

Karl R. Aigner
Frederick O. Stephens *Hrsg.*

Onkologie Basiswissen

 Springer

Onkologie Basiswissen

Karl R. Aigner
Frederick O. Stephens
Hrsg.

Onkologie Basiswissen

Mit 75 Abbildungen und 6 Tabellen

 Springer

Herausgeber

Karl R. Aigner
Onkologische Chirurgie
Medias Klinikum GmbH & Co KG
Burghausen
Deutschland

Frederick O. Stephens
Royal Prince Alfred
Sydney Hospitals
Mosman
New South Wales
Australien

ISBN 978-3-662-48584-2 ISBN 978-3-662-48585-9 (ebook)
DOI 10.1007/978-3-662-48585-9

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © royaltystockphoto / fotolia.com

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature
Die eingetragene Gesellschaft ist Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg

Vorwort

Zielgruppe dieses Buches

In westlichen und anderen Industrieländern stellt Krebs nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Krebs ist daher ein wichtiger Bestandteil der Lehrpläne für das medizinische Grundstudium und von größtem Interesse für Pflegekräfte und Angehörige sonstiger Heilberufe.

Derzeit informieren sich die meisten Studierenden anhand einer großen Bandbreite von allgemeinen Büchern sowie durch Fachbücher und Fachzeitschriften über Krebs. Medizinstudenten lesen in Lehrbüchern der Chirurgie, Pathologie und Krebsmedizin sowie in allgemeinen und Fachzeitschriften und bisweilen auch in Zeitungsberichten, Magazinen und zahlreichen anderen Quellen über Krebs.

Wir, die Autoren, unterrichten, praktizieren und forschen auf unterschiedlichen Fachgebieten in verschiedenen Regionen der Welt. Wir haben uns dazu bereit erklärt, dieses Buch als eine leicht verständliche und allgemeine Einführung in das Thema Krebs für Studierende der Medizin und Medizinwissenschaft, für onkologische Pflegekräfte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe weltweit zu schreiben. Es soll als Basiswissen für ein ausführlicheres Studium oder Fachstudium dienen, das auf verschiedenen Fachgebieten und in unterschiedlichen Ländern erforderlich ist. Verschiedene Länder setzen unterschiedliche Schwerpunkte gemäß ihren spezifischen Bedürfnissen, Inzidenzen, Traditionen sowie verfügbaren Gesundheitseinrichtungen und -systemen.

Gegenstand dieses Buches

Dieses Buch soll in die wissenschaftlichen und klinischen Aspekte von Krebs einführen, d. h. in das breite Spektrum von Konzepten in Bezug auf Ursachen, Pathologie, klinische Zeichen, mögliche Untersuchungen, Behandlungsmethoden und -ergebnisse sowohl für Krebserkrankungen im Allgemeinen als auch für die in verschiedenen Ländern häufigen Krebsarten. Es kann als Grundlage für ein weiteres Studium dienen und eignet sich für alle Bereiche der Onkologie, unabhängig davon, an welchem Ort oder in welcher Fachdisziplin dieses praktiziert wird. Dieses Buch soll weder alle sozialen, persönlichen oder finanziellen Aspekte sowie die Umweltaspekte von Krebs abdecken noch die zur Verfügung stehenden Supportivleistungen ausführlich erörtern. Diese wichtigen Aspekte unterscheiden sich in den einzelnen Ländern mit ihren unterschiedlichen sozialen, medizinischen und Verwaltungsleistungen sowie -einrichtungen und verschiedenen traditionellen Vorgehensweisen und Anforderungen.

Ein ideales umfassendes Angebot an Einrichtungen und Leistungen kann zur Verfügung stehen oder auch nicht. Um diese Aspekte zu behandeln, sind möglicherweise andere Bücher erforderlich, die speziell für Studierende und Ärzte in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Anforderungen an den Lehrplan geschrieben wurden.

Ziel dieses Buches

Dieses Buch soll abgestufte Informationen vermitteln, von einem sehr grundlegenden bis zu einem differenzierteren Verständnis des aktuellen Wissensstandes auf dem Gebiet Krebs. Für einige Studierende mag dies vollkommen ausreichend sein, für andere, die ihre Kenntnisse

auf diesem Bereich weiter vertiefen möchten, stellt dieses Buch fundiertes Basiswissen für ein ausführlicheres oder fachspezifischeres Studium zur Verfügung.

Zu diesem Zweck

- werden in diesem Buch grundlegende medizinische, wissenschaftliche und klinische Aspekte von Krebs behandelt,
- wird erläutert, wie und warum Menschen an Krebs erkranken,
- wird aufgezeigt, wie der Körper auf Krebs reagiert,
- wird beschrieben, wie sich Krebs manifestiert,
- werden Grundsätze der Prävention, Untersuchung, Diagnose bzw. Therapie von Krebserkrankungen zusammengefasst.

Diese Informationen sind, unabhängig vom Ort des Studiums oder der Praxis, in allen Ländern gültig und für das Verständnis von Krebs unerlässlich. Wir sind der Meinung, dass dieses Basiswissen über Krebs am besten zu Beginn des Studiums vermittelt wird, bevor weitere Einzelheiten persönlicher, psychologischer, sozialer und verwaltungsspezifischer Gegebenheiten und Traditionen in verschiedenen Ländern ausführlicher studiert werden.

Detailliertere und umfassendere Informationen zu speziellen Wissens-, Forschungs- und Praxisbereichen sind in spezielleren Büchern und Publikationen zu finden, von denen einige in der Literaturübersicht im Anhang dieses Buches aufgeführt sind.

Frederick O. Stephens, Sydney, Australien

Karl R. Aigner, Burghausen, Deutschland

Danksagung

Dieses Buch wurde als überarbeitete deutschsprachige Fassung von *Basics of Oncology* aufgelegt.

Wir möchten uns als Autoren bei zahlreichen Freunden und Kollegen für ihre Unterstützung bedanken.

Unter der Leitung von Ray Barbour haben uns alle Mitglieder der audiovisuellen Abteilung des *Royal Prince Alfred Hospital* in Sydney äußerst bereitwillig und fachkundig bei der Bereitstellung der Abbildungen unterstützt. Wir danken insbesondere Anthony Butler für die Erstellung der klinischen Darstellungen, ebenso wie dem Künstler Bob Haynes, der unsere groben Skizzen in aussagekräftige Zeichnungen umgesetzt hat.

Wir danken *Oxford University Press* für die Erlaubnis, Abbildungen abzdrukken, die erstmals in den von einem Autor dieses Buches (F. O. Stephens) geschriebenen Büchern *All About Prostate Cancer*, *All About Breast Cancer* und *The Cancer Prevention Manual* veröffentlicht wurden.

Dr. Jean-Philippe Spano, Assistent von Prof. Khayat in Paris, war so freundlich, das Manuskript zu lesen. Ihm verdanken wir zahlreiche nützliche Anregungen.

Dr. Murray Brennan, Professor und ehemaliger Leiter der chirurgischen Abteilung am *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* in New York, hat das Originalmanuskript gelesen und freundlicherweise eine Reihe hilfreicher Anregungen beigeuert.

Dr. David Pennington, Oberarzt für plastische und rekonstruktive Chirurgie am *Royal Prince Alfred Hospital* in Sydney, hat die Abbildungen der Brustrekonstruktion einer seiner Patientinnen zur Verfügung gestellt.

Prof. Graham Young, Leiter des *Kanematsu Institute* am *Royal Prince Alfred Hospital*, hat uns bei Kapitel 19 durch hilfreiche Ratschläge unterstützt.

Einige Fallberichte wurden von renommierten Freunden und Kollegen zur Verfügung gestellt. In diesem Zusammenhang danken wir insbesondere Prof. Graham Young, Dr. Jean-Philippe Spano, Prof. Jonathan Carter, Dr. Michael Stevens, Dr. Robin Saw, Dr. Robert Stephens, Dr. Chris Hughes, Dr. Ian Kalnins, Dr. Andrew Parasyn, Prof. John Watson, Prof. Bruce Barraclough und Dr. Graeme Brazenor.

Besonderen Dank schulden wir Herrn Giuseppe Zavattieri für seine redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts und für seine Hilfe bei der Gestaltung und Darstellung.

Frederick O. Stephens, Sydney, Australien

Karl R. Aigner, Burghausen, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

I Das Krebsproblem

1	Was ist eine maligne Erkrankung?	3
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picklesley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
1.1	Eigenschaften einer malignen Erkrankung	5
1.2	Wie ist die Prävalenz von Krebs?	6
1.3	Benigne und maligne Tumoren?	7
1.4	Gefahren maligner Tumoren	7
1.5	Ursachen von Krebs	8
1.5.1	Gibt es eine alleinige Ursache oder einen gemeinsamen Signalweg?	8
1.5.2	Apoptose	9
1.5.3	Karzinogene	9
1.5.4	Rauchen	9
1.5.5	Alkohol	10
1.5.6	Betelnuss	10
1.5.7	Sonnenlicht	11
1.5.8	Weitere Strahlungsarten: Röntgenstrahlung und radioaktive Strahlung	11
1.5.9	Industrielle Reizstoffe und Karzinogene	11
1.5.10	Chemische Karzinogene	12
1.5.11	Hormone	12
1.5.12	Viren	12
1.5.13	Bakterien	13
1.5.14	Vorhandene Anomalien	13
1.5.15	Ernährung – Mangelzustände und Gewohnheiten	13
1.5.16	Einschätzung bekannter Risikofaktoren und Assoziation mit Krebserkrankungen	13
2	Epidemiologie	15
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picklesley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
2.1	Krebsinzidenz im Vergleich	17
2.2	Risikogruppen	17
2.3	Zusammenhänge mit Viren und sonstigen Infektionen	18
2.4	Vererbung und genetische Faktoren	18
2.4.1	Tumorsuppressoren, Protoonkogene und krebsfördernde Onkogene	18
2.4.2	Tumorsuppressorgene	20
2.4.3	Den Zellzyklus regulierende Gene	20
2.5	Molekulare Veränderungen bei der Steuerung der Zellteilung	20
2.6	Alter	22
2.6.1	Säuglinge und Kleinkinder	22
2.6.2	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	22
2.6.3	Zunehmendes Alter	23
2.7	Prädisponierende und prä-maligne Risikofaktoren	23

2.7.1	Haut	24
2.7.2	Speiseröhre	24
2.7.3	Magen	24
2.7.4	Darm	24
2.7.5	Mund- und Rachenraum	24
2.7.6	Steine: Gallen-, Nieren- und Blasensteine	24
2.7.7	Chronische Entzündungen	25
2.7.8	Akute Verletzungen	25
2.7.9	Vorhandene Knoten und benigne Tumoren	25
2.7.10	Angeborene Gewebeanomalien	25
2.7.11	Geschlecht	25
2.7.12	Ernährung und Krebs: spezielle präventive Nahrungsinhaltsstoffe	26
2.7.13	Magenkrebs	28
2.7.14	Darmkrebs: Kolon- und Rektumkarzinom	28
2.7.15	Sonstige Krebserkrankungen	28
2.7.16	Vegetarische Ernährung	28
2.7.17	Spezielle Nahrungsinhaltsstoffe: Phytoöstrogene und Lycopin	28
2.7.18	Vitamine, Antioxidanzien und Spurenelemente	29
2.7.19	Ethnische Herkunft	29
2.7.20	Geografische Zusammenhänge	30
2.7.21	Umwelt	30
2.8	Gewohnheiten und Lebensstil	31
2.8.1	Rauchen	31
2.8.2	Alkohol	32
2.8.3	Exposition gegenüber Sonnenlicht	32
2.8.4	Betelnuss	32
2.8.5	Schwangerschaft und Brustkrebs	32
2.8.6	Kulturelle und gesellschaftliche Gepflogenheiten	32
2.8.7	Psychologische Faktoren: die potenzielle Rolle von Stress oder Emotionen bei der Entstehung von Krebserkrankungen	33
2.9	Krebsregister	33
3	Konkrete Maßnahmen zur Krebsprävention	35
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
3.1	Rauchen	36
3.2	Schutz vor Viren und Bakterien	36
3.3	Genetischer Schutz	36
3.4	Hautkrebserkrankungen	36
3.5	Ernährung: Prostata- und Schilddrüsenkrebs	37
3.5.1	Prostatakrebs	37
3.5.2	Schilddrüsenkrebs	37
3.5.3	Dioxine	37
3.5.4	Brustkrebs	37
3.6	Berufsbedingte Krebserkrankungen	38
3.7	Ionisierende Strahlung	38
3.8	Behandlung prä-maligner und potenziell maligner Läsionen	38

II Allgemeine Merkmale der Manifestation einer Krebserkrankung und deren Behandlung

4	Symptome von Krebs: Lokal- und Allgemeinsymptome	43
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
4.1	Knoten	44
4.2	Geschwüre	44
4.3	Schmerzen	45
4.4	Blutungen	45
4.5	Gewichtsverlust	45
4.6	Beeinträchtigungen von Gewebe- oder Organfunktionen	46
4.7	Symptome der Metastasierung	46
4.7.1	Lymphknoten	46
4.7.2	Leber	46
4.7.3	Lunge	47
4.7.4	Knochen	47
4.7.5	Fett- und Muskelgewebe	47
4.7.6	Darm	47
4.7.7	Gehirn	47
4.7.8	CUP-Syndrom	47
5	Anzeichen von Krebs: lokale und allgemeine Krankheitszeichen	49
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
5.1	Knoten	50
5.2	Geschwüre	50
5.3	Blutungen und Anzeichen von Blutverlust	50
5.4	Vergrößerte Lymphknoten	50
5.5	Sonstige Schwellungen	51
5.6	Befunde der Allgemeinuntersuchung einschließlich Mund, Rachen, Abdomen, Rektum und Anus	52
5.7	Seltene und scheinbar unabhängige Anzeichen einer Krebserkrankung	52
6	Klinische Pathologie von Krebserkrankungen	53
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
6.1	Typisierung, Bestimmung des Differenzierungsgrades und Stadieneinteilung maligner Tumoren	54
6.2	Typisierung (Typing) maligner Tumoren	54
6.3	Bestimmung des Differenzierungsgrades (Grading) maligner Tumoren	55
6.4	Klinisch-pathologische Klassifikation (Staging) maligner Tumoren	56
6.5	Klinische Entscheidungen auf der Grundlage pathologischer Befunde	56
7	Untersuchungsmethoden zur Krebserkennung	59
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
7.1	Screening-Programme	61
7.2	Screening-Tests	61

7.2.1	Analyse des Zervixabstrichs (Pap-Test)	61
7.2.2	Tests auf okkultes Blut	61
7.2.3	Gastroösophageales Screening	62
7.2.4	Brustkrebs-Screening: Mammographie	62
7.2.5	Hautkrebs-Screening: Kontrolle von »Muttermalen«	63
7.2.6	PSA-Screening	63
7.2.7	Gentests	63
7.3	Bildgebende Verfahren zur Darstellung von Organen	64
7.3.1	Konventionelle Röntgenuntersuchung	64
7.3.2	Röntgenuntersuchung mit Barium oder Jod als Kontrastmittel	64
7.3.3	Röntgen-Screening	65
7.3.4	Mammographie	66
7.3.5	Röntgen-Thorax	66
7.3.6	Röntgenuntersuchung des Skeletts	67
7.3.7	Angiographie	67
7.3.8	Szintigraphie	68
7.3.9	Computertomographie (CT) oder Computeraxialtomographie (CAT)	69
7.3.10	Sonographie	69
7.3.11	Magnetresonanztomographie (MRT)	70
7.3.12	Positronenemissionstomographie (PET)	70
7.4	Endoskopische Untersuchungen: starre und flexible Endoskope	71
7.4.1	Starre Endoskope	71
7.4.2	Sigmoidoskopie	71
7.4.3	Proktoskopie	72
7.4.4	Vaginalspekulum	72
7.4.5	Laryngoskopie und Bronchoskopie	72
7.4.6	Ösophagoskopie	72
7.4.7	Zystoskopie	72
7.4.8	Endosonographie	72
7.4.9	Flexible Endoskope	72
7.4.10	Gastroskopie oder Endoskopie	72
7.4.11	Koloskopie	73
7.4.12	Laparoskopie (Peritoneoskopie) und Thorakoskopie	73
7.4.13	Kuldoskopie	73
7.5	Indirekte Anzeichen einer Krebserkrankung	73
7.5.1	Blut- und Serumanalyse	73
7.5.2	Tumormarker	74
7.6	Direkte Anzeichen einer Krebserkrankung	75
7.6.1	Biopsie	75
7.6.2	Feinnadelaspirationsbiopsie oder Stanzbiopsie	75
7.6.3	Feinnadelaspirationszytologie	76
7.6.4	Knochenmarkpunktion	76
7.6.5	Standard-Paraffinschnitt und Gefrierschnitt	76
8	Krebstherapie	77
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
8.1	Ist Krebs heilbar? Prognosen im Überblick	78
8.2	In westlichen Ländern werden mehr Krebserkrankungen geheilt als nicht geheilt	78

8.3	Behandlungsmethoden	79
8.3.1	Grundsätze der Behandlung potenziell heilbarer regionaler Tumoren	79
8.3.2	Chirurgie	80
8.3.3	Strahlentherapie	81
8.3.4	Chemotherapie (Behandlung mit Zytostatika)	83
8.4	Weitere wichtige Behandlungsmethoden	93
8.4.1	Hormontherapie	93
8.4.2	Immuntherapie	95
8.5	Weitere, derzeit untersuchte Behandlungsmethoden	98
8.5.1	Wärmetherapie (Hyperthermie)	98
8.5.2	Kryochirurgie	98
8.5.3	Laserchirurgie	99
8.5.4	Photodynamische Therapie	99
8.5.5	Gentherapie	99
8.6	Allgemeinversorgung	100
8.6.1	Allgemeine Gesundheitsfürsorge	100
8.6.2	Behandlung von Komplikationen	100
8.6.3	Supportivtherapie und Supportivtherapie-teams	101
8.6.4	Schmerztherapie	102
8.6.5	Psychologische und seelsorgerliche Betreuung	103
8.6.6	Nachsorge	104
8.6.7	Palliativpflege	104
8.6.8	Alternative Medizin	104
9	Beziehung zwischen Patienten, Ärzten und Behandlungsteam	107
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	

III Die häufigsten Krebserkrankungen

10	Hautkrebs	113
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
10.1	Hautkrebsprävention	114
10.2	Basalzellkarzinome	115
10.3	Plattenepithelkarzinome	116
10.4	Melanome	119
10.4.1	Pathologie	119
10.4.2	Ursachen und Inzidenz	119
10.4.3	Frühe Anzeichen von Melanomen	120
10.4.4	Methoden zur Behandlung von Melanomen	121
10.4.5	Untersuchungen als Hilfestellung für die operative Therapie	122
10.4.6	Weitere Behandlungsmethoden	123
10.4.7	Impfstudien	124

11	Lungenkrebs (Bronchialkarzinom)	127
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
11.1	Symptome	129
11.2	Untersuchungen	129
11.3	Bedeutung histologischer Befunde	129
11.4	Behandlungsmethoden	129
11.5	Mesotheliom	131
11.6	Lungenmetastasen	131
12	Brustkrebs (Mammakarzinom)	133
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
12.1	Hormonersatztherapie	136
12.2	Symptome	136
12.3	Inflammatorisches Mammakarzinom	136
12.4	Mammakarzinome der männlichen Brust	137
12.5	Anzeichen	137
12.6	Untersuchungen	138
12.7	Behandlungsmethoden	139
12.8	Prävention	139
12.9	Pathologie	141
12.10	Mammakarzinome im Frühstadium	141
12.10.1	Chirurgie und/oder Strahlentherapie	141
12.10.2	Adjuvante Chemotherapie	142
12.10.3	Tests zur Bestimmung der Hormonsensitivität	143
12.10.4	Behandlungsoptionen für Mammakarzinome im Frühstadium	143
12.11	Lokal fortgeschrittene und metastasierte Mammakarzinome	143
12.12	Körperliche und emotionale Bedürfnisse	144
12.12.1	Brustprothesen und Brustrekonstruktion	144
12.12.2	Brustkrebszentren	145
12.12.3	Krebsgesellschaften und Brustkrebs-Selbsthilfegruppen	145
13	Krebs des Verdauungstraktes	149
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
13.1	Speiseröhrenkrebs	151
13.1.1	Pathologie	151
13.1.2	Symptome	151
13.1.3	Anzeichen	152
13.1.4	Untersuchungen	152
13.1.5	Behandlung	152
13.2	Magenkrebs	153
13.2.1	Pathologie	154
13.2.2	Symptome	154
13.2.3	Anzeichen	155

13.2.4	Untersuchungen	155
13.2.5	Behandlung	155
13.3	Leberkrebs	157
13.3.1	Primärer Leberkrebs (Hepatom oder hepatozelluläres Karzinom)	157
13.3.2	Sekundärer (metastatischer) Leberkrebs	158
13.4	Gallenblasen- und Gallengangkrebs	161
13.4.1	Symptome	161
13.4.2	Anzeichen	161
13.4.3	Pathologie und Behandlung	162
13.5	Bauchspeicheldrüsenkrebs	162
13.5.1	Manifestation	162
13.5.2	Untersuchungen	162
13.5.3	Behandlung	163
13.6	Dünndarmkrebs	164
13.7	Dickdarmkrebs (Kolon- und Rektumkarzinom)	165
13.7.1	Klinische Zeichen	166
13.7.2	Untersuchungen	166
13.7.3	Nachsorge	168
13.8	Analkrebs	169
13.8.1	Manifestation und Pathologie	169
13.8.2	Behandlung	169
14	Krebs im Kopf-Hals-Bereich	171
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
14.1	Lippenkrebs	172
14.2	Krebs des Mundbodens (unterhalb der Zunge), der beiden vorderen Drittel der Zunge und der Wangenschleimhaut	173
14.3	Zungengrund-, Tonsillen- und Pharynxkarzinom	176
14.4	Nasen-Rachen-Krebs (Luftkanal hinter dem Nasenrücken)	177
14.4.1	Manifestation	177
14.4.2	Behandlung	178
14.5	Kehlkopfkrebs	178
14.6	Speicheldrüsenkrebs	179
14.7	Schilddrüsenkrebs	181
14.7.1	Ursachen und Manifestation	181
14.7.2	Unfallbedingte Strahlenexposition	182
14.7.3	Untersuchungen	182
14.7.4	Arten von Schilddrüsenkrebs	182
15	Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane	185
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
15.1	Gebärmutterkrebs	186
15.2	Gebärmutterhalskrebs	186
15.2.1	Manifestation und Risikofaktoren	186
15.2.2	Untersuchungen	186
15.2.3	Behandlung	186
15.2.4	Prävention	187

15.3	Gebärmutterkörperkrebs (Endometriumkarzinom)	188
15.3.1	Manifestation	188
15.3.2	Untersuchungen	188
15.3.3	Behandlung	188
15.4	Chorionkarzinom	189
15.5	Eierstockkrebs	190
15.5.1	Manifestation	190
15.5.2	Untersuchungen	191
15.5.3	Behandlung	191
15.5.4	Prävention	192
15.5.5	Metastatischer Eierstockkrebs	192
15.6	Scheidenkrebs	194
15.7	Vulvakrebs	194
16	Krebs der männlichen Geschlechtsorgane	197
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
16.1	Peniskrebs	198
16.2	Hodenkrebs	198
16.2.1	Manifestation	199
16.2.2	Untersuchungen	199
16.2.3	Pathologie	199
16.2.4	Behandlung	199
16.3	Prostatakrebs	200
16.3.1	Manifestation	201
16.3.2	Untersuchungen	201
16.3.3	Screening-Tests: prostataspezifisches Antigen und digital-rektale Untersuchung	203
16.3.4	Meinungsunterschiede im Hinblick auf die Behandlung von Prostatakrebs	203
16.3.5	Behandlungsmethoden	205
16.3.6	Behandlung von Knochenmetastasen	207
17	Blasen- und Nierenkrebs	209
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
17.1	Blasenkrebs	210
17.1.1	Untersuchungen	210
17.1.2	Blasenkrebsarten (Pathologie)	210
17.1.3	Behandlung	211
17.2	Nierenkrebs	211
17.2.1	Wilms-Tumor (Nephroblastom)	211
17.2.2	Adenokarzinom der Niere (Hypernephrom oder Grawitz-Tumor)	211
17.2.3	Nierenbecken- oder Harnleiterkarzinom (Urothelzellkarzinom)	212
17.2.4	Untersuchungen	212
17.2.5	Behandlung	212
18	Krebs des Gehirns und des Nervensystems	215
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
18.1	Hirntumoren	216

18.1.1	Klinische Zeichen (Symptome und Anzeichen)	216
18.1.2	Pathologische Arten	217
18.1.3	Untersuchungen	217
18.1.4	Behandlung	217
18.2	Hirnmetastasen	220
18.3	Nervenzelltumoren	220
18.3.1	Neuroblastom	220
18.3.2	Manifestation	220
18.4	Retinoblastom	221
19	Leukämien und Lymphome	223
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
19.1	Leukämien	225
19.1.1	Einführung	225
19.1.2	Inzidenz und Prävalenz	225
19.2	Akute Leukämien	226
19.2.1	Klinische Manifestation	226
19.2.2	Untersuchungen	227
19.2.3	Behandlung	228
19.3	Chronische lymphozytäre (lymphatische) Leukämie (CLL)	230
19.3.1	Klinische Manifestation	230
19.3.2	Untersuchungen	230
19.3.3	Behandlung	230
19.4	Chronische myeloische Leukämie (CML)	231
19.4.1	Klinische Manifestation	231
19.4.2	Untersuchungen	231
19.4.3	Behandlung	231
19.4.4	Haarzellenleukämie	233
19.5	Lymphome	233
19.6	Hodgkin-Lymphom	234
19.6.1	Manifestation	234
19.6.2	Untersuchungen	234
19.6.3	Stadieneinteilung (Staging) und Staging-Laparotomie	235
19.6.4	Behandlung	235
19.7	Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	236
19.7.1	Manifestation	237
19.7.2	Untersuchungen	237
19.7.3	Behandlung	237
19.8	Multiples Myelom	239
19.8.1	Untersuchungen	239
19.8.2	Behandlung	239
20	Weichteilsarkome	241
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
20.1	Einteilung und Klassifikation	242
20.2	Pathologische Klassifikation	243

20.2.1	Fibrosarkom	243
20.2.2	Liposarkom	243
20.2.3	Rhabdomyosarkom.....	244
20.2.4	Leiomyosarkom	244
20.2.5	Neurosarkom (maligner peripherer Nervenscheidentumor, MPNST)	244
20.2.6	Malignes fibröses Histiozytom (MFH)	244
20.2.7	Angiosarkom.....	244
20.2.8	Synoviales Sarkom (Synovialsarkom oder malignes Synovialom).....	244
20.3	Manifestation	245
20.4	Untersuchungen	245
20.5	Behandlung	246
21	Maligne Knochen- und Knorpeltumoren	249
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
21.1	Osteosarkom	250
21.1.1	Manifestation	250
21.1.2	Untersuchungen	250
21.1.3	Behandlung.....	250
21.1.4	Intraoperative Bestrahlung.....	252
21.2	Osteoklastom (zentraler Riesenzelltumor des Knochens)	252
21.2.1	Manifestation	253
21.2.2	Untersuchungen	253
21.2.3	Behandlung.....	253
21.3	Ewing-Sarkom	253
21.3.1	Manifestation	253
21.3.2	Untersuchungen	253
21.3.3	Behandlung.....	253
21.4	Chondrosarkom	254
21.4.1	Manifestation	254
21.4.2	Untersuchungen	254
21.4.3	Behandlung.....	254
22	Metastasen (Sekundärtumoren)	255
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	

IV Fortschritte

23	Methoden und Evidenz des Fortschritts	261
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
23.1	Evidenzbasierte Medizin	262
23.1.1	Randomisierte Studien	262
23.1.2	Weitere historische Methoden der Evidenzgewinnung	262
23.2	Klinische Studien	266

24	Personalisierte Medizin	269
	<i>K. Aigner</i>	
24.1	Hintergrund – Tumorvarietät	270
24.2	Rapide Verbesserung diagnostischer Methoden	270
24.3	Biomarker	271
24.4	Heterogenität – die Evolution von Krebs	271
24.5	Immuntherapie	271
24.5.1	Immuntherapie – Checkpoint-Blockade	271
24.5.2	Immuntherapie – adoptive Therapien	272
24.5.3	Immuntherapie – tumorspezifische Antikörper	272
24.6	Ausblick	272
25	Perspektiven	275
	<i>K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picklesley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson</i>	
25.1	Prävention (► Kap. 3)	277
25.2	Verbesserte Methoden zur Krebsvorsorge und -diagnose (► Kap. 7)	278
25.2.1	Magnetresonanztomographie (MRS)	279
25.2.2	Kombinierte Bildgebung mit PET und CT oder PET und MRT	279
25.2.3	MR-gesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie	279
25.3	Impfstoffe	279
25.4	Verbesserte Wirkstoffe	280
25.5	Konzept der Selbstheilung	280
25.6	Neue Wirkstoffe	280
25.7	Therapeutische Viren	281
25.8	Gezielte Therapien	281
25.9	Verbesserungen im Bereich der Strahlentherapie	281
25.10	Wirksamere Nutzung einer integrativen Behandlung aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie	282
25.11	Prävention von Metastasen	283
25.12	Wärmetherapie (Hyperthermie)	283
25.13	Sonstige physikalische Behandlungsmethoden	283
25.14	Immuntherapie	283
25.15	Stammzellforschung	284
25.16	Studien auf dem Gebiet der zellulären krebshemmenden Aktivität	284
25.17	Gentechnik und Gentherapie	284
25.18	Entwicklungen im Bereich der Antikörpertherapie	285
25.19	Die Rolle der molekularen Charakterisierung für die Krebstherapie der Zukunft	285
25.20	Genexpressionsanalyse zur Prognose des Ansprechens auf eine Chemotherapie	285
25.21	Molekulare Heterogenität	286
25.22	Von alternativen und naturheilkundlichen Methoden lernen	286
25.23	Verbesserte Palliativpflege und Supportivtherapie	286
25.24	Hoffnung für die Zukunft	286
	Serviceteil	289
	Tabelle A1 und A2: Weltweite Inzidenz der häufigeren Krebsarten	290
	Glossar	296
	Weiterführende Literatur	303
	Stichwortverzeichnis	307

Autorenliste

Aigner, Karl R., Prof. Dr. med.

Abt. Onkologische Chirurgie
Medias Klinikum GmbH & Co. KG
Krankenhausstraße 3a
84489 Burghausen
Deutschland
info@prof-aigner.de

Aigner, Kornelia, Dr. rer. nat.

Abt. Onkologische Chirurgie
Medias Klinikum GmbH & Co KG
Krankenhausstraße 3a
84489 Burghausen
Deutschland
kornelia.aigner@medias-klinikum.de

Allen-Mersh, Tim, MD, FRCS

Division of Surgery, Oncology, Reproductive
Biology and Anaesthetics
Imperial College School of Medicine
Chelsea and Westminster Hospitals
369 Fulham Road
London SW10 9NH
UK
t.allenmersh@ic.ac.uk

Hortobagyi, Gabriel N., MD, FACP, FASCO

Professor, Department of Breast Medical
Oncology
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center
1155 Pressler, Suite CPB5.3405
Houston TX 77030
USA
ghortoba@mdanderson.org

Khayat, David, MD, PhD

Department of Medical Oncology
Pitié-Salpêtrière Hospital
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
France
dk@cancermed.fr

Picksley, Steven M., BSc, PhD

Department of Biomedical Sciences
University of Bradford
Bradford
West Yorkshire
BD7 1DP
UK
S.M.Picksley@bradford.ac.uk

Stephens, Frederick O., AM, MD, MS, FRCS (Ed), FACS, FRACS

Emeritus Professor and former Head of
Department of Surgery
The University of Sydney
Former Head of Surgical Oncology
The Royal Prince Alfred and Sydney Hospitals
16 Inkerman Street
Mosman NSW 2088
Australia

Sugarbaker, Paul, MD, FACS, FRCS

The Center for Surgical Oncology
Washington Hospital Center and Washington
Cancer Institute
106 Irving St.
Washington DC 20010
USA
Paul.Sugarbaker@Medstar.net

Taguchi, Tetsuo, MD, PhD

Department of Oncologic Surgery
Research Institute for Microbial Disease
Osaka University
Japan Society for Cancer Chemotherapy
Osaka
Japan

Thompson, John F., AO, MD, FRACS, FACS

The University of Sydney
Departments of Melanoma and Surgical
Oncology
The Royal Prince Alfred Hospital Sydney
Melanoma Institute Australia & The Sydney

Melanoma Unit

The Mater, Royal North Shore

Westmead Hospitals, Sydney

Postal address:

Melanoma Institute Australia

40 Rocklands Road

North Sydney NSW 2060

Australia

Kaye.oakley@melanoma.org.au

Das Krebsproblem

Kapitel 1 Was ist eine maligne Erkrankung? – 3

*K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi,
D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi,
J.F. Thompson*

Kapitel 2 Epidemiologie – 15

*K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi,
D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi,
J.F. Thompson*

Kapitel 3 Konkrete Maßnahmen zur Krebsprävention – 35

*K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi,
D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi,
J.F. Thompson*

Was ist eine maligne Erkrankung?

K.R. Aigner, F.O. Stephens, T. Allen-Mersh, G. Hortobagyi, D. Khayat, S.M. Picksley, P. Sugarbaker, T. Taguchi, J.F. Thompson

- 1.1 Eigenschaften einer malignen Erkrankung – 5**
- 1.2 Wie ist die Prävalenz von Krebs? – 6**
- 1.3 Benigne und maligne Tumoren? – 7**
- 1.4 Gefahren maligner Tumoren – 7**
- 1.5 Ursachen von Krebs 8**
 - 1.5.1 Gibt es eine alleinige Ursache oder einen gemeinsamen Signalweg? – 8
 - 1.5.2 Apoptose – 9
 - 1.5.3 Karzinogene – 9
 - 1.5.4 Rauchen – 9
 - 1.5.5 Alkohol – 10
 - 1.5.6 Betelnuss – 10
 - 1.5.7 Sonnenlicht – 11
 - 1.5.8 Weitere Strahlungsarten: Röntgenstrahlung und radioaktive Strahlung – 11
 - 1.5.9 Industrielle Reizstoffe und Karzinogene – 11
 - 1.5.10 Chemische Karzinogene – 12
 - 1.5.11 Hormone – 12
 - 1.5.12 Viren – 12
 - 1.5.13 Bakterien – 13
 - 1.5.14 Vorhandene Anomalien – 13
 - 1.5.15 Ernährung – Mangelzustände und Gewohnheiten – 13
 - 1.5.16 Einschätzung bekannter Risikofaktoren und Assoziation mit Krebserkrankungen – 13

In diesem Kapitel erfahren Sie mehr über

- Prävalenz von Krebs
- Benigne und maligne Tumoren
- Gefahren maligner Tumoren
- Ursachen einer malignen Erkrankung

Eine bösartige Neubildung zeichnet sich durch das anhaltende, ungerichtete, unerwünschte, unkontrollierte und schädliche Wachstum von Zellen aus, die sich in struktureller und funktioneller Hinsicht von den gesunden Zellen unterscheiden, aus denen sie sich entwickelt haben.

- Für maligne Tumoren wird häufig der Begriff »Krebs« verwendet. Diese Bezeichnung ist auf den lateinischen Begriff (*cancer*) für Krebstiere zurückzuführen.

Die Krankheit wurde in der Antike als Krebs bezeichnet, weil man der Ansicht war, dass eine fortgeschrittene Krebserkrankung mit der Gestalt eines Krebstieres vergleichbar sei, dessen »Scheren« in das umgebende Gewebe greifen.

Alle Pflanzen und Tiere bestehen aus lebenden Zellen, die sich regelmäßig teilen müssen, um mehr Zellen für Wachstum und Entwicklung zu produzieren und außerdem geschädigte oder abgestorbene Zellen zu ersetzen. Der Prozess der Zellproliferation (Zellteilung und -wachstum) wird durch Gene in der DNS des Zellkerns gesteuert. Diese Gene werden von den Eltern vererbt und verleihen dem Nachwuchs bestimmte Eigenschaften wie u. a. Größe, Hautfarbe, Gewicht sowie zahlreiche andere besondere Merkmale und Gewebefunktionen. Der Prozess unterliegt im Normalfall einer äußerst ausgewogenen Steuerung. Eine Krebserkrankung entsteht dann, wenn diese genetische Steuerung in einer oder mehreren Zellen beeinträchtigt wurde oder verloren gegangen ist. Diese Zellen teilen sich dann immer weiter und produzieren damit mehr abnorme Zellen, die sich kontinuierlich genau dann und dort teilen und vermehren, wo es eigentlich nicht erwünscht ist. Die Massen unerwünschter, sich teilender Zellen schädigen andere Zellen und Gewebe im Körper. Sie werden nicht mehr durch Gene kontrolliert, welche die Zellteilung stoppen, sobald der normale Bedarf des Körpers gedeckt wurde. Sie teilen sich einfach immer weiter, ungeachtet der Schäden, die anderen Geweben

und Körperfunktionen zugefügt werden. Dieses Phänomen wird als Krebs bezeichnet. Man weiß heute, dass alle Ursachen von Krebs direkt oder indirekt auf einer Schädigung der Gene beruhen, die für die Regulation der Zellteilung verantwortlich sind.

- Ein offensichtlicher Faktor ist die Tatsache, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit steigt, mit der die Regulation der Zellproliferation verantwortlichen Gene aufgrund der Belastung durch DNS-schädigende Substanzen beeinträchtigt werden.

Aus diesem Grund steigt die Prävalenz der meisten Krebsarten mit zunehmendem Alter; die meisten Krebserkrankungen sind häufiger bei älteren Patienten zu beobachten.

Einen weiteren Faktor stellt die Zellteilungsrate für das Wachstum und den Ersatz von Gewebe dar. Gewebearten wie Haut, Darmwand oder respiratorisches Epithel (insbesondere das Lungenepithel) und Blutzellen werden fortlaufend abgestoßen und ersetzt. Brustzellen verändern sich aufgrund der Hormonaktivität während der fertilen Lebensphase von Frauen permanent. Angesichts dieser intensiven anhaltenden Zellproliferation ist die Wahrscheinlichkeit von Fehlern während des Prozesses der Weitergabe der Erbsubstanz an Tochterzellen erhöht, insbesondere deshalb, weil der Prozess mit zunehmendem Alter an Genauigkeit verliert.

Ein Fehler bei der Vervielfältigung des genetischen Materials wird als Genmutation bezeichnet. Bei sehr teilungsaktiven Geweben ist die Wahrscheinlichkeit maligner Veränderungen am höchsten. Das Knochenwachstum ist bei Heranwachsenden am stärksten ausgeprägt, und die testikuläre Aktivität ist bei jungen Männern im Erwachsenenalter am höchsten; während dieser Lebensphasen ist das Krebsrisiko für Knochen- bzw. Hodenkrebs besonders hoch. Mit zunehmendem Alter erhöhen die langsamen, aber stetigen Veränderungen in der Prostata die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Faktoren, die eine Zellveränderung auslösen, nach Jahren der Exposition gegenüber männlichen Hormonen als treibender Faktor für eine maligne Entwicklung sorgen. Aus diesem Grund steigt die Prävalenz von Prostatakrebs im höheren Alter.

- **Dabei ist weniger die Tatsache von Bedeutung, dass bei dem sensiblen Prozess der Zellteilung hin und wieder etwas fehlschlägt, sondern vielmehr der Umstand, dass dies nicht häufiger vorkommt.**

Das ganze Leben ist ein kontinuierlicher, sensibler, lebendiger Prozess bestehend aus unzähligen Zellteilungsgenerationen. Je sorgsamer wir in Verbindung mit einer gesunden Lebensweise auf unseren Körper achten, desto eher kann vermieden werden, dass – möglicherweise unkontrollierbare Prozesse – vollkommen entarten.

Zu einer positiven Lebensweise gehören gute Ernährung, gesunde Bewegung, geschützter Geschlechtsverkehr und die Vermeidung des Kontakts mit potenziellen Gefahrstoffen in unserer Umwelt. Alle diese Maßnahmen sollen die Exposition des Genmaterials in den Zellen gegenüber Stoffen reduzieren, die eine Veränderung der Erbsubstanz auslösen könnten.

Die meisten gesunden Körpergewebe bestehen aus Zellen, die wachsen oder sich vermehren können, diese Vorgänge finden jedoch normalerweise nur im Bedarfsfall statt. Ansonsten wird die Vermehrung eingestellt.

- **Die normale Zelle verfügt über eine Art Bremsmechanismus, der die Zellteilung stoppt, sobald der Bedarf an neuen Zellen gedeckt ist.**

Die Zellen in solchen Geweben, wie z. B. in der Haut oder im Blut oder in der Schleimhaut von Mund, Rachen oder Verdauungstrakt, haben eine kurze Lebensdauer und werden fortlaufend erneuert. Im Normalfall werden sie jedoch nur ersetzt, um den unmittelbaren Bedarf des Körpers zu decken; anschließend wird die Reproduktion eingestellt. Auch nach einer Verletzung oder nach dem Absterben von Zellen vermehren sich die Zellen in der Umgebung, um geschädigtes Gewebe zu ersetzen und zu reparieren; es gibt jedoch einen eingebauten Mechanismus, der die Zellreproduktion stoppt, sobald die Verletzung behoben wurde und die Wunde geschlossen ist. Diese »Ein-Aus-Mechanismen« werden durch zwei unterschiedliche Genarten geregelt. Sie haben die Funktion, die Zellteilung

und das Zellwachstum entweder zu fördern oder zu unterbinden und werden als Protoonkogene und Tumorsuppressoren bezeichnet.

Protoonkogene reagieren auf Wachstumssignale und fungieren als positive Regulatoren der Zellproliferation, jedoch ausschließlich in Gegenwart der entsprechenden Wachstumssignale.

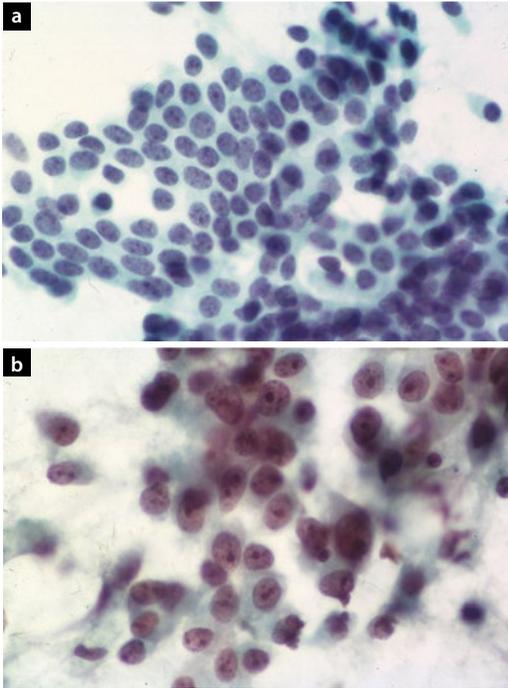
Tumorsuppressorgene fungieren als negative Regulatoren des Zellwachstums und unterdrücken oder kontrollieren das unregulierte Wachstum von Zellen. Der »Aus-Mechanismus« in der normalen Zelle beruht daher auf der Reaktion auf fehlende spezifische Wachstumssignale.

Einige, aber nicht alle Körpergewebe behalten zeitlebens die Fähigkeit, sich selbst zu replizieren, um den Bedarf des Körpers zu decken. Wenn z. B. drei Viertel einer gesunden Leber operativ entfernt wurden, erreicht die verbleibende Leber nach etwa 6 Wochen wieder ihre ursprüngliche Größe und hört dann auf zu wachsen. Dieser »Aus-Mechanismus« ist jedoch noch nicht vollständig erforscht – man ist sich allerdings sicher, dass es sich um einen äußerst wichtigen Prozess handelt, der in der Regel genetisch gesteuert wird.

Bei einer malignen Erkrankung gibt es keinen »Aus-Mechanismus«. Einige Protoonkogene sind mutiert und fördern das Zellwachstum auch ohne die entsprechenden Wachstumssignale, d. h., sie werden zu Onkogenen (Gene, die das Tumorstadium fördern), während einige Tumorsuppressorgene deaktiviert werden, sodass völlig unkontrolliert anormales Wachstum stattfinden kann. Abnorme und unerwünschte Zellen dringen dann in das umgebende Gewebe und möglicherweise auch in Blut- und Lymphgefäße oder Körperhöhlen ein und breiten sich so in anderen Körperregionen aus, in denen sich neue, schädliche Kolonien ungewollt wachsender Zellen bilden. Diese Kolonien werden als sekundäre oder metastatische Krebserkrankungen bzw. als Sekundärtumoren oder Metastasen bezeichnet.

1.1 Eigenschaften einer malignen Erkrankung

Aus dem o. g. Grund unterscheidet sich eine maligne Erkrankung grundlegend von einer Infektion, die durch Organismen hervorgerufen wird, die von



▣ **Abb. 1.1** Mikroskopisches Bild von optisch normalen Brustzellen, die aus einem benignen Brusttumor aspiriert wurden (a) und von hochmalignen, anaplastischen Brustkrebszellen, die aus einem Mammakarzinom aspiriert wurden (b) (× 400)

außen in den Körper eindringen und dort Schäden verursachen. Die Abwehrmechanismen des Körpers erkennen die eindringenden Organismen als Fremdkörper und leiten Abwehrmaßnahmen ein, um sie zu zerstören. Bei sich ausbreitenden Krebszellen handelt es sich dagegen um abnorme Zellen, die von körpereigenen Zellen abstammen und somit weiter wachsen und andere Gewebe infiltrieren können, ohne dass die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers einsetzen.

➤ **Krebszellen unterscheiden sich außerdem in Bezug auf ihre Merkmale und ihr mikroskopisches Bild von den Zellen, aus denen sie sich entwickelt haben. Krebszellen nehmen bizarre Größen, Formen und andere Eigenschaften an. Dabei gilt der Grundsatz: je bizarrer sie werden, desto aggressiver und maligner ist ihr Verhalten.**

Krebszellen stammen normalerweise von einer einzigen Ursprungszelle ab und sollten einen klonalen Ursprung erkennen lassen. Der Zellkern ist häufig unregelmäßig geformt, vergrößert und dunkler gefärbt und kann sogar in einer einzelnen Zelle dupliziert sein. Das Zytoplasma ist oft relativ klein, von unregelmäßiger Größe und Form und weist nicht die spezifischen Merkmale der Ursprungszelle auf. Krebszellen können jedoch nicht nur unterschiedliche Größen und Formen aufweisen, sondern auch eine abweichende Färbung im histologischen Bild (Pleomorphie). Diese Abweichungen sind auf Veränderungen der Tumorsuppressorgene und Onkogene zurückzuführen, die für die Steuerung der Zellteilung verantwortlich sind.

Übung

Untersuchen Sie die Zellen in [▣ Abb. 1.1](#).

Welche Unterschiede sind zwischen den Zellen in [▣ Abb. 1.1a](#) und [▣ Abb. 1.1b](#) zu erkennen?

1.2 Wie ist die Prävalenz von Krebs?

Krebs tritt in allen Gesellschaftsschichten und Regionen der Welt auf. Sowohl Tiere als auch Menschen sind von dieser Erkrankung betroffen. Man weiß, dass Krebs beim Menschen nicht nur in der heutigen Zeit, sondern bereits in der Antike diagnostiziert wurde. Die Krebsarten mit der höchsten Prävalenz innerhalb einer Bevölkerungsgruppe variieren je nach Alter, Geschlechterverteilung und ethnischer Herkunft, wobei die geografische Lage, die wirtschaftliche Situation und die Umweltsituation sowie der individuelle Lebensstil einschließlich der Ernährung ebenfalls eine Rolle spielen. (Näheres zur Inzidenz unterschiedlicher Krebsarten in verschiedenen Ländern ▶ [Tab. A1](#) und [A2](#) im Anhang.)

In den Industrieländern sind etwa 25–30% der Todesfälle auf Krebserkrankungen zurückzuführen. Sie stellen nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Bei Jugendlichen in den Industrieländern ist das Mortalitätsrisiko durch

Krebs wesentlich geringer als die Wahrscheinlichkeit, aufgrund einer anderen Todesursache wie z. B. einer Infektionskrankheit (einschließlich AIDS) oder den Folgen eines Traumas (insbesondere Haushalts- oder Verkehrsunfälle, Schusswunden oder Suizid) zu sterben. Auch wenn Krebs in allen Altersgruppen auftreten kann, wird die Erkrankung vor Erreichen eines Alters von 40 Jahren relativ selten diagnostiziert. Mit zunehmendem Alter nimmt das Krebsrisiko jedoch kontinuierlich zu.

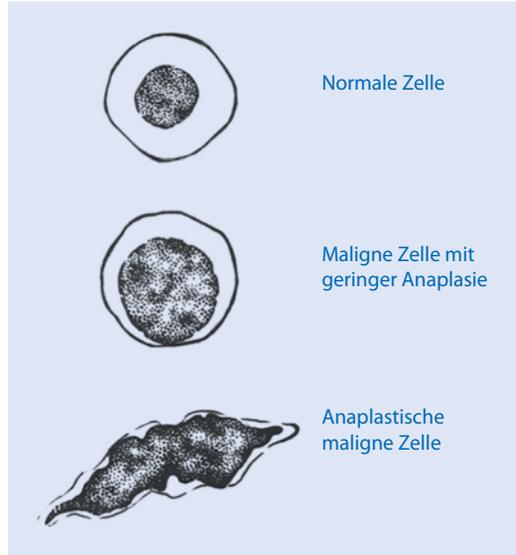
1.3 Benigne und maligne Tumoren?

➤ **Nichtmaligne bzw. benigne Tumoren sind wesentlich häufiger als maligne Tumoren.**

Ein benigner Tumor zeichnet sich durch begrenztes Zellwachstum aus, das scheinbar einer gewissen Kontrolle unterliegt. Auch wenn das Wachstum keinen erkennbaren Zweck hat, sind die Zellen reifer und ähneln stark den Zellen, von denen sie abstammen. Sobald der Tumor eine bestimmte Größe erreicht hat, wächst er normalerweise langsamer oder überhaupt nicht mehr, wie z. B. ein Muttermal auf der Haut. Sämtliche Zellen eines benignen Tumors bleiben zusammen und bilden einen Knoten oder eine Schwellung, der bzw. die üblicherweise durch eine Kapsel oder eine Schicht aus fibrösem Gewebe abgegrenzt ist. Sie breiten sich nicht in andere Bereiche der Körpers aus und können in der Regel problemlos operativ entfernt werden.

Maligne Tumoren im soliden Gewebe, die gewöhnlich als Krebs bezeichnet werden, lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen: Karzinome und Sarkome. Karzinome sind maligne Tumoren epithelialen Ursprungs, wie z. B. Epithelzellen der Haut, des Verdauungstrakts, der Atemwege, der Blase oder von Drüsen wie Bauchspeichel-, Schild- oder Speicheldrüsen. Sarkome sind maligne Tumoren des Bindegewebes wie Knochen, Knorpel, Muskeln, Fettgewebe, Faszien, Nerven oder Blutgefäße. Karzinome treten wesentlich häufiger auf als Sarkome.

Die Zellen in malignen Tumoren sind den Zellen, von denen sie abstammen, weniger ähnlich. Zellen, die ihre charakteristischen Merkmale verloren haben, werden als anaplastisch bezeichnet. Die



■ **Abb. 1.2** Grad der Zelldegeneration bei der Entstehung von Krebs. **a** Normale Zelle, **b** leicht anaplastische maligne Zelle, **c** anaplastische maligne Zelle

Vermehrung der Zellen setzt sich ebenfalls unkontrolliert fort (■ **Abb. 1.2**).

In sehr seltenen Fällen können benigne Tumoren allein aufgrund ihrer Größe oder ihrer Lokalisation lebensbedrohlich sein. Ein Beispiel dafür ist das Meningeom, ein benigner, langsam wachsender Tumor, der in den Meningen entsteht. Er kann tödlich sein, wenn er nicht entfernt wird, weil er auf das umgebende gesunde Hirngewebe drückt und letztlich zentrale Hirnfunktionen beeinträchtigen kann. Ein Meningeom wird dennoch als benigner Tumor eingestuft, weil seine Zellen das umgebende Gewebe nicht infiltrieren, weil er sich nicht über den Blutkreislauf oder das Lymphsystem in andere Bereiche des Körpers ausbreitet und weil eine operative Entfernung zur Heilung führen sollte.

1.4 Gefahren maligner Tumoren

➤ **Wird ein maligner Tumor erkannt, solange er noch klein ist und keine Metastasen gebildet hat, kann er in der Regel operativ vollständig entfernt oder durch Bestrahlung oder mit anderen Methoden vernichtet werden, bevor**

ernsthafte Schäden entstehen. Die von ihm ausgehende Gefahr wird so beseitigt, und der Patient ist anschließend geheilt.

Maligne Tumoren werden gefährlich, wenn sie umgebendes Gewebe schädigen und Metastasen in anderen Organen oder Geweben bilden. Um zu metastasieren, können sich Krebszellen vom Ort ihrer Entstehung lösen und andere Gewebe infiltrieren bzw. sich in andere Gewebe ausbreiten, einschließlich Blut- und Lymphgefäßsystem. Einige Krebsarten wie Basaliome der Haut weisen einen geringen Malignitätsgrad auf. Sie metastasieren nur äußerst selten. Andere Krebsarten – wie z. B. Melanome – produzieren dagegen maligne Zellen, die sich in einem relativ frühen Krankheitsstadium wesentlich besser ablösen sowie in Blut- und Lymphgefäße eindringen und diese infiltrieren können. Diese Krebserkrankungen werden äußerst aggressiv, entwickeln eine hohe Malignität und können früh Metastasen bilden.

Die Fähigkeit einiger Krebsarten zur Metastasenbildung ist jedoch noch nicht vollständig erforscht. Sie steht offensichtlich in Zusammenhang mit fehlerhaften interzellulären Kittsubstanzen und wird durch die Veränderung von Genen erworben, die Proteasen und angiogenetische Faktoren kodieren und die Regulation von Adhäsionsfaktoren stören. Mithilfe von Proteasen können Zellen in Gewebe eindringen. Angiogenetische Faktoren fördern die Entstehung neuer Tumorkapillaren zur Versorgung der malignen Zellen. Infolge der Fehlregulation von Adhäsionsfaktoren werden Zellen nicht als ein Gewebe zusammengehalten, sondern können »freigesetzt« werden und einzeln die Zellen infiltrieren. Je mehr dieser Faktoren mit einer Krebserkrankung assoziiert sind, desto höher sind die Malignität und der Grad der Ausbreitung.

Krebszellen lassen sich mit Unkrautsamen vergleichen, die im Garten wachsen. So wie manche Samen in einigen Böden keimen und manche eine bestimmte Bodenbeschaffenheit benötigen, neigen auch einige Krebszellen dazu, sich in bestimmten Gewebearten stärker zu vermehren als in anderen.

Einige Gewebe scheinen disponiert zu sein für unterschiedliche Formen von metastatischem Zellwachstum. So ist z. B. bei Brust- und Prostatakrebszellen die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Knochenmetastasen sehr hoch; Sarkom- und Nierenkrebszellen siedeln sich scheinbar bevorzugt

in der Lunge an, und bei Krebszellen des Verdauungstrakts ist die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Lebermetastasen am höchsten. In den Lymphknoten sind am häufigsten Metastasen der meisten Tumorarten lokalisiert, jedoch nur selten Metastasen von Sarkomen. Andere Gewebearten lassen eher eine allgemeine Resistenz gegenüber Metastasen erkennen. In der Milz und in Muskeln siedeln sich selten metastatische Zellen an. Eine Ausnahme bilden Zellen von Melanomen, die praktisch jede Art von Gewebe infiltrieren, einschließlich Lunge, Leber, Gehirn, Knochen und Lymphknoten. Plattenepithelkarzinome der Haut und anderer Gewebe breiten sich meist auf nahe gelegene und später auf entferntere Lymphknoten aus; die weitere Metastasierung findet jedoch meist verzögert statt. Früher oder später metastasieren sie allerdings weiter in die Lunge oder andere Organe oder Gewebe.

Metastatische Neubildungen schädigen und zerstören das Organ oder das Gewebe, in dem sie wachsen. So führen z. B. Metastasen in der Leber zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion, Metastasen in der Lunge blockieren die Atemwege und verursachen somit eine Lungenentzündung (Pneumonie), und Metastasen im Gehirn führen häufig zunächst zu Kopfschmerzen und können schließlich Krampfanfälle auslösen oder zu Bewusstlosigkeit führen. Knochenmetastasen sind häufig mit Schmerzen verbunden und schwächen die Knochen, die später kollabieren oder brechen können.

1.5 Ursachen von Krebs

1.5.1 Gibt es eine alleinige Ursache oder einen gemeinsamen Signalweg?

Seit Generationen versuchen Ärzte, Forscher, andere Fachkräfte im Gesundheitswesen, Philosophen, Alternativmediziner und gelegentlich auch Quacksalber, eine bestimmte Ursache für alle Arten von Krebs und somit ein Allheilmittel zu finden. Es wurde keine solche Ursache gefunden, und möglicherweise existiert sie auch gar nicht.

Viele verschiedene Faktoren lösen Veränderungen in Zellen aus, die zu Krebs führen. Die aktuellen Erkenntnisse lassen annehmen, dass alle Ursachen

von Krebs auf eine Schädigung der Erbsubstanz von Zellen zurückzuführen sind, die insbesondere Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen nach sich zieht. In vielen Fällen können diese Genmutationen direkt mit der Art von DNS-Schäden in Verbindung gebracht werden, die mit krebsauslösenden Stoffen wie z. B. UV-Licht und Teer im Tabakrauch assoziiert werden. Jede Substanz führt zu sehr spezifischen DNS-Schäden und liefert so einen Beleg für die »unmittelbare Beziehung zwischen Ursache und Wirkung«. Selbst Tumoviren verursachen Krebs, indem sie die Erbsubstanz der Zelle verändern, und zwar entweder durch direkte Veränderung der Expression von Protoonkogenen oder indirekt durch die Deaktivierung von Tumorsuppressorproteinen, sodass faktisch der genetische Bauplan überschrieben wird.

Heute geht man davon aus, dass Krebs aus einer einzigen Zelle entsteht, deren Haupt-Tumorsuppressorgene und Protoonkogene 6–12 genetische Veränderungen (Mutationen) durchlaufen haben. Dies ist eine Erklärung für den klonalen Ursprung von Krebs und dafür, dass die Inzidenz von Krebs infolge der sequenziellen Akkumulation dieser Mutationen mit zunehmendem Alter steigt. Erklärt wird dadurch außerdem, warum einige familiäre (erbliche) Krebserkrankungen im jüngeren Alter ausbrechen, da die Betroffenen bereits zum Zeitpunkt ihrer Geburt eine dieser prädisponierenden Mutationen in sich tragen. Wir können unser persönliches Krebsrisiko zwar durch einen gesunden Lebensstil minimieren, aber nicht vollständig eliminieren, da in allen unseren Zellen natürliche Metaboliten zu finden sind, die derartige Mutationen auslösen könnten.

1.5.2 Apoptose

Krebs wurde zwar bisher ausschließlich in Verbindung mit unkontrollierter Zellproliferation erörtert, es gibt aber noch einen weiteren, wichtigen Gegenpol für das Zellwachstum: den programmierten Zelltod. Dieser Prozess wird auch als Apoptose bezeichnet. Der programmierte Zelltod ist ein natürlicher Mechanismus, der in geschädigten Zellen auftritt, aber auch während der Entwicklung von intakten Zellen; so entstehen die Finger beim Feten z. B. durch den Untergang des Gewebes zwischen den Fingern. Bei der Apoptose handelt es sich um einen stark regulierten und

biochemisch definierten Prozess – ganz im Gegensatz zur einfachen Nekrose (bei der die Zellen lediglich ihren Inhalt entleeren). Zellen mit umfangreichen genetischen Schäden durchlaufen häufig spontan eine Apoptose und »begehen Selbstmord«, um sich für das übergeordnete Wohl des Wirts zu opfern.

Dieser Mechanismus spielt bei der Tumorsuppression eine wichtige Rolle. Chemo- und Strahlentherapie zielen in erster Linie darauf ab, in Tumoren derart extensive genetische Schäden hervorzurufen, dass die Krebszellen zur Apoptose angeregt werden. Zellen, die diesen Prozess der Apoptose umgehen, bilden Tumoren, die widerstandsfähiger gegenüber einer Chemo- und Strahlentherapie und mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.

1.5.3 Karzinogene

Es sind eine Reihe krebsauslösender Stoffe (Karzinogene) bekannt; unabhängig davon, was sie letzten Endes bewirken, lösen alle Mutationen aus, durch die unterschiedliche Arten von Krebs entstehen.

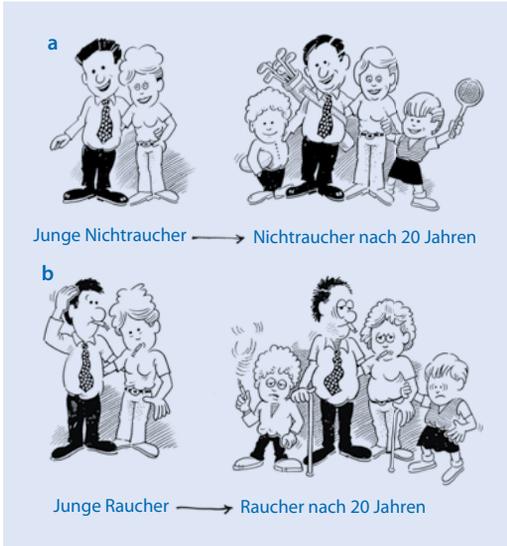
1.5.4 Rauchen

➤ **Rauchen zählt zu den Hauptursachen vieler Gesundheitsprobleme und ist in modernen Gesellschaften der am besten vermeidbare Auslöser von Krebserkrankungen.**

Rauchen ist für eine Zunahme der Fälle von Lungenkrebs, Krebs im Mund- und Rachenraum, Kehlkopf- und Speiseröhrenkrebs, Magenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Nierenkrebs, Blasenkrebs, Gebärmutterhalskrebs und langfristig sogar Brustkrebs verantwortlich.

Übung

Schauen Sie sich [Abb. 1.3](#) genauer an und erstellen Sie eine Liste der potenziellen langfristigen Auswirkungen des Rauchens:



■ **Abb. 1.3** Rauchen ist für zahlreiche Gesundheitsprobleme einschließlich vieler Krebserkrankungen verantwortlich. Junge Nichtraucher (a) und junge Raucher (b) heute und in 20 Jahren (© Bob Haynes)

1.5.5 Alkohol

Die Wechselwirkung zwischen Alkohol und Krebs ist nicht ganz so deutlich erkennbar wie beim Rauchen. Es gibt einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen starkem Alkoholkonsum, insbesondere von hochprozentigem Alkohol, und Speiseröhrenkrebs. Die Inzidenz von Speiseröhrenkrebs ist sowohl bei starken Alkoholkonsumenten als auch bei starken Rauchern, unabhängig von der Form des Tabakkonsums (ob Zigaretten, Pfeife oder Zigarren), deutlich erhöht. Bei starken Alkoholikern, die gleichzeitig auch starke Raucher sind (insbesondere Männer), ist die Häufigkeit wesentlich höher als nur in Verbindung mit Alkohol- oder Tabakkonsum allein. Dieses erhöhte Risiko ist bei Krebserkrankungen des Verdauungstrakts – vom Rachen über die Speiseröhre bis zur Bauchspeicheldrüse – zu beobachten.

Es gibt außerdem einen sekundären Zusammenhang zwischen Alkohol und primären Lebertumoren. Der Alkohol führt zu einer Leberzirrhose, die den Patienten gelegentlich für einen primären Lebertumor prädisponiert.



■ **Abb. 1.4** Einfache Maßnahmen zum Schutz der Haut vor Hautkrebs, die für jedermann zur Routine werden sollten. Achten Sie auf einen Hut, Sonnenschutzcreme und ein Oberteil mit langen Ärmeln (© Bob Haynes)

1.5.6 Betelnuss

Die Betelnuss ist in einigen Ländern wie Indien, Pakistan, Südostasien und Neu-Guinea heimisch und wird dort kostengünstig angebaut und gerne gekaut. Das Betelkauen kann wie Kaugummikauen zur Gewohnheit werden und macht eher nicht süchtig. Wenn die Nuss nicht gekaut wird, wird sie oft im von Schleimhaut ausgekleideten Wangenbereich der Mundhöhle belassen. Die Betelnuss besitzt karzinogene Eigenschaften, die häufig die Entstehung von Krebs im Bereich der Mundschleimhaut, insbesondere der Wangenschleimhaut, fördern. Wird die Betelnuss mit Tabakblättern und/oder Limone kombiniert, werden die karzinogenen Eigenschaften noch verstärkt.

Die Angewohnheit, Betelnüsse oder Tabakblätter zu kauen, ist für eine deutlich erhöhte Inzidenz von Krebserkrankungen in der Mundhöhle in Ländern verantwortlich, in denen dieser Brauch weit verbreitet ist.



▣ **Abb. 1.5** Frühe (a), späte (b) und sehr späte (c) Folgen einer Schädigung durch Sonnenlicht mit zunehmender Hyperkeratose, Basaliomen und Spinaliomen

1.5.7 Sonnenlicht

➤ **Zu viel UV-Strahlung durch Sonnenlicht ist überwiegend verantwortlich für eine stark erhöhte Hautkrebsinzidenz.**

Dies gilt insbesondere für hellhäutige Menschen, die in sonnenreichen tropischen oder subtropischen Klimazonen leben. UV-Strahlung von Solarien kann sich als ebenso schädlich erweisen – und dies sogar schon nach einer wesentlich kürzeren Zeit (▣ [Abb. 1.4](#), ▣ [Abb. 1.5](#)).

1.5.8 Weitere Strahlungsarten: Röntgenstrahlung und radioaktive Strahlung

In den Anfangszeiten der Röntgentechnik lieferte eine erhöhte Inzidenz von Krebs im Bereich der Handflächen von Personen, die mit Röntgenplatten hantierten, einen ersten Beleg dafür, dass Röntgenstrahlung bestimmte Krebsarten auslösen kann. Nach der Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung im Anschluss an die Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki während des

Zweiten Weltkrieges sowie die Nuklearkatastrophe von Tschernobyl im Jahr 1986 war außerdem eine höhere Inzidenz anderer Krebsarten wie Schilddrüsenkrebs und Leukämie festzustellen. Damit wurde das Risiko dieser Strahlungsarten im Hinblick auf die Entstehung von Krebserkrankungen nachgewiesen.

1.5.9 Industrielle Reizstoffe und Karzinogene

Die erste Krebserkrankung in westlichen Ländern, die nachweislich durch eine chemische Substanz verursacht wurde, war der Krebs am Skrotum (Hodensack). Diese Krebsart wurde im 18. Jahrhundert häufig bei Schornsteinfegern in Großbritannien diagnostiziert. Als Ursache wurde Ruß ermittelt, der sich im Bereich der Hoden ansammelte.

Später stellte man fest, dass bestimmte Farbstoffe, die von Arbeitern in deutschen Chemiefabriken verwendet wurden und die sie mit dem Urin ausschieden, mit einer erhöhten Inzidenz von Blasenkrebs verbunden waren. Außerdem war bei Personen, die auf Leuchtzifferblätter von Uhren Phosphor aufbrachten, eine hohe Inzidenz von Knochenkrebs (Osteosarkom) zu beobachten. Sie nahmen den