

Primäre Krebsprävention

Ekkehard Grundmann

Das Ziel ärztlicher Prävention ist Krankheitsverhütung. Die Kenntnis der Ursachen voraus, zumindest der Risikofaktoren, und so ist Prävention letztlich angewandte Epidemiologie. Risikofaktoren sind endogen oder exogen. Für die wichtigsten Krebsformen läßt sich die relative Abhängigkeit von Umwelt und Erbgut darstellen (*Abbildung 1*). Das Asbest-Mesotheliom ist fast ausschließlich exogen, embryonale Tumoren wie das Retinoblastom (auch das Nephroblastom) sind primär endogen bedingt (1). Die Masse der Karzinome ist zwischen beiden Extremen einzuordnen.

So eindeutig heute das Pleura-Mesotheliom als meist beruflich bedingter Asbest- und damit als Umwelt-Tumor erkannt ist (7, 21), und so sicher wir den beängstigenden Anstieg des Bronchialkarzinoms vorwiegend auf die Inhalation von Zigarettenrauch beziehen müssen, so bleibt doch auch bei diesen Tumoren eine genetische (Rest-)Komponente. Nicht alle jahrzehntelangen Kettenraucher erkranken an Bronchialkrebs. Die Suche nach den hierfür verantwortlichen genetischen Faktoren ist zur Zeit intensiv. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom gibt es zum Beispiel wiederholte Hinweise auf eine Überexpression des myc-Proto-Onkogens (3).

Prävention des Bronchial- und Kolonkarzinoms

Die primäre Prävention des Bronchialkarzinoms richtet sich eindeutig gegen das Zigarettenrauchen. Spätestens seit Doll und Peto (5) wurden frühere Hinweise (8) zum Beweis: Etwa 30 Prozent aller menschlichen Geschwülste gäbe es

In Anlehnung an ein Referat vor dem Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer

Tabelle 1: Ursachen der Krebsmortalität in den USA 1992 nach Williams, 1993 (19), geändert

Ursachen	Lokalisation	% der Gesamtsumme
Lebensgewohnheiten		
▶ Tabak	Lunge, Harnblase, Nieren, Zervix, Pankeas	30-35
▶ Tabak und Alkohol	Mundhöhle, Speiseröhre	3-4
Ernährung		
▶ fettreiche Nahrung	Dickdarm, Mamma, Pankreas, Prostata, Ovar	30-35
▶ Fettleibigkeit	Endometrium, Nieren	0-1
▶ Nitrat/Nitrit, Vitamin-C-arm	Magen	2-3
▶ Alkohol, Mykotoxine	Leber	3-4
Virale Faktoren		1-5
▶ HPV	Zervix, Penis, Anus	
▶ Hepatitis B	Leber	
▶ HTLV-1	T-Zellenleukämie d. Erwachsenen	
▶ Epstein-Barr-Virus	B-Zellenlymphom	
Sonnenlicht	Haut	1-4
Berufliche Faktoren	Lunge, Atemwege	3-4
Iatrogene Faktoren	verschiedene Organe, Leukämie	1-2
Genetische Faktoren	Retinoblastom, Wilms Tumor	0-1

nicht, wenn die Zigarette nie erfunden worden wäre. Dazu gehören die Masse der Bronchialkrebs (nicht das Alveolarzell-Karzinom), Nieren- und Harnblasenkrebs, Pankreas- krebs, Zervixkrebs und andere. In der Bundesrepublik Deutschland sterben jährlich über 50 000 Menschen an diesen Tumoren. Fassen wir dies weiter: weltweit starben 1990 etwa drei Millionen Menschen an Tabak-Folgen, im Jahr 2020 werden es jährlich etwa zehn Millionen sein,

das heißt, etwa eine halbe Milliarde der heute lebenden Menschen werden durch Tabak umkommen (17). Diese Zahlen schließen allerdings auch Herz-Kreislauf-Leiden ein, welche den gleichen Haupt-Risikofaktor haben, insbesondere Herz- und Hirninfarkt. Die weltweite Kampagne gegen den Tabak-Abusus ist eine ärztliche Notbremse, leider vom Großteil der politisch dominierenden Bevölkerung ignoriert (16). Nicht ohne Grund forderte man bereits beim Eu-

ropäischen Expertentreffen in Moskau Anfang September 1991 unter dem Thema „Krebsprävention in Europa“ primär gesetzgebende Maßnahmen zur Kontrolle des Tabakverbrauchs (18).

Statistiken nennen als dem Tabak gleichgewichtigen Kausalfaktor die Ernährung (19). Nach *Tabelle 1* ist ein direkter Zusammenhang zwischen fettreicher Nahrung und dem Kolon/Rektum-Karzinom gesichert, und zwar nach epidemiologischen und metabolischen Studien (16, 23). Die ersten Hinweise hatten Untersuchungen an Mormonen und 7-Tage-Adventisten in den US-Bundesstaaten Utah und Colorado ergeben (6, 9). Diese religiösen Gruppen verbieten den Genuß tierischen Fettes; die Rate an kolorektalen Tumoren ist im Vergleich zu anderen weißen US-Bürgern bis auf die Hälfte vermindert. Generell steigert eine erhöhte Fettaufnahme die Ausschüttung von Gallensäuren, und im Stuhl von Patienten mit Dickdarmkrebs werden mehr als doppelt so viele Gallensäuren nachgewiesen als bei Gesunden (23). Erhöhte Fett- und Cholesterinaufnahme – naturgemäß verbunden mit einem verminderten Fasergehalt der Nahrung – beeinflusst die Darmflora, und die verstärkt ausgeschütteten sekundären Gallensäuren wirken kokarzinogen. Man findet eine Steigerung der Proliferation in der Dickdarmschleimhaut. Dies ist der in *Abbildung 1* dargestellte 85prozentige „Umweltfaktor“.

Die genetische Komponente leitet über zur Adenom-Karzinom-Sequenz der Kolonkrebse: Bei der Adenomatosis coli, einer Erbkrankheit, bei der im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt bei allen Patienten ohne totale Kolektomie multiple Dickdarmkarzinome entstehen, findet sich auf dem Chromosom 5 eine Deletion der Region q15 bis q22 (10). Die gleiche Deletion ist der erste Schritt bei der Entstehung des kolorektalen Karzinoms (2), die als Mehrstufen-Ereignis über eine lokale Proliferationssteigerung Adenome und dann Karzinome entstehen läßt: Eine DNA-Hypomethylierung, eine Mutation des Ki-ras-Onkogens auf Chromosom 12 sind zwei weitere Schritte.

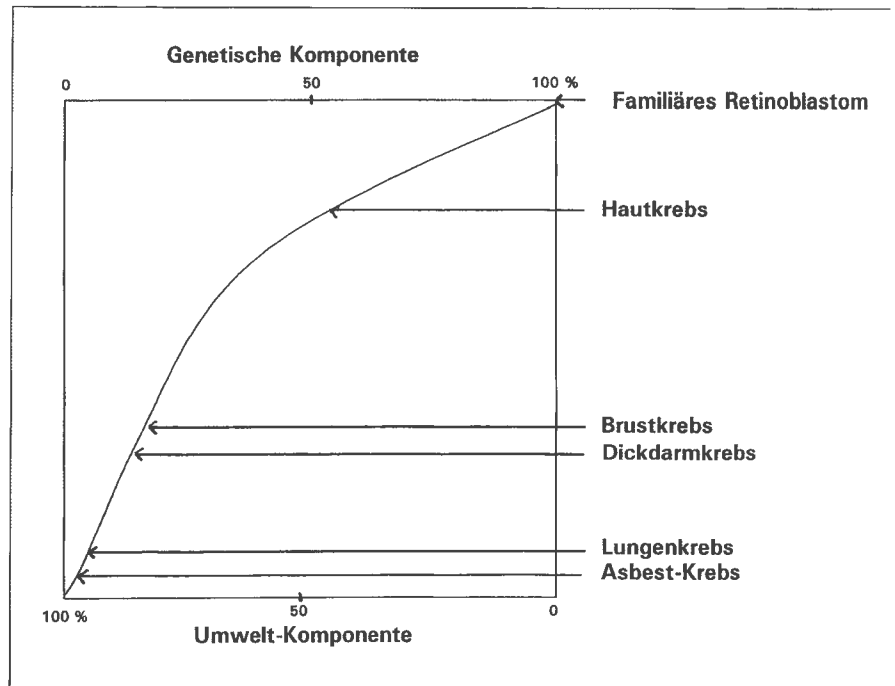


Abbildung 1: Relative Abhängigkeit häufiger menschlicher Tumoren von Umwelt und Erbgut. (Nach Harnden 1992 [11] geändert)

Epidemiologie des Mammakarzinoms

Ähnliche Beobachtungen liegen für das Mammakarzinom vor, ebenfalls ein Tumor mit zunehmender Inzidenz in allen Industrienationen. Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko sind unter anderem Nullipara, späte Erstgebärende und Patientinnen mit endogener oder exogener Östrogensteigerung (15) – aber auch Fettleibige. Epidemiologisch besteht die gleiche direkte Korrelation zwischen der täglichen Fettaufnahme und Krebsinzidenz wie beim Kolonkrebs (22). Neue Fall-Kontroll-Studien weisen in die gleiche Richtung (13). Die European Cancer Prevention Organization stellt aufgrund solcher Befunde die Aufklärung über die Krebs-Ernährungsfaktoren auf die gleiche Ebene wie die Anti-Tabak-Kampagne (12). Der Brustkrebs ist zu 80 Prozent umweltbedingt (*Abbildung 1*), genauer: begünstigt durch den Lebensstil der Frauen in den Industrienationen.

Die genetische Komponente des Mammakarzinoms ist schon weitgehend klar: Im Vordergrund steht der lange Arm des Chromosoms 17 mit dem TP53-Gen. Eine TP53-Mutation

steht offenbar am Anfang der Mamma-Karzinogenese (2). Eine spätere Phase betrifft das Onkogen c-erbB2 (= HER2) des Chromosoms 17 in der Region q12 bis q21. Normale Zellen enthalten das c-erbB2-Protonkogen in einem DNA-Strang. Es codiert ein Transmembran-Glycoprotein p185 mit einer Tyrosin-Kinase-Aktivität, die extrazellulär einem Wachstumsfaktor – Rezeptor – entspricht (24). Eine Überexpression von p185 als Folge einer c-erbB2-Amplifikation findet sich besonders bei rasch wachsenden Mammakarzinomen (4).

Melanom-Inzidenz

Halb genetisch, halb umweltbedingt sind nach *Abbildung 1* die Hautkarzinome. Das betrifft die Weltbevölkerung: Farbige erkranken kaum an einem Plattenepithel- oder Basalzellen-Karzinom der Haut; sie sind durch ihre Pigmentierung weitgehend geschützt. Dunkelhäutige Menschen und Asiaten haben auch weniger Melanome (14). Die nahezu zehnfache Zunahme der Melanom-Inzidenz in den vergangenen 40 Jahren betrifft fast ausschließlich Weiße,

Tabelle 2: Beispiele erblicher Veranlagung zu bösartigen Tumoren des Menschen. (Nach Borresen, 1993 [2], geändert)

Gen (Onkogen)	Lokalisation	Tumor
RB1 WT1 XPA	13q14 11q13 9q32-q34	Retinoblastom Nephroblastom Hautkrebs bei Xeroderma pigmentosum
TP53 (HER2) APC myc	17q13 17q12-21) 5q21 8q24	Brustkrebs Brustkrebs Kolon-Rektum-Krebs Bronchialkarzinom (?)

und zwar solche, die zu einer starken Entzündungsreaktion auf Sonnenexposition (Erythem) neigen. Durch wiederholte, kumulativ wirkende UV-Exposition treten Lichtschäden meist herdförmig und multipel auf, die über Präkanzerosen in bösartige Tumoren übergehen können. Eine überstarke UV-Exposition in der Jugend (bis zum 15. Lebensjahr) bedingt ein hohes Risiko für bestimmte Melanomtypen. Der heutige „Sonnenkonsum“, oft grenzenlos praktiziert, ist hier der entscheidende „Umwelt“-Faktor.

Die genetische Komponente ist am längsten am Beispiel des Xeroderma pigmentosum bekannt (10). Diese autosomal-rezessive Erbkrankheit hat einen oder mehrere Enzymdefekte im DNA-Reparatur-System. Strahlenbedingte DNA-Schäden replizieren sich unrepariert und führen zu Hauttumoren, und zwar zu Karzinomen und Melanomen. Ein weiterer, genetisch bedingter Risikotyp ist das Syndrom der Dysplastischen Naevi (14). Dabei entwickeln sich schon zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr solitäre oder multiple Melanome; bis zum 70. Lebensjahr entsteht bei jedem Träger dieses Syndroms mindestens ein Melanom. Die Prävention ist einfach: „Vermeiden Sie starke Sonnenbestrahlung“, fordert lapidar der „Europäische Kodex gegen Krebs“.

Eine Präventions-Selektion unter genetischen Aspekten (siehe Tabelle 2) ist beim Hautkrebs relativ einfach: Weiße, besonders sonnenempfindliche Menschen mit starker Erythem-Neigung, übrigens auch Menschen mit vielen Sommerspros-

sen, gelten als Risikogruppe. Beim familiären Retinoblastom, allein genetisch bedingt, kennen wir die q14-Onkogen-Region auf dem Chromosom 17 als spezifisch und obligat (2). Die Risikogruppe ist damit leicht zu ermitteln. Für das Mammakarzinom gilt: TP53-Mutationen und c-erbB2-Amplifikationen sind Beispiele von Risikofaktoren.

Die genetische Einengung der Risiko-Menschen für kolorektales Karzinom betrifft vor allem die Region q15 bis q22 des Chromosoms 5 und des Ki-ras-Onkogens des Chromosoms 12. Für das Bronchialkarzinom haben wir bislang nur Hinweise auf eine Überexpression des myc-Proto-Onkogens.

Lebensqualität von AIDS-Patienten unter Zidovudin

AIDS-Forscher aus Boston und San Francisco untersuchten den Einfluß des Medikaments Zidovudin auf Lebensqualität und Hemmung der Krankheitsprogression bei AIDS-Patienten. 1338 asymptomatische AIDS-Patienten wurden mit 500 mg Zidovudin pro die, 1500 mg Zidovudin pro die oder Placebo behandelt.

Bei den behandelten Patienten konnte die Progression der Erkrankung während der 18monatigen Behandlungsphase geringfügig aufgehalten werden, es zeigte sich eine um 0,5 Monate verzögerte Krankheitsprogression. Dagegen fanden sich bei knapp 14 Prozent der behandelten

Resümee

Eine genetische Vorselektion für die primäre Krebsprävention ist noch weitgehend Gegenstand der Forschung. Sie sammelt aber rasch Erfahrungen und wird das heutige Gießkannen-Prinzip der sekundären Prävention, also Krebsfrüherkennungs-Maßnahmen, ablösen können, wenn wir diese Form der genetischen Beratung überhaupt wollen. Die ethischen Probleme eines solchen genetischen Screenings hat der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer 1992 in einem Memorandum (20) zusammengefaßt, auf welches abschließend hingewiesen sei.

Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-2050-2052 [Heft 30]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult.
Ekkehard Grundmann
em. Direktor des Gerhard-Domagk-Instituts für Pathologie der Universität Domagkstraße 17
48149 Münster

Patienten schwere Nebenwirkungen der Therapie, so daß unter dem Strich keine Vorteile der prophylaktischen Behandlung mit Zidovudin erkennbar waren.

Die Autoren folgern, daß bei asymptomatischen AIDS-Patienten die prophylaktische Therapie mit Zidovudin keinen Vorteil erwarten läßt.

Lenderking, W. R. et al.: Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 738-43

Dr. Lenderking, Dep. of Biostatistics, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Ave., Boston, MA 02115, USA.