

# **Tumormedizin**

Skript zu Tumorpathologie & Onkologie

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Überblick</b>	<b>1</b>
<b>I. Tumorpathologie</b>	<b>3</b>
<b>2. Klassifikation von Tumoren</b>	<b>5</b>
2.1. Tumorbegriff . . . . .	5
2.2. Dignität . . . . .	5
2.3. Ursprungsgewebe . . . . .	5
2.3.1. Epithel . . . . .	5
2.3.2. Mesenchymales Gewebe . . . . .	6
2.3.3. Neuroendokrines Gewebe . . . . .	6
2.3.4. Neuroektodermales Gewebe . . . . .	7
2.3.5. Keimzellgewebe . . . . .	7
2.3.6. Embryonales Gewebe . . . . .	7
2.4. Staging . . . . .	7
2.5. Grading . . . . .	7
<b>3. Molekulare Zellbiologie</b>	<b>9</b>
3.1. (Proto-)Onkogene . . . . .	9
3.2. Tumorsuppressorgene . . . . .	9
3.3. DNA-Stabilitäts-Gene . . . . .	9
3.4. Der Zellzyklus . . . . .	10
3.5. Die Apoptose . . . . .	12
3.6. Wie entsteht Krebs? . . . . .	13
<b>4. Kennzeichen von Tumorzellen</b>	<b>15</b>
4.1. Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren . . . . .	15
4.2. Unempfindlichkeit gegenüber Tumorsuppressoren . . . . .	16
4.3. Umgehung der Apoptose . . . . .	16
4.4. Unbegrenzte Replikation . . . . .	17
4.5. Invasion und Metastasierung . . . . .	17
4.5.1. Schritte der Metastasierung . . . . .	17
4.5.2. Formen der Metastasierung . . . . .	18
4.6. Angiogenese . . . . .	19
<b>II. Allgemeine Onkologie</b>	<b>21</b>
<b>5. Epidemiologie</b>	<b>23</b>
5.1. Grundbegriffe . . . . .	23
5.2. Epidemiologische Studien . . . . .	23
5.3. Wie häufig sind Krebserkrankungen? . . . . .	23

<b>6. Prävention und Risikofaktoren</b>	<b>27</b>
6.1. Gesunde Lebensweise . . . . .	27
6.2. Früherkennungsmaßnahmen . . . . .	27
6.3. Probleme des Screenings . . . . .	28
6.4. Risikofaktoren . . . . .	28
<b>7. Diagnose</b>	<b>31</b>
7.1. Anamnese und klinische Untersuchung . . . . .	31
7.2. Bildgebung . . . . .	31
7.2.1. Röntgen . . . . .	31
7.2.2. Computertomographie (CT) . . . . .	32
7.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT) . . . . .	32
7.2.4. Sonographie . . . . .	32
7.2.5. Nuklearmedizinische Verfahren . . . . .	32
7.3. Molekulare Diagnostik . . . . .	33
7.4. Laborparameter . . . . .	33
7.4.1. Laborwerte und Blutbild . . . . .	33
7.4.2. Tumormarker . . . . .	34
7.5. Biopsie . . . . .	35
7.6. Staging . . . . .	35
<b>8. Therapie</b>	<b>37</b>
8.1. Grundlagen der chirurgischen Onkologie . . . . .	37
8.1.1. Präventive Eingriffe . . . . .	37
8.1.2. Diagnose/Staging . . . . .	37
8.1.3. Behandlung . . . . .	38
8.1.4. Palliation . . . . .	38
8.1.5. Rehabilitation . . . . .	38
8.2. Grundlagen der Radioonkologie . . . . .	38
8.2.1. Strahlenarten . . . . .	38
8.2.2. Wirkung . . . . .	39
8.2.3. Physikalische Größen . . . . .	39
8.2.4. Fraktionierte Bestrahlung . . . . .	40
8.2.5. Anwendung . . . . .	40
8.2.6. Nebenwirkungen . . . . .	41
8.3. Grundlagen der Chemotherapie . . . . .	41
8.3.1. Wirkung . . . . .	41
8.3.2. Nebenwirkungen . . . . .	43
8.4. Grundlagen der biologischen Therapie . . . . .	45
8.4.1. Zytokine . . . . .	45
8.4.2. Antikörper . . . . .	47
8.4.3. Hormone . . . . .	47
8.4.4. Angiogenese-Inhibitoren . . . . .	48
8.5. Komplementär- und Alternativmedizin in der Onkologie . . . . .	49
8.5.1. Komplementäre Verfahren . . . . .	49
8.5.2. Alternative Verfahren . . . . .	49
<b>9. Nachsorge</b>	<b>51</b>
9.1. Psychosoziale Betreuung . . . . .	51
9.2. Schmerztherapie . . . . .	51
<b>Sachverzeichnis</b>	<b>53</b>

## 1. Überblick

Die Diagnose „Krebs“<sup>1</sup> wurde im Jahr 2000 allein in Deutschland etwa 400 000 Mal gestellt. Die Folgen stellen für die Patienten, deren Angehörige, das behandelnde Ärzteteam und nicht zuletzt für das Gesundheitssystem eine enorme Herausforderung dar. Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden Krebserkrankungen als zweithäufigste Todesursache in Deutschland und anderen Industrienationen angegeben.

Obwohl viele Mechanismen, die zur Krebsentstehung beitragen, heute sogar auf molekularer und genetischer Ebene erforscht sind, hat dies (noch) nicht zu einer zufriedenstellenden Heilungsrate geführt. Diesen Widerspruch gilt es aufzulösen. (Über die Details bei der Entstehung einer anderen lebensbedrohlichen Erkrankung – der akuten Appendizitis – ist dagegen eher wenig bekannt, trotzdem ist deren Heilungsrate sehr hoch.)

„We now understand a lot about cancer. We know that it results from a series of genetic changes having to do with cell division and growth control and genetic instability, mortality, the suicide mechanism in cells; the ability of the cells to migrate; the ability of the cells to attract to them a blood supply. And so that's pretty profound that in a few sentences one can summarize a sophisticated, fundamental understanding of what a cancer is.“

—Leland H. Hartwell

In der Tat ist es bemerkenswert, daß man in wenigen Sätzen eine fundierte Zusammenfassung dessen geben kann, was Krebs eigentlich ist. Hierzu haben im Wesentlichen die Erkenntnisse der letzten Jahre/Jahrzehnte auf dem Gebiet der molekularen Zellbiologie beigetragen. Von diesen Erkenntnissen erhofft man sich, in Zukunft verbesserte Therapien gegen eine sehr vielseitige und hartnäckige Erkrankung anbieten zu können. Doch auch heute schon stehen erweiterte Therapieoptionen zur Verfügung, die vielen Patienten eine bessere Lebenserwartung und vor allem -qualität ermöglichen.

Dieses Skript ist gegliedert in die Teile „Tumorpathologie“ und „Allgemeine Onkologie“. Es sollen in knapper Form folgende Fragen beantwortet werden:

- Was ist ein Tumor?
- Wie kann man einzelne Tumoren voneinander abgrenzen/klassifizieren?
- Wie entstehen bösartige Tumorzellen?
- Welche Eigenschaften zeichnen Tumorzellen gegenüber normalen Zellen aus?
- Wie häufig sind Krebserkrankungen und wie kann man ihnen vorbeugen?
- Wie diagnostiziert man Krebs?
- Welche Therapieoptionen stehen grundsätzlich zur Verfügung?
- Welche Folgen haben Krebserkrankungen und wie kann man diese lindern?

Für weiterführende Informationen ist am Ende jedes Teils ein Literaturverzeichnis angegeben. Die zitierten Zeitschriftenartikel lassen sich über eine Recherche in der PubMed-Datenbank der National Library of Medicine ([www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)) finden.

---

<sup>1</sup>Der allgemeine Begriff „Krebs“ wird hier durchgehend im Sinne einer „bösartigen Neubildung“ gebraucht.

Die aktuelle Version dieses Skriptes gibt es als  
Download unter der Adresse  
*[www.harvey-semester.de](http://www.harvey-semester.de)*.

**Teil I.**

**Tumorpathologie**



## 2. Klassifikation von Tumoren

### 2.1. Tumorbegriff

Als Tumor bezeichnet man eine abnorme Gewebsmasse, die durch autonome Proliferation von körpereigenen entarteten Zellen (Tumorzellen) entsteht. Ein Tumor besteht aus *Parenchym* (eigentliche Tumorzellen, deren Differenzierungsgrad ein Kriterium für die Dignität ist) und *Stroma* (bindegewebiges, gefäßhaltiges Stützgewebe).

Tumoren lassen sich näher klassifizieren nach ihrer *Dignität*, ihrem *Ursprungsgewebe* sowie dem Grad ihrer Differenzierung (*Grading*).

### 2.2. Dignität

Die Dignität (lat. *dignitas* Würde) eines Tumors beschreibt seine biologische Wertigkeit (gut- oder bösartig). Man unterscheidet benigne, semi-maligne und maligne Tumoren:

**benigne:** langsames, verdrängendes Wachstum, lokale Begrenzung, gute Differenzierung (Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe);

**semi-maligne:** lokal invasiv, jedoch nicht metastasierend (z. B. Basaliom der Haut);

**maligne:** langsames bis schnelles, invasiv-destruierendes Wachstum (unscharf begrenzt, durchbricht angrenzende Strukturen), entdifferenziert, metastasierend.

Die Hauptkriterien für Malignität (= Bösartigkeit) sind invasiv-destruierendes Wachstum und die Fähigkeit zur Metastasierung.

### 2.3. Ursprungsgewebe

Eine weitere Möglichkeit der Klassifikation stellt die Einteilung von Tumoren nach ihrem Herkunftsgewebe (z. B. Plattenepithel) dar. Nach ihrer phänotypischen Differenzierung unterscheidet man epitheliale, mesenchymale, neuroektodermale, Keimzell- sowie embryonale Tumoren. Die Diagnose wird nach histopathologischen (morphologischen) und immunhistochemischen (z. B. Zytokeratin-Nachweis in epithelialen Tumoren) Kriterien gestellt.

Im Folgenden wird eine Auswahl von benignen und malignen Tumoren – sortiert nach Ursprungsgewebe – gegeben.

#### 2.3.1. Epithel

Vorkommen: als Plattenepithel, Basalzellen und Übergangsepithel (= Urothel) in inneren und äußeren Oberflächen sowie als Drüsenepithel in Schleimhäuten und Drüsen. Epitheliale Tumoren synthetisieren Zytokeratine.

##### Benigne epitheliale Tumoren

- **Adenome** sind von epithelialem/drüsigem Phänotyp und können einen tubulären, trabekulären, follikulären, azinären oder drüsig-zystischen Aufbau zeigen.
- **Papillome** sind vom Epithel ausgehende warzenförmige Verdickungen mit zottiger Oberfläche (blumenkohlartig).

##### Intraepitheliale Neoplasie

Eine intraepitheliale Proliferation atypischer Zellen, die die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat („*Carcinoma in situ*“). Sie wird abhängig vom Ausmaß der Atypien in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Die klinische Bedeutung intraepithelialer Neoplasien besteht darin, daß sie sich zu invasiven Tumoren weiterentwickeln können. Sie werden daher auch als *Präkanzerosen* bezeichnet.

Ein Ziel der Vorsorgeuntersuchungen (Prävention, →Kap. 6.2) besteht darin, solche prä-malignen Läsionen rechtzeitig zu erkennen und operativ zu entfernen, um so eine mögliche Krebserkrankung zu verhindern.

Präkanzerosen kommen z. B. im Bereich der Portio vaginalis cervicis vor (zervikale epitheliale Neoplasie, CIN; Schweregrade I–III).

Diese können mittels zytologischer Untersuchung des im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung gewonnenen Zervix-Abstrichs (Papanicolaou-Test, engl. *Pap smear*) diagnostiziert und operativ entfernt werden. Dadurch konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms deutlich gesenkt werden.

**Tabelle 2.1.** Histologische Kriterien für Malignität.

Anisonukleose	Größe der Kerne variiert
Basophilie	aufgrund vermehrter RNA-Synthese
Hyperchromasie	dunkler anfärbbare Kerne aufgrund des erhöhten DNA-Gehaltes
Invasivität	Durchbrechen begrenzender Strukturen, z. B. Basalmembran, Lamina propria, Muscularis mucosae, Adventitia etc.
Kern-Plasma-Relation	verschoben zugunsten des Zellkerns
Polymorphie	Größe und Form der Zellen bieten ein unnatürlich buntes Bild
Mitosefiguren	(atypische und normale) treten vermehrt auf
Nukleolen	vergrößert aufgrund der erhöhten Zellteilungsaktivität
Kern-Polymorphie	Form der Kerne variiert

**Maligne epitheliale Tumoren (= Karzinome)**

- **Plattenepithelkarzinome** kommen in Haut und Schleimhäuten vor (verhornt und unverhornt).
- **Übergangsepithelkarzinome** kommen in den ableitenden Harnwegen vor (urothelialer Phänotyp).
- **Adenokarzinome** kommen im Drüsenepithel von Schleimhäuten, Leber, Niere u. a. vor (drüsiger Phänotyp).
- **Anaplastische Karzinome** lassen sich oft nur noch immunhistochemisch zum Epithel zuordnen (Nachweis von Keratin) und haben keine Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe.
- **Karzinom Sarkome** sind Mischtumoren aus epithelialen und mesenchymalen Anteilen (v. a. im Endometrium des Uterus, ansonsten selten).

**2.3.2. Mesenchymales Gewebe**

Vorkommen: Binde-, Fett-, Knorpel-, Knochengewebe, Gefäße, Muskulatur u. a.

**Benigne mesenchymale Tumoren**

- **Fibrome** sind häufige, ubiquitär vorkommende Tumoren aus hochdifferenzierten Bindegewebszellen und kollagenen Fasern.
- **Lipome** sind häufige, ubiquitär vorkommende Tumoren aus reifen Fettzellen.
- **Osteome** und **Chondrome** sind hochdifferenzierte Tumoren des Knochen- und Knorpelgewebes.
- **Leiomyome** enthalten glatte Muskelzellen.

- **Rhabdomyome** entstehen aus quergestreiften Muskelzellen (z. B. Herz).
- **Angiome** der Gefäße (z. B. Hämangiom).

**Maligne mesenchymale Tumoren**

- **Sarkome:** Fibrosarkom, Liposarkom, Osteosarkom etc.
- **Knochenmark** (myeloische Leukämien, Plasmozytom)
- **Lymphatisches System** (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome)

Die *Leukämien* (myeloische und lymphatische) bilden eine Sonderform der mesenchymalen Tumoren mit eigener Nomenklatur.

**2.3.3. Neuroendokrines Gewebe**

Vorkommen: Nebennierenmark und -rinde, Pankreas, Adenohypophyse u. a.

Mit Ausnahme des Phäochromozytoms weisen neuroendokrine Tumoren meist einen epithelialen Phänotyp auf.

**Benigne neuroendokrine Tumoren**

- **Phäochromozytom, NNR-Adenom,** Insulinom, Gastrinom, Prolaktinom u. a. sind langsam wachsende Tumoren.

**Maligne neuroendokrine Tumoren**

- **Neuroendokrine Karzinome** sind die malignen Formen der o. g. Tumoren (z. B. malignes Phäochromozytom).

### 2.3.4. Neuroektodermales Gewebe

Vorkommen: ZNS, Epidermis.

#### Benigne neuroektodermale Tumoren

- **Gliome** entstehen aus Gliazellen des ZNS.
- **Naevus** sind gutartige Tumoren, die von Melanozyten ausgehen.

#### Maligne neuroektodermale Tumoren

- **Astrozytom** und **Glioblastom** sind bösartige Gliazell-Tumoren des ZNS.
- **Maligne Melanome** („schwarzer Hautkrebs“) entstehen aus Melanozyten.

### 2.3.5. Keimzellgewebe

Vorkommen: Hoden, Ovar, selten extragonadal.

#### Benigne Keimzelltumoren

- **Differenzierte Teratome** bestehen aus allen drei Keimblättern (Ekto-, Meso- und Entoderm).

#### Maligne Keimzelltumoren

- **Seminome** (♂) u. **Dysgerminome** (♀) entstehen aus dem Keimzellepithel.
- Nicht-Seminome (z. B. **Dottersacktumor**, **Choriokarzinom** und **malignes Teratom**) sind meist hochmaligne Tumoren mit histologisch buntem Bild.

### 2.3.6. Embryonales Gewebe

- **Blastome**, z. B. Nephroblastom (= Wilms-Tumor) und Retinoblastom, entwickeln sich wahrscheinlich während der embryonalen Reifung und sind meist bösartig.

(Osteo- und Chondroblastome gehören nicht zu den embryonalen Tumoren, sondern sind gering differenzierte mesenchymale Tumoren.)

## 2.4. Staging

Die Stadieneinteilung einer Krebserkrankung erfolgt interdisziplinär. Kriterien für solide Tumoren sind: Ausdehnung des Primärtumors (T), Befall von regionären Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Dem Staging von hämatologischen Krebserkrankungen liegen andere Kriterien zugrunde. Das TNM-System sowie die Stadieneinteilung (nach UICC) werden in Kapitel 7.6 besprochen.

## 2.5. Grading

Der Malignitätsgrad eines Tumors wird beim Grading bestimmt. Je weniger die Tumorzellen differenziert sind, desto bösartiger ist der Tumor einzustufen (→Kap. 4.5). Histologische Kriterien (→Tab. 2.1) zur Einteilung sind vor allem die Ausprägung von Kernatypien, die Mitosezahl sowie die Ähnlichkeit der Tumorzellen zum Ursprungsgewebe.



### 3. Molekulare Zellbiologie

Die Entstehung von Tumoren wird auf molekularer Ebene immer besser verstanden. Es hat sich gezeigt, daß bestimmte Mutationen und Gendefekte die Entwicklung eines Malignoms begünstigen.

In den letzten Jahren/Jahrzehnten wurde eine Reihe von „Krebsgenen“ identifiziert und die beteiligten Signalwege in Zusammenhang gebracht, so daß der biologische „Schaltplan“ und seine Störungen immer detaillierter aufgeklärt werden konnten. In Zukunft weisen diese Erkenntnisse den Weg zu verbesserten und vor allem kausalen Therapien gegen eine äußerst vielseitige Erkrankung, die zur Zeit nur mit unzureichender Spezifität und unbefriedigendem Erfolg behandelt werden kann.

#### 3.1. (Proto-)Onkogene

Zu *Protoonkogenen* werden normale zelluläre Gene zusammengefaßt, deren Produkte (z. B. Wachstumsfaktoren, Transkriptionsfaktoren, Rezeptoren) an Signaltransduktionswegen beteiligt sind, die die Zellteilung stimulieren.

Aufgrund von Mutationen und anderen DNA-Schäden können Protoonkogene zu meist dominanten *Onkogenen* (→Tab. 3.1) aktiviert werden, was zu einem ungehemmten Wachstum der Zelle führt („gain of function“). Die resultierenden Proteine können dabei durchaus strukturell normal sein, sie werden jedoch zur falschen Zeit am falschen Ort exprimiert.

#### 3.2. Tumorsuppressorgene

Die Gruppe der *Tumorsuppressorgene* bilden die funktionellen Antagonisten der (Proto-)Onkogene. Ihre Genprodukte sind hemmende Faktoren des Zellzyklus. Im weiteren Sinn gehören auch Gene dazu, die für die Erhaltung der DNA-Stabilität verantwortlich sind, z. B. Reparaturgene (→Kap. 3.3). Erst wenn beide Allele defekt sind (rezessives Verhalten), verliert die Zelle die Fähigkeit, inadäquates Wachstum zu inhibieren („loss of function“).

Das klassische Tumorsuppressorgen ist *RBI*, das für das Retinoblastom-Protein kodiert. Es bindet den Transkriptionsfaktor E2F und bremst dadurch den Zellzyklus. Wird das Rb-Protein von zyklinabhängigen Kinasen (CDKs) phosphoryliert, dis-

**Tabelle 3.1.** Beispiele für Onkogene, die durch somatische Mutation entstehen.

Gen	Genprodukt
<b>Wachstumsfaktoren</b>	
SIS	platelet derived growth factor ( $\beta$ -Kette)
HST1	fibroblast growth factor
<b>Wachstumsfaktor-Rezeptoren</b>	
EGFR	epidermal growth factor-Rezeptor
ERBB2	(= her-2/neu) Heregulin-Rezeptor
RET	Rezeptor-Tyrosin-Kinasen
<b>Signaltransduktion</b>	
ABL	Protein-Kinase
RAS	kleine G-Proteine
<b>Transkriptionsfaktoren</b>	
MYC	Myc-Proteine

soziiert E2F ab und kann im Zellkern Gene aktivieren, die für die Zellzykluskontrolle wichtig sind (→Kap. 3.4). Defekte des RB1-Gens können zu einer übermäßigen Proliferation führen, da die zyklushemmende Wirkung des Rb-Proteins ausfällt.

#### 3.3. DNA-Stabilitäts-Gene

Eine weitere Gruppe von Genen, die im Zusammenhang mit Tumoren wichtig ist, bilden die *DNA-Stabilitäts-Gene*. Zu dieser Gruppe gehören Reparaturgene, deren Produkte z. B. fehlerhafte Basenpaarungen erkennen und reparieren können, und andere Gene, die für die Stabilität der DNA verantwortlich sind (z. B. mittels Induzierung der Apoptose im Falle einer DNA-Schädigung). DNA-Instabilität und der Verlust von Reparaturmechanismen führen zu einer Akkumulation von Mutationen, die insgesamt das Risiko der Malignombildung erhöhen.

Ein typisches Stabilitätsgen ist *p53*, das vielfältige Aufgaben zur Erhaltung der DNA-Integrität erfüllt und daher auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet wird. Bei DNA-Schäden, die eine potentielle Mutationsquelle darstellen, und anderem zellulären „Streß“ induziert *p53* den Zellzyklusarrest, die Reparatur der DNA oder die Apoptose, um weiteren Schaden für den Organismus abzuwenden.

Keimbahnmutationen des Reparaturgens *XPA*

**Tabelle 3.2.** Beispiele für Gendefekte, die aufgrund von Keimbahnmutationen entstehen.

<i>Gen</i>	<i>assoziiertes Syndrom</i>	<i>Tumoren</i>
<b>Onkogene</b>		
MET	familiäres papilläres Nierenzell-Ca.	Nierenzell-Karzinome
RET	multiple endokrine Neoplasie Typ 2	Tumoren der Schilddrüse, Phäochromozytom
<b>Tumorsuppressorgene</b>		
p16	familiäres Melanom	malignes Melanom, Pankreas-Ca.
RB1	familiäres Retinoblastom	Retinoblastom, Osteosarkom
APC	FAP	kolorektales Karzinom
PTC	Gorlin-Goltz-Syndrom	Basaliom, Medulloblastom
p53	Li-Fraumeni-Syndrom	Mamma-Ca., Sarkome, Gehirntumoren, ...
NF1	Neurofibromatose Typ 1 (syn. Morbus Recklinghausen)	Neurofibrome („Café-au-lait-Flecken“), Neurofibrosarkome
NF2	Neurofibromatose Typ 2	Meningeom, Akustikusneurinom
TSC	tuberöse Sklerose	Angiofibrom
VHL	von Hippel-Lindau-Syndrom	Nierenzell-Karzinom, Phäochromozytom
<b>DNA-Stabilitäts-Gene</b>		
ATM	Ataxia teleangiectatica	Leukämien, Lymphome, Gehirntumoren
BLM	Bloom-Syndrom	Leukämien, Lymphome
BRCA1 u. 2	familiäres Mamma- und Ovarial-Ca.	Mamma- und Ovarialkarzinome
FANCA	Fanconi-Anämie	Leukämien
MSH2, u. a.	Lynch-Syndrom (HNPCC)	kolorektales Karzinom (nicht-polypös)
WRN	Werner-Syndrom	Knochen- und Gehirntumoren
XPA	Xeroderma pigmentosum	Hauttumoren

Legende: FAP = familiäre adenomatöse Polyposis coli; HNPCC = hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom

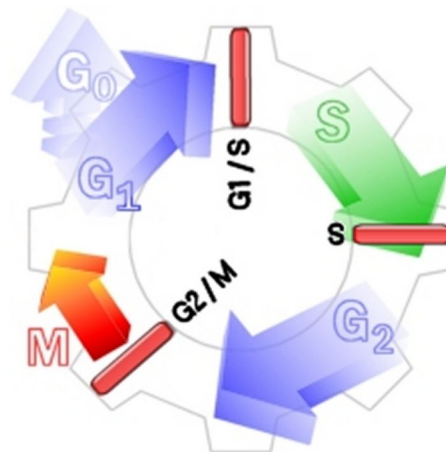
führen zum Krankheitsbild der *Xeroderma pigmentosum*, bei dem die von UV-Strahlung induzierte Ausbildung von Thymin-Dimeren und andere DNA-Schädigungen nicht mehr repariert werden können, da die vom XPA-Gen kodierten Endonukleasen nicht in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen. Die Patienten leiden unter einer Lichtüberempfindlichkeit und entwickeln meist schon im Kindesalter tödlich verlaufende maligne Melanome.

### 3.4. Der Zellzyklus

Zellreifung und -teilung finden in einer geregelten Abfolge statt, die als Zellzyklus bezeichnet wird (→Abb. 3.1).

Während der Interphase ( $G_1$ -, S- und  $G_2$ -Phase) ist die Zelle stoffwechselaktiv und bereitet sich auf ihre Teilung vor, die in der Mitose stattfindet.

Innerhalb des Zyklus, der nur in eine Richtung ablaufen kann, finden an mehreren Kontrollpunkten („*checkpoints*“) Qualitätskontrollen statt, die eine regelrechte Zellteilung gewährleisten sollen. Werden Mängel festgestellt, wird zur Erhaltung der



**Abbildung 3.1.** Der Zellzyklus: In der  $G_{(ap)1}$ -Phase bereitet sich die Zelle auf die DNA-Synthese vor, die in der S(ynthese)-Phase stattfindet. Die darauffolgende  $G_2$ -Phase dient der Vorbereitung auf die Mitose, die in der M-Phase stattfindet. Die Chromosomen kondensieren und werden auf die beiden Tochterzellen verteilt. Eine  $G_1$ -Phase ohne darauffolgende DNA-Synthese heißt  $G_0$ -Phase: die Zelle ist nicht mitotisch aktiv, synthetisiert aber RNA und Proteine (metabolische Aktivität). Dieser Zustand ist unter Einfluß von Wachstumsfaktoren reversibel. Im Rahmen des Zellzyklus müssen verschiedene Kontrollpunkte (rote Balken) passiert werden (s. Text).

Gewebeintegrität der Zellzyklus angehalten und ggf. die Apoptose (programmierter Zelltod) induziert. Dadurch soll sichergestellt werden, daß fehlerhafte Zellen (z. B. mit DNA-Schäden oder Mutationen behaftete) rechtzeitig eliminiert werden, bevor sie dem Organ oder dem Organismus Schaden zufügen können.

Für die Entdeckung der am Zellzyklus beteiligten Schlüsselproteine und -gene erhielten der Amerikaner Leland Hartwell sowie die Briten Paul Nurse und Tim Hunt im Jahr 2001 den Nobelpreis für Medizin.

### G<sub>1</sub>- und G<sub>0</sub>-Phase

In der postmitotischen Wachstumsphase (G<sub>1</sub>-Phase, engl. *gap* Lücke) finden biochemische Veränderungen zur Vorbereitung auf die S-Phase (DNA-Replikation) statt. Es werden wieder vermehrt RNA und Proteine gebildet, die für den weiteren Verlauf benötigt werden, z. B. Proteine der Mitosespindel, DNA-Polymerasen und Histon-Proteine. Dazu benötigt die Zelle Zeit, die ihr in der unterschiedlich lang dauernden G<sub>1</sub>-Phase gegeben wird.

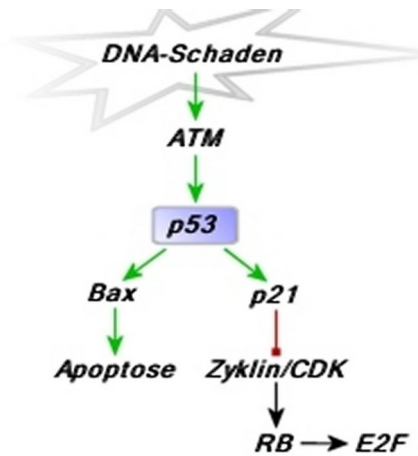
Einige Zellen verbleiben auch in der G<sub>1</sub>-Phase, ohne in die S-Phase überzutreten. Dieser Ruhezustand heißt G<sub>0</sub>-Phase, in der die Zelle ihren spezifischen Aufgaben nachkommt.

Die Entscheidung, ob eine Zelle in die G<sub>0</sub>-Phase eintritt, wird am *Restriktionspunkt* getroffen: Sind nicht genügend Wachstumsfaktoren vorhanden, tritt die Zelle in die G<sub>0</sub>-Phase ein. Hier findet zwar metabolische Aktivität, aber keine Mitose statt. Der Zustand ist unter Einfluß von Wachstumsstimuli meist reversibel. Sind hingegen genügend Wachstumsfaktoren vorhanden, kann der Restriktionspunkt passiert werden. Ab jetzt werden keine Wachstumsstimuli mehr benötigt, um zu proliferieren.

Eine wichtige Rolle spielt das RB1-Genprodukt (→Kap. 3.1), das am Restriktionspunkt als „Bremsen“ fungiert, indem es im hypophosphorylierten Zustand den Transkriptionsfaktor E2F bindet und diesen dadurch inaktiviert. Ist das RB1-Gen defekt, folgt daraus eine erhöhte Proliferationsrate, da eine Zellzyklushemmung ausfällt.

Physiologisch wird die hemmende Funktion von RB1 aufgehoben, indem der RB1/E2F-Komplex von Zyklin/CDK-Komplexen<sup>2</sup> phosphoryliert wird, woraufhin E2F freigegeben und somit aktiv werden kann. Zyklin/CDK-Komplexe sind also so-

<sup>2</sup>CDKs: engl. *cycline dependent kinases* zyklinabhängige Kinasen.



**Abbildung 3.2.** P53 als „Wächter des Genoms“ (Ausschnitt): Bei DNA-Schädigung wird eine Reihe von Reaktionen ausgelöst, in deren Zentrum das p53 steht und die sowohl zur Apoptose (links) als auch zum Zellzyklusarrest (rechts) führen.

zusagen der „Motor“ des Zellzyklus, der wiederum von Wachstums- und Transkriptionsfaktoren angetrieben wird.

### G<sub>1</sub>-S-Phase-Checkpoint

Einer der wichtigsten Kontrollpunkte ist der am Übergang von der G<sub>1</sub>- zur S-Phase. Liegen ungünstige Bedingungen vor (Stressfaktoren wie Hypoxie, DNA-Schäden etc.), stoppt p53 den Zellzyklus und induziert die Apoptose der Zelle, falls der Schaden nicht repariert werden kann.

Bei zellulärem „Stress“ induziert ATM die Expression von p53. Dieses wiederum erhöht die Expression des Zyklin/CDK-Inhibitors p21. Dadurch wird die Phosphorylierung von RB1 gehemmt, so daß dieses wieder den Transkriptionsfaktor E2F binden und dadurch inaktivieren kann (→Abb. 3.2).

Angeborene Defekte des p53-Gens führen zum *Li-Fraumeni-Syndrom*, das mit einem massiv erhöhten Krebsrisiko einhergeht. Auch in den meisten sporadisch auftretenden Malignomen weisen die Tumorzellen einen Verlust von p53 auf.

### S-Phase

In der S-Phase (Synthese) wird eine exakte Kopie der mehr als drei Milliarden Basenpaare der DNA hergestellt (semikonservative Replikation). Die Zelle besitzt eine Reihe von Mechanismen, um diese Aufgabe möglichst fehlerfrei zu erledigen (→Kap. 3.3). Nach Abschluß dieser Phase liegt der doppelte Chromosomensatz vor ( $2n \rightarrow 4n$ ), d. h. das gesamte genetische Material der Zelle wurde verdoppelt.

### S-Phase-Checkpoint

Auch am S-Phase-Kontrollpunkt wird geprüft, ob Schäden der DNA vorliegen. Beteiligt an diesem Schritt ist u. a. eine von dem ATM-Gen kodierte Kinase, die verschiedene „Sicherheitsproteine“ (z. B. p53) aktivieren kann.

Ein ATM-Defekt führt zu dem Krankheitsbild der *Ataxia teleangiectatica* (syn. Louis-Bar-Syndrom), das u. a. mit erhöhtem Krebsrisiko einhergeht.

### G<sub>2</sub>-Phase

Während der G<sub>2</sub>-Phase bereitet sich die Zelle auf die bevorstehende Mitose vor und wächst ungefähr auf das Doppelte ihrer Ausgangsgröße an. Die Voraussetzungen zur Mitose sind nun vorhanden.

### G<sub>2</sub>-M-Phase-Checkpoint

Dies ist der Kontrollpunkt für den Eintritt in die Mitose. Wurde die DNA nicht vollständig repliziert, ist sie geschädigt oder hat die Zelle eine kritische Größe nicht erreicht, wird eine Reaktionskette ausgelöst, an deren Ende die Hemmung von Zyklin B/CDK1 und schließlich die Arretierung des Zellzyklus stehen. Wahrscheinlich spielt hierbei auch das ATM-Genprodukt eine Rolle.

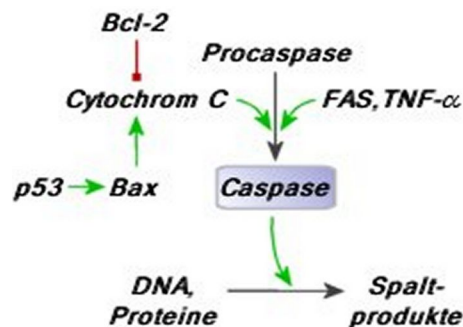
### M-Phase

Die Zellteilung selbst findet schließlich während der M-Phase statt, die Mitose und Zytokinese beinhaltet. Die Schritte der Mitose sind:

- Prophase (Wanderung der Zentriolen zu den Zellpolen),
- Metaphase (Ausbildung des Spindelapparates),
- Anaphase (Trennung der Schwester-Chromatiden),
- Telophase (Auflösung des Spindelapparates).

Zwischen Meta- und Anaphase muß noch ein kritischer Kontrollpunkt überwunden werden, damit sichergestellt ist, daß die Chromatiden korrekt verteilt werden – ein Prozeß, der nicht mehr rückgängig gemacht werden kann und daher besonderer Sorgfalt bedarf.

Bei der Kontrolle des Metaphase-Anaphase-Übergangs spielen *Polo-like kinases* (PLKs) und APC/C eine Rolle, die allerdings noch nicht ausreichend verstanden wird.



**Abbildung 3.3.** Regulierung der Apoptose: Proenzyme werden durch Cytochrom C, FAS und TNF- $\alpha$  in aktive Proteasen und Nukleasen (Caspasen) überführt.

Es folgt die Zytokinese, in der die Zelle durchgeschnürt wird und die Zellorganellen zufällig auf die beiden Tochterzellen verteilt werden.

## 3.5. Die Apoptose

Die Apoptose ist ein physiologischer Prozeß, in dem der geordnete, kontrollierte Abbau einer Zelle stattfindet.

Induziert werden kann das „Selbstmordprogramm“ der Zelle u. a. durch Mangel an Wachstumsfaktoren, inadäquate Wachstumsstimulation, DNA-Schäden (über p53, s. u.), Hypoxie, freie Radikale, Toxine, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  oder Cytochrom C.

Reguliert wird die Apoptose z. B. durch das Verhältnis von Bcl-2-Protein (hemmend) und Bax-Protein (fördernd), das die Aktivität des Cytochrom C beeinflusst ( $\rightarrow$ Abb. 3.3). Letzteres fördert (wie auch FAS und TNF- $\alpha$ ) die Umwandlung des inaktiven Proenzym *Procaspase* in die aktive Form der *Caspase*.

Das apoptosefördernde Bax-Protein wird von p53 induziert, wenn z. B. am G<sub>1</sub>-S-Kontrollpunkt nicht reparierbare DNA-Schäden festgestellt werden ( $\rightarrow$ Kap. 3.4).

Caspasen sind eine Gruppe von zelleigenen Proteasen und Nukleasen, die für die Fragmentierung der DNA und die gezielte Proteolyse im Rahmen der Apoptose verantwortlich sind. Nachdem Zellkern und Proteine fragmentiert wurden, findet eine entzündungsfreie Elimination der Zellreste durch Phagozytose statt.

### 3.6. Wie entsteht Krebs?

Krebs ist keine monokausale Erkrankung. Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Tumorbilogie darf man nicht vergessen, daß auch nicht ausschließlich genetische Faktoren (Umweltbedingungen, Ernährung, Immunsystem, Psyche) einen Einfluß auf die Krebsentstehung haben.

Diese Faktoren lassen sich allerdings aufgrund ihrer Komplexität relativ schwierig untersuchen und in Tumormodelle einbeziehen, so daß ihnen oftmals nicht die gebotene Aufmerksamkeit zukommt.

Die Akkumulation bestimmter Gendefekte in somatischen Zellen, die sich in mehreren Schritten vollzieht, spielt bei der Krebsentstehung eine zentrale Rolle.

Die meisten Tumoren entstehen aus einem einzelnen Zellklon, sie stammen also ursprünglich von einer einzigen Zelle ab. Daß die Zellen eines Tumors dennoch genetisch und biologisch heterogen sind, ist auf die *genetische Instabilität* und die daraus resultierende hohe Mutationsrate zurückzuführen. So befinden sich einige Zellen in der Proliferationsphase, andere haben reversibel den Zellzyklus verlassen (Ruhephase) und einige sterben ab.

Man geht davon aus, daß etwa 6–10 kritische Genmutationen auftreten müssen, bevor sich ein Tumor entwickelt. Dieser Prozeß vollstreckt sich meist über mehrere Jahre bis Jahrzehnte. Insofern kann man auf zellulärer Ebene von Krebs als einer genetischen Erkrankung sprechen („Erbkrankheit der Zelle“).

Die (Fehl-)Regulation der Zellproliferation steht dabei im Mittelpunkt. Vor allem drei Gensysteme spielen hierbei eine entscheidende Rolle: *Protoonkogene* (fördernd), *Tumorsuppressorgene* und *DNA-Stabilitäts-Gene* (hemmend).

Eine Störung des Gleichgewichts zwischen Proliferation und Apoptose kann in einer Neoplasie münden, wenn gleichzeitig Reparatur- und Schutzmechanismen versagen. Störungen des Gleichgewichts werden z. B. von Mutationen und/oder Chromosomenaberrationen (numerisch oder strukturell) verursacht.

Protoonkogene werden zu Onkogenen, was zu einer erhöhten Zellproliferation führt („*gain of function*“), und aufgrund fehlerhafter Tumorsuppressorgene fällt die effektive Kontrolle einer überschießenden Proliferation (z. B. Zellzyklusarrest, Apoptose) aus („*loss of function*“). Tumorzellen weisen in der Folge einen selektiven Wachstums-

vorteil gegenüber normalen Zellen auf („Evolution im Kleinen“).

Einfache kurzlebige Lebewesen, die überwiegend aus postmitotischen Zellen bestehen, haben die Fähigkeit zur Zellproliferation weitestgehend verloren. Komplexe vielzellige Organismen wie z. B. Wirbeltiere sind dagegen auf eine kontinuierliche und geregelte Proliferation von Zellen angewiesen. Die dadurch ermöglichte Langlebigkeit wird aber mit einem erhöhten Mutationsrisiko erkauft.

Begünstigt wird die Neigung zu Mutationen, wenn DNA-Stabilitäts-Gene ausfallen. Dies führt zu einer erhöhten Malignomrate, da einige von karzinogenen Einflüssen (→Tab. 6.1) verursachte DNA-Schäden nicht mehr repariert werden können. Die Gefahr, daß Mutationen in Protoonkogenen oder Tumorsuppressorgenen entstehen, steigt.

#### Knudsons „two-hit“-Hypothese

Besonders hoch ist das Risiko, wenn Keimbahnmutationen auftreten. Das defekte Gen ist dann bei den Nachkommen von Geburt an in jeder Zelle des Körpers einmal vorhanden (*first hit*). Kommt dann noch eine somatische Mutation des verbliebenen gesunden Allels hinzu (Verlust der Heterozygotie, *second hit*), können Malignome auftreten.

Diese Hypothese wurde von Alfred G. Knudson bereits 1971 bei der Untersuchung von familiär gehäuft auftretenden Retinoblastomen aufgestellt und führte zu der Entdeckung des klassischen Tumorsuppressorgens *RBI*.

Eine Reihe weiterer prädisponierender Gendefekte (→Tab. 3.2), die zu hereditären Malignomen führen können, wurde mittlerweile aufgeklärt. Insgesamt sind die hereditären Krebserkrankungen allerdings selten. Die Pathogenese der viel häufiger auftretenden sporadischen Malignome ist zudem komplexer, da mehrere Gene und Gensysteme betroffen sind.

#### Mehrschrittige Karzinogenese

Fearon und Vogelstein (1990) entwickelten ein genetisches Modell für die komplexe Karzinogenese des hereditären kolorektalen Karzinoms (→Abb. 3.4).

Nach dem *second hit* des APC-Gens<sup>3</sup> erfolgt die Ausbildung eines zunächst gutartigen Adenoms, das durch weitere Mutationen (u. a. K-ras, DCC, p53) über mehrere Zwischenstadien langsam zu einem Karzinom entartet, das im Spätstadium metastasiert (Adenom-Karzinom-Sequenz).

<sup>3</sup>APC: adenomatöse Polyposis coli.



**Abbildung 3.4.** „Vogelgramm“: Theorie der mehrschrittigen Karzinogenese am Beispiel des kolorektalen Karzinoms, dargestellt als mittlerweile klassisches Diagramm nach Fearon und Vogelstein (1990, modifiziert). Wegen des Verlustes des APC-Gens akkumuliert  $\beta$ -Catenin in der Zelle und fungiert als Co-Transkriptionsfaktor. Ein benignes Adenom entsteht. Mutationen des RAS-Gens aktivieren den MAP-Kinase-Signalweg. Autonomes Wachstum ist die Folge (Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren,  $\rightarrow$ Kap. 4.1). Defekte der Tumorsuppressorgene *DCC* und *p53* haben vielfältige Folgen, die schließlich zu einem invasiv-destruierendem Wachstum führen. (Die betroffenen Chromosomen sind jeweils in eckigen Klammern angegeben.)

Neuere Erkenntnisse legen nahe, daß es nicht nur auf die Kumulation der Gendefekte (die sich über mehrere Jahre/Jahrzehnte erstrecken kann) ankommt, sondern auch auf die Reihenfolge, in der diese auftreten (Arends, 2000).

Für andere Krebsarten existieren mittlerweile ähnliche Modelle (Garnis, Buys und Wan, 2004). Trotzdem sind noch viele Fragen offen und längst nicht alle Details bekannt.

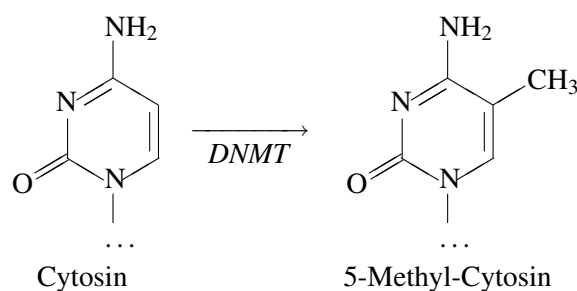
#### Ausblick: Epigenetik

Sowohl somatische als auch Mutationen der Keimbahn können also zur Entstehung eines Tumors führen. Doch auch andere, nicht die primäre Nukleotid-Sequenz eines Gens betreffende DNA-Veränderungen in Stamm- oder Vorläuferzellen tragen zur Krebsentstehung bei.

Die sogenannten *epigenetischen Veränderungen* können global auftreten (z. B. Hypomethylierung der DNA und Hypoazetylierung des Chromatins), aber auch auf bestimmte Gene beschränkt sein (z. B. Gen-spezifische Hypo- und Hypermethylierung). Globale DNA-Hypomethylierung führt im Mausmodell zu chromosomaler Instabilität und in der Folge zu vermehrtem Auftreten von Tumoren (Feinberg, Ohlsson und Henikoff, 2006).

Hypomethylierung von Promotor-Regionen (CG-reiche Sequenzen), kodierenden Regionen und repetitiven Sequenzen führt zu genetischer Instabilität, Verlust der DNA-Prägung (*imprinting*) und schließlich zur Aktivierung von Onkogenen.

Hypermethylierung von Promotor-Regionen kann zu einer verringerten Expression von Tumor-Suppressor-Genen führen („*gene silencing*“), da die RNA-Polymerasen die methylierte Promotor-



**Abbildung 3.5.** Methylierung eines Cytosin-Ringes: Das Enzym *DNA-Methyl-Transferase* (DNMT) katalysiert die kovalente Bindung eines Methyl-Restes (Donor: S-Adenosyl-Methionin, hier nicht dargestellt) an einen Cytosin-Ring in der DNA. Es entsteht die „fünfte Base“ 5-Methyl-Cytosin (modifiziert nach Herman und Baylin, 2003).

Region nicht mehr erkennen und somit die Transkription verhindert wird. Methyl-Reste werden mittels DNA-Methyl-Transferasen (DNMTs) von S-Adenosyl-Methionin auf Cytosin-Ringe der DNA übertragen und dort kovalent gebunden. Es entsteht Methyl-Cytosin ( $\rightarrow$ Abb. 3.5). Diese Reaktion findet jedoch nur an Cytosinen statt, auf die ein Guanin folgt (CpG-Dinukleotide).

Fehlregulierte DNA-Methylierung in Vorläuferzellen, also sowohl Hypo- als auch Hypermethylierung, begünstigt über verschiedene Mechanismen das Auftreten von Mutationen, die wiederum zur Entstehung eines Tumors führen können. Diese epigenetischen Veränderungen sind vermutlich ein sehr frühes Ereignis bei der Tumorentstehung, so daß deren Diagnose in Zukunft ein Mittel zur Früherkennung werden könnte. Desweiteren erhofft man sich neue therapeutische Optionen durch Beeinflussung der DNA-Methylierung.

## 4. Kennzeichen von Tumorzellen

So vielgestaltig Tumoren und die von ihnen verursachten Erkrankungen auch sind, so läßt sich doch eine gewisse „Grundausstattung“ von Fähigkeiten und Eigenschaften erkennen, die sie im Laufe ihrer zur Malignität führenden Entwicklung erwerben.

Diese als „*Hallmarks of Cancer*“ bezeichneten Eigenschaften sind: Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren, Unempfindlichkeit gegenüber Tumorsuppressoren, Umgehung der Apoptose, unbegrenzte Replikation, Invasion und Metastasierung sowie die Fähigkeit zur Angiogenese (Hanahan und Weinberg, 2000).

In Zukunft wird die Krebstherapie auf molekularer Ebene an diesen Punkten ansetzen.

### 4.1. Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren

Tumorzellen können sich auch ohne die Anwesenheit von physiologischen Wachstumsfaktoren teilen. Diese Unabhängigkeit wird erreicht durch eigene Herstellung autokriner Wachstumsfaktoren, Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren und Beeinflussung intrazellulärer Signaltransduktionswege. Dabei spielen insbesondere die Onkogene (→Kap. 3.1) eine große Rolle.

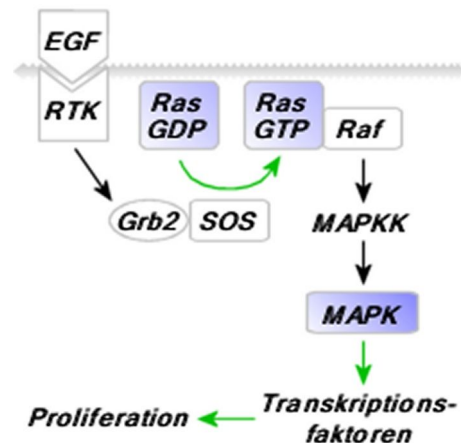
#### Autokrine Wachstumsfaktoren

Das *SIS*-Onkogen kodiert für einen autokrinen Wachstumsfaktor, der homolog zur  $\beta$ -Kette des PDGF<sup>4</sup> ist. Besitzt ein Tumor zusätzlich entsprechende Rezeptoren für PDGF, stimuliert er selbst sein Wachstum durch Produktion der benötigten Wachstumsfaktoren.

#### Wachstumsfaktorrezeptoren

Auf der anderen Seite kann auch eine Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren wie *her-2/neu* (syn. *erbB2*) oder Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, die vom *RET*-Gen kodiert werden, zu einer erhöhten Zellteilungsrate führen. Die Überexpression führt zu einer Dimerisierung von Rezeptoren. Diese Rezeptor-Dimere sind permanent aktiv, ohne daß ein Ligand (Wachstumsfaktor) gebunden werden muß.

<sup>4</sup>PDGF: engl. *platelet derived growth factor* Thrombozyten-Wachstumsfaktor.



**Abbildung 4.1.** Die MAP-Kinase-Signaltransduktion: Wachstumsfaktoren (z. B. EGF) binden an eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase (RTK), was zur Phosphorylierung des Rezeptors führt. Daran bindet dann das Adapterprotein Grb2 und zieht den Guaninnukleotidaustauschfaktor SOS hinzu. Dieser ermöglicht am Ras-Protein den Austausch von GDP gegen GTP. Das dadurch aktivierte Ras induziert zusammen mit Raf (Ras-aktivierbarer Faktor) eine Signalkaskade, die durch Aktivierung von mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK) Transkriptionsfaktoren phosphoryliert und so die Proliferation fördert.

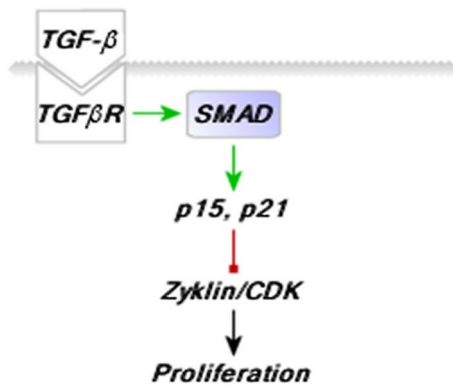
#### Intrazelluläre Signaltransduktion

Auch auf Ebene der Signaltransduktion können Defekte auftreten, die in einer Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren münden.

Die physiologische Signalübermittlung über die SOS-Ras-Raf-MAPK-Kaskade (→Abb. 4.1) wird initiiert von Wachstumsfaktoren, die an Rezeptor-Tyrosin-Kinasen binden. Das löst eine Signalkaskade aus, die in einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren mündet.

Defekte Gene der *RAS*-Familie führen zu Genprodukten, die wachstumsfaktorunabhängig mitogenaktivierte Proteinkinasen (*MAPK*) aktivieren. MAP-Kinasen phosphorylieren Transkriptionsfaktoren, die für eine vermehrte Expression von zellzyklus- und mitosefördernden Proteinen sorgen.

Der „Schalter“ für die Signalübermittlung steht also permanent auf „Ein“ – unabhängig davon, ob ein adäquater Stimulus vorliegt oder nicht: die Zelle teilt sich ohne Wachstumsfaktoren. Proteinkinaseinhibitoren (PKI) könnten eine wirksame Therapie darstellen.



**Abbildung 4.2.** Die Smad-Signaltransduktion: antiproliferative Signale, z. B. TGF- $\beta$ , hemmen über mehrere Zwischenschritte Zyklin/CDK. Dies führt zum Zellzyklusarrest. In Tumorzellen kann dieser Signalweg auf mehreren Ebenen gestört sein, so daß die Zelle unempfindlich gegenüber Wachstumsinhibitoren wird.

## 4.2. Unempfindlichkeit gegenüber Tumorsuppressoren

Im gesunden Gewebe hemmen sowohl lösliche als auch an die extrazelluläre Matrix (ECM) gebundene Wachstumsinhibitoren die Zellteilung. Dabei werden ähnliche Signaltransduktionswege beschritten wie bei den Wachstumsfaktoren.

Ein zentraler Angriffspunkt für die Inhibitoren ist der Zellzyklus in der G<sub>1</sub>-Phase: Die Zelle „entscheidet“ hier abhängig von den Umgebungsbedingungen, ob sie in die S-Phase (und weiter in die Mitose), oder ob sie in eine Ruhephase eintritt.

In Anwesenheit von antiproliferativen Signalen wie TGF- $\beta$ <sup>5</sup> teilt sich die Zelle normalerweise nicht, da der Zellzyklus gestoppt und die Zelldifferenzierung induziert wird (→Abb. 4.2).

TGF- $\beta$  bindet extrazellulär an eine transmembrane Serin-Threonin-Kinase, die Proteine der Smad-Familie phosphoryliert. Aktiviertes Smad fungiert als Transkriptionsfaktor. In der Folge werden Proteine (z. B. p21) exprimiert, die Einfluß auf den Zellzyklus nehmen, indem sie Zyklin/CDK-Komplexe hemmen und so den Zellzyklus stoppen (→Kap. 3.4).

In Tumorzellen kann dieser Mechanismus auf verschiedenen Ebenen gestört sein: Down-Regulation von TGF- $\beta$ -Rezeptoren, Mutationen der Smad-Genfamilie, Mutationen der p15- oder p21-Gene sowie Defekte des RB1-Gens führen zu einer Suppressor-Resistenz.

<sup>5</sup>TGF- $\beta$ : transforming growth factor.

Eine weitere Möglichkeit zur Umgehung von tumorsuppressiven Signalen ist die Überexpression von Myc-Proteinen. Ob eine Zelle weiter differenziert, wird u. a. über das Verhältnis von Myc-Max (hemmend) zu Mad-Max (fördernd) entschieden. Eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten von Myc-Max hemmt die Differenzierung und fördert die Proliferation der Zelle.

## 4.3. Umgehung der Apoptose

Die Wachstumsrate eines Gewebes wird bestimmt über das Verhältnis von Zellproliferation zu Zelltod. Das Absterben von Zellen findet in einem geordneten, irreversiblen Prozeß statt – der Apoptose (→Kap. 3.5). Kennzeichen der Apoptose ist die entzündungsfreie Elimination der Zellfragmente. Beteiligt daran sind Sensoren und Effektoren.

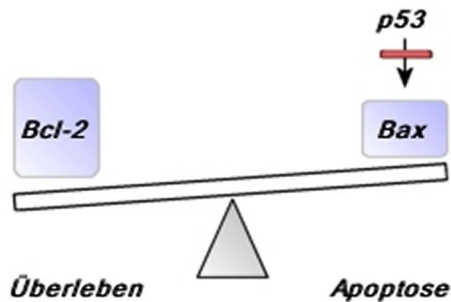
Sensoren „messen“ intra- und extrazelluläre Signale, die entweder apoptosefördernd oder -hemmend wirken. Überwiegen die apoptosefördernden Signale, wird über Signaltransduktionswege der programmierte Zelltod induziert.

Beispiele für apoptosefördernde Signale sind TNF- $\alpha$  und FAS, aber auch der Verlust von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten kann zum Tod der Zelle führen.

Effektoren (v. a. Caspasen) werden über eine solche Signaltransduktion angeregt, den geordneten Abbau der Zellbestandteile (Membranen, Zellkern, Chromosomen etc.) einzuleiten (→Abb. 3.3). Ein Signaltransduktionsweg kann auf jeder Ebene gestört sein, so daß eine verminderte Apoptoserate resultiert.

So führt eine Überexpression von Bcl-2 bei gleichzeitigem Defekt von p53 zu einem beschleunigten Tumorwachstum, da die Apoptose wirksam unterdrückt wird (→Abb. 4.3) – und dies, obwohl die Zelle schon so geschädigt ist, daß eigentlich der Zelltod angezeigt wäre.

Es ist wichtig zu wissen, daß die Fähigkeit zur Umgehung der Apoptose therapeutische Konsequenzen hat: viele Chemotherapeutika und auch die Bestrahlung zielen auf eine DNA-Schädigung in Tumorzellen ab, die den programmierten Zelltod und damit ein Schrumpfen der Tumormasse zur Folge hat. Reagiert die Zelle nicht mehr auf apoptose-induzierende Signale wie DNA-Schäden, so führt dies zu einer gewissen Resistenz gegenüber diesen Therapieoptionen.



**Abbildung 4.3.** Fehlregulation der Apoptose: Proteine der apoptosehemmenden Bcl-2-Familie werden überexprimiert, so daß es bei gleichzeitigem Defekt von p53 zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Zellüberlebens kommt.

#### 4.4. Unbegrenzte Replikation

Ein weiteres wesentliches Merkmal, das viele Tumorzellen ausmacht, ist das unbegrenzte Replikationspotential. Normalerweise altern Zellen (engl. *senescence*) und hören nach einer gewissen Anzahl von Zellteilungen auf, sich zu vermehren. Das liegt daran, daß die DNA-Polymerase bei der Synthese des Folgestrangs einen Teil des 5'-Endes nicht vollständig replizieren kann.

Das Chromosom wird also bei jeder Replikation etwas kürzer. Damit dennoch keine wichtigen genetischen Informationen verloren gehen, besitzen die Chromosomen an ihren Enden „Schutzkappen“ aus tausenden repetitiven kurzen Sequenzen (*Telomere*). Es werden bei der Replikation also nur die Telomere verkürzt, nicht aber die kodierenden Regionen. Sind die Telomere zu kurz, geht die Zelle normalerweise in Apoptose, um eine genetische Instabilität zu vermeiden.

Aufgrund des Verlustes der Tumorsuppressorgene *RB1* und *p53* können sich Tumorzellen über das Alterungsstadium hinaus weiterhin teilen, bis sie schließlich in den Zustand der „Krise“ (engl. *crisis*) eintreten. Morphologisch geht dieser Zustand einher mit Zelluntergängen und Chromosomenaberrationen. Aus dieser Krise geht die ein oder andere Zelle hervor, die immortalisiert ist. Eine solche Tumorzelle zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, im Gegensatz zu differenzierten Zellen die Chromosomen-Endstücke synthetisieren zu können. Dies geschieht durch das Enzym *Telomerase*.

Von der Gabe von Telomerase-Inhibitoren erhofft man sich einen positiven therapeutischen Effekt. Große Erfolge konnten damit allerdings bisher nicht erzielt werden.

#### 4.5. Invasion und Metastasierung

Die Fähigkeit zu Invasion und Metastasierung setzt eine Entdifferenzierung der Tumorzelle voraus. Es wird beobachtet, daß die Zellen an der „Invasionsfront“ geringer differenziert sind als im Zentrum des Tumors. So wird auch verständlich, warum der Differenzierungsgrad (→Kap. 2.5) ein Maß für die Malignität eines Tumors darstellt: je geringer differenziert, desto aggressiver (= invasiver, und damit potentiell metastasierend).

Metastasen sind in den allermeisten Fällen für den tödlichen Ausgang einer Krebserkrankung verantwortlich („man stirbt meist an den Folgen der Metastasierung, nicht am Primärtumor“).

##### 4.5.1. Schritte der Metastasierung

Die Metastasierung läuft in mehreren aufeinanderfolgenden Schritten ab (→Tab. 4.1). An jedem dieser Schritte scheitern einige Tumorzellen. Selbst von den bis in die Blutzirkulation vorgedrungenen Zellen bildet nur ein Bruchteil (weniger als 0,05%) manifeste Metastasen aus (Engers und Gabbert, 2000). Dieses Phänomen wird mit dem Begriff „*metastatische Insuffizienz*“ beschrieben.

##### Invasion

Zellen an der Invasionsfront des Tumors lösen ihre Zell-Zell-Verbindungen, die von Adhäsionsmolekülen der Immunglobulin-Superfamilie (z. B. N-CAM, CEA, DCC)<sup>6</sup> und Cadherinen (Ca<sup>2+</sup>-abhängige Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle, z. B. E-Cadherin) vermittelt werden.

Diese Zellen können sich nun vom Tumorzellverband lösen. Dazu müssen sie temporäre Kontakte zur extrazellulären Matrix herstellen, sich aktiv fortbewegen und sich den Weg mittels Proteolyse bahnen können.

Kontakte zur extrazellulären Matrix werden hergestellt über die Bindung von Integrinen (heterodimere Transmembranrezeptoren) an Liganden wie Laminin, Fibronectin, Kollagen u. a.

Fortbewegung (*aktive Lokomotion*) wird mittels Ausbildung von Pseudopodien am vorderen Zellpol und mittels *Kontraktion* der Zelle ermöglicht. Am hinteren Zellpol werden gleichzeitig Adhäsionsmoleküle lysiert, so daß sich die Zelle vorwärts bewegen kann.

<sup>6</sup>N-CAM: neural cell adhesion molecule; CEA: carcino-embryonic antigen; DCC: deleted in colon cancer.

**Tabelle 4.1.** Schritte der Metastasierung.

Dissoziation	Lösen einzelner Zellen aus dem Tumorzellverband aufgrund Down-Regulation von Adhäsionsmolekülen der Ig-Superfamilie und Cadherinen
Invasion	Infiltration des umgebenden Stromas mittels Ausbildung von Pseudopodien sowie der Fähigkeit zu Kontraktion und Proteolyse
Intravasation	Eindringen in das vaskuläre oder lymphatische System durch koordinierte Abfolge von Proteolyse und Lokomotion
Disseminierung	passive Verteilung der Tumorzellen mit dem Blut- oder Lymphstrom
Arrest	„Steckenbleiben“ in kleinsten Gefäßen, Adhäsion am Endothel
Extravasation	aktives Verlassen der Gefäße mittels koordinierter Abfolge von Proteolyse, Zell-Matrix-Adhäsion und Lokomotion
Invasion	Eindringen in das Zielorgan (danach: Manifestation, Tumorzell-Tod oder Eintreten in ein Ruhestadium)

Durch gezielte *Proteolyse* kann die Tumorzelle dann die extrazelluläre Matrix durchqueren. Hierzu werden vermehrt Proteasen gebildet: Matrix-Metallo-Proteasen (z. B. Kollagenase, Gelatinase), Serin-Proteasen (z. B. Urokinase, Plasmin, Cathepsin G), Cystein-Proteasen (Cathepsin B, Cathepsin L) und Aspartat-Proteasen (Cathepsin D).

Vor allem den Matrix-Metallo-Proteasen (MMP) kommt bei der Metastasierung eine zentrale Rolle zu. Sie sind nicht nur am Abbau von „Hindernissen“ wie Basalmembran und extrazellulärer Matrix entscheidend beteiligt, sondern besitzen noch zahlreiche weitere Funktionen (Yoon et al., 2003). So können im Blut zirkulierende Tumorzellen sich der Erkennung durch immunkompetente Zellen u. a. dadurch entziehen, daß sie sich mit Thrombozyten umgeben, die dann einen schützenden Thrombus um sie herum bilden. MMPs können die Thrombozytenaggregation fördern.

#### Intravasation, Arrest und Extravasation

Ein prognostisch ungünstiger Faktor ist das Eindringen von Tumorzellen in das lymphatische oder vaskuläre System.

Nach dem Eindringen in ein Gefäß (durch Proteolyse und Lokomotion) werden die Tumorzellen passiv mit dem Blut- oder Lymphstrom verteilt (*Disseminierung*).

Ob die Tumorzellen dann einfach aufgrund ihres Durchmessers in kleinsten Gefäßen steckenbleiben (*mechanischer Arrest*: Ewing, 1928) oder ob sie aufgrund des umgebenden Mikromilieus *selektiv* in bestimmten Geweben ansiedeln („*seed and soil*“-Theorie: Paget, 1889), ist noch nicht abschließend geklärt.

Um das Gefäß zu verlassen (*Extravasation*), baut die Tumorzelle Kontakte zur Gefäßwand auf (wahrscheinlich über V-CAMs, E-CAMs, I-CAMs und/oder Selektine).<sup>7</sup> Es folgen Proteolyse, Lokomotion und Zell-Matrix-Kontakte (s. o.), um die Gefäßwand zu durchdringen.

#### Invasion und Manifestation

Das Eindringen in das Zielorgan (z. B. Leber) erfolgt nach dem bereits beschriebenen Muster der Invasion. Eine Mikrometastase ist entstanden.

Nicht jede Tumorzelle, die es bis hierhin geschafft hat, beginnt jedoch zu proliferieren und bildet eine klinisch manifeste Metastase: viele werden von der Immunabwehr eliminiert, andere gehen in einen Ruhezustand („*dormancy*“) über.

Viele der „schlafenden“ Zellen befinden sich in der G<sub>0</sub>-Phase, so daß sie gegenüber Bestrahlung oder Chemotherapie resistent sein können. Der Ruhezustand ist jederzeit reversibel. Es kann auch noch Jahre nach der Entfernung des Primärtumors zu Metastasen kommen.

#### 4.5.2. Formen der Metastasierung

Die Ausbildung von Metastasen kann über Gefäßsysteme (Blut, Lymphe) und in Hohlräumen erfolgen.

Bei der hämatogenen Metastasierung unterscheidet man Cava-Typ (z. B. Lungenmetastasen durch Primärtumoren im Drainagegebiet der V. cava sup./inf.), Lungenvenen-Typ (Primärtumoren der Lunge können praktisch in alle Organe streuen)

<sup>7</sup>V-CAM: vascular, E-CAM: endothelial, I-CAM: intercellular cell adhesion molecule.

und Pfortader-Typ (Lebermetastasen durch Tumoren des GI-Traktes).

Eine lymphogene Metastasierung kann zu Tumorwachstum in Lymphknoten führen. Bei der *Lymphangiosis carcinomatosa* wachsen die Tumoren im Lymphgefäßsystem.

Als *Karzinose* bezeichnet man sich flächenhaft ausbreitende „Abtropfmetastasen“, die aufgrund kavitärer Metastasierung in serösen Höhlen (z. B. Pleura, Peritoneum) entstehen.

## 4.6. Angiogenese

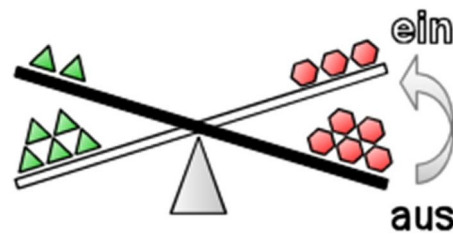
Als Angiogenese wird die Sprossung von Kapillaren aus bereits existierenden Blutgefäßen bezeichnet, die physiologisch während der Embryogenese sowie im Rahmen der Wundheilung auftritt.

Praktisch jede Zelle liegt innerhalb eines Radius von 100 µm zu einer Kapillare, die die Versorgung mit Nährstoffen sicherstellt. Ab einer bestimmten Größe (ca. 0,4 mm Durchmesser) ist ein Tumor auf die Versorgung durch Blutgefäße angewiesen, da die Zellen im Zentrum einen zu großen Abstand zur Kapillare aufweisen, um noch durch Diffusion ernährt werden zu können.

Im Experiment zeigt sich, daß Tumoren in der Lage sind, auch in primär nicht vaskularisierten Geweben (z. B. Kornea) eine Kapillarsprossung zu induzieren, um so ihr Wachstum aufrechtzuerhalten. Unterbindet man die Angiogenese mit Hilfe entsprechender Inhibitoren (s. u.) ist die Tumorgroße auf die oben erwähnten 0,4 mm begrenzt und auch die Manifestation von Metastasen ist eingeschränkt.

Auf welche Weise wird nun die Angiogenese reguliert? Es gibt fördernde und hemmende Faktoren, die die Angiogenese beeinflussen. Fördernde Faktoren sind z. B. Wachstumsfaktoren wie VEGF und FGF-1 und -2,<sup>8</sup> die jeweils an endotheliale Rezeptor-Tyrosin-Kinasen binden und so eine Proliferation von Endothelzellen induzieren können.

Substanzen, die dem entgegenwirken, sind u. a. Thrombospondin-1 (TSP-1, bindet an Tyrosin-Kinase-gekoppelte CD36-Transmembranrezeptoren), Angiostatin und die Interferone  $\alpha$  und  $\beta$ . Interessanterweise wurde das Angiostatin – ein sehr potenter Inhibitor – als ein Fragment von Plasminogen identifiziert. Bestimmte Matrix-Metalloproteasen können Plasminogen so spalten, daß Angiostatin entsteht.



**Abbildung 4.4.** Theorie des „angiogenic switch“: Erhöhte Konzentrationen von Aktivatoren ( $\Delta$ ), wie z. B. VEGF oder FGF, und verminderte Konzentrationen von Inhibitoren ( $\bullet$ ), z. B. Thrombospondin-1 oder Angiostatin, können die normalerweise ruhende Angiogenese aktivieren (modifiziert nach Hanahan und Folkman, 1996).

Auch andere Proteine, die eigentlich keine Angiogenese-Inhibitoren sind, können von Proteasen so gespalten werden, daß inhibitorische Bruchstücke entstehen. So sind beispielsweise Fragmente von Fibronectin, Prolaktin oder Plättchenfaktor-4 potente Hemmer der Angiogenese. Es bleibt zu klären, woher die entsprechenden Proteasen stammen und wie sie reguliert werden.

Das inhibitorische Glykoprotein Thrombospondin-1 wird in Fibroblasten und Epithelzellen der Mamma übrigens von p53 reguliert. Der fast in allen Tumoren vorkommenden Verlust des p53-Gens kann daher zu einer Verminderung der Angiogenese-Hemmung führen.

Induziert wird die Angiogenese wahrscheinlich von einer Gleichgewichtsverschiebung zugunsten der Aktivatoren („angiogenic switch“). Der Tumor erreicht dies durch vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren und Down-Regulation von inhibitorischen Faktoren ( $\rightarrow$ Abb. 4.4).

Große therapeutische Hoffnung setzt man in die Kontrolle dieses „Schalters“. Einige Substanzen, die bereits klinisch getestet werden, sind in Kapitel 8.4.4 erwähnt.

<sup>8</sup>VEGF: vascular endothelial, FGF: fibroblast growth factor.

## Literatur

- Alberts, B., A. Johnson, J. Lewis (2002) *Molecular Biology of the Cell*. 4. Auflage. New York, London: Garland Publishing.
- Arends, J. W. (2000) Molecular interactions in the Vogelstein model of colorectal carcinoma. *J Pathol*, 190, S. 412–6.
- Böcker, W., H. Denk, P. U. Heitz (2004) *Pathologie*. 3. Auflage. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban & Fischer.
- Bogenrieder, T., M. Herlyn (2003) Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*, 22, S. 6524–36.
- Chambers, A., A. Groom, I. MacDonald (2002) Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*, 2, S. 563–72.
- DeVita, Jr., V. T., S. Hellman, S. A. Rosenberg (2004) *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Engbring, J. A., H. K. Kleinman (2003) The basement membrane matrix in malignancy. *J Pathol*, 200, S. 465–70.
- Engers, R., H. E. Gabbert (2000) Mechanisms of tumor metastasis: cell biological aspects and clinical implications. *J Cancer Res Clin Oncol*, 126, S. 682–92.
- Evan, G. I., K. H. Vousden (2001) Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411, S. 342–8.
- Ewing, J. (1928) *Neoplastic Diseases*. 6. Auflage. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Fearon, E. R., B. Vogelstein (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61, S. 759–67.
- Feinberg, A., R. Ohlsson, S. Henikoff (2006) The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*, 7, S. 21–33.
- Folkman, J. (2002) Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*, 29, S. 15–8.
- Garnis, C., T. P. Buys, L. L. Wan (2004) Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. *Mol Cancer*, 3:9, available online from: <http://www.molecular-cancer.com/content/3/1/9>.
- Hanahan, D., J. Folkman (1996) Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell*, 86, S. 353–64.
- Hanahan, D., R. A. Weinberg (2000) The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100, S. 57–70.
- Herman, J., S. Baylin (2003) Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*, 349, S. 2042–54.
- Knudson, A. G. (2002) Cancer genetics. *Am J Med Genet*, 111, S. 96–102.
- Löffler, G., P. E. Petrides (2002) *Biochemie & Pathobiochemie*. 7. Auflage. Berlin: Springer Verlag.
- Paget, S. (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1, S. 571–3.
- Vogelstein, B., K. W. Kinzler (2004) Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine*, 10, S. 789–99.
- Vogelstein, B., D. Lane, A. J. Levine (2000) Surfing the p53 network. *Nature*, 408, S. 307–10.
- Yoon, S.-O. et al. (2003) Roles of Matrix Metalloproteinases in Tumor Metastasis and Angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*, 36, S. 128–37.

**Teil II.**

**Allgemeine Onkologie**



## 5. Epidemiologie

Die Epidemiologie beschäftigt sich mit der Verteilung von Krankheiten, ihren Determinanten und ihren Folgen in der Bevölkerung.

In der Onkologie geben epidemiologische Studien wertvolle Hinweise über Häufigkeit, Verteilung, Sterblichkeit, Überlebensraten und deren Trends (deskriptive Epidemiologie) sowie über Risikofaktoren von Krebserkrankungen (analytische Epidemiologie).

### 5.1. Grundbegriffe

**Inzidenz:** Anzahl neu aufgetretener Erkrankungsfälle in einem bestimmten Zeitintervall (z. B. 1 Jahr), häufig auf 100 000 Einwohner bezogen.

**Mortalität:** Anzahl der Todesfälle aufgrund einer bestimmten Erkrankung in einem bestimmten Zeitintervall (z. B. 1 Jahr), häufig auf 100 000 Einwohner bezogen.

**Letalität:** Anzahl der Todesfälle aufgrund einer bestimmten Erkrankung, bezogen auf die Zahl (z. B. 100 000) der daran Erkrankten. Die Letalität ist ein Maß für die Gefährlichkeit einer Krankheit.

**Prävalenz:** Anzahl der Erkrankungsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt („Punktprävalenz“) oder innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls („Periodenprävalenz“).

**relative Überlebensrate:** Anteil erkrankter Patienten, die ein bestimmtes Zeitintervall überleben (z. B. 5 Jahre), in Bezug auf die Sterblichkeitsrate Nicht-Erkrankter gleichen Geschlechts und Alters.

Beispiel: Eine relative 5-Jahresüberlebensrate von 75% bedeutet, daß fünf Jahre nach der Diagnose in der Patientengruppe 25% weniger überlebt haben als in der Vergleichsgruppe.

Die relative Überlebensrate wird oftmals stadienabhängig angegeben, um die Prognose genauer einschätzen zu können. (Generell gilt: niemals auf

eine Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit festlegen!) Dabei sollte man bedenken, daß eine Überlebensrate von 80% nicht 100% bedeutet, ebenso wenig wie 20% mit 0% gleichzusetzen ist.

### 5.2. Epidemiologische Studien

**Fallkontrollstudie:** Studie, bei der retrospektiv Daten in der Gruppe der Erkrankten („Fall“) und in der Vergleichsgruppe („Kontrolle“) erhoben werden, um indirekt Hinweise auf Risikofaktoren zu gewinnen.

**Kohortenstudie:** Studie, bei der die Gruppe der untersuchten Personen ein bestimmtes gemeinsames Merkmal aufweist (z. B. Raucher). Kohortenstudien sind häufig prospektiv und longitudinal (d. h. es werden mindestens an zwei Zeitpunkten Daten erhoben, um einen zeitlichen Verlauf zu beobachten).

**Interventionsstudie:** Studie, bei der die Auswirkungen von Präventivmaßnahmen untersucht werden (→Kap. 6).

Risikofaktoren und Merkmale können dabei auch genetischer Natur sein („molekulare epidemiologische Studien“). Fallkontroll- und Kohortenstudien können dazu beitragen, das Erkrankungsrisiko sowie Ansprechen und Ergebnis einer Therapie („*outcome*“) bei bestimmten Genkonstellationen einschätzen zu können. Aufgrund dieser Daten ist es möglich, spezifische individuelle Therapiekonzepte zu erarbeiten und Patienten z. B. eine „nutzlose“ Chemotherapie zu ersparen.

Ein Fernziel ist es, maßgeschneiderte Pharmaka für jeden Patienten zu entwickeln (Pharmakogenetik), die eine erhöhte Effektivität bei gleichzeitig verringerter Toxizität aufweisen.

### 5.3. Wie häufig sind Krebserkrankungen?

Da es in Deutschland kein flächendeckendes bevölkerungsbezogenes Krebsregister gibt, werden Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen vom Robert-Koch-Institut aufgrund von regional erhobenen Daten geschätzt.

**Tabelle 5.1.** Krebsneuerkrankungen und krebbedingte Sterbefälle in Deutschland 2000 (Auswahl).

Lokalisation	Inzidenz				Mortalität					
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen				
Lunge	42 253	31 819	*79,3	10 434	*24,8	38 990	29 144	*72,6	9 846	*23,4
Darm	66 777	32 602	81,3	34 175	81,2	28 987	13 658	34,0	15 329	36,4
Mamma	47 517			47 517	112,9	18 035	221		17 814	42,3
Magen	20 972	11 107	27,7	9 865	23,4	13 132	6 909	17,2	6 223	14,8
Pankreas	13 477	5 766	14,4	7 711	18,3	12 116	5 750	14,3	6 366	15,1
Prostata	40 670	40 670	101,4			11 107	11 107	27,7		
Leukämien	10 805	5 654	14,1	5 151	12,2	6 806	3 479	8,7	3 327	7,9
Niere	15 155	8 836	22,0	6 319	15,0	6 516	3 887	9,7	2 629	6,2
Ovar	9 671			9 671	23,0	6 113			6 113	14,5
Harnblase	24 752	17 796	44,4	6 956	16,5	5 977	3 804	9,5	2 173	5,2
⋮										
<b>alle</b>	<b>394 680</b>	<b>200 018</b>	<b>498,6</b>	<b>194 662</b>	<b>462,7</b>	<b>209 184</b>	<b>108 835</b>	<b>271,3</b>	<b>100 349</b>	<b>238,5</b>

Quelle: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004). \* Fälle pro 100 000.

**Tabelle 5.2.** Altersspezifische Inzidenz und Mortalität pro 100 000 im Jahr 2000 (Krebs insgesamt).

Alter (Jahre)	Inzidenz		Mortalität	
	♂	♀	♂	♀
< 45	58,7	82,4	13,3	15,3
45–59	461,5	484,8	220,3	163,6
60–74	1 610,9	958,8	832,5	464,5
> 74	2 864,0	1 700,3	2 115,3	1 243,3
<b>gesamt</b>	<b>498,6</b>	<b>462,7</b>	<b>271,3</b>	<b>238,5</b>

### Inzidenz

Insgesamt wurden im Jahr 2000 in Deutschland etwa 394 680 Krebsneuerkrankungen diagnostiziert (ohne nichtmelanot. Hautkrebs), wobei Männer etwas häufiger erkrankten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren (Männer) bzw. 67 Jahren (Frauen).

Doch auch jüngere Patienten sind von Krebs betroffen. Insbesondere Leukämien, bestimmte Lymphome, ZNS- und Hodentumoren weisen Häufigkeitsgipfel bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Karzinome sind bei Kindern dagegen äußerst selten. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten 15 Lebensjahre an Krebs zu erkranken, liegt bei ca. 0,2%.

### Mortalität

Etwa 209 000 Menschen sind deutschlandweit im Jahr 2000 an ihrem Tumorleiden verstorben. Krebs stellt damit nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar.

Insgesamt ist die Krebsmortalität seit 1970 (Frauen) bzw. Mitte der 1980er Jahre (Männer) rückläufig, während die 5-Jahresüberlebensraten für viele Tumoren stetig gestiegen sind. Die zehn häufigsten für Krebssterbefälle verantwortlichen Tumorlokalisationen sind in Tabelle 5.1 angegeben.

### Geschlechtsspezifische Verteilung

Die häufigsten Krebserkrankungen des Mannes sind Prostata-, Darm- und Lungentumoren. Der prognostisch ungünstige Lungenkrebs ist dabei für die höchste Sterblichkeit verantwortlich. Die Diskrepanz von Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms ist mit seinem meist langsamen Verlauf und dem hohen mittleren Erkrankungsalter zu erklären: die Patienten sterben eher an anderen Ursachen. Bei Frauen sind es Mamma-, Darm- und Lungentumoren, die sowohl die höchste Inzidenz als auch Mortalität besitzen.

Die größte Differenz zwischen Frauen und Männern weisen Inzidenz und Mortalität von Lungen- und Harnblasentumoren auf. Dies ist wohl vor allem auf unterschiedliche Rauchgewohnheiten zurückzuführen. Die Tendenz der Lungenkrebs-Neuerkrankungen nimmt jedoch für Frauen (im Gegensatz zu Männern) zu.

Daß die Krebsmortalität für Männer höher ist als die der Frauen hat vor allem zwei Gründe: zum einen kommen prognostisch ungünstige Tumoren (z. B. Lunge, Magen, Leber, Ösophagus) bei Männern häufiger vor. Zum anderen sind die 5-Jahres-

überlebensraten für viele Tumoren bei Frauen höher als bei Männern.

**Relative Überlebensraten**

Die Überlebensrate ist stark abhängig von Tumorklassifikation und vom Stadium, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. Für Tumoren des Ovars sind im Frühstadium 5-Jahresüberlebensraten von über 90% realistisch. Da sie jedoch meist spät entdeckt werden, sinkt die Gesamtüberlebensrate (alle Stadien) im Mittel auf unter 50%.



## 6. Prävention und Risikofaktoren

Viele Faktoren spielen bei der Entstehung eines Malignoms eine Rolle. Einige davon sind nicht beeinflussbar (z. B. genetische Disposition, Alter), andere dagegen hängen von modifizierbaren Faktoren ab: Ernährung, freiwillige Exposition gegenüber Karzinogenen (z. B. Zigarettenrauch, übermäßiger Alkoholkonsum) und das Ausmaß der Karzinogen-Exposition am Arbeitsplatz, in der häuslichen Umgebung sowie in der Freizeit (z. B. UV-Strahlung).

Zur Aufklärung von Risiken kann die (öffentliche) Gesundheitserziehung in Schulen, Medien und in der Arztpraxis beitragen.

### 6.1. Gesunde Lebensweise

Eine Anpassung des Lebensstils – die z. B. in der Vermeidung von Risikofaktoren besteht – kann wirksam zur Primärprävention von Krebs und anderen Erkrankungen beitragen.

#### Einfluß des Tabakkonsums

Tabakkonsum ist der wichtigste vermeidbare Risikofaktor für Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen (die beiden häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen). Alarmierend ist, daß heute jedes zweite Kind in einem Raucherhaushalt aufwächst.

#### Einfluß der Ernährung

Eine weitere Maßnahme zur Senkung von Risiken ist die Umstellung auf eine fettarme Ernährung. Ballaststoffe, Phenole, Schwefelverbindungen, Selen, Flavone und Antioxidantien zeigen eine antikarzinogene Wirkung. Sie sind u. a. enthalten in Getreide, Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten und Nüssen.

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß Ölsäure (eine ungesättigte Fettsäure und Bestandteil von Olivenöl) die Expression des Wachstumsfaktorrezeptors *her-2/neu* unterdrücken und die Wirkung von Herceptin (→ Kap. 8.4.2) verstärken kann (Mendez et al., 2005).

#### Einfluß der UV-Strahlung

Die Vermeidung unnötiger UV-Exposition und Sonnenbrände (insbesondere in der Kindheit) kann die Hautkrebsrate deutlich senken. Lange Beklei-

dung, Sonnenschutzmittel und Kopfbedeckungen sind in Australien bereits obligat. Es gilt dort die Empfehlung „*Slip, slop, slap*“ (slip on a shirt, slop on some sunscreen, slap on a hat).

Jeder kann also durch einfache Maßnahmen sein Risiko für Krebserkrankungen mindern. Dies darf im Umkehrschluß aber nicht dazu führen, einem Patienten die Schuld für seine Erkrankung zu geben, da das Vermeiden bestimmter Risikofaktoren nicht immer möglich und die Krebsentstehung ein multifaktorieller Prozeß ist.

Dieser Prozeß vollzieht sich meist langsam über mehrere (gutartige) Vorstufen, die selten Symptome verursachen. Treten Symptome auf, werden diese oftmals nicht ernst genug genommen (manchmal auch seitens des Arztes nicht!). So wird das Symptom „Blut im Stuhl“ gerne mit Hämorrhoiden erklärt, ohne der Ursache genauer nachzugehen. Der Patient wird dann unnötig spät einer Therapie zugeführt. Es kommt zu einer „fatalen Pause“ zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung.

### 6.2. Früherkennungsmaßnahmen

Ein wesentlicher Faktor bei der erfolgreichen Therapie ist die Früherkennung. Die Teilnahmebereitschaft für eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung ist allerdings sowohl bei Frauen als auch bei Männern ernüchternd.

Beispiel Kolonkarzinom: Die Entfernung eines gutartigen Adenoms („Polyp“), das bei einer im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführten Koloskopie entdeckt wird, unterbindet wirksam dessen maligne Entartung. Wäre der Patient nicht zu dieser Untersuchung gegangen, hätte er vielleicht ein Karzinom entwickelt.

Doch auch, wenn die Diagnose „Krebs“ gestellt werden muß, ist die Prognose in der Regel umso günstiger, je früher der Tumor entdeckt wird. Hat ein bösartiger Tumor nämlich bereits metastasiert, ist eine kurative Therapie meist nicht mehr möglich. Umgekehrt bedeutet dies aber leider nicht, daß jedes noch nicht metastasierte Malignom prinzipiell heilbar ist.

Welche Patientengruppe ab welchem Alter von welcher Früherkennungsuntersuchung profitiert,

ist derzeit noch Gegenstand der Diskussion. Einige Organisationen sind strenge Befürworter eines intensiven, regelmäßigen Screenings, andere hingegen verweisen auf die ungenügende Beweislage und raten von vielen Reihenuntersuchungen eher ab. Für ein intensives Screening asymptomatischer Patienten mit einem normalen Risiko plädiert die American Cancer Society und gibt u. a. folgende Empfehlungen:

- Sigmoidoskopie ab 50 J. alle drei bis fünf Jahre,
- Test auf okkultes Blut im Stuhl ab 50 J. jährlich,
- digital-rektale Untersuchung ab 40 J. jährlich,
- PSA-Bestimmung (♂) ab 50 J. jährlich,
- Pap-Abstrich (♀) ab 18 J. nach ärztlichem Ermessen,
- ärztliche Brustuntersuchung (♀) ab 20 J. alle drei Jahre, ab 40 J. jährlich,
- Selbstuntersuchung der Brust (♀) ab 20 J. monatlich,
- Mammographie (♀) ab 40 J. jährlich,
- Inspektion der gesamten Haut zwischen 20 und 39 Jahren alle drei Jahre.

Konsens herrscht unter den drei verglichenen Organisationen (U.S. Preventive Services Task Force, American Cancer Society und Canadian Task Force for Prevention Health Care) lediglich hinsichtlich des Nutzens von ärztlicher Brustuntersuchung, Mammographie und Pap-Abstrich. Alle anderen Maßnahmen werden unterschiedlich bewertet.

### 6.3. Probleme des Screenings

Bei bestimmten Tumoren gilt der Nutzen einer Reihenuntersuchung asymptomatischer Patienten (*Screening*) als erwiesen. Neben Kolon- und Mammakarzinom zählt dazu auch das Zervixkarzinom, bei dem nach Einführung des Papanicolaou-Tests („Pap-Abstrich“) die Mortalität bedeutend gesunken ist.

Das Screening in (Hoch-)Risikogruppen (bereits durchgemachte Krebserkrankung, hereditäre Karzinome in der Familie, bestimmte Berufsgruppen)

kann ebenfalls sinnvoll sein. Die Empfehlungen für Screening-Untersuchungen auf andere Krebserkrankungen gehen dagegen weit auseinander und sind zum Teil widersprüchlich.

Zu bedenken ist, daß neben einem möglichen Nutzen auch beträchtlicher Schaden angerichtet werden kann, so daß eigentlich Gesunde erst zu Patienten werden. Dazu zählen die immer vorhandenen Risiken einer invasiven Untersuchung (z. B. Darmperforation bei Koloskopie), die Strahlenbelastung einiger bildgebender Verfahren (z. B. Mammographie), die Folgen einer falsch-positiven Diagnose (psychotraumatisches Potential, Einleitung einer unnötigen Therapie) und die nebenwirkungsreiche Therapie von Tumoren, die keine medizinischen Probleme bereitet hätten. Die Risiken mögen im Einzelfall verschwindend gering erscheinen – auf die Gesamtbevölkerung angewendet werden sie jedoch durchaus relevant.

Beispiel Mammographie-Screening: Überspitzt formuliert besteht das Problem darin, zu entscheiden, wie viele röntgeninduzierte Todesfälle man bereit ist in Kauf zu nehmen, um die Brustkrebsletalität signifikant zu senken.

Anforderungen an eine Screening-Methode müssen also sein: hohe Sensitivität, hohe Spezifität, geringe Nebenwirkungen und vor allem erwiesene Senkung der Mortalität. Ziel ist es, daß der Mensch länger gesund bleibt, nicht, daß er länger Patient ist.

### 6.4. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren gelten genetische, biologische und Umweltfaktoren, die die *Wahrscheinlichkeit* eines Ereignisses erhöhen, welches die Entstehung eines Malignoms begünstigt oder gar verursacht.

Man kann nicht-modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren unterscheiden. Letzteren kommt dabei eine besondere Bedeutung im Rahmen der Primärprävention (s. o.) zu. Der Einfluß des Tabakkonsums auf die Krebsentstehung ist z. B. größer, als der aller anderen karzinogenen Substanzen zusammen.

Einige nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind: Alter, Geschlecht und genetische Disposition. Modifizierbar sind: Tabakkonsum, Ernährung, Alkoholkonsum, UV-Exposition und (zumindest teilweise) die Exposition gegenüber biologischen, chemischen und physikalischen Karzinogenen (→Tab. 6.1).

**Tabelle 6.1.** Karzinogene (Auswahl).

<i>Gruppe</i>	<i>Beispiele</i>	<i>assoziierte Tumoren</i>
<b>biologische Karzinogene</b>		
Bakterien	Helicobacter pylori	Magenkarzinom
Parasiten	Schistosomen	Harnblasenkarzinom
Pilze (Toxine)	Aspergillus flavus (Aflatoxin)	Leberzellkarzinom
Adeno-Viren	Epstein-Barr-Virus	Lymphome
	humane Herpes-Viren 6, 7 u. 8	Lymphome, Kaposi-Sarkom
Hepatitis-Viren	HBV, HCV und HDV	Leberzellkarzinom
Papova-Viren	humanes Papilloma-Virus	Zervixkarzinom
	JC-Virus	Kolonkarzinom
Retro-Viren	HIV	Non-Hodgkin-Lymphome, Kaposi-Sarkom
	HTLV1 und 2	T-Zell- und Haarzell-Leukämien
<b>chemische Karzinogene</b>		
Alkylanzien	Chlorambucil, Senfgas (Lost)	AML, Harnblasenkarzinom
aromatische Amine	Benzidin (z. B. Farbstoffe)	Harnblasenkarzinom
anorganische Subst.	Arsen	Haut- und Bronchialkarzinome
	Chrom, Nickel	Bronchialkarzinom
Lösungsmittel/ organische Subst.	Benzol	Leukämien
	Vinylchlorid	Leberzellkarzinom
Nitrosamine	Konservierungsstoffe (Nahrung)	Tumoren des GI-Traktes
PAK	Benzyren (z. B. Zigarettenrauch)	Bronchialkarzinom
<b>physikalische Karzinogene</b>		
Fasern	Asbest	Bronchialkarzinom, Mesotheliom
ionisierende Strahlung	$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -Strahlung (z. B. Röntgen)	verschiedene
UV-Strahlung	Sonnenlicht	malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom

*Legende:* HBV, HCV, HDV = Hepatitis-B/C/D-Virus; HIV = human immunodeficiency virus; HTLV = humanes T-Zell-Leukämie-Virus; PAK = polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Zu den Präventivmaßnahmen gehören in diesem Zusammenhang z. B. auch die Impfung von Risikogruppen (z. B. Pflegepersonal, Ärzte) gegen Hepatitis B und die Verhütung sexuell übertragbarer Krankheiten, die sekundär zu einem Malignom führen können (Infektionen mit Hepatitis-C-, HI- und Papilloma-Viren).



## 7. Diagnose

Am Anfang der Diagnose steht die Anamneseerhebung und eine gründliche körperliche Untersuchung. Entsteht dabei der Verdacht auf einen malignen Tumor, werden weitere Maßnahmen eingeleitet, um diesen zu bestätigen oder zu widerlegen.

Bildgebende Verfahren, Differentialblutbild und Laborwerte (z. B. Entzündungs- und Tumormarker) können weiterführende Hinweise geben. Letztlich beruht die Sicherung der Verdachtsdiagnose Krebs aber auf der *Gewebebiopsie* und der histologischen Beurteilung der Gewebeprobe. Weitere Informationen, die für das therapeutische Vorgehen und die Prognose hilfreich sind, können molekularbiologische, zytogenetische und biochemische Untersuchungen liefern (z. B. Nachweis bestimmter Oberflächenmarker, Chromosomenaberrationen, Hormonsensitivität des Tumors).

Gilt die Diagnose eines malignen Tumors als gesichert, so ist als nächstes die Ausdehnung des Krankheitsgeschehens zu bestimmen (Staging, →Kap. 7.6), um das therapeutische Vorgehen planen zu können. Dies geschieht interdisziplinär und bezieht auch das Umfeld des Patienten mit ein.

### 7.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Viele Krebserkrankungen verursachen im frühen Stadium keine Beschwerden. Daher kommt ab einem bestimmten Alter und für bestimmte Risikogruppen der *Früherkennung* eine besondere Bedeutung zu (→Kap. 6.2).

Treten Symptome auf, so sind diese häufig unspezifisch und kommen auch bei anderen chronischen und akuten Erkrankungen vor, die differentialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen.

Schmerzen, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Blut in Stuhl oder Urin, Lymphknotenvergrößerungen und Verdauungsbeschwerden können Zeichen einer sich manifestierenden Krebserkrankung sein. Sie treten allerdings auch bei Infektions- und anderen Krankheiten auf.

Eine gezielte Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung können erste Hinweise auf die Ätiologie dieser Beschwerden geben. So leidet nicht jeder Patient, der sich mit Reizhus-

ten vorstellt, an einem Bronchialkarzinom. Ist allerdings die Suchtmittelanamnese positiv, besteht der Husten schon länger als drei Wochen oder treten weitere Symptome hinzu (z. B. Hämoptysen, Leistungsabfall, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), sollte dies den Verdacht auf eine bösartige Erkrankung lenken.

Die Trias aus unerklärlichem anhaltenden oder rezidivierenden *Fieber* ( $> 38^\circ\text{C}$ ), ungewolltem *Gewichtsverlust* ( $> 10\%$  des Körpergewichts in weniger als 6 Monaten) und rezidivierendem *Nachtschweiß* wird auch unter dem Begriff „B-Symptomatik“ zusammengefaßt. (Die Bezeichnung stammt ursprünglich aus der Ann-Arbor-Klassifikation für Hodgkin-Lymphome, →Tab. 7.5.)

### 7.2. Bildgebung

Bildgebende Verfahren können zur Lokalisation eines Tumors, zur Bestimmung der Ausdehnung der Krebserkrankung (Staging, →Kap. 7.6) und zur Unterstützung bei einer Probenentnahme (z. B. perkutane Feinnadelbiopsie) eingesetzt werden. Die Wahl des Verfahrens hängt dabei von der Fragestellung ab. Die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen ist schwierig und sollte grundsätzlich durch eine Gewebeentnahme (Biopsie) gesichert werden.

#### 7.2.1. Röntgen

Native Röntgenaufnahmen werden vor allem bei der Skelett-, Mamma- und Thoraxdiagnostik eingesetzt. Neu aufgetretene Rundherde und Pleuraergüsse sind ernst zu nehmende Befunde, die immer einer näheren Abklärung bedürfen.

Benigne und maligne Tumoren, Metastasen, Abszesse, Zysten oder auch alte Granulome (z. B. nach Tuberkulose) können sich im Thoraxröntgenbild als *Rundherde* darstellen. (Davon abzugrenzen sind die Mamillenschatten.)

Ein *Pleuraerguß* kann durch viele pathologische Prozesse verursacht werden. Die häufigsten sind maligne Tumoren (ca. 50% der Fälle), bakterielle Pneumonien und Tuberkulose (ca. 30%) sowie Rechtsherzinsuffizienz (ca. 10%).

Kontrast- und Doppelkontrastuntersuchungen (z. B. mit Bariumsulfat) können Hinweise auf Tumoren des Gastrointestinaltraktes geben.

### 7.2.2. Computertomographie (CT)

Bei der Computertomographie rotieren Röntgenröhre und gegenüberliegende Detektoren um die Körperlängsachse, während gleichzeitig der Körper um wenige Millimeter in Längsrichtung verschoben wird. Die so entstehenden verschiedenen Projektionen derselben Schicht werden computergestützt zu einem transversalen Schnittbild verarbeitet.

Abhängig von der Dichte des durchleuchteten Gewebes wird die Strahlung unterschiedlich stark absorbiert. Der Dichtewert wird dabei in *Hounsfield-Einheiten* (HE) angegeben. Die Absorptions- bzw. Dichtedifferenzen bedingen schließlich den Bildkontrast. Um den Kontrast zu verstärken, kann zusätzlich Kontrastmittel eingesetzt werden, um bestimmte Fragestellungen zu beantworten (v. a. Gastrointestinaltrakt).

Die auf diese Weise gewonnenen Bilder besitzen eine hohe Spezifität und Sensitivität. Zudem können in einem Untersuchungsdurchgang mehrere Organe beurteilt werden (bis hin zum Ganzkörper-CT). Daher wird die CT häufig zur Stadieneinteilung (Staging) genutzt, um gezielt nach Lymphknoten- und Fernmetastasen zu suchen.

### 7.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie nutzt die magnetischen Eigenschaften von Atomen mit ungerader Protonenzahl (z. B. Wasserstoffkerne).

In Anwesenheit eines starken Magnetfeldes richten sich die zuvor zufällig angeordneten Kerne entlang des Feldes aus. Dabei kreisen die Atomkerne mit einer von der Feldstärke abhängigen Frequenz (Larmor-Frequenz) um die eigene Achse („*Kernspin*“). Sendet man nun elektromagnetische Wellen mit der gleichen Frequenz aus, führt dies zu Resonanzschwingungen des Atomkerns. Die Ausrichtung der Kerne entlang des äußeren Magnetfeldes wird also gestört.

Stellt man den Impuls ab, richten sich die Atomkerne wieder entlang des Magnetfeldes aus („*Relaxation*“). Bei der Relaxation entsteht ein meßbares elektromagnetisches Signal, das verstärkt und gemessen werden kann. Die gemessenen Signale

geben Auskunft über die Protonendichte des untersuchten Gewebes und werden einem Rechner zugeführt, der die Meßdaten in Bildinformationen (Schnittbilder in allen drei Raumebenen) umsetzt.

MRT-Untersuchungen sind besonders gut zur Beurteilung von Weichteilgeweben geeignet und haben den Vorteil, ohne ionisierende Strahlung auszukommen. Leider ist es im Vergleich zu Röntgen und CT auch das mit Abstand teuerste Verfahren. Besonders im Kopf-Hals-, ZNS- und Rückenmarksbereich kommt die MRT zum Einsatz, um Primärtumoren oder Metastasen aufzuspüren.

### 7.2.4. Sonographie

Eine kostengünstige, nebenwirkungsfreie und nahezu überall verfügbare Möglichkeit, sich schnell und zuverlässig ein „Bild“ von einzelnen Organen zu verschaffen, bietet die Sonographie.

Durch elektrische Spannung in Schwingung versetzte Kristalle senden Schallwellen aus (umgekehrter piezo-elektrischer Effekt), die an Gewebegrenzflächen reflektiert werden. Je größer der Dichteunterschied der Gewebsanteile, desto stärker ist der reflektierte Schallanteil (Echo). Das Echo trifft wieder auf die Kristalle des Schallkopfes und versetzt diese in Schwingung. Dadurch entsteht ein elektrischer Impuls (piezo-elektrischer Effekt), aus dem die Bildinformation berechnet wird.

Im Rahmen der onkologischen Diagnostik wird die Sonographie u. a. bei urologischen (Niere, Blase, Prostata, Hoden) und gynäkologischen Tumoren (Ovar, Endometrium, Zervix, Mamma) sowie zur ultraschall-gesteuerten Punktion eingesetzt.

### 7.2.5. Nuklearmedizinische Verfahren

Die bisher besprochenen bildgebenden Techniken stellen allesamt ein morphologisches Korrelat anatomischer und pathologischer Strukturen („Raumforderungen“) dar. Im Gegensatz dazu geben nuklearmedizinische Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Szintigraphie *funktionelle Prozesse* („Stoffwechselaktivität“) wieder.

Dazu werden radioaktive Tracermoleküle intravenös appliziert. Die Strahlenquelle befindet sich also im Inneren des Körpers. Die von den Radionukliden ausgehende  $\gamma$ -Strahlung wird dann von einer Gammakamera registriert und zu einem Bild verarbeitet.

Der Organismus kann bei Stoffwechselvorgängen nicht zwischen einzelnen Isotopen (z. B. radio-

aktive und nicht-radioaktive) unterscheiden. Dabei ist die zu applizierende Menge radioaktiver Atome so gering, daß die Stoffwechselfvorgänge selbst nicht beeinflusst werden.

Radioaktiv markierte Substanzen werden in besonders stoffwechselaktiven Geweben angereichert und geben somit Hinweise auf Tumoren, befallene Lymphknoten und Entzündungen.

### 7.3. Molekulare Diagnostik

Im Rahmen des diagnostischen Vorgehens wird versucht, Eigenschaften und Verhalten von Tumorzellen so genau wie möglich zu beschreiben, um einen möglichst spezifischen und wirksamen Therapieplan zu entwickeln, und um eine genauere Prognose geben zu können.

Beide Ziele können durch die rein morphologische Untersuchung von Tumoren nur bedingt erreicht werden. Auch wenn die morphologische Beurteilung von Gewebeproben immer noch die Grundlage der Dignitätsbestimmung darstellt, stößt sie bei bestimmten Tumoren und speziellen Fragestellungen an ihre Grenzen.

Verhalten und Eigenschaften von Tumoren können heute mittels molekularer Untersuchungsmethoden immer detaillierter beschrieben werden. Aufgrund dieser Erkenntnisse erhofft man sich, den Patienten eine gezieltere Therapie anbieten zu können.

Beispiel Mammakarzinom: Wird bei der immunhistochemischen Untersuchung festgestellt, daß die Tumorzellen den Wachstumsfaktorrezeptor her-2/neu (erbB2) überexprimieren, eröffnet dies eine weitere therapeutische Option: Gabe von her-2/neu-spezifischen Antikörpern (z. B. Herceptin). Ist das Tumorzellwachstum abhängig von Hormonen, kann durch die Gabe von Östrogenrezeptor-Antagonisten (z. B. Tamoxifen) das Wachstum des Tumors gebremst werden.

Zahlreiche Verfahren stehen für die molekulare Diagnostik zur Verfügung. Als Beispiele seien genannt:

**Flow-Zytometrie:** Verfahren, das die quantitative Bestimmung von physikalischen und chemischen Eigenschaften von Zellen in einer Suspension erlaubt (z. B. Bestimmung des DNA-Gehaltes).

Das Verhältnis von Zellen mit abweichendem zu Zellen mit normalem DNA-Gehalt wird als *DNA-*

*Index* bezeichnet und zeigt Aneuploidien und Polyploidien an. Der Anteil von S-Phase- und G<sub>2</sub>-Phase-Zellen (*DNA-Profil*) ist ein Maß für die Teilungsaktivität der Zellen und kann als Prognosefaktor dienen.

**Southern-Blot:** Gentechnisches Verfahren zum Nachweis von numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen.

Es lassen sich z. B. Punktmutationen, Translokationen, Amplifikationen und Deletionen nachweisen.

**FISH:** Zytogenetisches Nachweisverfahren von Chromosomenaberrationen (z. B. Translokationen) durch Anfärbung von Chromosomen.

Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung kann durch Anfärben der Chromosomen (Bandenmuster) z. B. die t(9;22)-Translokation (Philadelphia-Chromosom) nachgewiesen werden.

**Immunhistochemie:** Immunologisches Verfahren zur Analyse von Proteinen und Klassifizierung, Typisierung und Dignitätsbestimmung von Tumoren.

Die Immunhistochemie bietet vielfältige Möglichkeiten zur Untersuchung von Tumorzellen. Antigenische Strukturen (z. B. Hormonrezeptoren, Intermediärfilamente, Basalmembranbestandteile) werden dabei mit farbmarkierten Antikörpern histologisch dargestellt.

## 7.4. Laborparameter

Einen spezifischen Laborwert, der das Vorliegen eines Malignoms zweifelsfrei nachweist, gibt es nicht. Liegt aber ein entsprechender klinischer Verdacht vor, können Laborparameter helfen, diesen zu objektivieren.

### 7.4.1. Laborwerte und Blutbild

Der Befund einer normochromen, normozytären *Anämie* kann von chronischen Erkrankungen wie z. B. Krebs verursacht werden. Es kommt aufgrund von Zytokinen, die vom Tumor sezerniert werden, zu einer Eisenverwertungsstörung. Patienten klagen dann über Müdigkeit und geringe Belastbarkeit. Dies können die ersten Symptome einer Krebserkrankung sein.

Weitere Laborbefunde, die bei einem Malignom auftreten können, sind *Entzündungszeichen* wie erhöhte Aktivität von Akute-Phase-Proteinen (z. B. C-reaktives Protein, CRP) und massiv erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit („Sturzsenkung“). Je nach Lokalisation des Tumors bzw. der Metastasen können auch Blutbild, Gerinnungs- und Leberwerte auffällig sein.

Das (*Differential-*)*Blutbild* kann vor allem bei hämatologischen Neoplasien verändert sein: Leukozytose, pathologische Linksverschiebung (z. B. Blasten im peripheren Blut nachweisbar) und Thrombozytopenie können Anzeichen eines im Knochenmark lokalisierten Malignoms sein.

#### 7.4.2. Tumormarker

Als Tumormarker bezeichnet man Substanzen, die entweder direkt von malignen Tumorzellen gebildet werden oder deren Synthese vom Tumor induziert wird. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch im Gewebe bzw. biochemisch in Blut und Exkrementen.

Jeder Mensch hat einen individuellen „Basiswert“, der auch außerhalb des Referenzbereiches liegen kann. Wichtig ist daher weniger die absolute Konzentration, sondern vielmehr die *Verlaufsbeobachtung* (langsamer oder schneller Anstieg oder Abfall).

Zudem sind Tumormarker relativ unspezifisch und liefern, wenn man sie bei asymptomatischen Personen mißt, viele falsch-positive Befunde. Daher ist ihre Bestimmung als Screening-Methode ungeeignet.

Gewisse Ausnahmen gelten für die Krebsfrüherkennung in Hochrisikogruppen (z. B. genetische Prädisposition) und für die spezifischen (Glyko-)Proteine wie dem prostataspezifischen Antigen (PSA).

Geeignet ist die Bestimmung von Tumormarkerkonzentrationen zur Rezidivfrüherkennung, zur Verlaufskontrolle, zur Therapieüberwachung, zur Einschätzung der Prognose sowie im Rahmen der Primärdiagnose (z. B. massiv erhöhte Immunglobuline als Hinweis auf eine Gammopathie).

Beispiel Mammakarzinom: wird präoperativ ein erhöhtes CEA gemessen, sollte der Wert bei einer vollständigen Resektion nach einigen Tagen wieder Normalwerte erreichen (Erfolgskontrolle). Stellt man bei einer der Nachsorgeuntersuchungen eine plötzlich erhöhte CEA-Konzentration fest, kann dieser Befund auf ein Rezidiv hinweisen (Re-

**Tabelle 7.1.** Tumormarker (Auswahl), modifiziert nach Böcker, Denk und Heitz (2004).

<i>Tumormarker</i>	<i>Vorkommen</i>
<b>onkofetale Antigene</b>	
$\alpha$ -Fetoprotein (AFP)	Leberzell-Ca., Keimzellneoplasien des Hodens
karzinoembryonales Antigen (CEA)	Kolon-, Magen-, Lungen-, Pankreas-, Mamma-Ca.
<b>Hormone</b>	
humanes Choriongonadotropin (hCG)	Trophoblastenneoplasien, Hodenneoplasien
Kalzitonin	Schilddrüsenkarzinom
Katecholamine	Phäochromozytom und verwandte Neoplasien
<b>Isoenzyme</b>	
saure Phosphatase	Prostatakarzinom
neuronenspezifische Enolase (NSE)	kleinzelliges Lungen-Ca., Neuroblastom etc.
<b>spezifische (Glyko-)Proteine</b>	
Immunglobuline	Gammopathien (z. B. Plasmozytom)
prostataspezifisches Antigen (PSA)	Prostatakarzinom
Thyreoglobulin	Schilddrüsenkarzinom
<b>sonstige Glykoproteine</b>	
CA-125	ovarielles Karzinom
CA-19-9	Kolon-, Pankreas-Ca.
CA-15-3	Mammakarzinom
Squamous Cell Ca. Antigen (SCC)	Zervix-Ca., Lungen-Ca., Kopf-Hals-Tumoren

zidivfrüherkennung) – u. U. lange bevor dies radiologisch sichtbar wird.

Das Problem bei der Rezidivfrüherkennung liegt darin, daß man frühzeitig um eine Progredienz der Erkrankung weiß, aber oftmals keine therapeutischen Optionen anbieten kann.

Eine Auswahl klinisch relevanter Marker wird in Tabelle 7.1 gegeben.

Zu beachten ist, daß es bei der Messung eine Reihe von Störfaktoren gibt: Hautkontakt mit dem Inneren des Probengefäßes (SCC $\uparrow$ ), Kontamination der Probe mit Speichel (SCC $\uparrow$ , CA 19-9 $\uparrow$ , CEA $\uparrow$ ), Hämolyse (NSE $\uparrow$ ), Ikterus (PSA $\uparrow$ ), Zeitintervall bis zum Abseren des Blutes > 60 Minuten (NSE $\uparrow$ ) und einige mehr.

Auch viele gutartige Erkrankungen können erhöhte Tumormarker verursachen!

## 7.5. Biopsie

Die mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben bildet die Basis der Dignitätsbestimmung eines Tumors. Gewebeproben können auf verschiedene Weise entnommen werden:

- Punktion und Aspiration mit einer Hohlnadel (ggf. unter Ultraschall- oder Röntgenkontrolle),
- endoskopische Entnahme mit Hilfe von Zangen, Bürsten, Schlingen u. a. (z. B. im Rahmen einer Broncho- oder Koloskopie),
- chirurgische Probeexzision (PE) im Rahmen eines operativen Eingriffs.

Eine Sonderform der Biopsie ist die intraoperative *Schnellschnittuntersuchung*. Hierbei wird während eines operativen Eingriffs eine Gewebeprobe entnommen und innerhalb von Minuten histopathologisch beurteilt. Das Untersuchungsergebnis bestimmt das weitere operative Vorgehen. Dies setzt selbstverständlich eine entsprechende Patienten-Aufklärung voraus.

## 7.6. Staging

Nachdem die Diagnose gestellt und dem Patienten mitgeteilt wurde, besteht der nächste Schritt darin, das Ausmaß der Erkrankung festzustellen und zu objektivieren.

Die als „Staging“ bezeichnete Stadieneinteilung bildet eine Grundlage für das weitere therapeutische Vorgehen und für die Einschätzung der Prognose. Auch der Verlauf und das Ansprechen auf die Therapie kann mittels regelmäßiger Bestimmung des Stadiums dokumentiert werden. Nicht zuletzt bildet ein standardisiertes Staging eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von klinischen Studien.

### TNM-System

Je nach Tumorentität haben sich dabei verschiedene Kriterien als sinnvoll erwiesen. Bei soliden Tumoren hat sich das von der *Union internationale contre le cancer* (UICC) vorgeschlagene *TNM-System* durchgesetzt.

Die Ausdehnung des Primärtumors (T), der Befall von regionären Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M) werden jeweils durch Ziffern gekennzeichnet.

Die Kriterien für die Zuordnung von Ausdehnung des Tumors und Befall von Lymphknoten zu bestimmten T- und N-Stadien unterscheiden sich abhängig von der Tumorart beträchtlich. Bei Hohlorganen (z. B. Kolon) ist die Infiltration der Wandschichten, bei parenchymalen Organen (z. B. Lunge) eher die Größe des Tumors und die Beteiligung von angrenzenden Organen oder Strukturen maßgebend für die T-Klassifikation (→Tab. 7.2).

Das TNM-System wird laufend an neue Erkenntnisse angepaßt. Die aktuelle Fassung kann jeweils nachgelesen werden.

### UICC-Stadien

Verschiedene Kombinationen aus T, N und M werden zu Stadien (I bis IV) zusammengefaßt, die so gut wie möglich mit der Prognose korrelieren sollen. Ein Beispiel soll dieses Vorgehen verdeutlichen: ein wesentliches prognostisches Kriterium ist das Vorhandensein von Fernmetastasen. Daher werden Krebserkrankungen bei Nachweis von Metastasen – unabhängig von Art und Größe des Primärtumors – als Stadium IV klassifiziert.

Liegen keine Metastasen vor, hängt die Prognose je nach Art des Tumors von verschiedenen Faktoren ab. Beim Kolonkarzinom ist dies vor allem die Anzahl der befallenen Lymphknoten (nicht so sehr die Größe des Tumors), während beim malignen Melanom vor allem die Tumordicke (nach Breslow) prognostisch bedeutsam ist. Diese Unterschiede werden beim Staging berücksichtigt.

### Weitere Staging-Systeme

Einige Klassifikationen (z. B. Dukes, →Tab. 7.4) sind historisch gewachsen und werden heute noch (parallel zum TNM-System) verwendet.

Bei bestimmten Krebserkrankungen ist jedoch das TNM-System nicht sinnvoll anwendbar. Dazu gehören vor allem hämatologische Neoplasien. Die Staging-Kriterien beruhen hier z. B. auf klinischen Befunden und Symptomen.

Das *Plasmozytom* wird nach Salmon und Durie in drei Stadien eingeteilt: Stadium I (Hb > 10 g/dl, Serumkalzium normal, geringe Konzentration monoklonaler Antikörper, höchstens eine Osteolyse), Stadium II (weder I noch III) und Stadium III (Hb < 8,5 g/dl, Serumkalzium erhöht, hohe Konzentration monoklonaler Antikörper, mehrere Osteolysen).

Die *Hodgkin-Lymphome* werden nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt und mit den Zusätzen B (mit Gewichts-

**Tabelle 7.2.** TNM-Klassifikation am Beispiel von Kolon- und Bronchialkarzinom.

<i>Kolonkarzinom</i>		<i>nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</i>
<b>Primärtumor (T)</b>		
T0	kein Primärtumor	kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Submukosa	< 3 cm, ohne Beteiligung der Hauptbronchien
T2	Infiltration der Muscularis propria	> 3 cm, Invasion eines Hauptbronchus, Befall der Pleura viszeralis, Atelektasen oder sek. Pneumonie
T3	Infiltration in die Subserosa	Befall von Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura, Perikard oder Carina-Abstand < 2 cm
T4	Perforation des viszeralen Peritoneums oder anderer Strukturen/Organe	Infiltration von Mediastinum, Herz, Ösophagus, großen Gefäßen, Trachea, Wirbelkörpern, Carina oder Nachweis eines malignen Pleuraergusses
<b>regionale Lymphknoten (N)</b>		
N0	kein Lymphknoten-Befall	kein Lymphknoten-Befall
N1	1–3 regionale LK-Metastasen	ipsilaterale peribronchiale oder Hiluslymphknoten
N2	4 oder mehr regionale LK-Metastasen	ipsilaterale mediastinale und/oder subcarinale LKS
N3		kontralaterale oder supraclaviculäre LK-Metastasen
<b>Fernmetastasen (M)</b>		
M0	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (inkl. LK-Metastasen im Verlauf der A. iliaca ext.)	Fernmetastasen nachweisbar

**Tabelle 7.3.** Stadieneinteilung nicht-kleinzelliger Lungentumoren (nach UICC).

Stadium	T	N	M	RSR-5*
Ia	1	0	0	> 70
Ib	2	0	0	60
IIa	1	1	0	50
IIb	2	1	0	30
	3	0	0	40
IIIa	1–2	2	0	10–30
IIIb	4	jedes	0	< 10
	jedes	3	0	< 5
IV	jedes	jedes	1	< 2

\* relative 5-Jahresüberlebensrate, in Prozent.

verlust, Fieber und Nachtschweiß) und A (ohne B-Symptome) versehen. Der Zusatz E bezeichnet den zusätzlichen Befall einer einzelnen, angrenzenden extralymphatischen Region (→ Tab. 7.5). Prognostisch wichtig ist vor allem die Zwerchfellgrenze (beidseitiger Befall → schlechtere Prognose).

Chronische lymphatische Leukämien werden nach Binet in die Stadien A (weniger als 3 Lymphknotenstationen betroffen), B (drei oder mehr LK-Stationen betroffen) und C (Anämie, Thrombozytopenie) eingeteilt.

**Tabelle 7.4.** Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms (nach UICC und Dukes).

Stadium						
UICC	Dukes	T	N	M	RSR-5*	
I	A	1	0	0	> 90	
	B1	2	0	0	85	
II	B2	3	0	0	70–80	
		4	0	0		
III	C	jedes	1	0	35–65	
		jedes	2	0		
IV	D	jedes	jedes	1	< 5	

\* relative 5-Jahresüberlebensrate, in Prozent.

**Tabelle 7.5.** Stadieneinteilung maligner Hodgkin-Lymphome (modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation).

Stadium	befallene Organe
I	einzelne Lymphknotenregion oder einzelne extralymph. Region
II	2 oder mehr LK-Regionen (gleiche Zwerchfellseite) oder ein extralymph. Organ + LK auf gleicher Zwerchf.seite
III	LK-Regionen auf beiden Zwerchf.seiten
IV	diffuser Befall extralymph. Organe
A	keine B-Symptome
B	Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
E	einzelne angrenzende extralymph. Region

## 8. Therapie

Oft werden die Therapieoptionen für eine Malignomkrankung etwas martialisch zu „Stahl, Strahl und Qual“ zusammengefaßt. Tatsächlich stehen folgende Möglichkeiten für die Tumorbehandlung zur Verfügung: *Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie* und *biologische Therapie*.

Häufig werden die Komponenten auch kombiniert eingesetzt. Dies erfordert seitens der behandelnden Ärzte ein interdisziplinäres Vorgehen.

Wird beispielsweise bei einer Vorsorgeuntersuchung ein Knoten in der Brust getastet (Gynäkologie) und dieser als maligne erkannt (Pathologie) und ergibt das Staging (Pathologie, Radiologie) ein relativ kleines lokales Karzinom ohne Metastasen, so erfolgt meist eine brusterhaltende Operation (Chirurg), die regelmäßig von einer Bestrahlung begleitet wird (Radioonkologie).

Die Bestrahlung erfolgt in diesem Fall *adjuvant* und soll die Primärtherapie unterstützen sowie das Rezidivrisiko mindern. Als „*neoadjuvant*“ bezeichnet man Maßnahmen, die *vor* der Primärtherapie erfolgen, z. B. eine präoperative Bestrahlung, um einen Tumor durch Verkleinerung erst operabel zu machen.

Chirurgie und Bestrahlung wirken jeweils lokal, Chemotherapie und biologische Therapie sind dagegen systemisch wirksam.

Die chirurgische Therapie stellt für die Behandlung solider Tumoren immer noch die effektivste Maßnahme dar, auch weil teilungsaktive und ruhende Tumorzellen gleichermaßen entfernt werden, während Chemo- und Radiotherapie hauptsächlich gegenüber proliferierenden Zellen wirksam sind.

Bevor man entscheiden kann, welche therapeutische Maßnahmen sinnvoll sind, muß man sich zusammen mit dem Patienten über Möglichkeiten und Zielsetzung im Klaren sein. Dies setzt wiederum eine adäquate Diagnostik inkl. *Staging* voraus.

Besteht die realistische Möglichkeit einer *kurativen Therapie*, wird man sicherlich aggressiver und auch risikobereiter vorgehen – möglicherweise sogar die Organfunktion opfern –, als wenn die Linderung der Begleitscheinungen im Vordergrund steht, da eine Heilung nicht mehr möglich ist (*Palliation*). Letztlich sollte aber die zu erwartende *Lebensqualität* des Patienten ausschlaggebend für das weitere Vorgehen sein.

Das Ansprechen der Therapie kann klassifiziert werden (und somit der Verlaufskontrolle dienen) in *Progredienz* (PD, Tumorvergrößerung um mehr als 25 Prozent des Ausgangswertes), „*no change*“ bzw. stabile Erkrankung (SD), *partielle Remission* (PR, Tumorverkleinerung um mindestens 50 Prozent) und im Optimalfall *komplette Remission* (CR, kein Tumorgewebe und keine Symptome mehr nachweisbar). Auch ein zunächst enttäuschend wirkendes „no change“ kann unter Umständen das Maximum des Möglichen darstellen und als Erfolg gewertet werden.

### 8.1. Grundlagen der chirurgischen Onkologie

Chirurgische Eingriffe werden in der Onkologie durchgeführt zur Prävention, Diagnose/Staging, Behandlung, Palliation und Rehabilitation.

#### 8.1.1. Präventive Eingriffe

Diese beinhalten sowohl die Resektion prä maligner Läsionen (z. B. Abtragung von Darm polypen) als auch die präventive Resektion bei genetischem Risiko (z. B. totale Kolektomie bei familiärer adenomatöser Polyposis coli).

#### 8.1.2. Diagnose/Staging

Dazu gehören die Probenentnahme für die histopathologische Beurteilung sowie die *Sentinel-Lymphknotenbiopsie* zur Status-Bestimmung. Der Sentinel(=„Wächter“)-Lymphknoten ist die erste Station der drainierten Lymphe aus dem Tumorgebiet. Er wird mit Injektion von „Farbstoff“ in die Tumorumgebung radiologisch sichtbar gemacht und per Feinnadelpunktion untersucht. Enthält dieser Lymphknoten maligne Zellen, so hat bereits eine lymphogene Metastasierung eingesetzt. Ist der Befund dagegen negativ, kann in der Regel auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden, da der Tumor offenbar noch lokal begrenzt ist.

Das Staging ist eine Grundlage der Therapieplanung und der Prognose. So ist ein Bronchialkarzinom bis UICC-Stadium IIIa u. U. noch operabel,

bei Stadium IIIb und IV dagegen würde man palliative Maßnahmen einleiten.

Weiterhin dient das Staging der Verlaufs- und Erfolgskontrolle einer Therapie. Es wird also nicht nur bei der Diagnosestellung durchgeführt, sondern mehrmals! Es hilft auch die Frage zu beantworten, ob die Therapie anschlägt oder ob evtl. eine Änderung des eingeschlagenen Weges indiziert ist.

### 8.1.3. Behandlung

Die effektivste Maßnahme zur Behandlung eines bösartigen Tumors ist seine operative Entfernung. Dabei ist zu prüfen, ob der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation überhaupt zuläßt und ob der Tumor operabel ist.

Der Tumor darf nicht zu ausgedehnt sein und bereits lebenswichtige Organe infiltriert haben (z. B. Herz), sollte *im Gesunden* entfernt werden können (ausreichender Sicherheitsabstand) und es muß anatomisch ein Zugang zum Tumor möglich sein (besonders schwierig im Gehirn).

Angestrebt wird eine R<sub>0</sub>-Resektion, d. h. der Tumor wird rückstandslos („*in toto*“) mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand („*in sana*“) entfernt. Dabei sollte das Tumorgewebe so wenig wie möglich berührt werden, um eine Zellverschleppung zu vermeiden. Häufig werden regionale Lymphknoten mitentfernt, um den Lymphknotenstatus zu bestimmen und um die Prognose zu verbessern.

Die Rezidivrate kann bei vielen Tumoren signifikant gesenkt werden, wenn das Tumorgebiet während und/oder nach der Operation bestrahlt wird. Mikrotumoren bzw. -metastasen können von einer adjuvanten Chemotherapie erfaßt werden.

(Neo-)Adjuvante Maßnahmen können auch helfen, die Ausdehnung der Operation einzuschränken, um so die Organfunktion (oder das Körperbild) weitestgehend zu erhalten.

Beispiel Mammakarzinom: ist der Tumor noch nicht zu ausgedehnt und eine brusterhaltende Therapie möglich, so ist diese in Kombination mit einer postoperativen Bestrahlung ebenso wirksam wie die radikale Mastektomie.

### 8.1.4. Palliation

Ist eine kurative Behandlung des Patienten nicht möglich, so versucht man, die Lebensqualität so gut und so lange wie möglich zu erhalten (z. B.

Ernährung und Verdauung, Mobilität, Schmerzfreiheit).

Die Chirurgie kann im palliativen Bereich vielfältige Dienste leisten. Als Beispiele seien genannt: Passage-Sicherstellung im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (Stent, Bypass, Schienung), Stabilisation frakturgefährdeter Knochen oder Resektion von solitären Metastasen (z. B. in der Lunge).

### 8.1.5. Rehabilitation

Einige Eingriffe in der onkologischen Chirurgie hinterlassen ein funktionell oder ästhetisch unbefriedigendes Bild, so daß weitere Operationen erforderlich sind. Orthopädische Maßnahmen helfen, die Mobilität des Patienten zu verbessern (z. B. Kniegelenkprothese nach Osteosarkom-Therapie). Plastische und rekonstruktive Eingriffe helfen, das Körperbild wiederherzustellen (z. B. Epithese nach entstellender Tumorsektion im Gesicht, plastische Rekonstruktion nach Mastektomie).

## 8.2. Grundlagen der Radioonkologie

Eine weitere lokal wirkende Maßnahme zur Behandlung eines Tumors ist die Strahlentherapie (*Radiatio*). Das Spektrum des Einsatzbereiches ist breit: sie kann neoadjuvant, adjuvant, kurativ oder palliativ eingesetzt werden.

Die Radiatio schädigt unspezifisch jedes Gewebe, das im Bestrahlungsfeld liegt. Da Tumorgewebe meist etwas empfindlicher auf energiereiche Strahlen reagiert als gesundes Gewebe, eröffnet dies ein schmales therapeutisches Fenster. Einerseits lassen sich also Tumorzellen zerstören, andererseits wird auch die Mutationsrate in gesunden Zellen erhöht, was langfristig zur Bildung eines Sekundärtumors führen kann.

### 8.2.1. Strahlenarten

Als Strahlung bezeichnet man ganz allgemein den physikalischen Transport von Energie mittels Wellen oder Teilchen. Trifft die Strahlung auf Materie, wird ein Teil der Energie absorbiert, d. h. an die absorbierende Materie abgegeben. Dies kann dann verschiedene Effekte auslösen.

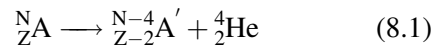
Ein möglicher Effekt ist die Herauslösung eines Elektrons aus der Atomhülle (= Ionisation). Strahlung, die Atome ionisieren kann, bezeichnet man

als *ionisierende Strahlung*. Diese kann sowohl wellen- als auch teilchenförmig sein.

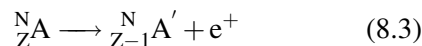
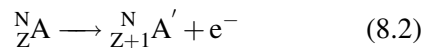
Substanzen, die ionisierende Teilchenstrahlung entsenden können, sind *radioaktiv*: sie zerfallen spontan unter Entsendung eines charakteristischen Teilchens.

Je nach dem, was für ein Teilchen entsendet wird, spricht man von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Strahlern.

$\alpha$ -Strahler emittieren einen  ${}^4_2\text{He}$ -Kern. Formal sieht die entsprechende Reaktionsgleichung so aus (Z: Protonenzahl, N: Nukleonenzahl, A: radioaktives Element):



$\beta$ -Strahler emittieren ein hochenergetisches Elektron ( $e^-$ ) oder Positron ( $e^+$ ):



Auch energiereiche elektromagnetische Wellen sind ionisierend, z. B. Gammastrahlen, die beim Zerfall von Radioisotopen entstehen:



In der Strahlentherapie werden meist Röntgen- und Gammastrahlen verwendet (also elektromagnetische Wellen mit hoher Energie) sowie energiereiche Elektronen ( $\rightarrow$  Gleichung 8.2), während positronen-emittierende Strahler ( $\rightarrow$  Gleichung 8.3) in der nuklearmedizinischen Diagnostik (z. B. PET) Verwendung finden.

### 8.2.2. Wirkung

Aufgrund der Absorption von Strahlenenergie im Gewebe wird eine Reihe von Reaktionen ausgelöst, die in zeitlich verschiedenen Phasen ablaufen ( $\rightarrow$  Tab. 8.1).

Trifft ionisierende Strahlung auf biologisches Material (das zum Großteil aus Wasser besteht), lassen sich verschiedene Effekte beobachten:

#### Direkter Effekt

Dieser entsteht durch direkte Wechselwirkung eines Biomoleküls (z. B. DNA) mit der Strahlung. Das Biomolekül absorbiert die Strahlenenergie und wird dadurch angeregt und ionisiert. Dieser Primärschaden mündet in der Bildung von Bioradikalen, die wiederum für molekulare Veränderungen wie

**Tabelle 8.1.** Phasen der Strahlenwirkung.

Phase	Wirkung
physikalisch ( $10^{-13}$ s)	Energieübertragung an Materie; Ionisation und Anregung
physiko- chemisch ( $10^{-10}$ s)	Entstehung von reaktionsfähigen Atomen und Radikalen
chemisch ( $10^{-6}$ s)	Entstehung von aktivierten Mole- külen, die weiter reagieren
biologisch (bis Jahre)	u. a. Mutationen, morphologische Veränderungen (z. B. Tumor)

z. B. Strangbrüche und Mutationen (Sekundärschaden) verantwortlich sind.

#### Indirekter Effekt

Das die Biomoleküle umgebende Wasser wird ebenfalls angeregt und ionisiert, was zur Bildung von Radiolyse-Produkten (z. B. Radikale) führt. Diese reagieren mit Biomolekülen (z. B. DNA) und schädigen sie auf molekularer Ebene.

#### „Bystander-effects“

Auch Zellen, die *per se* keiner direkten Bestrahlung ausgesetzt wurden, zeigen strahlenbedingte Effekte (Goldberg und Lehnert, 2002). Dazu zählen Zelltod, Apoptose, erhöhte intrazelluläre *reaktive Sauerstoff-Spezies* (ROS), aber auch Mutationen und neoplastische Transformation.

Es werden mehrere Mechanismen diskutiert, die der Beeinflussung einer unbestrahlten („bystander cell“) durch eine bestrahlte Zelle zugrunde liegen: Signalübermittlung einer bestrahlten Zelle an eine unbestrahlte mittels *Gap junctions*, Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die auf unbestrahlte Zellen wirken, Produktion reaktiver Sauerstoff-Spezies, die ins Mikromilieu ausgeschleust werden und so auch unbestrahlte Zellen schädigen.

### 8.2.3. Physikalische Größen

Die Energie ionisierender Strahlung läßt sich quantifizieren. Wichtig ist dabei nicht nur die absolute Dosis, die vom Gewebe absorbiert wird (Energiedosis in Gray), sondern auch, welche Art von Strahlung verwendet wird (Äquivalentdosis in Sievert) und welche Art von Gewebe bestrahlt wird (effektive Äquivalentdosis in Sievert). Die Energiedosis nimmt mit dem Abstand zur Strahlenquelle quadratisch ab (doppelter Abstand = ein Viertel der Dosis).

### 8.2.4. Fraktionierte Bestrahlung

Für den strahlentherapeutischen Effekt ist nicht nur die Gesamtdosis entscheidend, sondern auch die Anzahl der Teilbestrahlungen (*Fraktionen*) und in welcher Zeit die Dosis verabreicht wird. Daß dadurch ein größerer tumorschädigender Effekt erzielt wird, hat mehrere Gründe:

#### Reparatur der DNA-Schäden

Zellen besitzen verschiedene Mechanismen, um Schäden ihrer DNA bis zu einem gewissen Grad enzymatisch zu reparieren. Geht man davon aus, daß gesunde Zellen diese Schäden besser reparieren können als Tumorzellen, so schädigt man pro Dosisfraktion immer eine größere Anzahl von Tumorzellen als normale Zellen.

Aufgrund der Möglichkeit der Reparatur von DNA-Schäden zwischen den Fraktionen toleriert normales Gewebe wesentlich höhere Gesamtdosen als bei Einzelanwendung. Bei Dosisfraktionierung macht man sich also den Unterschied der Reparaturfähigkeit zunutze, so daß man gleichzeitig gesundes Gewebe schonen und Tumorgewebe weitgehend abtöten kann.

#### Reoxygenierung hypoxischer Zellen

Je besser ein Gewebe mit Sauerstoff versorgt ist, desto empfindlicher reagiert es auf Bestrahlung. Dies ist auf die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen zurückzuführen.

Schnell wachsende Tumoren sind im Zentrum oft hypoxisch, da die Diffusionsstrecken zu groß werden bzw. die Angiogenese nicht schnell genug ist, um den gesamten Tumor ausreichend mit Sauerstoff versorgen zu können.

Während einer Bestrahlung stirbt der strahlenempfindlichere periphere Tumorbereich also mit höherer Wahrscheinlichkeit ab als das hypoxische Zentrum, so daß *Restzellen* zurückbleiben können. Diese Restzellen werden nun aufgrund mangelnder Konkurrenz reoxygeniert, verlieren damit ihre Strahlenresistenz und werden gegenüber einer weiteren Bestrahlung empfindlich.

#### Redistribution und Rekrutierung

Ruhende Tumorzellen sind weniger strahlenempfindlich als teilungsaktive. So werden bevorzugt Zellen geschädigt, die sich in einer strahlensensiblen Zyklusphase befinden. Die relative Verteilung der Zellen in sensible und resistente Zellen wird also kurzfristig zugunsten der ruhenden Zellen verschoben.

Nach einer gewissen Zeit wird die ursprüngliche Zellverteilung jedoch wiederhergestellt (Redistribution), so daß nun zuvor ruhende Zellen sensibel werden, indem sie wieder in die Proliferation eintreten (Rekrutierung).

#### Repopulation

Zellen, die nach einmaliger Bestrahlung überlebt haben (Restzellen), teilen sich weiter und lassen die Größe des Tumors wieder anwachsen. Durch mehrmaliges Bestrahlen versucht man, diesem Effekt vorzubeugen.

### 8.2.5. Anwendung

Soll ein Patient eine Strahlentherapie erhalten, müssen zunächst einige Vorbereitungen getroffen werden. Abhängig von Art und Lokalisation des Tumors wird eine passende Strahlungsart ( $\beta^-$ - oder  $\gamma$ -Strahlung) gewählt und die zu applizierende Dosis berechnet.

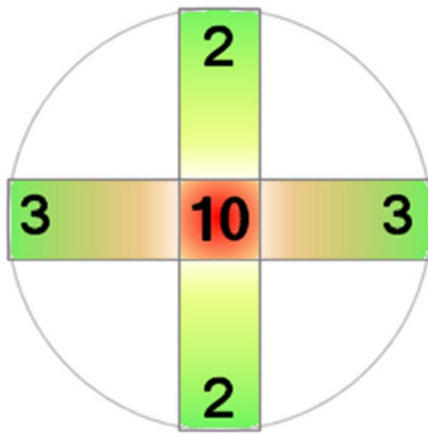
Zwei Applikationswege kommen dabei zum Einsatz: Ist der Tumor von außen gut zugänglich (z. B. gynäkologische und orale Tumoren) kann die Strahlenquelle direkt am Tumor plziert werden (*Brachytherapie*), ohne daß die Strahlung gesundes Gewebe durchdringen muß, um zum Wirkort zu gelangen.

Bei der *Teletherapie* wird – um das gesunde Gewebe und kritische Organe so wenig wie möglich zu belasten – der optimale Strahlengang mit Hilfe einer CT-Untersuchung ermittelt.

Dann folgt ein „Probendurchlauf“ mit Röntgenstrahlen, um die korrekte Lagerung des Patienten und das eingestellte Bestrahlungsfeld zu überprüfen. Wichtig ist, daß der Ablauf reproduzierbar ist, damit bei jeder Therapiesitzung exakt das gleiche Feld bestrahlt wird. Hierzu wird die Haut des Patienten markiert, um die richtige Lagerung sicherzustellen.

Die Bestrahlung selbst erfolgt häufig als *Kreuzfeuerbestrahlung* ( $\rightarrow$ Abb. 8.1), um bei minimaler Gewebebelastung eine maximale Dosis im Tumorbereich erzielen zu können.

Faktoren, die das Ergebnis der Therapie beeinflussen, sind u. a. Dosis, Fraktionierung, bestrahltes Volumen und die Zeit, in der die Dosis appliziert wird (*Therapiefaktoren*), Alter und Begleit- bzw. Vorerkrankungen des Patienten (*Patientenfaktoren*) sowie die Eigenschaften des Tumors (*Tumorfaktoren*).



**Abbildung 8.1.** Prinzip der Kreuzfeuerbestrahlung: Die Dosis ist im Tumorgebiet (zentrales Feld) maximal, während das umgebende Gewebe deutlich weniger stark belastet wird.

### 8.2.6. Nebenwirkungen

Trotz lokaler Anwendung können die Nebenwirkungen systemisch auftreten (Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit). Lokal können Hautrötungen, Mukositis und Knochenmarkschäden (irreversible Schädigung im Bestrahlungsfeld) vorkommen.

Allgemein kann man sagen, daß das Ausmaß der Nebenwirkungen korreliert mit der Höhe der Einzeldosis, der Zeitspanne, in der die Dosis gegeben wird (je kürzer desto heftiger) und der Größe des bestrahlten Volumens.

Spätfolgen einer Strahlentherapie sind u. a. Hypothyreose, Kariesbildung (durch verminderte Sekretion der Speicheldrüsen) und Erblindung (bei Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich), Myokardinfarkt (bei mediastinaler Bestrahlung) und die Ausbildung von sekundären Malignomen (das Risiko ist dabei organabhängig).

## 8.3. Grundlagen der Chemotherapie

Eine Chemotherapie wird mit kurativer (v. a. Leukämien, Lymphome), (neo-)adjuvanter (z. B. Mammakarzinom, kolorektales Karzinom) und palliativer Zielsetzung (z. B. Pankreaskarzinom) eingesetzt. Im Gegensatz zu Operation und Bestrahlung wirkt sie systemisch (d. h. im ganzen Körper), so daß z. B. Mikrometastasen mitbehandelt werden, bevor sie radiologisch sichtbar gemacht werden können. Leider läßt die Spezifität vieler Zytostatika noch zu wünschen übrig, so daß auch gesunde Zellen teilweise erheblich in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die Medikamente werden in regelmäßigen Abständen intravenös oder in Tablettenform verabreicht („Zyklus“). Meist werden drei bis sechs Zyklen veranschlagt, die jeweils von einer ein- bis dreiwöchigen Pause unterbrochen werden. Ob die Therapie ambulant oder stationär erfolgt, muß man im Einzelfall entscheiden.

Zytostatische Substanzen sind besonders für Zellen mit hoher Teilungsrate toxisch (z. B. Tumorgewebe, Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Hoden). Vor allem die Knochenmarksuppression stellt dabei die dosisbegrenzende Nebenwirkung dar.

Für den Patienten besonders belastend sind die höhere Infektanfälligkeit (Knochenmark), Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit (GI-Trakt, ZNS) und nicht zuletzt der als stigmatisierend empfundene Haarausfall sowie die bei Alkylanzien und Topoisomerase-Hemmern eintretende Gonadendysfunktion (Beendigung der Ovulation, Azospermie).

Das sonst gültige Prinzip des ärztlichen Handelns „*primum non nocere*“ (vor allem nicht schaden) wird hier zugunsten einer möglichen Lebensverlängerung verletzt.

### 8.3.1. Wirkung

Hinsichtlich der Wirkungsmechanismen können antineoplastische Substanzen (Zytostatika) grob in vier große Gruppen eingeteilt werden: DNA-Schädigung, Eingriff in die DNA-Synthese, Schädigung der Mitosespindel und endokrin aktive Substanzen.

Die Substanzen beeinflussen die Zelle in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus. Um eine optimale Wirkung zu erzielen, werden deshalb häufig mehrere Medikamente kombiniert angewandt (Kombinations- oder Polychemotherapie). Die kombinierten Substanzen sollten nicht nur unterschiedliche Wirk-, sondern auch verschiedene Nebenwirkungsprofile haben, damit sich die Toxizitäten nicht addieren.

Es wird beobachtet, daß einige Tumorzellen resistent gegenüber Zytostatika sind bzw. werden. Als Resistenzmechanismen werden vermutet: verbesserte Reparatur der medikamentös gesetzten Schäden, verminderte Aufnahme, erhöhte Ausschleusung (die man bei Zellen mit hoher Expression des *multidrug resistance*-Gens findet) und gesteigerter Abbau von Medikamenten sowie eine Veränderung der Medikamenten-Zielstruktur durch Mutation.

Auch die Fähigkeit von einigen Tumorzellen, die

**Tabelle 8.2.** DNA-schädigende Zytostatika durch kovalente Bindung (Auswahl).

Wirkstoff	Anwendung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
<b>Alkylanzien</b>			
Chlorambucil	CLL, HD, NHL, Keimzell-tumoren, Lymphosarkom	Myelosuppression, Immunsuppression, Alkyl.-NW	
Cyclophosphamid	AML, ALL, CLL, HD, NHL, multiples Myelom, Sarkome, Neuroblastom	Myelosuppression, Zystitis, Alkyl.-NW, Immunsuppression	wird in der Leber aktiviert MESNA schützt vor Zystitis
Ifosfamid	Keimzelltumoren, Sarkome, NHL, Bronchialkarzinom	Myelosuppression, Zystitis, ZNS, metab. Azidose, Alkyl.-NW	MESNA schützt vor Zystitis
Melphalan	multiples Myelom, Keimzell-tumoren, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom	Myelosuppression, Anorexie, Leukämie, Alkyl.-NW	Dosisanpassung bei Nieren-insuffizienz
Procarbazin	HD, NHL, Hirntumoren, Bronchialkarzinom	Myelosuppression, Depression, Nausea, Alkyl.-NW	wird im Organismus in die eigentliche Wirksubstanz umgewandelt wirkt als MAO-Hemmer
<b>Platin-freisetzenende Wirkstoffe</b>			
Carboplatin	Keimzelltumoren, NHL, Mammakarzinom	Myelosuppression, periph. Neuropathie, Nierenschäden	therapiebegrenzend ist die Thrombozytopenie
Cisplatin	Keimzelltumoren, NHL, Sarkome, Bronchial-Ca.	Nierenschäden, zentral ausgelöstes Erbrechen, periph. Neuropathie	Dosisanpassung an Nierenfunktion forcierte Diurese einleiten

*Legende:* MESNA = Mercaptoethansulfonat; Alkyl.-NW = Alopecie, Lungenschäden, Infertilität, Teratogenese; ALL = akute lymph. Leukämie; AML = akute myeloische Leuk.; CLL = chron. lymph. Leuk.; CML = chron. myeloische Leuk.; HD = Hodgkin's disease; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom; NSCLC = nicht-kleinzelliges Bronchial-Ca.

Apoptose zu umgehen (→Kap. 4.3), kann zu einer verminderten Wirkung von DNA-schädigenden Substanzen führen.

#### **DNA-Schädigung (→Tab. 8.2 und 8.3)**

Die Schädigung der DNA wird verursacht durch *kovalente Bindung* an die DNA (z. B. Alkylanzien, Cisplatin), *Interkalierung* (= Einlagerung in die DNA-Stränge → Strangbrüche; z. B. Zytostatika der Antibiotikagruppe wie Anthrazykline und Actinomycin D) oder *Topoisomerase-Hemmung* (z. B. Etoposid, Topotecan).

#### **DNA-Synthese-Hemmung (→Tab. 8.4)**

Eine Störung der DNA-Synthese kann man auf zwei Wegen erreichen: mittels Hemmung der *Nukleotid-Synthese* (z. B. Methotrexat: hemmt die Dihydrofolsäure-Reduktase) oder mittels *Ein-*

*schleusung falscher DNA-Bausteine* (Purin- und Pyrimidin-Antimetabolite, z. B. 5-Fluorouracil).

#### **Mitosespindel (→Tab. 8.5)**

Die Mitosespindel ist für die Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen bei der Mitose essentiell. Der Spindelapparat besteht aus Mikrotubuli, die wiederum aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin aufgebaut werden. Die Tubulin-Polymerisation kann von Vinca-Alkaloiden (z. B. Vinblastin) gehemmt werden. Paclitaxel lagert sich an die  $\beta$ -Tubuline an, was zur Bildung atypischer Mikrotubuli führt.

#### **Endokrin aktive Substanzen (→Tab. 8.6)**

Im Wesentlichen sind dies Moleküle, die mit dem intrazellulären Steroidhormonrezeptor interagieren und so die Gentranskription beeinflussen. Der hochdosierte Einsatz von Glukokortikoiden kann

**Tabelle 8.3.** Sonstige DNA-schädigende Zytostatika (Auswahl).

Wirkstoff	Anwendung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
<b>Interkalierende Wirkstoffe</b>			
Actinomycin D	Keimzelltumoren, Wilms-Tumor, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom	Myelosuppression, Mukositis, Anorexie	Recall-Phänomene bei Strahlentherapie
Bleomycin	Keimzelltumoren, HD, Lymphosarkom, Plattenepithelkarzinome	Lungenfibrose, Raynaud-Phänomen, Hyperpigmentation	O <sub>2</sub> verstärkt die pulmonale Toxizität
Mitomycin	Magenkarzinom, NSCLC, kolorektales Karzinom	Nierenschäden, interstitielle Pneumonie, Myelosuppression	wird intrazellulär in eine alkylierende Substanz biotransformiert
<b>Anthrazykline</b>			
Doxorubicin (= Adriamycin)	ALL, AML, HD, NHL, ovarielles Ca., Mamma-Ca., Blasen-Ca., Neuroblastom, SCLC	Myelosuppression, kardiotoxisch, Mukositis	starke Gewebetoxizität Recall-Phänomene bei Strahlentherapie
Mitoxantron	ALL, AML, CML, Mamma-Ca., ovarielles Ca., Prostata-Ca.	Myelosuppression, kardiotoxisch, Blaufärbung des Urin	weniger Nebenwirkungen als Doxorubicin
<b>Topoisomerase-Hemmer</b>			
Etoposid	Keimzelltumoren, SCLC, HD, NHL, AML	Myelosuppression, Nausea, Erbrechen, Hypotonie	hepatischer Metabolismus 30%ige renale Elimination
Topotecan	ovarielles Ca., SCLC	Myelosuppression, Fieber, Nausea	Dosisanpassung an Nierenfunktion

bei Leukämien und Lymphomen die *Apoptose* von Tumorzellen induzieren.

Einige Mammakarzinome sind östrogenrezeptor-positiv, so daß das Wachstum dieser Tumoren von Östrogenrezeptor-Antagonisten (z. B. Tamoxifen) gehemmt werden kann. Prostatakarzinome können über die negative Beeinflussung der Testosteronproduktion behandelt werden. Dies kann operativ (Orchidektomie) oder pharmakologisch (GnRH-Agonisten, z. B. Leuprolid) geschehen (→Kap. 8.4.3).

### 8.3.2. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind vielfältig und ergeben sich aus der Hauptwirkung (Hemmung der Zellteilung). Sie können so stark sein, daß die Therapie abgebrochen werden muß. Auch die *Compliance* des Patienten wird auf eine harte Probe gestellt, da er sich durch die Therapie meist schlechter fühlt als vorher.

Im Vordergrund stehen Übelkeit und Erbrechen sowie die bei vielen Zytostatika dosislimitieren-

de *Knochenmarksuppression*. Einige Medikamente sind zudem nieren-, leber- und/oder kardiotoxisch, so daß vor Beginn der Therapie eine Funktionsdiagnostik indiziert ist, um ein vorbelastetes Organ nicht völlig zu zerstören.

Akute Komplikationen, die sich aus den verminderten Zellzahlen ergeben, sind: *febrile Neutropenie* (akutes Fieber bei einem zytopenischen Patienten; bei Neutrophilenzahl unter 500 /µl Lebensgefahr!), erhöhte Blutungsneigung bei *Thrombozytopenie* (angestrebt werden sollte eine Thrombozytenzahl von mind. 10 000 /µl), *Anämie* (Erythrozytenkonzentrat indiziert bei einem Hb unter 8 g/dl) und eine insgesamt *erhöhte Infektanfälligkeit*.

Die häufigste Nebenwirkung der zytostatischen Therapie ist aber die *Übelkeit* (mit oder ohne Erbrechen). Das Brechzentrum in der Medulla oblongata wird u. a. von einer die *Area postrema* umgebenden dopaminergen „Triggerzone“ stimuliert. Adäquate Reize für diese Triggerzone sind z. B. Toxine, Stoffwechselprodukte, „Schwangerschaftshormone“ sowie Medikamente (v. a. Opiode und Zytostatika). Als Antiemetika finden vor allem

**Tabelle 8.4.** DNA-Synthese-Hemmer (Auswahl).

<i>Wirkstoff</i>	<i>Anwendung</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Bemerkungen</i>
<b>Antimetabolite</b>			
Fludarabin	CLL, AML, NHL	Myelosuppression, Nausea, Erbrechen, Fieber, Lunge, ZNS	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
5-Fluorouracil	Kolonkarzinom, Rektum-Ca., Pankreas-Ca., Mamma-Ca., Nierenzell-Ca., Plattenepithelkarzinome	Myelosuppression, Mukositis, ZNS	Metabolisierung im Gewebe
Gemcitabin	Pankreas-Ca., Blasen-Ca., Bronchial-Ca., Mamma-Ca.	Myelosuppression, Nausea, Erbrechen	wird intrazellulär aktiviert
Hydroxyurea	CML, ovarielles Karzinom, Notfallmed. bei akuter Leukämie, Melanom	Myelosuppression, Mukositis, erhöhte Strahlenempfindlichk.	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
6-Mercaptopurin	ALL, CML, AML	Myelosuppression, Nausea, Erbrechen, lebertoxisch	variable Bioverfügbarkeit
Methotrexat	Mamma-Ca., Bronchial-Ca., ALL, NHL, Burkitt-Lymph., intrathekale Leukämie, Kopf-Hals-Tumoren	Myelosuppression, GI-Ulzerationen, Mukositis, Lungenfibrose, leber- und nierentoxisch	forcierte Diurese und Leukovorin senken Nierentoxizität wird mit alkalischem Harn ausgeschieden
Pentostatin	Haarzell-Leuk., ALL, CLL	Nierenschäden, Myelosuppression, Nausea	

**Tabelle 8.5.** Mitose-hemmende Substanzen (Auswahl).

<i>Wirkstoff</i>	<i>Anwendung</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Bemerkungen</i>
<b>Mitose-Hemmer</b>			
Docetaxel	rezidivierendes Mamma-Ca., Bronchial-Ca., Prostata-Ca., Pankreas-Ca., Kaposi-Sarkom, Kopf-Hals-Tumoren	Myelosuppression, Hypersensitivitätsreaktion, Parästhesien, Flüssigkeitsretention	Prämedikation mit Steroiden
Paclitaxel	rezidiv. ovarielles Karzinom, rezidiv. Mammakarzinom, NSCLC, Kaposi-Sarkom, Kopf-Hals-Tumoren	Myelosuppression, periph. Neuropathie, Mukositis, Alopezie, Nausea	Prämedikation mit Steroiden hepatischer Abbau
Vinblastin	HD, NHL, Keimzelltumoren, Mamma-Ca., Kaposi-Sarkom, Blasen-Ca., Nierenzell-Ca.	Myelosuppression, Harnblase, Nausea, Erbrechen, Raynaud-Phänomen	hepatischer Abbau Dosisanpassung bei Bilirubin > 1,5 mg/dl
Vincristin	ALL, HD, NHL, Rhabdomyosarkom, Neuroblastom, Wilms-Tumor, multiples Myelom	periphere Neuropathie, Ileus, ZNS, Herz	hepatischer Abbau Dosisanpassung bei Bilirubin > 1,5 mg/dl

**Tabelle 8.6.** Endokrine Substanzen (Auswahl).

Wirkstoff	Anwendung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
<b>Endokrine Substanzen</b>			
Glukokortikoide	Leukämien, Lymphome	Infektionen, Cushing-Syndrom (nach Absetzen)	löst Apoptose aus
Leuprolid	Prostatakarzinom	„chemische Kastration“	GnRH-Agonist bringt Testosteronproduktion zum Erliegen
Tamoxifen	metast. Mamma-Ca.	Endometrium-Ca. (Uterus), Sehstörungen, Thrombembolie	„Anti-Östrogen“

Dopamin- und Serotonin-Antagonisten Verwendung (z. B. Metoclopramid, Ondansetron) sowie Phenotiazine (z. B. Thiethylperazin). Die Wirkung der antiemetischen Substanzen kann verstärkt werden mittels Komedikation mit Kortikosteroiden oder Benzodiazepinen (z. B. Lorazepam). Bei ausgedehnter Übelkeit kann auch  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) Linderung verschaffen.

Die psychogene Komponente des Erbrechens sollte nicht unterschätzt werden: vielen Patienten wird bereits übel, wenn sie nur an den nächsten Zyklus denken (antizipatorisches Erbrechen durch Konditionierung).

Mit zunehmendem Erfolg der Krebstherapie werden immer längere Überlebenszeiten der Patienten erreicht. Damit werden tragischerweise auch die langfristigen Nebenwirkungen klinisch immer relevanter, vor allem *sekundäre Malignome*, die u. a. von Alkylanzien (z. B. Melphalan) und Topoisomerase-II-Hemmern (z. B. Etoposid), aber auch von ionisierenden Strahlen verursacht werden können. So ist das Risiko, an einer (sekundären) akuten myeloischen Leukämie zu erkranken, nach einer Chemotherapie um ein Vielfaches erhöht. Zu allem Überflus haben sekundäre Leukämien meist eine deutlich schlechtere Prognose als sporadisch auftretende.

Beispiel Hodentumor: Patienten, die mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin kuriert wurden, haben ein etwa 3–8fach erhöhtes relatives Risiko, eine Leukämie zu entwickeln (Kollmannsberger et al., 1998).

Weitere Spätfolgen einer Chemotherapie können u. a. sein: kardiovaskuläre Funktionsstörungen (v. a. durch Anthrazykline, Mitomycin), Einschränkung der Lungenfunktion (Bleomycin), Leber- (Methotrexat), Nieren- und Harnblasenschäden (Ifosfamid, Cisplatin) und Störungen des Nervensystems (Cisplatin, Vincristin).

## 8.4. Grundlagen der biologischen Therapie

Ein noch relativ junges Gebiet der Onkologie ist die biologische Krebstherapie. Darunter versteht man die Bekämpfung von Tumoren mit Hilfe von Aktivierung und Beeinflussung der körpereigenen Abwehr. (Um ein häufiges Mißverständnis gleich auszuräumen: der Begriff „biologisch“ bedeutet hier weder „schonend“, noch ist er gleichzusetzen mit „natürlich“ oder „alternativ“.)

Auch beim Gesunden entstehen täglich Tumorzellen. Normalerweise ist das Immunsystem in der Lage, diese Zellen zu erkennen und wirksam zu eliminieren. Die Mechanismen, die dem zugrundeliegen, versucht man im Rahmen der biologischen Therapie zu aktivieren und zu verstärken, um so auch bereits manifeste Tumoren mit körpereigenen Waffen zu schlagen.

Zentrale Bedeutung kommt hierbei den *Lymphozyten* (→ Tab. 8.7) zu, die mit ihren Produkten (Antikörper, Zytokine, zytotoxische Substanzen) körpereigene entartete Zellen zerstören helfen.

### 8.4.1. Zytokine

Die Zytokine bilden eine große Gruppe löslicher Faktoren, die auf eine komplexe Weise die Kommunikation zwischen Zellen des Immunsystems vermitteln. Sie regulieren Proliferation und Differenzierung von Immunzellen und können auf verschiedene Zellen wachstumsfördernd wirken.

Dies kann sowohl erwünscht (z. B. bei Zellen der Hämatopoese) als auch unerwünscht sein (z. B. bei Tumorzellen). Da das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Substanzen noch nicht ausreichend verstanden wird, darf eine Therapie also nicht unkritisch erfolgen!

Zu den Zytokinen gehören u. a. Interleukine, Interferone und Tumornekrosefaktoren (TNF).

**Tabelle 8.7.** Klassifizierung der Lymphozyten.

Zellpopulation	CD-Muster (Auswahl)	Funktionen
<b>B-Lymphozyten</b>	CD19–23, CD37, CD40, CD25 (wenn aktiviert)	Träger der spezifischen humoralen Immunität Produktion von Antikörpern
<b>T-Lymphozyten</b>	CD2, CD3, CD5, CD7, CD28, CD25 (aktiviert)	Träger der spezifischen zellulären Immunität Produktion von Zytokinen
T-Helfer 1	zusätzlich CD4	Verstärkung der Immunantwort durch Produktion von Interleukin 2, Interferon $\gamma$ und TNF- $\beta$
T-Helfer 2	zusätzlich CD4	Verstärkung der Immunantwort durch Produktion von Interleukin 2, 5, 9, 10 und 13
regulatorische T-Zellen	zusätzlich CD4, CD62L	Dämpfung der Immunantwort
zytotoxische T-Zellen	zusätzlich CD8, CD95	Zerstörung fremder und entarteter Zellen
<b>NK-Zellen</b>	CD16, CD56, CD57	Zerstörung virusinfizierter und entarteter Zellen

Legende: CD = engl. *clusters of differentiation* Differenzierungsantigene auf Zelloberflächen (v. a. auf Leukozyten); NK-Zellen = natürliche Killerzellen; TNF = Tumornekrosefaktor

### Interleukin 2

Das Glykoprotein IL-2 wird von aktivierten T-Helfer-Zellen sezerniert und wirkt als Wachstumsfaktor auf alle T-Zell-Populationen proliferativ, besonders auf NK-Zellen. Letztere können Tumorzellen erkennen und eliminieren. Ein weiterer Effekt von IL-2 ist die Freisetzung von TNF und Interferonen, die ebenfalls zu einer Zerstörung von Tumorzellen beitragen.

Mäßige Erfolge konnten bei metastasierenden Melanomen, Lymphomen sowie Kolon-, Nierenzell-, und Lungenkarzinomen erzielt werden (Devita, Hellman und Rosenberg, 2004).

Die hochdosierte Gabe von IL-2 ist mit vielen Nebenwirkungen behaftet, u. a. Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Anämie, Thrombozytopenie und Leberschäden. Besonders schwerwiegend ist das „capillary leak“-Syndrom, das zu Hypotension, ARDS<sup>9</sup> und Schock führen kann.

Auch bei niedrigeren Dosen treten starke Nebenwirkungen auf, so daß diese Therapieoption nur ausgewählten Patienten mit hoher Belastbarkeit vorbehalten ist und zudem nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden sollte.

### Interferone

Die Interferone  $\alpha$  und  $\beta$  können von verschiedenen Zelltypen sezerniert werden, u. a. Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Epithelzellen.

Das für die direkte Tumorabwehr weniger relevante Interferon  $\gamma$  wird hauptsächlich von Lymphozyten produziert.

Interferone gehören zu den Entzündungsmediatoren und haben sowohl antivirale als auch anti-neoplastische Eigenschaften, indem sie NK-Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen aktivieren. Zudem können sie die Angiogenese hemmen ( $\rightarrow$ Kap. 4.6 und 8.4.4).

In der Onkologie findet vor allem rekombinant hergestelltes IFN- $\alpha$  Verwendung, das gegen eine Vielzahl von Tumoren eingesetzt werden kann. Die Nebenwirkungen reichen von grippeähnlichen Symptomen über Anämie, Neutropenie und chronischer Erschöpfung bis hin zu nephrotischem Syndrom und Leberschäden.

### Tumornekrosefaktoren

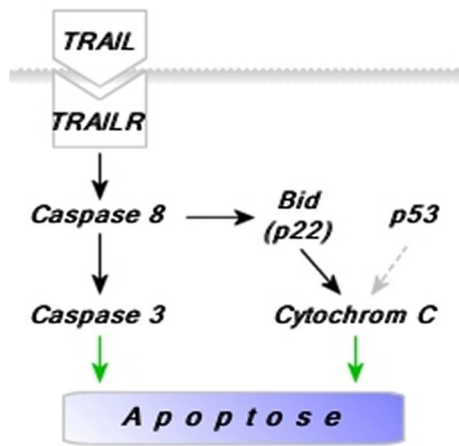
Zu den Tumornekrosefaktoren gehören verschiedene Proteine, die mittels Rezeptorbindung die Apoptose der Zelle induzieren ( $\rightarrow$ Kap. 3.5).

TNF- $\alpha$  hat paradoxerweise auch einen tumorfördernden Einfluß. Trotzdem kann eine hochdosierte Gabe von TNF- $\alpha$  in Kombination mit einer Chemotherapie zu einem Rückgang der Tumormasse führen. Es kann dabei allerdings zu einer tödlichen Entzündungsreaktion kommen, die einem septischen Schock ähnelt.

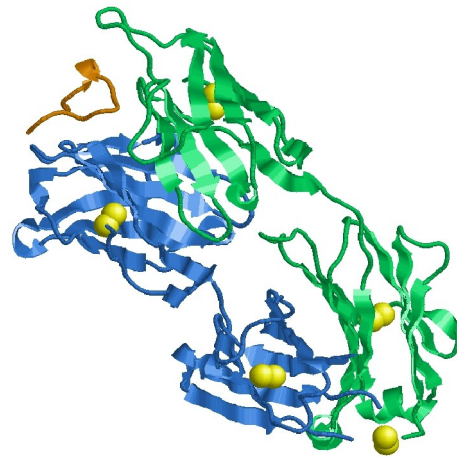
In Mäusen kann die Gabe des Apoptose-Liganden TRAIL<sup>10</sup> ( $\rightarrow$ Abb. 8.2) selektiv das Wachstum

<sup>9</sup>ARDS: engl. *acute respiratory distress syndrome* akute alveoläre Schädigung der Lunge („Schocklunge“).

<sup>10</sup>TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand.



**Abbildung 8.2.** Die TRAIL-Signaltransduktion: Bindet der TRAIL-Ligand an einen entsprechenden Rezeptor, wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die die Apoptose der Zelle p53-unabhängig induziert. Dies kann über die Caspasen 8 und 3 geschehen (links), oder durch Aktivierung des Cytochrom C-Weges (rechts).



**Abbildung 8.3.** Antigenbindung: Ein Fab-Fragment von Immunglobulin G (leichte Kette: grün, schwere Kette: blau) bindet ein virales Peptid (orange). Die Schwefelatompositionen sind zur Hervorhebung der Disulfidbrücken vergrößert dargestellt (gelb). Der hier gezeigte Fab-Antigen-Komplex hat einen Durchmesser von ca. 75 Å (=  $7,5 \times 10^{-9}$  m).

von transformierten Zellen hemmen. Dabei wird die Apoptose auch dann ausgelöst, wenn p53 bereits inaktiviert ist!

Lösliches, rekombinant hergestelltes TRAIL bietet also einen vielversprechenden Ansatz für die Behandlung von therapieresistenten Tumoren (Kelley und Ashkenazi, 2004). Einige weitere Substanzen, die direkt oder indirekt in Apoptose-Signalwege eingreifen, werden zur Zeit klinisch getestet. Da die Signalwege nur in entarteten Zellen verändert sind, sparen diese Substanzen gesundes Gewebe u. U. aus, so daß eine mögliche Therapie im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie evtl. mit weniger Nebenwirkungen behaftet sein wird (Ghobrial, Witzig und Adjei, 2005).

#### 8.4.2. Antikörper

Antikörper (Immunglobuline) sind lösliche Proteine, die den humoralen Teil der spezifischen Abwehr bilden und von Plasmazellen, die aus B-Lymphozyten entstehen, sezerniert werden.

Unser Organismus ist in der Lage, durch Umordnung von Genen eine ungeheure Vielfalt von Antikörpern herzustellen (etwa  $10^8$  verschiedene), die allesamt die Aufgabe haben, körperfremde Makromoleküle zu kennzeichnen, indem sie mit ihren hochspezifischen Bindungsstellen an eine antigene Determinante (= Epitop) des Zielmoleküls binden (→ Abb. 8.3). Über den  $F_c$ -Teil des Antikörpers wird schließlich die Wirkung vermittelt (z. B. Aktivierung der Komplementkaskade).

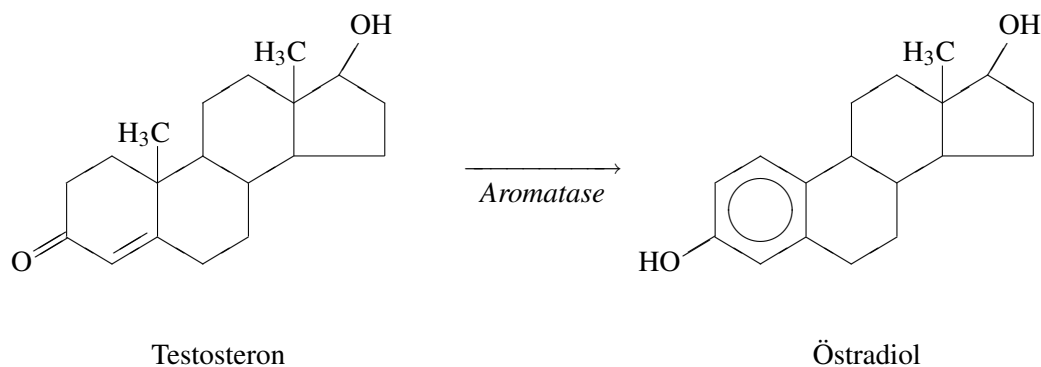
In der Krebstherapie werden *monoklonale Antikörper* eingesetzt. Diese werden *in vitro* von immortalisierten Zelllinien produziert, die aus einem multiplen Myelom stammen und einen Klon darstellen, d. h. sie stammen ursprünglich von einer einzigen Zelle ab und stellen *identische* Antikörper her. Fusioniert man solche Zellen mit Plasmazellen, die den gewünschten Antikörper sezernieren, entstehen *Hybridomzellen*. Auf diese Weise lassen sich große Mengen an identischen, maßgeschneiderten Antikörpern herstellen, die die gewünschte Spezifität besitzen.

Anwendung finden z. B. Antikörper, die gegen Wachstumsfaktorrezeptoren gerichtet sind (Baselga und Arteaga, 2005). Hervorzuheben ist hierbei insbesondere das *Herceptin* (Trastuzumab), das gegen den bei einigen Mammakarzinomen überexprimierten *her-2/neu-Rezeptor* (→ Kap. 4.1) gerichtet ist (Leyland-Jones, 2002).

#### 8.4.3. Hormone

Bestimmte Tumoren sind in ihrem Wachstum abhängig von Hormonen, z. B. einige Prostata-, Mamma- und Endometriumkarzinome. Hemmt man diese Hormone, so kann dadurch das Tumorstadium verhindert werden.

Ein weiteres Einsatzgebiet von (anti-)hormonellen Substanzen ist die Linderung von paraneoplastischen Syndromen. Unter einer *Paraneoplasie* versteht man Funktionsstörungen, die von einer ge-



**Abbildung 8.4.** Umwandlung von Testosteron in Östradiol durch das Enzym Aromatase. Aromatase-Hemmer wie Letrozol und Aminoglutethimid werden gegen hormonabhängige Mammakarzinome eingesetzt.

störten Bildung und Abgabe von Wirkstoffen (z. B. endokrine Substanzen, Gerinnungsfaktoren) durch den Tumor verursacht werden.

Es können u. a. Elektrolytentgleisungen, endokrine, neurologische und muskuläre Syndrome sowie hämatologische Veränderungen auftreten.

#### Anti-Östrogene

Mammakarzinome, die hormonsensitiv sind, sprechen auf eine Therapie mit Östrogenrezeptor-Antagonisten an. Verwendete Substanzen sind Tamoxifen und Toremifen, die den intrazellulären Östrogenrezeptor blockieren. Tamoxifen hat teilweise auch östrogene (also agonistische) Eigenschaften, die das relative Risiko für ein Endometriumkarzinom um das dreifache erhöhen.

#### Aromatase-Hemmer

Im Blut zirkulierende Androgene, die in der Nebennierenrinde produziert werden, werden von dem Enzym Aromatase in Östrogen umgewandelt (→Abb. 8.4).

Aminoglutethimid, Letrozol und Anastrozol hemmen dieses Enzym und senken so den Östrogenspiegel. Anwendung finden diese Substanzen vor allem bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen postmenopausaler Frauen.

#### Anti-Androgene und GnRH-Analoga

Flutamid ist ein Testosteronrezeptor-Antagonist, der bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen eingesetzt wird. Häufig wird es mit GnRH-Analoga kombiniert.

Das hypothalamische Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gonadoliberin) fördert über die Hypophyse die Gonadenaktivität. Ist jedoch ein unphysiologisch hoher GnRH-Spiegel vorhanden, wer-

den die hypophysären Rezeptoren mit der Zeit unempfindlich gegenüber GnRH und stellen die Gonadotropin-Sekretion ein. Dadurch wird die Gonadenaktivität schließlich ebenfalls eingestellt („chemische Kastration“).

GnRH-Analoga wie Leuprolid und Gosereelin werden bei Prostata- und prämenopausalen Mammakarzinomen eingesetzt.

#### Somatostatin-Analoga

Das Wachstumshormon Somatotropin wird von Somatoliberin (fördernd) und Somatostatin (hemmend) reguliert. Octreotid wirkt analog zum Somatostatin und wurde ursprünglich bei Akromegalie eingesetzt.

Somatostatin und Octreotid hemmen zudem die Freisetzung von Peptidhormonen wie Glucagon, VIP (vasoaktives intestinales Peptid) und Gastrin. So lindert Octreotid auch symptomatisch die Beschwerden eines Karzinoid-Syndroms, das bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des gastroentero-pankreatischen Systems (z. B. Glucagonom, VIPom, Gastrinom) auftreten kann.

#### 8.4.4. Angiogenese-Inhibitoren

Viele Tumoren, deren Gefäßversorgung unterbunden wird, bleiben in einem *in situ*-Stadium und metastasieren in der Regel nicht. Ein vielversprechender Angriffspunkt der Krebstherapie besteht also in der Hemmung der Angiogenese, die über einen molekularen „Schalter“ reguliert wird (→Kap. 4.6).

Eine Hemmung der Angiogenese wird von verschiedenen Substanzen vermittelt. Fragmente von zellulären und extrazellulären Proteinen spielen dabei eine Rolle. Endostatin (Fragment von Kollagen

XVIII), Angiostatin (Fragment von Plasminogen), Interleukin 12 (induziert IFN- $\gamma$ ) und MMP-Inhibitoren werden zur Zeit klinisch getestet.

Ein Vorteil der Angiogenesehemmung gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie ist, daß sie unabhängig vom Zellzyklus der Tumorzellen wirkt. Dafür dauert es länger, bis eine Tumorrogression eintritt.

Daher bietet sich eine Kombinationstherapie an: Zytostatika gegen den Tumorzellanteil und Angiogenese-Inhibitoren gegen den Endothelzellanteil des Tumors. Welche Erfolge sich damit erzielen lassen und welche Nebenwirkungen die Angiogenese-Inhibitoren haben (Einfluß auf die Wundheilung?), läßt sich jedoch noch nicht abschließend beurteilen.

## 8.5. Komplementär- und Alternativmedizin in der Onkologie

Außerhalb konventioneller (schulmedizinischer) Therapiemöglichkeiten gibt es zahlreiche weitere Versuche, Krebserkrankungen zu behandeln und Symptome zu lindern. Während der Begriff „Alternativmedizin“ suggeriert, es könnten etablierte Methoden gleichwertig ersetzt werden, ist „Komplementärmedizin“ eher als Ergänzung zu verstehen, die eine konventionelle Therapie vervollständigt. Beide Begriffe sollten also nicht synonym verwendet werden.

Neben vielen seriösen Therapeuten gibt es leider auch geschäftstüchtige Scharlatane und selbsternannte „Wunderheiler“, die die Not der Patienten ausnutzen und in Hochglanzbroschüren und Stadthallen Werbung für ihre Methoden machen, die vieles versprechen und wenig halten und die einer kritischen Überprüfung nicht standhalten. Dies sollte aber nicht davon abhalten, sich vorurteilsfrei und offen mit alternativen und komplementären Methoden in der Onkologie auseinanderzusetzen. Keinem Patienten darf aufgrund von Engstirnigkeit, Borniertheit oder Weltanschauung eine voraussichtlich wirksame Therapie vorenthalten werden – egal ob schulmedizinisch, alternativ oder komplementär.

Während der Nutzen ergänzender Verfahren zur Verbesserung der Lebensqualität mittlerweile kaum bestritten wird, ist vielen „alternativen“ Methoden gemein, daß ihre Wirksamkeit nicht ausreichend in Studien belegt oder sogar widerlegt

ist und ihre Anwendung somit zur Glaubenssache wird. Gefährlich ist es für den Patienten, wenn er auf eine mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksame Therapie verzichtet und zunächst einen Versuch mit wenig untersuchten Methoden unternimmt und so wertvolle Zeit verschenkt wird – auch wenn es nur allzu verständlich ist, daß nach einer traumatisierenden Diagnose nach jedem Strohhalm gegriffen wird.

Ein weiteres Problem ist es, wenn ergänzende Therapien ohne Absprache mit dem behandelnden Arzt durchgeführt werden, z. B. Einnahme von pflanzlichen Präparaten, die mit Chemotherapeutika interagieren. Hier gilt es, ein entsprechendes Vertrauensverhältnis aufzubauen und ein offenes Klima zu schaffen, in dem komplementäre Verfahren bewußt angesprochen werden.

### 8.5.1. Komplementäre Verfahren

Im Idealfall ergänzen sich konventionelle Mainstream-Medizin und komplementäre Verfahren zur *integrativen Medizin*, in der das Beste aus beiden „Welten“ zum Vorteil des Patienten vereint wird.

Komplementärmedizinische Methoden können in der Onkologie wertvolle Dienste im Bereich der Verbesserung der Lebensqualität leisten. So können insbesondere chronische Schmerzsyndrome und psychische Beschwerden wie Streß, Ängste und Depressionen wirksam gelindert werden (Deng und Cassileth, 2005).

Zu den als wirksam erachteten Verfahren der Komplementärmedizin gehören u. a. Entspannungstechniken, Hypnose, Visualisierung, Akupunktur, Musiktherapie und Massage bei chronischen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Angst und Depressionen.

### 8.5.2. Alternative Verfahren

Viele der sogenannten alternativen Verfahren versprechen Heilung, ohne daß jedoch ein entsprechender Nachweis erbracht werden könnte. Was diese Methoden für viele Patienten attraktiv macht, ist, daß sie oftmals gut verkauft, d. h. beworben werden, vermeintlich kaum Nebenwirkungen haben und scheinbar auf natürliche Weise wirken.

Populär, aber in Studien als nicht wirksam eingestufte Therapien sind z. B. hochdosierte Gabe von Vitamin C, Iscador (Mistelderivat), makrobiotische „Krebsdiät“ und Haifisch-Knorpel-Extrakt (Vickers und Cassileth, 2001).



## 9. Nachsorge

Auch wenn die Primärtherapie abgeschlossen ist, endet damit nicht die Betreuung des Patienten.

Konnte eine weitgehende Heilung erzielt werden, werden physische und psychische Rehabilitation sowie die Wiedereingliederung in Berufsleben und soziales Umfeld angestrebt. Zudem sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Rezidiven erforderlich.

Ist keine Heilung möglich, stehen die Erhaltung der Lebensqualität, Schmerzfreiheit sowie die psychologische, soziale und spirituelle Unterstützung im Vordergrund. Die Sterbebegleitung stellt alle Beteiligten vor größte Herausforderungen.

### 9.1. Psychosoziale Betreuung

Kaum eine andere Krankheit wird so sehr mit Siechtum und Tod assoziiert – trotz aller Fortschritte der kurativen und palliativen Therapie. Sowohl die Diagnose, die (toxische) Therapie als auch die Konfrontation mit einer möglicherweise eingeschränkten Lebenserwartung hinterlassen tiefe Spuren in der Psyche des Patienten.

Das Vertrauen in den eigenen Körper, das Selbstbild sowie das Selbstvertrauen leiden erheblich. Jedes neu auftretende Symptom wird mit der Erkrankung in Verbindung gebracht, der eigene Körper kritisch und mißtrauisch beobachtet. Viele Patienten leiden unter Kontrollverlust, Streß und entwickeln (behandlungsbedürftige) Ängste und Depressionen. Auch die Familie und das soziale Umfeld betrachten den an Krebs Erkrankten plötzlich mit anderen Augen. Die Krankheit wird oftmals zum beherrschenden Gesprächsthema, der Mensch wird auf die Rolle des „Krebskranken“ reduziert.

Hinzu können finanzielle Probleme kommen, wenn der Arbeitsplatz aufgegeben werden muß oder teure, nicht von der Krankenkasse getragene Therapieversuche unternommen werden (dazu gehören auch vermeintliche „Wundermittel“ ohne therapeutischen Effekt).

Auch wenn die Krebserkrankung überlebt wird, können die psychischen Folgen noch nachwirken. Eine erschwerte Wiedereingliederung in den Beruf, Anpassung an eine möglicherweise davongetragene Behinderung und Angst vor dem Alltag schränken den Patienten in seiner Lebensqualität ein. Ei-

nige leiden unter der ständigen Furcht vor einem Rezidiv (*Damokles-Syndrom*).

Die Unterstützung durch Familie, Psychologen, Psychotherapeuten, Selbsthilfegruppen, Sozialarbeiter, Pflegepersonal und behandelnde Ärzte schon während der Behandlungszeit können die psychischen Probleme lindern und die Lebensqualität verbessern.

### 9.2. Schmerztherapie

Bei der Entstehung von Schmerzen ist zu unterscheiden zwischen nozizeptiven (Erregung von Schmerzrezeptoren und Weiterleitung an das ZNS) und neuropathischen Schmerzen (Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems). Die Ursache kann sowohl in der Therapie als auch im Tumorwachstum begründet sein.

Zur Objektivierung der Beschwerden kann bei der Anamnese nach der PQRST-Regel vorgegangen werden: Provokation (Wie kann der Schmerz ausgelöst werden?), Qualität (z. B. hell, dunkel, stechend, drückend), Region (Wo tut es weh?), Schwere (z. B. auf einer Intensitätsskala von 0–10) und temporale (zeitliche) Faktoren (Häufigkeit, Dauer, tageszeitliche Schwankungen).

Therapeutisch geht man nach einem von der WHO vorgeschlagenen Stufenschema vor:

1. nicht-opioides Analgetikum, z. B. Paracetamol, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR, z. B. Ketoprofen),
2. Opioid (z. B. Codein, Hydrocodon) plus Nicht-Opioid (evtl. als feste Kombination),
3. starkes Opioid (z. B. Morphin) plus Nicht-Opioid.

Auf jeder Stufe können zusätzlich adjuvante Pharmaka wie trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, Benzodiazepine u. a. gegeben werden, um v. a. neuropathische Schmerzen zu behandeln.

Bei schwersten Schmerzzuständen ist die Anlage einer patientengesteuerten Medikamentenpumpe indiziert, mit deren Hilfe der Patient bei Bedarf selbst Zeitpunkt und (in programmierten Grenzen) Dosis von Opioid oder Lokalanästhetikum bestimmen kann.

## Literatur

- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2004) Krebs in Deutschland. 4. Auflage. Saarbrücken.
- Bamberg, M., M. Molls, H. Sack (2004) Radioonkologie. 1. Auflage. München: Zuckschwerdt.
- Baselga, J., C. Arteaga (2005) Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol*, 23, S. 2445–59.
- Böcker, W., H. Denk, P. U. Heitz (2004) Pathologie. 3. Auflage. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban & Fischer.
- Braunwald, E., A. S. Fauci, D. L. Kasper (2004) Harrison's Principles of Internal Medicine. 16. Auflage. New York: McGraw-Hill.
- Deng, G., B. Cassileth (2005) Integrative oncology: complementary therapies for pain, anxiety, and mood disturbance. *CA Cancer J Clin*, 55, S. 109–16.
- DeVita, Jr., V. T., S. Hellman, S. A. Rosenberg (2004) Cancer: Principles & Practice of Oncology. 7. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ghobrial, I., T. Witzig, A. Adjei (2005) Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin*, 55, S. 178–94.
- Goldberg, Z., B. E. Lehnert (2002) Radiation-induced effects in unirradiated cells: a review and implications in cancer. *Int J Oncol*, 21, S. 337–49.
- Kelley, S. K., A. Ashkenazi (2004) Targeting death receptors in cancer with Apo2L/TRAIL. *Curr Opin Pharmacol*, 4, S. 333–9.
- Kollmannsberger, C. et al. (1998) Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol*, 124, S. 207–14.
- Leyland-Jones, B. (2002) Trastuzumab: hopes and realities. *Lancet Oncol*, 3, S. 137–44.
- Menendez, J. et al. (2005) Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erb B-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptine) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol*, 2005 Jan 10, [Epub ahead of print].
- Müller, K.-M., T. Wiethage (2004) Pathologie, Klassifikation und Stadieneinteilung bösartiger Lungentumoren. *Der Radiologe*, 44, S. 415–26.
- Pazdur, R., W. J. Hoskins, L. R. Coia (2004) Cancer Management: A multidisciplinary approach. 8. Auflage. Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Spitz, M. R., X. Wu, G. Mills (2005) Integrative Epidemiology: From Risk Assessment to Outcome Prediction. *J Clin Oncol*, 23, S. 267–75.
- Stewart, B. W., A. S. Coates (2005) Cancer Prevention: A Global Perspective. *J Clin Oncol*, 23, S. 392–403.
- Thomas, L. (2000) Labor und Diagnose. 5. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft.
- Vickers, A., B. Cassileth (2001) Unconventional therapies for cancer and cancer-related symptoms. *Lancet Oncol*, 2, S. 226–32.
- Wang, S., W. S. El-Deiry (2003) TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene*, 22, S. 8628–33.
- Withers, H. R. (1999) Radiation biology and treatment options in radiation oncology. *Cancer Res*, 59, S. 1676–84.

## Sachverzeichnis

Seitenzahlen, die mit „T“ gekennzeichnet sind, verweisen auf eine Fundstelle innerhalb einer Tabelle.

<b>A</b>	<b>C</b>
Abtropfmetastasen . . . . . 19	CA-125, CA-19-9, CA-15-3 . . . . . 34 T
Actinomycin D . . . . . 43 T	Cadherine . . . . . 17
Adenom . . . . . 5	Carboplatin . . . . . 42 T
Adenom-Karzinom-Sequenz . . . . . 13	Carcinoma in situ . . . . . 5
adjuvant . . . . . 37	Caspase . . . . . 12
Aflatoxin . . . . . 29 T	CD, clusters of differentiation . . . . . 46 T
AFP . . . . . 34 T	CDKs, cycline dependent kinases . . . . . 11
Alkylanzien . . . . . 42	CEA . . . . . 17, 34 T
$\alpha$ -Strahlung . . . . . 39	Checkpoint . . . . . 10
Anämie . . . . . 43	Chlorambucil . . . . . 42 T
Angiogenese	Cisplatin . . . . . 42, 42 T
angiogenic switch . . . . . 19	Computertomographie, CT . . . . . 32
Hemmung . . . . . 48	CR . . . . . s. Remission
Angiostatin . . . . . 19, 49	crisis . . . . . 17
Ann-Arbor-Klassifikation . . . . . 36 T	Cyclophosphamid . . . . . 42 T
Anthrazykline . . . . . 42	
Antiemetika . . . . . 43	<b>D</b>
Antikörper	Damokles-Syndrom . . . . . 51
monoklonale . . . . . 47	DCC . . . . . 17
Antioxidantien . . . . . 27	Dignität . . . . . 5
Apoptose . . . . . 12, 16	Disseminierung . . . . . 18
Area postrema . . . . . 43	DNA
Aromatase-Hemmer . . . . . 48	Methylierung . . . . . 14
ATM, Ataxia teleangiectatica . . . . . 12	Reparatur . . . . . 40
	Reparatur- und Stabilitäts-Gene . . . . . 9
<b>B</b>	Docetaxel . . . . . 44 T
B-Symptome . . . . . 31	dormancy . . . . . 18
Bax . . . . . 12	Dosis, strahlenbiologische . . . . . 39
Bcl-2 . . . . . 12, 16	Doxorubicin . . . . . 43 T
benigne . . . . . s. Dignität	Dukes-Stadien . . . . . s. Kolonkarzinom
Bestrahlung	
fraktionierte . . . . . 40	<b>E</b>
Kreuzfeuer- . . . . . 40	Endostatin . . . . . 48
$\beta$ -Strahlung . . . . . 39	Epidemiologie . . . . . 23
Bildgebung . . . . . 31	Epigenetik . . . . . 14
Bleomycin . . . . . 43 T	Epitop . . . . . 47
Brachytherapie . . . . . s. Strahlentherapie	erbB2 . . . . . s. her-2/neu
Bronchialkarzinom	Erbrechen, antizipatorisches . . . . . 45
Inzidenz, Mortalität . . . . . 24 T	Ernährung . . . . . 27
UICC-Stadien . . . . . 36 T	Etoposid . . . . . 42, 43 T
Bystander-Effekt . . . . . 39	Extravasation . . . . . 18

<b>F</b>		Kohortenstudie . . . . .	23
Fallkontrollstudie . . . . .	23	Kolonkarzinom	
FAP . . . . .	10 T	Dukes-Stadien . . . . .	36 T
Fibrom . . . . .	6	Inzidenz, Mortalität . . . . .	24 T
Flow-Zytometrie . . . . .	33	Karzinogenese, mehrschrittige . . . . .	14
Fludarabin . . . . .	44 T	Koloskopie, Sigmoidoskopie . . . . .	27
5-Fluorouracil . . . . .	42, 44 T	Kombinationschemotherapie . . . . .	41
<b>G</b>		Kreuzfeuerbestrahlung . . . . .	40
G <sub>0</sub> -, G <sub>1</sub> -, G <sub>2</sub> -Phase . . . . .	s. Zellzyklus	<b>L</b>	
γ-Strahlung . . . . .	39	Larmor-Frequenz . . . . .	32
Gemcitabin . . . . .	44 T	Letalität . . . . .	23
Gliom . . . . .	7	Leuprolid . . . . .	43, 45 T
Glukokortikoide . . . . .	42	Lipom . . . . .	6
GnRH-Analoga . . . . .	48	Lokomotion . . . . .	17
Grading . . . . .	7, 17	Lymphangiosis carcinomatosa . . . . .	19
<b>H</b>		Lymphom . . . . .	6
Hallmarks of Cancer . . . . .	15	Stadien . . . . .	36 T
hCG . . . . .	34 T	Lymphozyten . . . . .	46 T
Helicobacter pylori . . . . .	29 T	<b>M</b>	
Hepatitis-Viren . . . . .	29 T	M-Phase . . . . .	s. Zellzyklus
Impfung . . . . .	29	Magnetresonanztomographie, MRT . . . . .	32
her-2/neu . . . . .	15	maligne . . . . .	s. Dignität
Suppression mit Olivenöl . . . . .	27	Malignom, sekundäres	
Herceptin . . . . .	47	Chemotherapie . . . . .	45
Hounsfield-Einheit, HE . . . . .	32	Strahlentherapie . . . . .	41
HTLV1 und 2 . . . . .	29 T	Mammakarzinom	
Hybridomzelle . . . . .	47	Inzidenz, Mortalität . . . . .	24 T
Hydroxyurea . . . . .	44 T	Mammographie-Screening . . . . .	28
<b>I</b>		MAP-Kinase . . . . .	15
Ifosfamid . . . . .	42 T	Matrix-Metallo-Proteasen (MMP) . . . . .	18
Immunglobuline . . . . .	s. Antikörper	Melanom, malignes . . . . .	7
Immunhistochemie . . . . .	33	Melphalan . . . . .	42 T
integrative Medizin . . . . .	49	6-Mercaptopurin . . . . .	44 T
Integrine . . . . .	17	MESNA . . . . .	42 T
Interferone . . . . .	19, 46	Metastasierung	
Interleukin-2 . . . . .	46	hämatogen, lymphogen, kavitär . . . . .	18
Interventionsstudien . . . . .	23	Insuffizienz, metastatische . . . . .	17
Invasionsfront . . . . .	17	Schritte . . . . .	18 T
Inzidenz . . . . .	23	Methotrexat . . . . .	42, 44 T
<b>K</b>		Metoclopramid . . . . .	45
Karzinogene . . . . .	29 T	Mikrometastase . . . . .	18
Karzinogenese . . . . .	13	Mitomycin . . . . .	43 T
Karzinom . . . . .	6	Mitose . . . . .	12
Karzinose . . . . .	19	Mitosespindel . . . . .	42
Keimbahnmutationen . . . . .	13	Mitoxantron . . . . .	43 T
		Mortalität . . . . .	23
		multidrug resistance Gen (mdr) . . . . .	41
		Myc . . . . .	16
		Myelosuppression . . . . .	43

N	R
N-CAM ..... 17	R <sub>0</sub> -Resektion ..... 38
Naevus ..... 7	Radiatio ..... s. Strahlentherapie
Nausea ..... 43	Radiolyse-Produkte ..... 39
Nebenwirkungen	RAS ..... 15
Chemotherapie ..... 43	RB ..... 9, 10 T, 11, 13
Strahlentherapie ..... 41	Redistribution ..... 40
Zytostatika ..... 41	Rehabilitation, chirurgische ..... 38
neoadjuvant ..... 37	Rekrutierung ..... 40
Neutropenie, febrile ..... 43	Remission
no change ..... s. stable disease	komplette (CR) ..... 37
„no touch“-Technik ..... 38	partielle (PR) ..... 37
NSE ..... 34 T	Reoxygenierung ..... 40
	Repopulation ..... 40
<b>O</b>	Resistenz ..... 41
Octreotid ..... 48	Restriktionspunkt ..... 11
Ondansetron ..... 45	Rezeptor-Tyrosin-Kinase ..... 15, 19
Onkogen ..... 9, 15	Risikofaktor ..... 28
Operabilität ..... 38	Röntgendiagnostik ..... 31
	ROS ..... 39
<b>P</b>	Rundherd ..... 31
p53 ..... 9, 10 T, 19	
Paclitaxel ..... 44 T	<b>S</b>
Palliativmedizin ..... 51	S-Phase und S-Checkpoint ..... s. Zellzyklus
Papanicolaou-Abstrich ..... 28	Salmon-Durie-Klassifikation ..... 35
Papillom ..... 5	Sarkom ..... 6
Papilloma-Viren ..... 29 T	Sauerstoffeffekt ..... 40
Paraneoplasie ..... 47	Sauerstoffspezies, reaktive (ROS) ..... 39
PD ..... s. Progredienz	SCC ..... 34 T
Pentostatin ..... 44 T	Schmerztherapie ..... 51
Pharmakogenetik ..... 23	Schnellschnittuntersuchung ..... 35
Phosphatase, saure ..... 34 T	Screening ..... 28
piezo-elektrischer Effekt ..... 32	SD ..... s. stable disease
Pleuraerguß ..... 31	seed and soil-Theorie ..... 18
PLKs, Polo-like kinases ..... 12	semi-maligne ..... s. Dignität
Polychemotherapie ..... 41	Seminom ..... 7
Positronen-Emissions-Tomographie ..... 32	senescence ..... 17
PQRST-Regel ..... 51	Sentinel-Lymphknoten ..... 37
PR ..... s. Remission	Sicherheitsabstand ..... 38
prädisponierende Gendefekte ..... 10 T	SIS ..... 15
Präkanzerose ..... 5	Smad ..... 16
Prävalenz ..... 23	Sonographie ..... 32
Primärprävention ..... 27	Southern-Blot ..... 33
Probeexzision, PE ..... 35	stable disease (SD) ..... 37
Procarbazin ..... 42 T	Staging ..... 37
Procaspase ..... 12	Steroidhormonrezeptor ..... 42
Progredienz (PD) ..... 37	Strahlentherapie ..... 38
Proteasen ..... 12, 18	Brachy-, Teletherapie ..... 40
Protoonkogen ..... 9	Planung ..... 40
PSA ..... 34 T	Simulation ..... 40

Strahlung  
 ionisierende.....39  
 Wirkung.....39  
 Sturzsenkung.....34  
 Szintigraphie.....32

**T**

Tabakkonsum.....27  
 Tamoxifen.....43, 45 T, 48  
 Teletherapie.....s. Strahlentherapie  
 Telomerase.....17  
 Teratom.....7  
 Tetrahydrocannabinol (THC).....45  
 TGF- $\beta$ .....16  
 Thrombospondin-1.....19  
 Thrombozytopenie.....43  
 TNM-Klassifikation.....36 T  
 Topotecan.....43 T  
 Tracer.....32  
 TRAIL.....46  
 Trastuzumab.....s. Herceptin  
 Tumor  
 Definition.....5  
 Malignitätskriterien.....6 T  
 Tumoranämie.....33  
 Tumormarker.....34  
 Tumornekrosefaktor  $\alpha$ .....46  
 Tumorsuppressorgen.....9

**U**

Überlebensrate, relative.....23  
 UICC-Stadien.....36 T  
 Ultraschall.....32  
 UV-Strahlung.....27, 29 T

**V**

VEGF.....19  
 Vinblastin.....44 T  
 Vinca-Alkaloide.....42  
 Vincristin.....44 T  
 Vogelstein-Diagramm.....14

**W**

WHO-Stufenschema.....51  
 Wilms-Tumor.....7

**X**

Xeroderma pigmentosum.....10

**Z**

Zellzyklus  
 Phasen.....10  
 Zyklone.....11  
 Zyklus, chemotherapeutischer.....41  
 Zytogenetik.....33  
 Zytokine.....45