



## „Was ist das Maligne Melanom?“

### Krebs allgemein

#### Wie Krebs entsteht

**Krebs** ist keine einheitliche Krankheit, sondern ein **Oberbegriff** für mehr als hundert verschiedene Formen bösartiger maligner Erkrankungen. Nahezu jedes Gewebe unseres Körpers kann krebsige Entartungen hervorbringen, manchmal sogar mehrere unterschiedliche Typen. Trotz dieser Verschiedenartigkeit entstehen alle Tumoren offenbar durch recht ähnliche grundlegende Prozesse. Die 30 Billionen Zellen eines gesunden menschlichen Körpers leben in einer komplexen Gemeinschaft, dies auf wechselseitigen Abhängigkeiten und geteilter Herrschaft beruht. Ob sich eine Zelle vermehrt oder nicht, unterliegt dem Einfluss anderer: Normalerweise teilt sie sich nur, wenn sie von benachbarten Zellen dazu eine Aufforderung erhält. Diese unaufhörliche Zusammenarbeit und Kontrolle gewährleistet, dass jedes Gewebe eine dem Körper angemessene Ausdehnung und Architektur behält.

Ganz anders **Krebszellen**: Sie durchbrechen die Kontrollen, beachten, die üblichen Beschränkungen des Zellwachstums nicht mehr und folgen ihrem eigenen Vermehrungsprogramm. Hinzu kommt eine noch heimtückischere Eigenschaft - ihre Fähigkeit, den Ort ihres Entstehens zu verlassen, in benachbarte Gewebe einzudringen, sich abzusiedeln und selbst an weit entfernten Stellen im Körper zu neuen Wucherungen auszuwachsen. Tumoren aus bösartigen Zellen werden im Verlauf ihrer Entwicklung immer aggressiver. Sie können schließlich zum Tod führen, wenn sie lebenswichtige Gewebe und Organe bis zur Funktionsunfähigkeit schädigen.

Gesunde Zellen teilen sich (Mitose), reifen und erlernen ihre Aufgaben (Differenzierung), altern (Seneszenz) und sterben dann, wenn es der Körper erfordert, sozusagen einem von der Natur für die Gesundheit vorgegebenen inneren Uhrwerk gehorchend (Apoptose).

Krebs entsteht dann, wenn das innere Uhrwerk einer Zelle (Zellzyklus) aus dem Takt gerät, d.h. durch unkontrollierte Zellvermehrung, fehlende oder

unzureichende Zelldifferenzierung und -alterung oder das Ausbleiben des natürlichen Zelltodes.

Defekte in den Erbanlagen und Mutationen von Genen, deren Produkte das innere Uhrwerk der Zelle steuern (Transkriptionsfaktoren; Onkogene; Tumorsuppressorgene), die Verständigung zwischen einzelnen Zellen ermöglichen (Rezeptorgene) oder geschädigte Erbanlagen reparieren (Reparaturgene), sind die Ursache für Fehlregulationen im Zellzyklus, die eine Zelle entarten lassen können.

Es gibt seltene vererbte Gendefekte sowie vererbte und angeborene Mutationen, die mit dem erhöhten Risiko, bereits im frühen Kindesalter an einem Tumor bzw. an Krebs zu erkranken, einhergehen (vererbte Krebs syndrome). Aber der Krebs selbst ist keine Erbkrankheit.

Äußere Einflüsse wie (UV-, Röntgen-) Strahlen, bestimmte chemische Substanzen, Gifte oder Infektionen können die spontane Entstehung von Mutationen begünstigen.

Krebs ist eine Erkrankung, die durch die unkontrollierte Vermehrung und die Entartung einer Körperzelle entsteht. Normale Körperzellen verfügen über eine gesunde innere Uhr. Diese regelt zum Beispiel den Zeitpunkt der Teilung, das Wachstum und die Ausreifung, die Alterung und/oder das Sterben einer Zelle und auch die normalen Vorgänge, die diese Lebensphasen einer Zelle, den Zellzyklus, steuern. In der Krebszelle ist dieser Regelmechanismus gestört.

Theoretisch kann jede Körperzelle entarten und so zu einer Krebszelle werden. Demnach gibt es sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen viele verschiedene Krebserkrankungen. Abhängig von der Zellart und davon, welche und wieviele Körperorgane befallen sind, entstehen verschiedene Krankheitszeichen. Die Erkrankungen bedürfen einer unterschiedlichen Behandlung, und auch die Heilungschancen sind unterschiedlich. Bei manchen Krebserkrankungen von Kindern und Jugendlichen geht man davon aus, dass die Entartung der ersten Zelle bereits vor der Geburt stattgefunden hat.

Typisch für Krebszellen ist, dass sie sich unkontrolliert und schnell vermehren, dabei oft für den gesunden Organismus schädliche Informationen an ihre Tochterzellen vererben, meist keine normalen Funktionen ausüben können, dafür jedoch in gesundes Gewebe eindringen, es verdrängen, es in seiner normalen Funktion beeinträchtigen und zerstören. Außerdem können Krebszellen von ihrem Ursprungsort über das Blut- und/oder Lymphsystem innerhalb des ganzen Körpers verschleppt werden und so Tochterabsiedlungen (Metastasen) bilden.

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Krebserkrankung muss davon ausgegangen werden, dass schon viele kleinste Tochterabsiedlungen (Mikrometastasen) vorhanden sind, obwohl sie mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden selten nachgewiesen werden können.

## **Funktionen der Haut**

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Körpers. Sie hat **viele wichtige Funktionen**. Über die beim Erwachsenen etwa 1,7 Quadratmeter große Hautoberfläche wird unter anderem der

- **Wasser- und Wärmehaushalt des Körpers reguliert,**
- **die Haut hält den Körper zusammen,**
- **schützt vor mechanischer Belastung (Verletzungen)** und
- **ist Ausscheidungs- und Tastorgan** in einem.
- Im gesunden Zustand **schützt** uns die Haut **vor Krankheitskeimen**, vor Bakterien und Pilzen.

Als Bestandteil eines allgemeingültigen Schönheitsideals hat sie einen großen Einfluss auf die **Lebensqualität** eines Menschen.

Die Haut besteht aus **drei verschiedenen Schichten**.

1. Ganz außen liegt die dünne **Oberhaut**, die sich aus der Hornschicht, der Stachelzellschicht und der Basalzellschicht mit den pigmentbildenden Zellen zusammensetzt. Ständig werden neue Zellen gebildet und alte abgestoßen, so dass sich die Oberhaut alle vier Wochen von Grund auf erneuert.
2. An die Oberhaut schließt sich die etwas dickere **Lederhaut** an. Hier liegen Blut- und Lymphgefäße, Haarwurzeln, Nervenenden sowie Schweiß-, Duft- und Talgdrüsen.
3. Die **Unterhaut** mit Fettschicht, Blutgefäßen und Nerven stellt das Bindeglied zwischen Muskulatur und Haut dar. Das Unterhautfettgewebe, das den Körper vor Wärmeverlusten schützt, beeinflusst auch die äußere Körperform.

Welche Formen von Hautkrebs gibt es?

Bösartige Tumoren, die von Zellen der Haut ausgehen, sind in erster Linie:

- **Basalzellkarzinome oder Basaliome**
- **Plattenepithelkarzinome oder Spinaliome**
- **Maligne Melanome**

Daneben können viele andere Krebserkrankungen Metastasen in der Haut bilden, und auch Erkrankungen des blutbildenden und des lymphatischen Systems befallen manchmal die Haut.

**Epidemiologie: Wie häufig ist das Maligne Melanom?**

Im Verhältnis zu den anderen Hautkrebsarten ist das Melanom weit seltener, zugleich aber wesentlich bösartiger. Die Morbidität der malignen Melanome hat in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen. Während sie in den dreißiger Jahren in Mitteleuropa noch 1-2 pro 100.000 war, stieg sie in den sechziger Jahren auf 5 pro 100.000 und in den achtziger Jahren auf 7-14 pro 100.000 Einwohner an. In Deutschland gibt es derzeit ca. 10 000 Neuerkrankungen im Jahr, was einer Morbidität von 12,3 pro 100 000 entspricht. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die dünneren und damit prognostisch günstigeren Melanome wurden bislang aber vor allem beim weiblichen Geschlecht gefunden. Die Werte haben sich jedoch in den letzten Jahren angeglichen, da offensichtlich das Gesundheitsbewusstsein in der männlichen Bevölkerung gewachsen ist und jetzt auch mehr männliche Patienten prophylaktisch zur Untersuchung kommen. Somit hat auch die Anzahl der „low-risk“ (dünnen) Melanome vergleichsweise zugenommen. Bei Frauen mittleren Alters entwickeln sich Melanome bevorzugt an den Beinen, bei Männern eher am Rumpf. Grundsätzlich kann ein Melanom jedoch an jeder Körperstelle, auch an Schleimhäuten und am Auge, auftreten.

In epidemiologischen Studien wird ein Nord-Süd-Gefälle innerhalb der Bevölkerung europäischer Herkunft deutlich. Je mehr man sich dem Äquator nähert, desto größer ist die Morbidität (Erkrankungshäufigkeit) innerhalb der hellhäutigen Bevölkerung. Besonders hohe Zahlen werden von der hellhäutigen Bevölkerung Australiens berichtet (50/100.000). 80% der Melanome findet man zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr.

### **Ätiologie: Wodurch entsteht das Maligne Melanom?**

Die Ursachen für die Entstehung eines Melanoms sind **noch nicht völlig geklärt**. Eine **erbliche Veranlagung** und das **Ausmaß ultravioletter Bestrahlung** spielen eine Rolle. Letzteres besonders bei hellhäutigen Menschen, deren Haut mit Rötung und nicht mit Bräunung auf Sonnenstrahlung reagiert. Vor allem Sonnenbrände (in der Kindheit) scheinen einen großen Risikofaktor für das spätere Auftreten eines Melanoms auszumachen.

Verschiedene Melanomvorläufer-Veränderungen treten als dunkel pigmentierte Flecken in Erscheinung. Dazu zählt beispielsweise die so genannte Lentigo maligna, die sich bevorzugt bei älteren Menschen im Gesicht entwickelt. Auch große und unregelmäßig begrenzte Leberflecken (dysplastische Muttermale), die familiär gehäuft vorkommen können, haben ein erhöhtes Entartungsrisiko. Sie sollten immer frühzeitig operativ entfernt werden. Ein Drittel der Melanome entwickelt sich aus einem vorbestehenden angeborenen oder erworbenen Leberfleck (Nävus).

### **Gibt es Menschen, die besonders gefährdet sind, an einem Melanom zu erkranken?**

Das Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln, ist bei Menschen erhöht,

- die bereits an einem Melanom erkrankt waren,
- wenn in der näheren Verwandtschaft bereits Melanome aufgetreten sind,
- wenn die Haut hell und sonnenempfindlich ist (Hauttyp I),
- wenn Vorläuferveränderungen bestehen und
- wenn häufige Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend vor dem 18. Lebensjahr auftraten.

### **Klinik und Diagnostik: Woran erkennt man ein Melanom?**

Maligne Melanome gehen aus den pigmentbildenden Zellen hervor. Wegen ihrer überwiegend dunklen Färbung werden sie auch "schwarzer Hautkrebs" genannt. Diese meist **dunkle Färbung der Hautveränderung** ist auch schon das wichtigste Erkennungsmerkmal. Allerdings haben fast alle Menschen viele "braune Flecken", "Leberflecken" oder "Muttermale" (Nävi). Die meisten davon sind kein Melanom (statistisch entwickelt sich lediglich aus jedem 100.000sten Leberfleck ein Melanom). Für die Beurteilung, ob eine solche Hautveränderung möglicherweise doch ein Melanom sein könnte, liefert die Untersuchung der Haut nach der sogenannten **"ABCDE-Regel"** Hinweise:

**A** steht für **Asymmetrie**, **B** für **Begrenzung**: Während gutartige Nävi in der Regel rund oder oval sind, können zungenförmige Ausläufer und Einbuchtungen oder unscharfe Grenzen zur umgebenden Haut auf ein Melanom hindeuten.

**C** steht für **Color** (Farbe): Melanome sind typischerweise unregelmäßig und uneinheitlich gefärbt, manchmal von tiefschwarz bis hautfarben.

**D** steht für **Durchmesser**: Verdächtig auf ein Melanom sind Hautveränderungen mit einem Durchmesser von mehr als 5 Millimetern. Die meisten "normalen" Nävi sind kleiner.

**E** steht für **Elevation oder Erhabenheit** über das Hautniveau: Wenn ein brauner Fleck nicht flach ist und die Oberfläche rau oder schuppig ist, kann dies ebenfalls auf ein Melanom hinweisen.

Außerdem sind **Farbveränderungen (F)**,

**Größenzunahme (G)**,

**Blutungen (Hämorrhagien: H)** und

**Juckreiz (J)** hochgradig verdächtige Zeichen, die eine Abklärung beim Hautarzt oder in einer Hautklinik unbedingt notwendig machen.

### **Gibt es eine Früherkennungsuntersuchung für Hautkrebs?**

Die **jährliche Inspektion der Haut** auf verdächtige Veränderungen **durch einen Hautarzt/eine Hautärztin** ist Bestandteil des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland. Die körperliche Untersuchung muss dabei die gesamte äußere Haut einschließlich der Kopfhaut und der sichtbaren Schleimhäute umfassen. Der untersuchende Arzt sollte darüber informiert werden, ob Hautveränderungen neu aufgetreten sind oder ob Flecken sich in Größe oder Färbung verändert haben. Dazu ist allerdings eine **Selbstbeobachtung** des

Einzelnen nötig. Wer viele Nävi hat, sollte mindestens einmal im Jahr zu einem Hautarzt gehen, da in diesem Fall das statistische Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms erhöht ist.

### **Wie kann man bei verdächtigen Veränderungen die Diagnose Melanom sichern?**

Geübte und erfahrene **Hautärzte** können die Diagnose Melanom mit 70%iger Sicherheit bereits aufgrund des Erscheinungsbildes der Hautveränderung stellen.

Eine zusätzliche diagnostische Methode, die die Sicherheit erhöhen kann, ist die **Auflichtmikroskopie** (Epilumineszenzmikroskopie). Ein farbneutrales Öl wird auf den verdächtigen Hautbezirk aufgetragen und macht die Hornschicht der Haut transparent. Mit einem Dermatoskop (einem speziellen Mikroskop) kann unter vielfacher Vergrößerung das Pigmentmuster und die Pigmentverteilung eines braunen Flecks beurteilt werden. Bleibt der Verdacht auf ein Melanom bestehen, muss die Hautveränderung chirurgisch entfernt und vom Pathologen begutachtet werden.

### **Invasion und Metastasierung**

Bösartige Zellen solider Tumoren können unter Umständen anatomische Grenzen überschreiten, sie wachsen "invasiv" in das umgebende Gewebe ein oder bilden Tochtergeschwülste, die **Metastasen**. **Metastasierung** ist ein spezielles Phänomen bei Krebserkrankungen: Es bedeutet, dass Tumorzellen sich aus ihrem Zellverband lösen und auf die Wanderschaft gehen. Sie dringen in die Blut- oder Lymphbahnen ein, werden mit dem Blut- oder Lymphstrom weitertransportiert und dringen von dort in andere Körpergewebe ein, wo sie sich ansiedeln, teilen und eventuell Tochtergeschwülste (Metastasen) des ursprünglichen Tumors bilden können.

### **Was versteht man unter Invasion und Metastasierung?**

Nicht nur die unkontrollierte Zellvermehrung macht viele Krebserkrankungen gefährlich: Bösartige Zellen solider Tumoren überschreiten unter Umständen auch anatomische Grenzen, sie wachsen "invasiv" in das umgebende Gewebe ein oder bilden Tochtergeschwülste, die **Metastasen**. Eine gutartige Geschwulst, die natürliche Gewebsgrenzen einhält und auf ihr Ursprungsgewebe begrenzt bleibt, kann unter Umständen ziemlich groß werden, bevor sie dem Patienten ernsthafte Beschwerden verursacht. Solche Tumoren lassen sich vergleichsweise leicht entfernen. Bösartige Tumorzellen hingegen brechen zum Beispiel aus der Schleimhaut in das darunterliegende Bindegewebe ein und verbreiten sich darin. Diesen Vorgang nennt man Invasion. Invasives Wachstum zerstört betroffenes Gewebe und leitet über zu einem weiteren Schritt der Ausbreitung von Krebszellen im Körper, der Metastasierung: Tumorzellen wandern in entferntere Körperregionen ab, setzen sich fest und bilden dort Metastasen. Tumorzellen

können über Blut- und Lymphstrom verbreitet werden. Zunächst dringen die Zellen in Blut- oder Lymphgefäße ein. Mit dem Lymphstrom gelangen sie zunächst in die regionalen Lymphknoten und können schon dort zu Lymphknotenmetastasen heranwachsen. Sie können aber ebenfalls durch Verschleppung über den Blutstrom in entferntere Organe gelangen. Wo es ihnen gelingt, sich anzusiedeln und zu teilen, bilden sie dann Organmetastasen, also Tochtergeschwülste des ursprünglichen Tumors in einem anderen Organ.

### **Wie bedeutsam ist die Metastasierung für den Verlauf einer Tumorerkrankung?**

Bei soliden Tumoren ist das Vorhandensein oder das Fehlen von Metastasen ein entscheidender Faktor für den Verlauf der Erkrankung. Würden Krebszellen nicht metastasieren, wäre ein Krebspatient nach der vollständigen örtlichen Tumorentfernung geheilt. Oft haben sich aber schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Krebszellen abgelöst, wandern durch Blut- oder Lymphbahnen oder haben sich festgesetzt.

Häufig verharren sie für längere Zeit oder sogar für immer in Ruhestellung, ohne dass sie mit bildgebenden Verfahren wie dem Röntgen zu entdecken wären. Ob es Sinn macht, so winzige Absiedelungen mit molekularbiologischen Methoden nachzuweisen - wenn noch gar nicht feststeht, ob der Körper sie nicht selbst entdeckt und zerstört - ist derzeit Gegenstand der Forschung.

Gefährlicher wird es, wenn einige der ruhenden Zellen beginnen, sich wieder zu teilen. Finden diese Mikrometastasen günstige Bedingungen vor, wachsen sie zu größeren Tochtergeschwülsten heran. Unter Umständen ist die Erkrankung in diesem Stadium dann viel schwerer zu beeinflussen als vor der Metastasierung.

### **Was befähigt eine Tumorzelle zur Metastasierung?**

Der Körper eines Menschen besteht aus verschiedenen Gewebsabteilungen, zwischen denen Trennschichten und Bindegewebe liegen. Wichtige abgrenzende Strukturen zwischen Geweben sind die sogenannten Basalmembranen, dichte Netzwerke aus faserbildenden Substanzen. Eine invasive Tumorzelle ist in der Lage, die Basalmembranen zu durchbrechen. Dazu gibt sie proteinauflösende Enzyme entweder selbst ab oder veranlasst andere Zellen in ihrer Umgebung, solche Substanzen vermehrt zu bilden. Durch die entstandene Lücke in der Basalmembran wandert die Zelle aktiv in das benachbarte Gewebe ein und kann auch durch die Wände von Adern oder Lymphgefäßen in die Blut- oder Lymphbahnen gelangen.

Für die verschiedenen Tumorarten sind **Organe** bekannt, die mit **größerer Wahrscheinlichkeit von Metastasen betroffen** werden als andere, z.B. bei Brustkrebs häufig die Lunge oder die Knochen und **beim Melanom häufig die Lunge, die Leber, die Haut und das Gehirn**. Andere Tumorarten, z.B. das

Basaliom, metastasieren dagegen fast nie, auch wenn sie das Gewebe in ihrer unmittelbaren Umgebung durchaus zerstören können.

### **Gibt es genetische Veränderungen, die zur Metastasierung beitragen?**

Es konnten bereits einige Merkmale in der Erbsubstanz identifiziert werden, die beim Metastasierungsprozess eine Rolle spielen. Einige dieser Gene hemmen die Ausbreitung, man spricht von Metastasen-Suppressor-Genen. Eine Schädigung oder der Verlust solcher Gene in den Tumorzellen könnten also den Verlauf einer Tumorerkrankung wesentlich beeinflussen. Umgekehrt sind auch Merkmale bekannt, die den Metastasierungsprozess fördern. Zu diesen gehören z.B. einige Onkogene (Vererbung und Risikogene).

### **Warum bekämpft der Körper diese veränderten Zellen nicht?**

Die meisten der Zellen mit veränderten Genen sterben ab. Selbst wenn es ihnen gelingt, sich aus einem Gewebeverband zu lösen und zu wandern, können sie sich nicht festsetzen. Es gibt Hinweise darauf, dass sogar bei Gesunden mit modernen molekularbiologischen Methoden (Molekularbiologische Diagnostik und Therapie) ständig wandernde Krebszellen im Blut gefunden werden können, ohne dass dies eine Krebserkrankung zur Folge hätte. Die wenigen Krebszellen, die tatsächlich zu invasiv wachsenden Tumoren oder Metastasen in anderen Organen werden, sind jedoch nicht verändert im Sinn von "fremd". Sie haben vielmehr laut den derzeitigen Modellvorstellungen zur Metastasierung körpereigene Programme genutzt, die eigentlich für andere Zwecke gedacht sind, und schlüpfen so durch die Kontrolle des Immunsystems und anderer Schutzmechanismen: Es konnten bereits 1992 wichtige Hinweise darauf gefunden werden, dass Gene, die bei der Metastasierung beteiligt sind, wahrscheinlich auch in gesunden Zellen ihre Aufgabe haben. Es gibt Gene, die für die Oberflächenstruktur von Zellen, also sozusagen ihr charakteristisches Muster, verantwortlich sind. Dieses Muster, an dem sich Zellen gegenseitig erkennen können, wird unter anderem von Proteinen, also großen Eiweißen, gebildet. Das CD44-Protein ist ein solches Molekül. Man findet es für begrenzte Zeit auf normalen Zellen, die Wanderungsbewegungen ausführen (z.B. Immunzellen oder weiße Blutkörperchen).

In gesunden ausgereiften Zellen, die ihren festen Platz im Gewebe gefunden haben, muss dieses Gen und das zugehörige Oberflächenmuster ausgeschaltet sein. Viele Tumorzellarten haben dagegen die Produktion des CD44-Proteins wieder aktiviert. Die daraus entstehende "Tarnung" ermöglicht den Zellen die Ausbreitung vor allem über die Lymphgefäße.

### **Sind wandernde Krebszellen also gar nicht so körperfremd?**

Tumorzellen sind unter genetischen Gesichtspunkten sehr vielseitig. Ihnen stehen viele genetische Programme (wieder) zur Verfügung, die der Körper eigentlich nur für spezialisierte Zellen oder während des Wachstums braucht und die sonst ausgeschaltet sind. Häufig ziehen sie auch normale Zellen zu

"Dienstleistungen" heran. Dies zeigt sich besonders deutlich bei der Bildung von Blutgefäßen (Angiogenese), die Tumoren und Metastasen mit Nährstoffen versorgen. Ab einer gewissen Größe reichen Sauerstoff und Nährstoffe, die die Zellen eines Tumors aus dem umliegenden Gewebe direkt aufnehmen können, nicht mehr aus. Die Mitte des Tumors droht abzusterben. Dann geben die Tumorzellen Substanzen ab, die Blutgefäßzellen in der Umgebung zur Bildung von neuen Gefäßen zum Tumor hin und in den Tumor hinein veranlassen. Durch die ungewöhnlich dünnen und großporigen Wände dieser Gefäße können Tumorzellen besonders leicht in den Blutkreislauf gelangen.

Diese Erkenntnisse sollen in absehbarer Zeit zur Verhinderung und Behandlung von Metastasen dienen. Einige Ansätze, z.B. die Hemmung der Angiogenese durch verschiedene Substanzen, sind sogar schon in der klinischen Prüfung. Ob dem Tumorwachstum und der Metastasierung damit wie erhofft buchstäblich "das Blut abgeschnürt" werden kann, muss sich noch zeigen.

### **Kann man die Bildung von Metastasen mit anderen Mitteln verhindern?**

Intensive Forschungsbemühungen sind im Gange, um entsprechende Möglichkeiten zu finden, da sich die Prognose vieler Krebspatienten durch eine Verhinderung der Tumorausbreitung entscheidend verbessern ließe. Neben den genannten und anderen Ansätzen aus der Grundlagenforschung und der frühen klinischen Forschung spielen **Antikörper** (Monoklonale Antikörper) gegen wandernde Krebszellen derzeit wohl die wichtigste Rolle. In Deutschland war beispielsweise ein Antikörper gegen Darmkrebszellen zugelassen, der bei Patienten mit besonders hohem Risiko der Metastasierung (beim Kolonkarzinom, Stadium Dukes C) nach einer Operation eingesetzt werden sollte. Gegen bereits entstandene Metastasen half er jedoch nicht, und auch die Wirksamkeit in der begleitenden Therapie war leider nicht so gut wie die einer Chemotherapie. Daher wurde der Antikörper im Sommer 2000 vom Markt genommen. Für andere Tumorarten wie Brustkrebs oder z.B. bestimmte Lymphome sind entsprechende Antikörper jedoch in der Entwicklung oder bereits neu zugelassen. Vorläufig besteht die größte Chance einer Verhinderung von Metastasen nach wie vor darin, Tumoren so früh wie möglich zu entdecken, da dann die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung geringer ist. Die Erkennung eines Tumors in frühen Wachstumsstadien erhöht bei einigen Krebsarten wesentlich die Chancen einer erfolgreichen Behandlung.

## **Hautkrebs und Genetik**

### **Was es mit dem Gen p53 auf sich hat**

Die Erbinformationen des Menschen sind in Informationseinheiten, den Genen (Erbanlagen) gespeichert. Zahlreiche Gene wiederum bilden dicht aneinandergereiht jeweils ein Chromosom. Das menschliche Erbgut besteht aus insgesamt 46 Chromosomen. Auf einem von ihnen, auf dem Chromosom mit der Nummer 17, wurde eine Erbanlage entdeckt, die anscheinend in direktem

Zusammenhang mit der Entstehung von Krebszellen steht. Diese Erbanlage wird Tumor-Suppressor-Gen p53 genannt.

Es konnte festgestellt werden, daß bei einigen Tumorarten eine mutative Veränderung des Tumor-Suppressor-Gens p53 vorliegt. Weitere Untersuchungen zeigten, daß damit der Verlust eines bestimmten Proteins verbunden ist, das sogenannte p53-Protein. Nun wurde die Wirkweise dieses Proteins untersucht. Im Laborversuch zeigte sich, dass es die Zellteilung von damit behandelten Kulturzellen hemmt. Das heißt, diese Substanz hat einen hemmenden Einfluss auf die Zellteilung allgemein und kann damit auch ein Tumorstadium verhindern oder zumindest verzögern. In Tierversuchen zeigte sich weiter, dass das Fehlen des Gens p53 und damit des p53-Proteins ein verstärktes Auftreten von Karzinomen nach sich zieht.

Nach heutigem Wissen hat das p53-Protein folgende Aufgabe: Wird eine Zelle durch UV-Strahlen oder Chemikalien in ihrem Erbgut geschädigt, produziert das Gen p53 vermehrt p53-Protein. Dieses Protein hemmt die Teilung der geschädigten Zelle, bis gleichzeitig einsetzende Gen-Reparaturmechanismen erfolgreich durchgeführt werden konnten. Sollte dies nicht der Fall sein, eine Reparatur des Schadens also nicht möglich sein, führt der hohe Gehalt an p53-Protein zum Zelltod. Dadurch kann verhindert werden, dass veränderte, mutierte Zellen sich weiter teilen und so an Zahl zunehmen. Ist aber die normale Funktion des Gens p53 selbst gestört, kann kein p53-Protein gebildet werden. In Folge vermehren sich geschädigte Zellen ungehindert und bilden so genetisch veränderte Zellansammlungen, die ein hohes Krebs-Risiko bergen.

Die energiereichen Strahlen des Sonnenlichtes und hier besonders die UV-Strahlen werden schon seit langem verdächtigt, Zellen derart zu schädigen zu können, dass sie unkontrolliert zu wachsen beginnen.

Erst in den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass UV-Bestrahlungen unter anderem Veränderungen des Erbguts in tierischen und in menschlichen Zellen verursachen. Betreffen diese so genannten Mutationen einen bestimmten Abschnitt des Chromosoms Nr. 9 (der Abschnitt wird mit p53 bezeichnet), so wird in vielen Fällen die Zellteilungsaktivität beeinflusst. Die betroffene Zelle teilt sich von nun an kontinuierlich weiter, ohne wie »normale« Zellen auf ihre Nachbarzellen »Rücksicht zu nehmen«.

Zur Hemmung der p53-Region kann es außer durch UV-Strahlung oder Chemikalien auch durch Virenproteine kommen. So können auch bestimmte Viren (nachgewiesen z. B. bei einigen Warzentypen) Krebs hervorrufen.

In einigen menschlichen Tumorarten kann man bei näherer Analyse tatsächlich Mutationen im Abschnitt p53 feststellen, zum Beispiel bei 50 Prozent aller

untersuchten Basaliome, bei 50 Prozent von Lungenkrebs, bei 30 Prozent von Brustkrebs. In malignen Melanomen (Schwarzer Hautkrebs) sind entsprechende Mutationen jedoch nicht oder nicht signifikant (nicht aussagekräftig genug) vorhanden. Bei der Entstehung des malignen Melanoms scheint das Gen p53 folglich keine Rolle zu spielen. Hier konzentriert sich die Suche nach einem vermuteten Melanom-Suppressor-Gen nun auf den Abschnitt p13 bis p22 des Chromosoms Nr. 9.

Entdeckt wurde jetzt ein Gen, das bei der Mehrzahl der Fälle von schwarzem Hautkrebs verändert ist. Damit ist ein entscheidender Schritt bei der Suche nach erfolgreichen Behandlungsstrategien für diese aggressivste Art des Hautkrebs gemacht. Die Entdeckung wurde am Sanger-Institute in Hinxton, Großbritannien, im Rahmen des "Krebs-Genom-Projekts" gemacht und jetzt im Wissenschaftsmagazin "Nature" veröffentlicht. Die systematische Suche nach Krebs-Genen im Krebs-Genom-Projekt (Cancer Genome Project, CGP) begann vor zwei Jahren. Das Gen namens BRAF war bereits bekannt als Faktor, der das Zellwachstum reguliert. Mike Stratton, einer der Direktoren des Projektes, glaubt, dass jetzt ein direkter Weg zu neuen Behandlungsformen dieser Krebsart offen steht: «Wir haben bereits nach Medikamenten zu suchen begonnen».

Es darf aber nicht vergessen werden, dass jede Art der Krebserkrankung multikausal ausgelöst wird. D. h., auch wenn Fortschritte in der Suche nach einem »Krebs-Gen« erzielt werden, so erklärt dies allein noch nicht die genauen Vorgänge in unserem Körper und in unserer Seele, die erst unter ganz bestimmten Bedingungen die Krebszellen unkontrolliert wachsen lassen.