MEDICAL TRIBUNE
41. Jahrgang • Nr. 25 • 17. Juni 2009

7. Hautkrebs-Weltkongress in Wien

Melanom-Mechanismen auf der Spur

WIEN – Die Zahl der Menschen, die weltweit an Hautkrebs erkranken, steigt kontinuierlich an: Melanome, verschiedene Formen des „hellen" Hautkrebses und andere bösartige Hauttumoren sind mittlerweile die häufigste Krebsform beim Menschen überhaupt. Beim Weltkongress Hautkrebs in der Wiener Hofburg trafen die führenden Wissenschafter und Kliniker auf dem Gebiet der Dermato-Onkologie aus aller Welt zusammen.

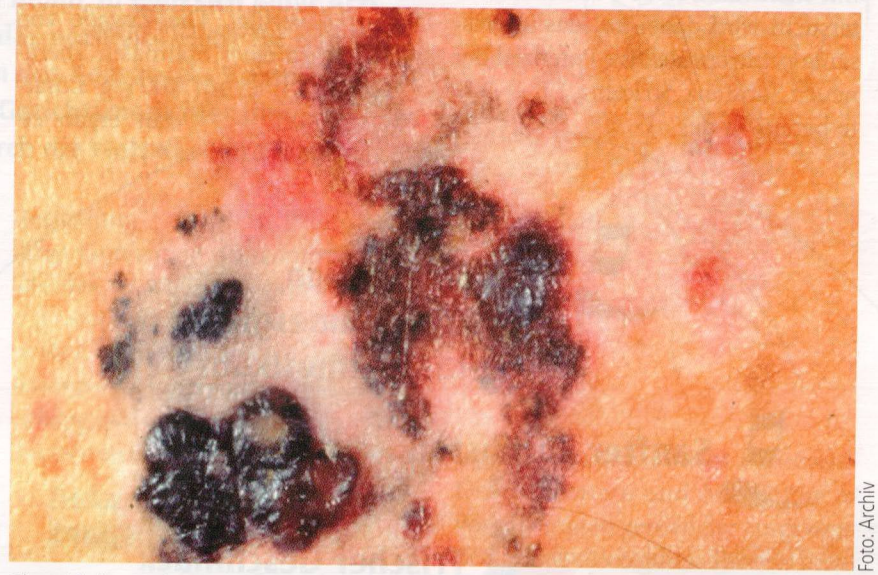


Foto: Archiv

Obwohl der Melanom-Anteil an bösartigen Hauttumoren nur zwei Prozent ausmacht, ist es für 75 Prozent der Todesfälle verantwortlich.

Mehr als 600 wissenschaftliche Beiträge, 29 Symposien und 1200 Teilnehmer – das sind die Eckdaten beim weltweit größten Kongress der Dermato-Onkologie. Kongresspräsident Univ.-Prof. Dr. HUBERT PEHAMBERGER, Wien: „Lag 1935 die Wahrscheinlichkeit, an Hautkrebs zu erkranken, noch bei 1:1500, so ist sie heute schon auf 1:50 angestiegen." Besondere Aufmerksamkeit gilt nach wie vor dem Melanom, der tödlichsten Form von Hautkrebs, gegen die es im fortgeschrittenen Stadium bis heute keine wirklich erfolgreiche Therapie gibt. Etwa 400 Patienten sterben in Österreich jährlich daran, 40-mal so viel wie an AIDS. Obwohl der Melanom-Anteil an bösartigen Hauttumoren

Prof. Pehamberger. Melanome im fortgeschrittenen Stadium gehören zu den am schwierigsten zu beherrschenden Krebsformen. Ein Grund für das Versagen gängiger Therapien ist die Resistenz der Tumorzellen des Melanoms. Prof. Pehamberger: „Sie reagieren weniger stark als andere Körperzellen auf Chemothe-

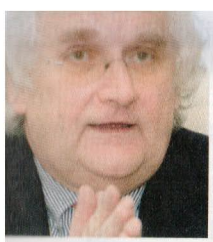
logie Wien auch im internationalen Maßstab besonders aktiv. Erst kürzlich hat ein Team um Dr. K. Harmankaya eine große Studie (Phase II) mit dem neuartigen monoklonalen Antikörper Ipilimumab bei Menschen mit besonders fortgeschrittenem metastasierenden Melanom abgeschlossen. Die Substanz hat sich in einer Reihe von Fällen als vielversprechend erwiesen, was nicht nur einen Krankheitsstopp, sondern sogar eine Remission bestehender Metastasen betrifft. Führend sind Prof. Pehamberger und sein Team auch bei der Entwicklung eines neuen Ansatzes von Gentherapie. „Durch Blockade des Tumorpromotorgens BcL 2 mittels Antisense-Oligonukleotiden kann die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika erhöht werden", berichtet der Klinikvorstand. Bisherige Ergebnisse weisen klar auf erhöhte Ansprechraten und Verlängerung des rezidivfreien Intervalls hin.

Zukunft der Melanom-Therapie

den molekularen Signaturen der Melanome können auch nicht alle Patienten mit der gleichen Strategie behandelt werden, ein differenziertes und individualisiertes Vorgehen ist nötig." Nicht jedes Melanom entwickelt sich aus den gleichen Zellen. Und selbst innerhalb eines Melanoms sind nicht alle bösartigen Zellen von der gleichen Art und Struktur, sondern verschiedene Untergruppen haben unterschiedliche Funktionen in der Tumorentwicklung und reagieren auch in unterschiedlicher Weise auf die Angriffe der neuen zielgerichteten Therapien.

Den tödlichen Dialog unterbrechen

Ebenfalls eine Grundlage für künftige Therapien könnten wichtige Erkenntnisse über die Zusammenhänge von Lymphsystem, Tumorentstehung und Vermehrung liefern, die Wiener Wissenschafter vorangebracht haben. „Lange Zeit hat das Lymphsystem gegenüber dem Blutgefäßsystem, dem es durchaus vergleichbar ist, ein



Pehamberger

antwortlich. „Das Melanom verhält sich besonders aggressiv. Bei einer frühen Diagnose, wenn der Tumor kleiner ist als 0,75 Millimeter, können noch 96 bis 99 Prozent geheilt werden, in späteren Stadien sinken die Überlebensraten drastisch", so

dass Melanomzellen bestimmte erworbene Eigenschaften haben, die ihnen diese Resistenz vermitteln."

Bei der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten, mit denen sich diese Resistenzen umgehen lassen, ist die Universitätsklinik für Dermato-

lung möglicher Melanom-Vakzine. „Es gibt viele unterschiedliche Konzepte, allerdings ist der Durchbruch noch mit keinem davon gelungen", so Prof. Pehamberger. Welche genetischen Defekte es im Detail sein könnten, die Melanome so aggressiv und schwer behandelbar machen, und was sich daraus für mögliche moderne Therapiestrategien ableiten lässt, dem ist Melanomforschungs-Pionier Prof. MEENHARD HERLYN, Wistar Institute, Philadelphia, mit seinem Team auf der Spur. Wenn es gelingt, die molekularen Veränderungen beim Melanom so greifbar machen, dass sie therapeutisch angegangen werden können, bestünde Aussicht auf neue Therapiemöglichkeiten.

Die wesentlichen Fragen, die Prof. Herlyn beschäftigen: „Lassen sich Melanome, die durch Genveränderungen verursacht sind, durch zielgerichtete Therapien beeinflussen? Können wir jene Patienten identifizieren, bei denen solche neuen Therapieansätze wirksam sein können? Welche Therapiekombinationen könnten sich als besonders wirksam erweisen?" Den Schlüssel zu den neuen „targeted therapies" – zielgerichtete Behandlungsstrategien, die auf molekularer Ebene in die Krebsmechanismen eingreifen sollen – liefert die Entschlüsselung jener genetischen Veränderungen und zellulären Phänomene, die bei der Melanom-Entstehung eine Rolle spielen. Was das Melanom offenbar so besonders tückisch und tödlich macht, ist unter anderem seine Vielfalt: Es gibt zahlreiche Subgruppen, die genetisch ein buntes Bild ergeben. Prof. Herlyn: „Auf Grund dieser Heterogenität in

Dr. RAINER KUNSTFELD, wissenschaftlicher Sekretär des Weltkongresses und Oberarzt an der Wiener Univ.-Klinik für Dermatologie. „Im Gegensatz zu früher können wir es jetzt mit neuartigen Markern abbilden und daher seine Funktionsweise besser beschreiben."

Univ.-Prof. Dr. Rainer Kunstfeld

Inzwischen ist klar, dass die Lymphgefäße eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung und Metastasierung spielen. Das hat unter anderem einen Einfluss auf die Prognose, erklärt Prof. Kunstfeld: „Wenn das Lymphsystem beteiligt ist, dann sind die Heilungschancen deutlich schlechter." Neuere Daten zeigen aber auch einen anderen Zusammenhang: „Bevor der Tumor in die Lymphbahnen einbricht, bereitet er das System gewissermaßen auf sein Einbrechen vor." Die neuen Einsichten über diesen „cross-talk", also den gefährlichen Austausch zwischen Tumor und Lymphsystem, könnten neue therapeutische Optionen eröffnen. Prof. Kunstfeld: „Wenn es uns gelingt, gezielt diesen tödlichen Dialog zu unterbinden, dann könnte dies helfen, den Einbruch in die Lymphgefäße zu verzögern oder ganz zu verhindern." *TS*

7. Hautkrebs-Weltkongress; Wien, Mai 2009

eues Modell der Genese

Melanom ist nicht gleich Melanom

AZ – Haben Lentigo malig-, superfiziell spreitendes d noduläres Melanom jeeils unterschiedlichen Urrung? Eine Grazer Gruppe äsentierte dazu eine neue pothese.

Lentigo maligna, superfiziell eitendes und noduläres Melam werden gewissermaßen als schiedene Stadien beziehungsise Wachstumsmuster ein und selben Erkrankung betrachtet. m liegt die Annahme zu Grun- dass alle Melanome aus ententen epidermalen Melanozyten stehen. Diese Theorie geht da- aus, dass sich das Melanom ächst entlang der Basalmembausbreitet und nach einer vaolen Zeitspanne in die Dermis chbricht. Nach der Geschwinkeit, mit der es zum invasiven chstum kommt, könne man Melanome in drei Gruppen einteilen: sehr langsam wachsend (Lentigo maligna), langsam wachsend (superfiziell spreitendes Melanom) und schnell wachsend (noduläres Melanom). Diese Theorie hat jedoch Probleme, einige der Phänomene, die in der klinischen Routine beobachtet werden, zu erklären.

Die Grazer Gruppe um Priv.-Doz. Dr. IRIS ZALAUDEK weist auf Schwächen dieser Theorie hin und präsentiert ein alternatives Modell der Melanom-Entstehung. Das „klassische" Modell könne nicht erklären, warum beim nodulären Melanom eine Beteiligung der Epidermis fehlt und das radiale Wachstum eng begrenzt bleibt. Auch sei nicht verständlich, warum gerade noduläre Melanome bei Personen auftreten, die keine typischen Risikofaktoren wie häufige Sonnenbrände aufweisen. Was die Grazer Gruppe vorschlägt, ist ein Modell, das auf drei unterschiedlichen Entstehungswegen beruht. Eine wesentliche Rolle spielen dabei Stammzellen aus der Melanozyten-Linie. Solche Zellen konnten mittlerweile in der Basalmembran der Epidermis, in den Haarfolikeln und in der Dermis nachgewiesen werden. Diese Stammzellen sollen nun am Beginn der Entstehung eines Melanoms stehen. Nach der neuen Hypothese entsteht lediglich das superfiziell spreitende Melanom aus Melanozyten in der Basalmembran der Epidermis, die Lentigo maligna geht von Stammzellen in den Haarfolikeln aus und das noduläre Melanom entwickelt sich direkt in der Dermis. Damit ist auch naheliegend, dass das noduläre Melanom nicht durch Sonneneinstrahlung begünstig wird: Die UV-Belastung in der Dermis sei nämlich in jedem Fall vernachlässigbar gering.

Zalaudek I. et al.: Three roots of melanoma. Arch Dermatol. 2008 Oct; 144(10): 1375 – 9

Weißer Hautkrebs

Gute Daten für topische Therapien

WIEN – Nicht jeder Hautkrebs ist ein Melanom. Wesentlich häufiger sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinome, die eine deutlich bessere Prognose haben und häufig topisch behandelt werden können.

Zum so genannten „weißen Hautkrebs" werden das Basalzellkarzinom, die aktinische Keratose (AK) und das Plattenepithelkarzinom gezählt. Bei der aktinischen Keratose werden drei Grade unterschieden. „Grad 3 ist bereits ein voll entwickeltes Plattenepithelkarzinom in situ", sagt Univ.-Prof. Dr. HELMUT KERL, Graz. Klinisch fällt eine AK Grad 1 durch erythematöse Makulae auf, bei Grad 2 liegt eine palpable rot-braune Läsion vor, bei Grad 3 schließlich eine verhärtete rot-braune Plaque mit hyperkeratotischer Oberfläche. Prof. Kerl betont, dass aktinische Keratosen immer die klinischen und histopathologischen Kriterien eines Plattenepithelkarzinoms erfüllen und dass es nicht immer einfach ist, zwischen AK und invasivem Plattenepithelkarzinom zu unterscheiden: „Die Diskussion, ob aktinische Keratose eine Präkanzerose oder ein Malignom ist, sollte beendet werden. Die Therapie gestalt[et] sich nicht in lymphatischen Gewe[ben] nicht operiert werden können. Eine weitere Option im Rahmen der topischen Therapie bietet die Immunmodulation mit Imiquimod. Es bindet an die Rezeptoren TLR7 und TLR8, die besonders auf Makrophagen exprimiert werden, und bewirkt so eine lang anhaltende Freisetzung von Zytokinen wie TNF alpha, Interleukinen und Interferonen. Das Immunsystem wird sozusagen auf den Tumor scharf gemacht. Es kommt zu einer Entzündungsreaktion und in weiterer Folge zur Abheilung, wobei die notwendige inflammatorische Reaktion auch recht heftig verlaufen kann. Prof. Rivers sieht die Stärke dieser Strategie bei der aktinischen Keratose, wo komplette Remissionsraten von 50 bis 70 % mit lediglich geringen Rezidivraten berichtet werden. Prof. Rivers: „Ich bin immer wieder erstaunt, wie schön die Läsionen abheilen." Mittlerweile besteht auch eine Zulassung beim oberflächlichen Basalzellkarzinom. Eine weitere Strategie in der topischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms stellen COX-2-Inhibitoren dar. Diclofenac in Kombination mit Hyaluronsäure kann die Angiogenese des Tumors hemmen und über Aktivierung der Caspasen 3 und 8 Apoptose induzieren. Univ.-Prof. Dr. EGGERT STOCKFLETH, Berlin, weist hier auf neue Daten hin. In einer aktuellen Vergleichsstudie zeigte Diclofenac/Hyaluronsäure bei immunkompetenten Patienten mit AK sowohl gegen Kryotherapie als auch topischem 5-FU ein deutlich besseres Ansprechen. *REB*

7. Hautkrebs-Weltkongress; Wien, Mai 2009

Mehr vom Leben.

Für Ihre Krebspatienten.

Plattenepithelkarzinom in situ."

Typisch für die AK ist die so genannte „field cancerisation". Dieses Konzept besagt, dass die aktinische Keratose nie als eine einzelne Läsion auftritt, sondern immer eine ganze Region betroffen ist. Das hat natürlich Konsequenzen für die Therapie. Da das „Krebsfeld" das Rezidivrisiko bestimmt, verliert die Chirurgie bei oberflächlichen Läsionen immer mehr an Bedeutung und wird durch topische Therapien ersetzt. Neue Optionen in der Diagnostik der Krebsfelder bietet die Technik der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie, die unter anderem ein Monitoring des Therapieerfolgs erlaubt. Univ.-Prof. Dr. Jason Rivers, Kanada, weist auf die enorme Dimension des Problems hin. Während in Nordamerika gegenwärtig rund 20 Prozent der Bevölkerung irgendwann eine aktinische Keratose entwickeln, sind es in Australien bereits rund 50 Prozent. Dass adäquater Sonnenschutz das Risiko substanziell reduziert, ist mittlerweile gut durch Studien belegt. Prof Rivers verweist auf eine Studie aus Queensland, die eine 40-prozentige Reduktion der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen innerhalb von 4,5 Jahren zeigte. Beim Basalzellkarzinom gibt es allerdings keine Daten, die die Wirksamkeit von Sonnenschutz belegen.

In der Therapie des Plattenepithelkarzinoms gibt es Daten für eine Reihe von Methoden. Neben der chirurgischen Exzision hat sich auch die photodynamische Therapie als wirksam erwiesen. Diese hat jedoch, so Prof. Rivers, im Vergleich zur chirurgischen Therapie eine Reihe von Nachteilen und sollte daher nur bei Patienten eingesetzt werden, die

Immer mehr Ärzte setzen auf die Misteltherapie.

Denn mehr als 90 klinische Studien belegen ihre Wirksamkeit als begleitende Therapie für Krebspatienten:

- Nachlassen tumorbedingter Schmerzen
- Appetitsteigerung und Gewichtszunahme
- Steigerung der Leistungsfähigkeit
- Verbesserung der Stimmungslage
- Reduzierung der Infektanfälligkeit

GERMANIA PHARMAZEUTIKA

www.misteltherapie.at
HELIXOR
Natürlich mehr Lebensqualität.

umordicke und Ulzeration sind ich bei Patienten mit negativem

gen. Histopathologische Methoden fokussieren auf bestimmte Marker,

juvante Therapie beim malignen Melanom anhand von Tumordicke und

Daten sei für Prof. Hauschild die Frage, ob SNB Standard of Care sei oder

7. Hautkrebs-Weltkongress; Wien, Mai 2009

Chemotherapie beim malignen Melanom

Das lange Warten auf den Durchbruch

IEN – Chemotherapie kommt beim malignen Melanom aus-hließlich in der metastasierten Situation zum Einsatz. Die Er-ebnisse sind wenig zufrieden stellend und im Gegensatz zu elen anderen Malignomen konnte hier in den letzten drei Jahr-hnten auch kaum eine Verbesserung erreicht werden.

Das maligne Melanom spricht ge-rell schlecht auf Chemotherapie . Seit Mitte der 1970er-Jahre war acarbazin (DTIC) in der metasta-rten Situation etabliert und wur- als Standard für den Vergleich it neueren Substanzen herangezo-n. Die Erfolge einer Therapie mit TIC sind bescheiden. Es ist mit An-rechraten von bis zu 20 Prozent zu chnen, wobei Patienten mit Haut-, bkutanen und Lymphknoten-Me-stasen häufiger ansprechen als Pati-ten mit viszeralen Metastasen. Die missionsdauer beträgt unter fort-setzter Therapie rund sechs Mona-komplette Remissionen sind sel-n, die Fünf-Jahres-Überlebensrate gt bei rund zwei Prozent.

Mittlerweile wurden zahlrei-e Studien mit neueren Zytostati-durchgeführt, die keine oder al-nfalls marginal bessere Ergebnisse zeigen. Für Fotemustin konnte in einer kleinen Studie im Vergleich zu DTIC eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden, die allerdings keine Signifikanz erreichte. „Meines Wissens nach wurde das niemals in einer größeren Studie weiterverfolgt", sagt Univ.-Prof. Dr. Poulam Patel, University of Nottingham. Für Temozolomid liegt eine Reihe von Studien mit etwas größeren Patientenzahlen vor. In EORTC 18032 wurde unter Temozolomid eine Ansprechrate von 14,5 Prozent erreicht. Allerdings lag das Ansprechen in einem Vergleichsarm mit DTIC bei nur 9,8 Prozent. Das Kollektiv dieser Studie sprach also wesentlich schlechter auf DTIC an, als das aus den historischen Daten zu erwarten war. Hinsichtlich des Überlebens gab es keinen signifikanten Unterschied.

Untersucht wurden auch mehrere kombinierte Regime. „In Studien wurden mit verschiedenen Kombinationen etwas höhere Ansprechraten erzielt als mit DTIC", sagt Univ.-Prof. Dr. Sanjiv Agarwala, Pennsylvania, weist jedoch auf die zum Teil sehr großen Konfidenzintervalle dieser Studien hin. Eines dieser Regime ist das so genannte „Dartmouth Regime" aus DTIC, Carmustin (BCNU), Cisplatin und Tamoxifen. Für dieses Regime konnte – wie auch für alle anderen zytotoxischen Kombinationsregime – hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Vorteil im Vergleich zu DTIC gezeigt werden.

„Die Frage war nun, ob Interferon in Kombination mit Chemotherapie das Ansprechen verbessern kann", sagt Prof. Agarwala, „Leider muss diese Frage mit Nein beantwortet werden. Mehrere Studien zeigen, dass Interferon nichts an der Wirksamkeit oder dem Mangel an Wirksamkeit eines zytotoxischen Regimes ändert. Interferon hat lediglich die Toxizität der Therapie verstärkt."

Eine interessante, wenngleich nicht unproblematische Option ist hingegen der T-Zell-Wachstumsfaktor Interleukin-2, der heute in den USA immer häufiger in hohen Dosierungen eingesetzt wird. Prof. Agarwala: „IL-2 ist sehr teuer und sehr toxisch. So toxisch, dass die Behandlung in vielen Zentren auf der Intensivstation durchgeführt wird. Von zehn Patienten ist nur einer ein Kandidat für IL-2 und von diesen Patienten werden nur fünfzehn Prozent ansprechen. Wenn es funktioniert, funktioniert es allerdings sehr gut."

Eine besondere Situation liegt vor, wenn es zum Auftreten von Gehirnmetastasen kommt. Angesichts der katastrophalen Prognose in diesem Stadium der Erkrankung sei es von erheblicher Bedeutung, prognostische Faktoren zu identifizieren, anhand derer sich entscheiden lässt, welchen Patienten man eine toxische Therapie besser erspart, betont Univ.-Prof. Dr. Martin Gore, London. Von einer relativ guten Prognose könne man ausgehen, wenn nur eine einzelne Gehirnmetastase und keine viszeralen Metastasen vorhanden sind und funktionelle Defizite fehlen. In der Chemotherapie wird in dieser Situation Temozolomid eingesetzt, das die Blut-Hirn-Schranke passiert. Auch Fotemustin hat sich im Vergleich zu DTIC als überlegen erwiesen, wobei es jeweils um ein Gesamtüberleben von wenigen Monaten geht. Prof. Gore: „Man muss bei diesen Patienten immer sehr ernsthaft über die Möglichkeit nachdenken, gar nicht zu behandeln. Das gilt insbesondere für Patienten mit zusätzlichen viszeralen Metastasen."

Sehr gute Erfolge werden hingegen für eine Methode berichtet, die ursprünglich in der Therapie von Weichteilsarkomen eingesetzt wurde: die isolierte Extremitätenperfusion. Die Technik beruht darauf, dass ein Chemotherapeutikum in die versorgende Arterie der jeweiligen Extremität infundiert und aus der abführenden Vene abgesaugt wird. Damit lassen sich wesentlich höhere Zytostatika-Dosen erreichen als in der systemischen Therapie. *REB*

7. Hautkrebs-Weltkongress; Wien, Mai 2009