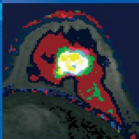




Layer  
van Kaick  
Delorme



# Radiologische Diagnostik in der Onkologie

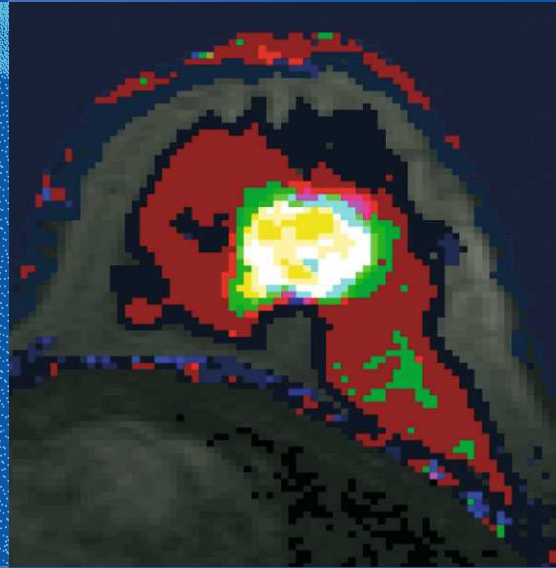
Band 1

Hals, Thorax,  
Mamma,  
Bewegungs-  
apparat,  
Lymphatisches  
System

 Springer



Layer  
van Kaick  
Delorme



# Radiologische Diagnostik in der Onkologie

Band 1

Hals, Thorax,  
Mamma,  
Bewegungs-  
apparat,  
Lymphatisches  
System



Springer

Günter Layer · Gerhard van Kaick · Stefan Delorme (Hrsg.)

---

**Radiologische Diagnostik in der Onkologie**  
Band 1

Günter Layer · Gerhard van Kaick · Stefan Delorme (Hrsg.)

---

# Radiologische Diagnostik in der Onkologie

**Band 1: Hals, Thorax, Mamma, Bewegungsapparat,  
Lymphatisches System**

Mit 151 Abbildungen, davon 17 in Farbe, und 94 Tabellen

 Springer

PD Dr. med. Günter Layer  
Zentralinstitut für Diagnostische  
und Interventionelle Radiologie  
Klinikum der Stadt Ludwigshafen  
Bremerstraße 79  
67063 Ludwigshafen

Prof. Dr. med. Gerhard van Kaick  
Forschungsschwerpunkt Radiologische  
Diagnostik und Therapie  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Stefan Delorme  
Abteilung Radiologie (E010)  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

ISBN-10 3-540-66991-4 Springer Berlin Heidelberg 2006  
ISBN-13 978-3-540-66991-3 Springer Berlin Heidelberg 2006

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

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

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media  
[springeronline.com](http://springeronline.com)  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006  
Printed in Germany

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 dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Editor: Dr. Ute Heilmann  
Desk Editor: Wilma McHugh  
Herstellung: LE- $\TeX$  Jelonek, Schmidt & Vöckler GbR, Leipzig  
Satz: K + V Fotosatz, Beerfelden  
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin  
Druck: Stürtz, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem Papier 21/3150/YL 5 4 3 2 1 0

## Vorwort der Herausgeber

Weshalb ein solches Buch? Die Entwicklung unseres Faches erfordert vom diagnostischen Radiologen profunde Kenntnisse der klinischen Problematik, besonders auch in der Onkologie: von der Krankheitsentstehung über Früherkennung, Diagnostik, Stadieneinteilung, Therapie bis zur Nachsorge. Neben der Radiologie muss er die Grundlagen von Pathologie, konservativer und operativer Onkologie verstanden haben, um als diagnostischer Radiologe sozusagen „in Augenhöhe“ mit dem Kollegen sprechen zu können und ein voll anerkanntes Mitglied in einem Kompetenzteam zu sein.

Die große gesundheitspolitische Bedeutung der Onkologie wird durch bekannte Zahlen belegt: etwa 25% der Menschen in den entwickelten Ländern sterben an einer Tumorerkrankung, obwohl etwa 50% der an Krebs Erkrankten dank moderner Therapie geheilt werden. Durch die steigende Lebenserwartung unserer Bevölkerung gewinnt die Onkologie weiter an Aktualität. Die diagnostische Radiologie kann für eine erfolgreiche klinische Onkologie entscheidende Beiträge liefern, die durch die Einbeziehung von funktionellen Parametern noch erweitert werden.

Die Komplexität der Onkologie wird u.a. durch die Tatsache verdeutlicht, dass es nicht nur eine Tumorerkrankung gibt, sondern etwa 100 verschiedene Tumorarten, die alle ihre eigene klinische und diagnostische Problematik haben. Bei der großen Zahl der geheilten Patienten wird auch dieser Patientenkreis zu einer eigenen diagnostischen Herausforderung: durch therapiebedingte, diagnostisch oft sehr schwer einzuordnende organische Veränderungen, das mögliche Auftreten eines Rezidivs oder einer Spätmetastase und nicht zuletzt durch das Risiko eines metachronen Zweit-

tumors sowie durch die Möglichkeit einer genetischen oder durch exogene Noxen bedingten Disposition auch für andere Tumoren.

Das vorliegende Werk stellt den Versuch dar, dem diagnostisch tätigen Radiologen einen Leitfaden an die Hand zu geben, der zum einen die Anforderungen und Besonderheiten der Diagnostik der wichtigsten Krebserkrankungen behandelt. Zum anderen möchte es Grundlagenkenntnisse und klinisches Wissen vermitteln, das wir benötigen, um die an uns gestellten Ansprüche erfüllen zu können. Dem klinisch tätigen Onkologen mögen die Beiträge helfen, die Möglichkeiten und Grenzen moderner radiologischer Diagnostik von Krebserkrankungen zu ermessen. Jedes Kapitel wurde deshalb von Onkologen und Radiologen gemeinsam verfasst, die für das jeweilige Thema besonders ausgewiesen sind, um das beiderseitige Verständnis zu fördern.

Die Herausgeber danken allen Autoren sehr herzlich für das Mitwirken an diesem Buch, ganz besonders auch den klinischen Onkologen, die ihre inhaltlichen Schwerpunkte bereichernd in die einzelnen Kapitel eingebracht haben.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Ute Heilmann und Frau Wilma McHugh vom Springer-Verlag für ihre fachkompetente Beratung und außerordentliche Geduld bei dem Zustandekommen dieses Werkes.

Wenn sowohl der diagnostische Radiologe als auch der klinische Onkologe dieses Buch gerne zur Hand nehmen, dann hat es seinen Zweck erfüllt.

Ludwigshafen und Heidelberg  
Die Herausgeber

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Krebsentstehung

Peter Schmezer

1.1	Einleitung	1
1.2	Entwicklungsphasen der Zelle	1
1.3	Genetische Zellveränderungen	2
1.4	Krebsgene	3
1.5	Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster	4
1.6	DNA-Reparatur	5
1.7	Verlust der Zellzykluskontrolle	6
1.8	Chronische Entzündungsprozesse	6
1.9	Fazit	7

## 2 Tumoren der Kopf-Hals-Region

Thomas J. Vogl

2.1	Einleitung	9
2.2	Tumoren von Nase und Nasennebenhöhlen	11
2.3	Tumoren des Nasopharynx	16
2.4	Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx	23
2.5	Tumoren des Hypopharynx	28
2.6	Tumoren des Larynx	30
2.7	Tumoren der Speicheldrüsen	36

## 3 Schilddrüsenkarzinom

Simone Hoffner, Frank Willeke,  
Uwe Haberkorn

3.1	Epidemiologie und Ätiologie	41
3.2	Pathologie	43
3.3	Stadieneinteilung und klinische Symptomatologie	46
3.4	Prognosefaktoren	48
3.5	Anforderungen an die Diagnostik vor chirurgischen Eingriffen	50
3.6	Therapeutische Optionen und Therapieplanung	51
3.7	Screening	56

3.8	Radiologische Verfahren	56
3.9	Bedeutung der radiologischen Verfahren in der Differenzialdiagnose thyreoidaler Raumforderungen	61
3.10	Staging	61
3.11	Therapiemonitoring und Tumornachsorge	62
3.12	Empfohlenes diagnostisches Vorgehen	64

## 4 Bronchialkarzinom

Hans-Ulrich Kauczor, Peter Drings,  
Sebastian Ley

4.1	Epidemiologie	67
4.2	Klassifikationen	69
4.3	Klinische Symptomatologie	73
4.4	Diagnostische Verfahren	74
4.5	Staging	82
4.6	Therapeutische Optionen	98
4.7	Therapieplanung	100
4.8	Standard Operating Procedures	101
4.9	Therapiemonitoring	105
4.10	Prognosefaktoren	106
4.11	Nachsorge	107
4.12	Kosten-Nutzen-Analyse	108
4.13	Differenzialdiagnosen	111

## 5 Malignes Pleuramesotheliom

Günter Layer

5.1	Epidemiologie	117
5.2	Ätiologie	117
5.3	Pathologie	118
5.4	Stadieneinteilung	120
5.5	Klinische Symptomatologie und Screening	121
5.6	Prognosefaktoren	121
5.7	Anforderungen an die Diagnostik	121
5.8	Differenzialdiagnose	122
5.9	Staging	123
5.10	Therapeutische Optionen	126
5.11	Therapeutische Strategien	127

5.12	Therapieverlaufskontrolle . . . . .	127		
5.13	Wertigkeit der radiologischen Verfahren .	128		
5.14	Kosten-Nutzen-Betrachtung . . . . .	128		
<b>6</b>	<b>Mammakarzinom</b>			
	Stefan Delorme, Rüdiger Schulz-Wendtland, Stefan Fuxius, Hans-Peter Sinn			
6.1	Epidemiologie . . . . .	129		
6.2	Pathologie . . . . .	133		
6.3	Stadieneinteilung . . . . .	138		
6.4	Klinische Symptomatologie . . . . .	141		
6.5	Therapeutische Optionen . . . . .	142		
6.6	Radiologische Verfahren . . . . .	151		
6.7	Interventionelle Verfahren . . . . .	181		
<b>7</b>	<b>Bösartige Knochentumoren</b>			
	Martin Vahlensieck, Gudrun Fleischhack, Udo Bode			
7.1	Epidemiologie . . . . .	191		
7.2	Pathologie . . . . .	191		
7.3	Klinische Symptomatologie . . . . .	192		
7.4	Anforderungen an die Diagnostik . . . . .	193		
7.5	Radiologische und nuklearmedizinische Verfahren . . . . .	193		
7.6	Interventionelle Verfahren . . . . .	196		
7.7	Screening . . . . .	196		
7.8	Staging . . . . .	197		
7.9	Therapeutische Strategien . . . . .	197		
7.10	Prognosefaktoren . . . . .	198		
7.11	Therapieplanung . . . . .	199		
7.12	Therapiemonitoring . . . . .	199		
7.13	Nachsorge . . . . .	201		
7.14	Spezielle Diagnostik . . . . .	201		
7.15	Differenzialdiagnose . . . . .	219		
7.16	Wertigkeit der Verfahren und empfohlenes Vorgehen . . . . .	222		
<b>8</b>	<b>Weichteilsarkome</b>			
	Martin Vahlensieck, Gudrun Fleischhack, Udo Bode			
8.1	Epidemiologie . . . . .	225		
8.2	Pathologie . . . . .	225		
8.3	Klinische Symptomatologie . . . . .	226		
8.4	Anforderungen an die Diagnostik . . . . .	226		
8.5	Radiologische Verfahren . . . . .	227		
8.6	Differenzialdiagnose . . . . .	229		
8.7	Spezielle Diagnostik . . . . .	229		
8.8	Staging . . . . .	235		
8.9	Therapeutische Optionen . . . . .	236		
8.10	Prognosefaktoren . . . . .	236		
8.11	Therapieplanung . . . . .	236		
8.12	Nachsorge . . . . .	236		
8.13	Kosten-Nutzen-Analyse . . . . .	237		
8.14	Wertigkeit der Verfahren . . . . .	237		
<b>9</b>	<b>Lymphknotenmetastasen und maligne Lymphome</b>			
	Stefan Delorme, Hartmut Goldschmidt			
9.1	Radiologische Verfahren . . . . .	239		
9.2	Topographie der Lymphknoten . . . . .	243		
9.3	Differenzialdiagnostische Kriterien . . . . .	246		
9.4	Lymphknotenmetastasen . . . . .	251		
9.5	Maligne Lymphome . . . . .	263		
9.6	Beurteilung des Therapieerfolgs . . . . .	267		
9.7	Nachsorge . . . . .	269		
9.8	Neue diagnostische Ansätze . . . . .	269		
	<b>Glossar</b> . . . . .	271		
	<b>Literatur</b> . . . . .	279		
	<b>Sachverzeichnis</b> . . . . .	301		



## Autorenverzeichnis

### **Bode, Udo, Prof. Dr. med.**

Abteilung Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
Zentrum für Kinderheilkunde  
Medizinische Einrichtungen der Universität Bonn  
Adenauerallee 119  
53113 Bonn

### **Delorme, Stefan, Prof. Dr. med.**

Abteilung Radiologie (E010)  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

### **Drings, Peter, Prof. Dr. med.**

Abteilung Onkologie/Innere Medizin  
Thoraxklinik-Heidelberg GmbH  
Amalienstraße 5  
69126 Heidelberg

### **Fleischhack, Gudrun, PD Dr. med.**

Abteilung Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
Zentrum für Kinderheilkunde  
Medizinische Einrichtungen der Universität Bonn  
Adenauerallee 119  
53113 Bonn

### **Fuxius, Stefan, Dr. med.**

Hämatologisch-onkologische Gemeinschaftspraxis  
Kurfürstenanlage 34  
69115 Heidelberg

### **Goldschmidt, Hartmut, Prof. Dr. med.**

Medizinische Klinik V  
Ruprecht-Karls-Universität  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg

### **Haberkorn, Uwe, Prof. Dr. med.**

Abteilung Nuklearmedizin  
Radiologische Klinik  
Ruprecht-Karls-Universität  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg

### **Hoffner, Simone, Dr. med.**

Abteilung Nuklearmedizin  
Radiologische Klinik  
Ruprecht-Karls-Universität  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg

### **van Kaick, Gerhard, Prof. Dr. med.**

Forschungsschwerpunkt Radiologische Diagnostik  
und Therapie  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

### **Kauczor, Hans-Ulrich, Prof. Dr. med.**

Abteilung Radiologie (E010)  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

### **Layer, Günter, PD Dr. med.**

Zentralinstitut für Diagnostische  
und Interventionelle Radiologie  
Klinikum der Stadt Ludwigshafen  
Bremsersstraße 79  
67063 Ludwigshafen

### **Ley, Sebastian, Dr. med.**

Abteilung Radiologie (E010)  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

### **Schmezer, Peter, Dr. med.**

Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren (C010)  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

**Schulz-Wendtland, Rüdiger, Prof. Dr. med.**

Institut für Diagnostische Radiologie  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Maximiliansplatz 1  
91054 Erlangen

**Sinn, Hans-Peter, PD Dr. med.**

Sektion Gynäkopathologie  
Pathologisches Institut  
Ruprecht-Karls-Universität  
Im Neuenheimer Feld 220  
69120 Heidelberg

**Vahlensieck, Martin, PD Dr. med.**

Radiologische Gemeinschaftspraxis Bonn  
Rochusstraße 185  
53123 Bonn

**Vogl, Thomas J., Prof. Dr. med.**

Institut für Diagnostische und Interventionelle  
Radiologie  
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt am Main

**Willeke, Frank, PD Dr. med.**

Chirurgische Klinik  
Universitätsklinikum Mannheim  
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

# Krebsentstehung – eine Einführung

P. Schmezer

# 1

## Inhalt

1.1 Einleitung . . . . .	1
1.2 Mehrstufenprozess der Krebsentstehung . . . . .	1
1.3 Genetische Veränderungen in einer Zelle . . . . .	2
1.4 Krebsgene . . . . .	3
1.4.1 Protoonkogene . . . . .	3
1.4.2 Tumorsuppressorgene . . . . .	3
1.5 Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster . . . . .	4
1.6 DNA-Reparatur . . . . .	5
1.6.1 Fehler bei der DNA-Reparatur . . . . .	5
1.6.2 Hereditäre Störungen . . . . .	5
1.7 Verlust der Zellzykluskontrolle . . . . .	6
1.8 Chronische Entzündungsprozesse . . . . .	6
1.8.1 Zusammenhang zwischen Entzündung und Krebs . . . . .	7
1.8.2 Krebsfördernde freie Radikale . . . . .	7
1.9 Fazit . . . . .	7

## 1.1 Einleitung

Die maligne Transformation einer Zelle zur Krebszelle wird heute als mehrstufiger Prozess angesehen, der über lange Zeiträume von mehreren Jahren bis zu Jahrzehnten ablaufen kann. In dieser Zeit erfährt die Zelle eine Reihe von phänotypischen Veränderungen, denen Mutationen und (epigenetische) Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster in ihrem Genom zugrunde liegen. Diese genetischen und epigenetischen Modifikationen in kritischen Genen, zu denen beispielsweise Onkogene, Tumorsuppressorgene oder DNA-Reparaturgene gehören, führen zu einer Zunahme der genetischen Instabilität und zu einem fortschreitenden Verlust der Zelldifferenzierung. Transformierte Zellen verlieren die Fähigkeit zur Kommunikation untereinander und zur Kontrolle ihres Wachstums. Ein Tumor wächst, weil Krebszellen zum einen nicht mehr in der Lage sind, diesem

erhöhten Zellwachstum durch Apoptose, dem programmierten Zelltod, gegenzusteuern. Andererseits bildet er durch Angiogenese sein eigenes Gefäßsystem, um sich besser mit Nährstoffen zu versorgen. Krebszellen können schließlich die Fähigkeit erlangen, in das umliegende Gewebe einzuwandern und sich über die Blutbahn oder das Lymphgefäßsystem auszubreiten und in entfernt liegenden Geweben und Organen Metastasen zu bilden.

## 1.2 Mehrstufenprozess der Krebsentstehung

Es wird angenommen, dass die meisten malignen Tumoren monoklonalen Ursprungs sind, d.h. sich aus einer einzelnen Zelle entwickelt haben. Diese Entwicklung verläuft normalerweise über einen langen Zeitraum, den man am Beispiel des tabakrauchinduzierten Lungenkrebses als den Zeitraum bezeichnen kann, der zwischen Beginn der Rauchgewohnheit und der Diagnose des Lungenkrebses liegt. Solch lange Latenzzeiten sprechen dafür, dass sich die maligne Transformation der Zelle nicht in einem Schritt vollzieht, sondern eher einen Entwicklungsprozess darstellt, der sich über mehrere Zellgenerationen hin erstreckt.

**Bei der Krebsentstehung durchläuft die Zelle mehrere Phasen.**

Dieses Konzept wird durch die Entdeckung zahlreicher pathologisch beschreibbarer Krebsvorstufen, der sog. präneoplastischen Läsionen, unterstützt, die sowohl beim Menschen als auch im Tier auftreten. Gerade tierexperimentelle Befunde belegen eindeutig, dass es spezifische Zellpopulationen gibt, die als diskrete Zwischenstufen auf dem Weg von normalen Zellen zu malignen Krebszellen angesehen werden können.

Die maligne Zelltransformation und damit die Krebsentstehung kann durch chemische und physikalische Noxen sowie durch infektiöse Erreger (Viren, Parasiten, Bakterien) ausgelöst werden. Die chemisch induzierte Krebsentstehung im Versuchstier zeigt, dass es

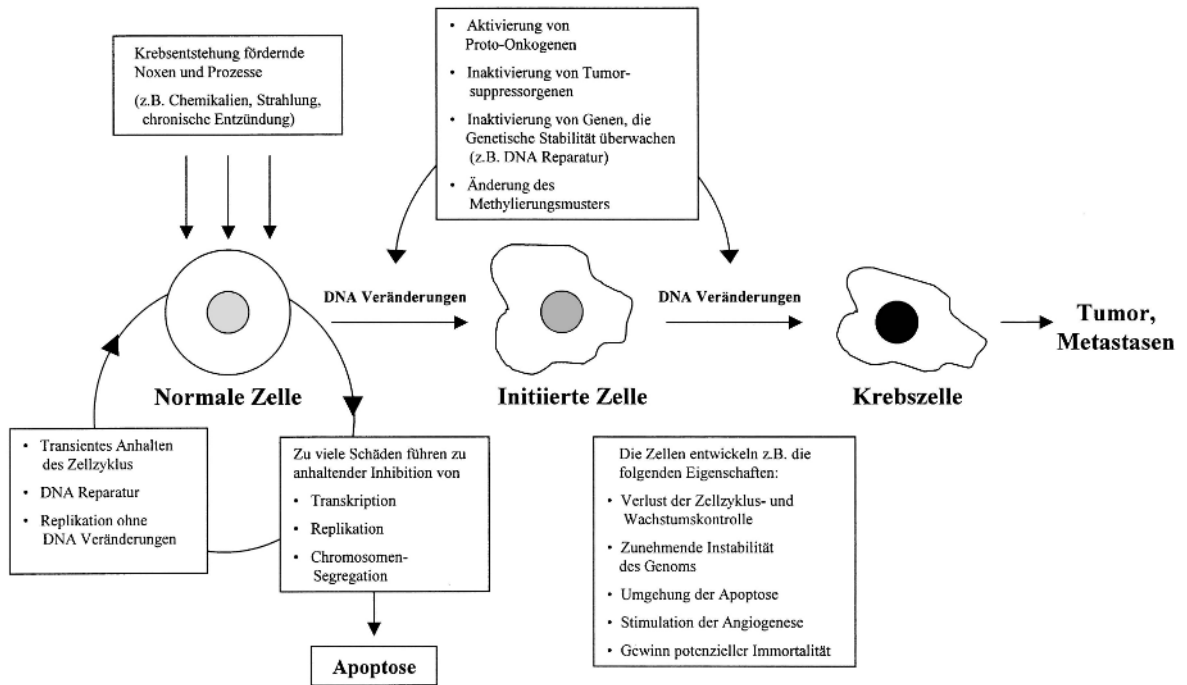


Abb. 1.1. Schematische Darstellung wichtiger Schritte bei der Krebsentstehung

Stoffe gibt, die bei chronischer Gabe ohne weitere Zusatzfaktoren in der Lage sind, maligne Tumoren entstehen zu lassen. Diese auch als „komplette“ Karzinogene bezeichneten Stoffe verursachen in den meisten Fällen DNA-Schäden in den Zellen der exponierten Gewebe und werden deshalb als genotoxisch bezeichnet. Aus induzierten DNA-Schäden, die nicht oder fehlerhaft repariert werden, können in der Folge irreversible genetische Veränderungen (Mutationen) hervorgehen. Genotoxische Stoffe können bereits nach einmaliger Verabreichung in exponierten Zellen zur sog. Initiation führen, d.h. erste genetische Veränderungen auslösen, welche die maligne Transformation in Gang setzen (Abb. 1.1). Werden initiierte Zellen wiederholt exponiert (z.B. auch mit nichtgenotoxischen Stoffen wie den Tumorpromotoren, die in der Lage sind, die Zellteilung anzuregen), können sich in der sog. Progressionsphase nach mehreren Zellteilungsrunden schrittweise maligne Tumorzellen entwickeln. Diese Phase der Tumorentstehung sowie die sich möglicherweise anschließenden Phase der Metastasierung sind durch eine zunehmende Anhäufung von Mutationen (genetische Instabilität) gekennzeichnet.

Die Anhäufung von genetischen Veränderungen in einer Zelle wird als treibende Kraft bei der Krebsentstehung angesehen.

### 1.3 Genetische Veränderungen in einer Zelle

Vogelstein et al. haben bereits 1988 zum ersten Mal versucht, histopathologische Veränderungen bei der Entstehung von Kolonkrebs beim Menschen mit spezifischen Mutationen in Verbindung zu bringen, und daraus ein Modell zur Tumorentstehung erstellt. Sie konnten zeigen, dass die Abfolge spezifischer Veränderungen bei sog. Krebsgenen, wie z.B. die Aktivierung eines Onkogens durch Mutation oder der Verlust eines Chromosomenabschnitts, auf dem sich ein Tumorsuppressorgen befindet, mit dem Auftreten von histologisch definierbaren Stadien wie Hyperplasie, Adenom und Karzinom einhergeht. Seit dieser Zeit haben sich unsere Kenntnisse über die molekularen Grundlagen der Tumorentstehung ständig erweitert. Für eine Reihe weiterer Tumoren, z.B. der Lunge, Brust, Prostata oder des Kopf-Hals-Bereichs, wurden derartige Progressionsmodelle entwickelt, häufig mit variabler zeitlicher Abfolge der einzelnen Schritte. Mutationsanalysen und Untersuchungen zur Expression von Krebsgenen (Tumorsuppressor- und Onkogene) in frühen Stadien der Krebsentstehung haben viel dazu beigetragen, deren Rolle bei der Tumorentstehung besser zu verstehen. Die Entdeckung neuer Krebsgene und deren Signalwege wurde zum einen durch die Entwicklung hochauflösender molekularzytogenetischer Methoden deutlich erleichtert und zum anderen durch die komplette Sequenzierung des menschlichen Genoms und den Einsatz von Hochdurchsatzver-

fahren und genomweiter Analysen erheblich beschleunigt. Sie verbessert jedoch nicht nur unser biologisches Verständnis der Krebsentstehung, sondern stellt auch die Grundlage zur Entwicklung von neuen Früherkennungs- und Behandlungsverfahren dar.

Während Mutationen in späteren Stadien der Tumorentwicklung aufgrund der hohen genetischen Instabilität dieser Zellen häufig auch als Folge der malignen Transformation auftreten können, geht man bei prä-malignen Läsionen eher davon aus, dass die beobachteten genetischen Veränderungen ursächlich zur Initiation und Progression der Krebsentstehung beitragen. Deshalb ist es für die korrekte Interpretation der beobachteten Forschungsergebnisse wichtig, die verschiedenen Phasen der Krebsentstehung in ihrer genauen zeitlichen Abfolge zu betrachten.

## 1.4 Krebsgene

Mutationen in den Krebsgenen verleihen den betroffenen Zellen in der Regel einen Selektionsvorteil und tragen so zur Initiation und Progression der Krebsentstehung bei. Diese Mutationen ereignen sich typischerweise in drei Klassen von Genen:

- den Protoonkogenen,
- den Tumorsuppressorgenen und
- den DNA-Reparaturgenen.

Bisher wurden mehr als 200 Krebsgene identifiziert, die bei menschlichen Tumoren verändert vorliegen. Die meisten Veränderungen dieser Gene beeinflussen das Wachstum der Tumorzellen. Man geht jedoch davon aus, dass noch viele andere Gene mit Veränderungen entdeckt werden, die mit weniger ausgeprägten Phänotypen einhergehen. Hierzu gehören z.B. Gene, die bei der zellulären Antwort auf Stress, bei der Kontrolle des oxidativen Stoffwechsels oder bei der Entgiftung von Fremdstoffen eine Rolle spielen. Darüber hinaus wird erwartet, dass viele biologische Veränderungen, die zur Krebsentstehung beitragen, nicht auf der DNA-Ebene nachweisbar sind. Hierzu gehören u.a. Veränderungen bei der Expression der RNA oder bei ihrer Prozessierung und Modifikationen der Proteinstruktur oder -funktion durch sog. epigenetische Mechanismen. Neue Untersuchungsmethoden wie z.B. das Erstellen und Analysieren von Genexpressionsprofilen in Krebszellen können dazu beitragen, weitere Gene zu identifizieren, bei denen Veränderungen zur Krebsentstehung beitragen.

### 1.4.1 Protoonkogene

Protoonkogene stellen normale Wildtyp-Gene dar, deren Produkte eine Rolle bei der Zellproliferation und der Zellzyklusregulation spielen. Nach ihrer Aktivierung – häufig durch Mutationen – werden sie als Onkogene bezeichnet. Diese bewirken eine Fehlsteuerung des Zellzyklus und der Zellproliferation und führen so zur Krebsentstehung. Die Proteine, für die normale Protoonkogene in der Zelle kodieren, kommen in allen Zellkompartimenten wie z.B. dem Zellkern, dem Zytoplasma oder an der Zelloberfläche vor. Ihre intrazelluläre Funktion üben sie hierbei als Proteinkinasen, Wachstumsfaktoren, Rezeptoren oder als andere Mitspieler bei der zellulären Signalübertragung aus. Mutationen in Protoonkogenen verändern deren Struktur und/oder deren Expressionsmuster. Die hieraus entstehenden Onkogene arbeiten auf dominante Art und Weise, d.h. schon die Mutation in nur einem Allel des Gens reicht aus, um das Protoonkogen zu aktivieren und damit den Regulationsverlust zu erzielen. In einem solchen Fall spricht man in der Genetik von einer „Gain-of-function-Mutation“.

#### Wichtige Protoonkogene

Zu den am häufigsten in Tumoren des Menschen aktivierten Protoonkogenen gehören

- *ERBB2* (beim Brust- und Ovarialkrebs),
- Mitglieder der *RAS*-Genfamilie (beim Lungen- und Pankreaskrebs sowie bei kolorektalen Tumoren) und
- *MYC* (bei einer Vielzahl von Tumoren wie z.B. Brust- und Ösophaguskrebs sowie einigen Leukämieformen).

### 1.4.2 Tumorsuppressorgene

Im Gegensatz zu den Protoonkogenen, die als normale zelluläre Gene auf positive Weise physiologisches Zellwachstum und Zelldifferenzierung vorantreiben, regulieren die Tumorsuppressorgene auf negative Weise das Zellwachstum, indem sie als zellulärer Bremsmechanismus wirken. Normale Tumorsuppressorgene können dabei sehr unterschiedliche Funktionen besitzen und kommen ebenfalls in allen Zellkompartimenten vor. Ihre hauptsächliche Aufgabe in der normal funktionierenden Zelle ist die Kontrolle der Zellproliferation und -differenzierung. Spezifische Mutationen in diesen Genen führen fast ausnahmslos zum Verlust der normalen Funktionen der aus ihnen hervorgehenden Proteine. Normalerweise ist dieser Funktionsverlust des Tumorsuppressorproteins für die Krebsentstehung erforderlich, sei es durch eine mutationsbedingte Inaktivierung oder den kompletten Verlust (Deletion) beider Allele des Tu-

morsuppressorgens. In diesem Fall spricht man von rezessiven Genen und bezeichnet die auslösenden Mutationen als „Loss-of-function-Mutationen“.

Die Entdeckung der Tumorsuppressorgene gelang durch Untersuchungen mit großen DNA-Viren und der Analyse von familiären Krebserkrankungen. Letztere werden über rezessive Anlagen vererbt und gehen mit der konstitutiven Inaktivierung wichtiger Tumorsuppressorgene einher.

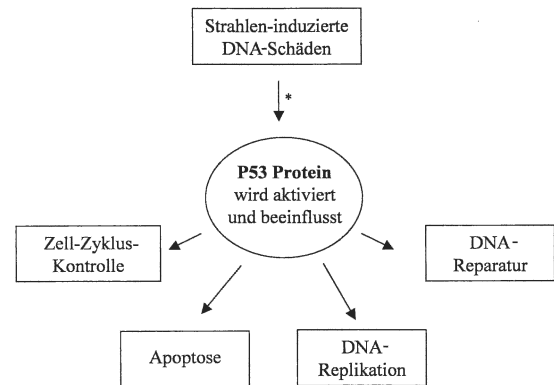
### Wichtige Tumorsuppressorgene

#### **RB-Gen**

Das Retinoblastomgen (*RB*) ist ein wichtiges Beispiel für ein Tumorsuppressorgen. Es kodiert für ein Protein, das an Transkriptionsfaktoren bindet und sie dadurch inaktiviert. Da diese Transkriptionsfaktoren notwendig sind, um das Fortschreiten des Zellzyklus zu gewährleisten, wirkt das Protein wie eine molekulare Bremse für die Zellteilung.

#### **TP53-Gen**

Weitere wichtige Beispiele sind die Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2* sowie das *TP53*-Gen. Letzteres ist beim Li-Fraumeni-Syndrom, einer seltenen familiären Erkrankung, mit dem Auftreten multipler Krebserkrankungen assoziiert. Obwohl mutierte oder deletierte Tumorsuppressorgene bei vielen familiären Krebserkrankungen vorkommen, sind sie auch bei den nichtfamiliär gehäuft vorkommenden, den sog. sporadischen Tumoren, anzutreffen. So ist z. B. das *TP53*-Gen sehr häufig und bei einer Vielzahl von Tumoren des Menschen verändert. Das Gen kodiert für das P53-Protein, das die Transkription vieler Gene reguliert. Es kann je nach der Situation, in der sich die Zelle befindet, die Expression von mehreren Dutzend Genen verstärken oder vermindern. Diese Gene spielen beispielsweise bei der Zellzykluskontrolle, der Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose), der DNA-Reparatur und bei der Differenzierung der Zelle eine Rolle (Abb. 1.2). Das *TP53*-Gen unterscheidet sich in der Art und Weise, wie es inaktiviert wird, von den meisten anderen Tumorsuppressorgenen. Letztere verlieren häufig durch Allelverlust, Deletion bzw. Insertion ihre Funktion. Im Gegensatz hierzu ist *TP53* sehr oft das Ziel von Punktmutationen. Diese treten häufig in solchen Genabschnitten auf, die für DNA-Bindungsgebiete des Proteins kodieren. Auf diese Art und Weise stören sie die für die regulatorischen Aufgaben des Proteins notwendige Interaktion mit spezifischen DNA-Sequenzen.



**Abb. 1.2.** Das P53-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der zellulären Antwort auf ionisierende Strahlen. \*Jeder Pfeil repräsentiert zahlreiche Teilschritte

## 1.5 Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster

In menschlichen Zellen findet die DNA-Methylierung typischerweise an sog. CpG-Stellen, d. h. an Cytosinbasen statt, die in Nachbarschaft zu einem Guanosinbaustein liegen. Methylierte CpG-Stellen sind im Genom relativ selten. Sie sind empfindlich gegenüber Mutationen und gehen deshalb mit der Zeit verloren. Eine Anhäufung von CpG-Stellen ist jedoch in den Promotorregionen vieler Gene zu finden, wobei diese in normalen Zellen bei funktionsfähigen Genen nichtmethyliert vorliegen. Durch die Methylierung dieser CpG-reichen DNA-Sequenzen kommt es in der Regel zum Abschalten der Expression der betroffenen Gene und dadurch zum Verlust ihrer Funktion. Die Hypermethylierung von Promotorregionen wird in vielen Krebszellen angetroffen und ist hier die bekannteste epigenetische Veränderung. In Krebszellen werden dadurch häufig Tumorsuppressorgene wie z. B. *CDKN2A*, *RB*, *VHL* und *BRCA1* inaktiviert. Es gibt aber auch Situationen, bei denen in Krebszellen genomweit eine zu geringe Methylierung (Hypomethylierung) vorliegt. Diese geht mit einer Demethylierung von Promotorregionen und so mit einem Anschalten von Genen einher, die in normalen Zellen methyliert, d. h. in abgeschaltetem Zustand, vorkommen. In beiden Fällen zeigen Krebszellen einen veränderten Methylierungszustand, der wie bei Mutationen entweder zur Aktivierung oder Inaktivierung von Krebsgenen führen kann. Besonders im Falle der Hypomethylierung kann der daraus resultierende Funktionsverlust (z. B. bei einem Gen der Wachstumskontrolle) zu einem Selektionsvorteil der betroffenen Zelle führen und so die Krebsentstehung vorantreiben.

Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster können die Instabilität des Genoms erhöhen und so die Krebsentstehung vorantreiben.

## 1.6 DNA-Reparatur

Alle biologischen Systeme besitzen die grundlegende Fähigkeit, Schäden an der DNA zu reparieren, da unvollständig oder fehlerhaft reparierte Schäden während der DNA-Replikation in dauerhafte Mutationen umgewandelt werden können. Wir wissen heute, dass die Empfindlichkeit von Zellen gegenüber Karzinogenen mit ihrer Fähigkeit zusammenhängt, einerseits genotoxische, krebserzeugende Stoffe zu metabolisieren bzw. zu entgiften und andererseits die von ihnen verursachten DNA-Schäden zu reparieren. Zusätzlich spielt die zeitliche Abfolge von Schadensauslösung, Reparatur und DNA-Replikation eine Rolle. So kann eine langsame Reparatur von DNA-Schäden in spezifischen Gensequenzen zum Entstehen von Mutationen in normalen Zellen beitragen. Die DNA einer menschlichen Zelle ist ständig einer Vielzahl von Schadstoffen sowohl exogenen (z.B. UV-Strahlung, Tabakrauch) als auch endogenen (z.B. reaktive Sauerstoffspezies) Ursprungs ausgesetzt. Deshalb benötigt die Zelle ein Überwachungssystem, das geschädigte Nukleotide erkennt und entfernt bzw. austauscht, bevor diese während der Replikation zur Bildung von Mutationen führen. Die Wiederherstellung der normalen DNA-Struktur wird dabei von spezifischen Reparaturenzymen bewerkstelligt, die häufig in Multi-enzymkomplexen zusammenarbeiten. Bisher sind beim Menschen ca. 150 dieser Enzyme bekannt.

Je nach Schadenstyp werden spezifische DNA-Reparaturmechanismen („repair pathways“) aktiv. Wenn Reparaturenzyme z.B. eine geschädigte oder falsche Base in einem DNA-Strang aufspüren, wird sie herausgeschnitten und durch eine passende Base ersetzt, sodass die normale Nukleotidsequenz wiederhergestellt ist. Dieser Mechanismus wird als Exzisionsreparatur bezeichnet, wobei es im Wesentlichen zwei Varianten gibt:

- die Basenexzisionsreparatur (repariert u.a. Schäden, die durch oxidative und alkylierende Stoffe ausgelöst werden) und
- die Nukleotidexzisionsreparatur (repariert u.a. Schäden, die durch UV-Strahlung und polyzyklische Kohlenwasserstoffe ausgelöst werden).

Weitere wichtige Reparaturmechanismen sind

- die Rekombinationsreparatur (z.B. für Schäden, die durch ionisierende Strahlen verursacht werden) und
- die „Mismatch-Reparatur“, die Basenfehlpaarungen in den DNA-Strängen beseitigt.

Die UV-Strahlung ist wahrscheinlich für den Menschen die häufigste krebserzeugende Umwelttoxine. Die Bedeutung der Nukleotidexzisionsreparatur beim Schutz vor UV-induzierten DNA-Schäden und damit vor UV-induzierten Krebserkrankungen wird vor allem bei der Erbkrankheit Xeroderma pigmentosum deutlich. Betroffene Patienten, denen ein funktionsfähiges Reparaturenzym

aus dem Mechanismus der Nukleotidexzisionsreparatur fehlt, haben ein 1000fach erhöhtes Risiko, nach Sonnentextexposition Hautkrebs zu entwickeln. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass viele Enzyme, die an der Reparatur von DNA-Schäden beteiligt sind, auch bei anderen wichtigen Prozessen in der Zelle (z.B. DNA-Replikation oder -Rekombination) eine wesentliche Rolle spielen.

### 1.6.1 Fehler bei der DNA-Reparatur

Genetische Veränderungen, die eine normale DNA-Reparatur verhindern, führen zwangsläufig zu einer beschleunigten Anhäufung von DNA-Schäden und Mutationen in den betroffenen Zellen. Deshalb könnte jede Mutation in einem Reparaturgen, die veränderte Eigenschaften des daraus hervorgehenden Reparaturenzyms zur Folge hat, die genetische Stabilität der Zelle vermindern und damit das Krebsrisiko erhöhen. Hinweise hierfür liefern seltene Erbkrankheiten wie das erwähnte Syndrom Xeroderma pigmentosum. Weitere Beispiele für solche Erkrankungen sind das Bloom-Syndrom, die Fanconi-Anämie und Ataxia teleangiectatica.

[Fehler bei der DNA-Reparatur erhöhen die Instabilität des Genoms und damit das Krebsrisiko.](#)

### 1.6.2 Hereditäre Störungen

#### Ataxia teleangiectatica

Bei Patienten mit Ataxia teleangiectatica liegt ein Defekt in einer wichtigen Proteinkinase, dem *ATM*-Gen, vor. Das Genprodukt spielt u.a. bei der durch DNA-Schäden induzierten Signalübertragung, bei der Kontrolle des Zellzyklus und bei der Rekombinationsreparatur eine wichtige Rolle. Die Patienten zeigen eine Überempfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung sowie bestimmten Chemikalien und tragen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines B-Zell-Lymphoms, chronisch-lymphatischer Leukämie und weibliche Patienten zu Brustkrebs.

#### Bloom-Syndrom

Der molekulare Defekt beim Bloom-Syndrom wird weniger direkt bei einem Reparaturenzym vermutet als in einer fehlerhaften Regulation von Reparaturprozessen. Patienten mit dieser Erkrankung tragen ein höheres Risiko für verschiedene Krebserkrankungen wie z.B. Leukämie, Haut- und Brustkrebs.