschub an jungen Zellen sorgen. Dies geschieht spätestens, falls wir es tatsächlich bis dahin geschafft haben, um das 120. Lebensjahr herum. In Mausexperimenten konnte die gezielte Entfernung seneszenten Zellen den gesamten Alterungsprozess verlangsamen, Krebserkrankungen aufhalten und die Lebensspanne deutlich verlängern (Baar et al. 2017; Poblocka et al. 2021). Diese Experimente lieferten die Grundlage für eine völlig neue Art von Medikamenten, die man als „Senolytika“ bezeichnet und an deren Entwicklung intensiv geforscht wird.

Bei uns Menschen beobachten wir den Alterungsprozess ab Mitte 30 meistens zuerst an unseren Haaren. Wir ergrauen, weil die Stammzellen in der Haarwurzel, die für die Produktion des braunen Farbstoffs Melanin zuständig sind, ihren Dienst für immer aufgeben. Aber wir werden mit dem Alter nicht nur grauer und weiser – uns trifft auch, statistisch gesehen, immer häufiger das Schicksal einer Krebserkrankung. Die Menge an geschädigten und seneszenten Zellen in unserem Körper steigt und damit auch das Risiko, dass bei einer dieser Zellen der Ruhestand in eine neue Selbstständigkeit ausartet.



**Abb. 1 Stadien der Krebsentstehung am Beispiel von schwarzem Hautkrebs (Melanom).** Stadium 1: Ein anfänglich gutartiger Tumor mit einer Größe von weniger als 1 mm wächst in der Epidermis der Haut heran. Stadium 2: Der Tumor ist immer noch auf die Epidermis beschränkt, hat aber inzwischen eine Größe von 1–4 mm erreicht. Stadium 3: Krebszellen breiten sich in benachbarte Hautareale und nahegelegene Lymphknoten aus. Der Tumor gilt von nun an als bösartig. Stadium 4: Krebszellen wandern über die Blutbahn in andere Organe und bilden dort Metastasen. Über die Lymphe erreichen die Krebszellen nun auch entferntere Lymphknoten und verursachen hier Schwellungen. In diesem Stadium ist ein Melanom nicht mehr heilbar. Adaptiert aus „Melanoma Staging“ von BioRender.com (2022a). Abgerufen von <http://app.biorender.com/biorender-templates>

Über viele Jahre bis Jahrzehnte entwickeln sich diese Zellen in aller Stille in Richtung zunehmender Bösartigkeit. Den Platz für ihr unkontrolliertes Wachstum verschaffen sich Krebszellen, indem sie spezielle Schneide-Enzyme ausschütten, die das umliegende Gewebe auflockern. Um ihren Nahrungsbedarf zu sichern, regen sie das Wachstum neuer Blutgefäße an, die derartig missgebildet sind, dass Immunzellen oder Medikamente kaum noch in den Tumor gelangen. Irgendwann ist der Zeitpunkt gekommen, an dem sich stillschweigend eine gefährliche Invasionsfront auf ihren Weg macht (Abb. 1). Einige dieser invasiven Krebszellen sind so autark geworden, dass sie sich in benachbarte Organe oder im schlimmsten Fall sogar über die Blutbahn oder Lymphe ausbreiten können. Dort, wo ihre Reise sie hinführt, siedeln sie sich an und bilden neue Kolonien. Sie wachsen so lange weiter, bis die Ressourcen verbraucht sind und der Zyklus der Metastasierung von Neuem beginnt. Aus einem anfangs harmlosen primären Tumor werden bösartige sekundäre und metastasierte Tumoren. Von nun an versprechen Therapien kaum mehr Heilung, sondern hauptsächlich einen Gewinn an wertvoller Lebenszeit.

Es sind die gefürchteten Metastasen, die Krebs so gefährlich machen und an denen letzten Endes 90 % aller Krebspatienten versterben (Chaffer et al. 2011). Ausgerechnet ihnen stehen wir aber auch heute noch – in Zeiten der Hightech-Medizin – völlig hilflos gegenüber. Wir können unmöglich zig Millionen dieser nur wenige Mikrometer kleinen Krebszellen, die sich in allen möglichen Winkeln unseres Körpers verstecken, herausoperieren oder bestrahlen. Wir könnten sie nicht einmal alle finden. Erschwerend kommt hinzu, dass sich Metastasen häufig viele Jahre bis Jahrzehnte in einer Art Dauerschlaf befinden, in dem sie resistent gegenüber nahezu allen Medikamenten sind. Um sie zu bekämpfen, brauchen wir ein Mittel, das ebenso mikroskopisch klein, zahlreich und hartnäckig ist. Die Wissenschaft setzt daher alle Hoffnungen in den einzigen für eine solche Arbeit qualifizierten Kandidaten: unser eigenes Immunsystem. Aber noch sind wir nicht so weit. Für einige Krebserkrankungen gibt es wirksame Immuntherapien, aber auch diese wirken bisher immer nur bis zu einem gewissen Punkt. Ist dieser überschritten, ist eine Heilung ausgeschlossen. Die vollständige Heilung sollte auch nicht das alleinige Ziel aller Forschungsbemühungen sein, denn ein Herausögern der Erkrankung oder ein Gewinn an Lebensqualität sind für Betroffene ebenso wichtige und erstrebenswerte Ziele. Wer dank einer angepassten Therapie Jahre oder Jahrzehnte gut mit einer Krebserkrankung leben kann, hat sehr viel gewonnen.

Die Medizin hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte auf vielen Gebieten gemacht. Wir können Herz-Kreislauf-Erkrankungen wirksam mit Medikamenten, wie Blutverdünnern und Cholesterinsenkern, behandeln. Gegen viele Infektionskrankheiten, die für ältere Menschen früher gefährlich waren, stehen uns inzwischen hochwirksame Antibiotika oder effiziente Impfungen zur Verfügung. In unserer modernen Welt können wir Unfälle vermeiden, diabetesbedingte Gefäßschäden durch gentechnisch hergestelltes Insulin verhindern, Osteoporose mit Vitamin D vorbeugen und verschlissene Knie- und Hüftgelenke operieren. Aber selbst wenn es uns gelänge, alle anderen Krankheiten und altersbedingten Leiden abzuwenden, so würden wir doch irgendwann an Krebs erkranken. Dabei wird ein entscheidender Faktor systematisch übersehen.

Die Annahme, dass wir dem Krebs irgendwann nicht mehr entfliehen können, mag durchaus stimmen. Aber die Tatsache, dass wir das „Ob“ nicht beherrschen können, bedeutet keinesfalls, dass wir dem „Wann“ ebenso hilflos ausgeliefert sind. Weil wir die genetischen Veränderungen, die zur Entstehung von Krebserkrankungen führen, zum Großteil erst im Laufe unseres Lebens erwerben, können wir entscheidend in diesen langwierigen Prozess eingreifen. Abb. 2 veranschaulicht eindrucksvoll, dass wir dabei oftmals sogar Jahrzehnte