

Der Preis für ein langes Leben

Das Freizeitverhalten sonnenhungriger Menschen machte Hautkrebs im 20. Jahrhundert zu einer Zivilisationskrankheit. Die Dermatologin **Eva-Bettina Bröcker** im Gespräch über weitere Risikofaktoren und innovative Therapien gegen Hauttumore.

Frau Bröcker, Sie haben viele Jahre über Melanome und andere Tumore der Haut geforscht. Täuscht der Eindruck, oder tritt Hautkrebs heute häufiger auf als früher? Ja, Hautkrebs ist sozusagen der Preis für ein langes Leben. Man weiß, dass zur Entstehung der meisten bösartigen Tumoren Umweltfaktoren beitragen. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass Krebs-erkrankungen beim äußersten Organ des Menschen zunehmen, je länger man lebt.

Welche Umweltfaktoren sind es denn, die hauptsächlich zur Entstehung von Hautkrebs beitragen?

Der ultraviolette Anteil des Sonnenlichts, das sogenannte UV-Licht, schädigt die Erbsubstanz der Hautzellen. Das führt entweder zum Absterben der Zellen – wir kennen dies bei starkem Sonnenbrand, bei dem sich die Haut in Blasen ablöst – oder zu Mutationen in einer überlebenden Zelle, die dann die Keimzelle eines Jahre später auftretenden Hauttumors werden kann. Außer dem UV-Licht sind Infektionen mit bestimmten Viren oder auch Berufsschadstoffe wie Teere (Bauarbeiter, Schornsteinfeger), radioaktive Substanzen und Hitze mögliche Auslöser von Hautkrebs. Weißer Hautkrebs wird seit 2015 als Berufskrankheit anerkannt. Das Freizeitverhalten vieler reiselustiger sonnenhungriger Menschen ließ etwa ab Mitte des 20. Jahrhunderts Hautkrebs zu einer Zivilisationskrankheit werden.

Kennt man auch innere Ursachen für Hautkrebs?

O ja! Man kennt eine ganze Reihe angeborener, aber auch erworbener Risikofaktoren. Außer einer hellen Hautfarbe spielen die chemischen Eigenschaften des Melaninpigments in den Pigmentzellen der Epidermis, also der äußersten Schicht der Haut, eine Rolle. Das rötliche Pigment roter Haare und sommersprossiger Haut heißt Phäomelanin. Es schützt die Kerne der Epidermiszellen viel schlechter vor UV-Schäden als das Eumelanin, das in dunkleren Hauttypen dominiert. Hinzu kommt: UV-bestrahltes Phäomelanin wirkt sogar seinerseits krebsfördernd.

Bei der sehr seltenen Erbkrankheit *Xeroderma pigmentosum* fehlen der Haut Reparaturenzyme, sodass bereits im Kindesalter an allen der Sonne aus-

gesetzten Stellen verschiedene Arten von Hautkrebs entstehen. Diese Kinder – in Deutschland leben etwa 80 dieser Patienten – werden auch „Mondscheinkinder“ genannt, weil sie sich vollständig vor Sonnenlicht schützen müssen.

Inzwischen sollte allgemein bekannt sein, dass bei Menschen mit vielen Pigmentmalen ein erhöhtes Risiko bestehen kann, im Laufe des Lebens an einem oder mehreren Melanomen (schwarzer Hautkrebs) zu erkranken, und dass diese Personen nicht nur vorsichtig mit dem Sonnenlicht sein sollten. Ihnen ist auch zu raten, regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen beim Hautarzt wahrzunehmen.

Eine eher neuere Ursache für vermehrtes Auftreten von Hautkrebs ist ausgerechnet der sonst sehr erfreuliche Heilungserfolg moderner Therapien bei anderen schweren Krankheiten, auch bei Krebserkrankungen. Die erfolgreiche Behandlung lebensbedrohlicher Autoimmunkrankheiten und die Organtransplantation gehen einher mit einer durch den Arzt verursachten Unterdrückung des körpereigenen Immunsystems. Da eine intakte Immunfunktion aber entscheidend ist für die Abwehr von Krebs, insbesondere an der Haut, ist Hautkrebs eine häufige „Nebenwirkung“, die sich insbesondere bei behandelten Lymphompatienten leider nicht selten lebensbedrohlich auswirkt. Scheinbar paradoxerweise birgt sogar die erfolgversprechende zielgerichtete molekulare Therapie des Melanoms und des Lungenkarzinoms mit kleinen Molekülen, die eine sogenannte Treibermutation, in diesem Falle im B-RAF-Gen zum Ziel haben, die Gefahr des Auftretens von Hautkrebs-ähnlichen Wucherungen, weil durch die Blockade des einen Signalwegs ein anderer onkogener Signalweg übermäßig aktiviert wird.

Ist jeder Hautkrebs lebensgefährlich?

Im Prinzip ja, in der Praxis nein. Der häufigste Krebs des Menschen überhaupt, das Basalzellkarzinom, das aus den basalen Zellen der haartragenden Haut entsteht, ist in mehr als 99 Prozent der Fälle nicht metastasierungsfähig. Man kann also nicht wie bei vielen anderen bösartigen Tumoren an Metastasen sterben. Das Basalzellkarzinom ist ein „weißer Hautkrebs“ und wächst unbehandelt weiter

und weiter, auch in die Tiefe, und kann z.B. durch Zerstörung größerer Blutgefäße oder auch durch Einwachsen ins Gehirn lebensbedrohlich werden. Der zweithäufigste weiße Hautkrebs ist das Plattenepithelkarzinom, das sich wie das Basalzellkarzinom auf sonnengeschädigter Haut entwickelt und metastasierungsfähig wird, wenn man es nicht rechtzeitig vollständig entfernt. Der mit Abstand gefährlichste weiße Hautkrebs ist das seltene Merkelzellkarzinom. Die Ursprungszelle ist nach wie vor umstritten – am wahrscheinlichsten geht das Karzinom von einer neuroendokrinen Zelle der Epidermis oder der Haare aus. Die wichtigste Erkenntnis für die Tumorbiologie war der Nachweis eines typischen Virus, des Merkelzell-Polyomavirus. Wichtig für die Behandlung war es außerdem, die Risikofaktoren Immunsuppression, hohes Alter und UV-Exposition zu definieren. Hinzu kam die Erkenntnis, dass das aggressive metastasierende Merkelzellkarzinom recht gut auf die moderne Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren anspricht.

Welche innovativen Therapien gibt es heute bei Hautkrebs?

Die Behandlung von schwarzem Hautkrebs, dem Melanom, war weltweit Vorreiter der modernsten Tumorthérapien. Ein gewaltiger Durchbruch kam vor rund zehn Jahren mit den B-RAF-Inhibitoren. Sie können, in Tablettenform eingenommen, vielen Patienten sehr schnell helfen, vorausgesetzt, der Tumor gehört zu den etwa 50 Prozent, die eine der angreifbaren Treibermutationen im B-RAF-Gen aufweisen. Metastasen können innerhalb von wenigen Wochen dahinschmelzen, aber leider kommt es häufig zu einer Resistenzentwicklung oder, wie vorhin beschrieben, zu anderen Tumoren am Hautorgan, sodass man „therapeutische Tricks“ anwendet, um diese zu umgehen.

Da das Melanom aufgrund der jahrelangen „Ansammlung“ diverser Mutationen zu den immunogenen Tumoren gehört, sprechen seine lebensbedrohlichen Metastasen recht gut auf Immuntherapien an. Und auch beim zweiten therapeutischen Durchbruch der letzten zehn Jahre, den Checkpoint-Inhibitoren, war das Melanom ein Vorreiter: Es gibt zahlreiche Therapiestudien mit diesen Immuntherapeutika, die in der Onkologie



„Außer dem UV-Licht sind Infektionen mit bestimmten Viren oder auch Chemikalien wie Teer, radioaktive Substanzen und Hitze mögliche Auslöser von Hautkrebs.“

großen Optimismus erzeugten. Auch die lebensbedrohlichen Formen des weißen Hautkrebses – das Merkelzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom – profitieren von den guten Erfahrungen der Checkpoint-Inhibition. 2019 wurde für das Plattenepithelkarzinom ein Antikörper zugelassen.

Was finden Sie für die klinische Forschung am wichtigsten?

Außer der krankheitsbezogenen Grundlagenforschung sind es die Schlüsse, die man aus klug konzipierten klinischen Studien ziehen kann! Als Beispiel möchte ich die sogenannte neoadjuvante Therapie nennen: Wenn man bei Melanom-Metastasen an der Haut oder in den

Lymphknoten nicht gleich operiert, sondern vorher über wenige Wochen eine Checkpoint-inhibierende Immuntherapie (ggf. mit einer anderen Therapie kombiniert) verabreicht, kann man bei der Operation in der feingeweblichen Aufarbeitung erkennen, was passiert ist: In vielen Fällen sind gar keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar, obwohl in den bildgebenden Verfahren noch unveränderte oder gar größere Tumorknoten sichtbar waren! Solche Studien lassen auch hoffen, dass man mehr Klarheit über die notwendige Dauer dieser teuren, nebenwirkungsträchtigen Immuntherapien gewinnt.

Konnten Sie durch Ihre eigenen Forschungen zu den heutigen Therapiemöglichkeiten beitragen? Überwiegt bei Ihnen Skepsis oder Optimismus?

Die ersten therapeutischen Durchbrüche kamen in der Zeit meiner Pensionierung aus den USA. Ich selbst habe jahrzehntelang in Kooperation mit der Europäischen Krebsgesellschaft im Labor an der Immunologie und Tumorbiologie des Melanoms gearbeitet und einige Erkenntnisse, vor allem über die zweischneidige Rolle entzündlicher Infiltrate im Tumor gewonnen. In meiner Zeit an der Universität Würzburg (ab 1992) entstand eine tumorbiologische Arbeitsgruppe zu Mutationen im Melanom, zur Rolle des Tumorstromas bei der immunologischen Tumorabwehr und zum Merkelzellkarzinom. Zur zweiten Frage: Es gibt in der Forschung und vor allem in deren klinischer Anwendung jeden Tag viele Gründe, skeptisch zu sein, aber wenn man die längere Zeit, sagen wir das nächste Jahrzehnt, im Blick hat, überwiegt bei mir eindeutig der Optimismus.

Fragen: el

Prof. Dr. Eva-Bettina Bröcker

war Direktorin der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg. Sie ist Mitglied der BADW.

Das Gespräch fand am 10. Januar 2020 in München statt.
