



Pathogenese epithelialer Hauttumoren

Vortrag von PD Dr. med. Werner Kempf anlässlich der Fortbildungsveranstaltung der Universität Zürich «Epitheliale Hauttumoren – Neues zur Prävention und Therapie» am 31. Januar 2008.

Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse ermöglichen dank Fortschritten in Immunologie und Molekulargenetik vermehrt Einblick in Ursachen und Entstehung von Hauttumoren. Histopathologische Untersuchungen werden zusätzlich durch Erkenntnisse aus dem genetischen Profil der Tumoren ergänzt, was neben Aussagen zur Diagnose auch solche zur Prognose und zu therapeutischen Vorgehensweisen erlauben wird.

zung der Mitose- und Proliferationsrate, zum anderen wird diese ebenfalls gesteigert, wenn Tumorsuppressorgene inaktiviert werden oder Mutationen vorliegen (Abbildung 1). Ein wichtiger Keyplayer ist das Tumorsuppressorgen p53, das über verschiedene Mechanismen direkt eingreift. Es ist dafür besorgt, dass DNA-Schäden repariert werden können. Ist ein Schaden irreparabel, wird die Zelle gezwungen, in den programmierten Zelltod (Apoptose) zu gehen.

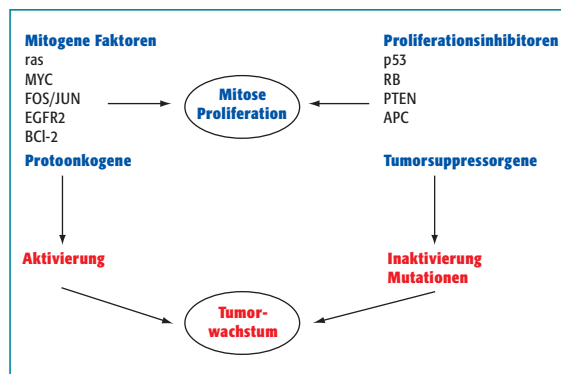


Abbildung 1: Neoplasie – Dysbalance von Proliferation und Apoptose

Ein Tumor kann als eine Dysbalance zwischen Proliferation von Zellen und dem programmierten Zelltod beschrieben werden. Im Normalfall sollte ein Gleichgewicht zwischen mitosefördernden und proliferationshemmenden Faktoren gewahrt sein. In diesen Prozessen sind Moleküle involviert, die entweder als Protoonkogene oder als Tumorsuppressorgene bezeichnet werden. Bei der Tumorentstehung kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen diesen Mitspielern. Zum einen führt die Aktivierung von Protoonkogenen zu einer Steige-

Die Tumorbildung wird nicht durch einen einzigen Faktor ausgelöst, sondern es sind mehrere genetische Veränderungen notwendig, die in einer bestimmten Sequenz in den einzelnen Tumoren ablaufen. Daher wird nach Vogelstein und Kinzler (Nat Med 2004) die Entstehung eines Tumors als ein evolutionärer Prozess verstanden, der durch genetische Mutationen vorangetrieben wird.

UV-Strahlung und Hauttumore

UV-B-Licht führt zu Tumorsuppressorgen-Mutationen in den Keratinozyten. Es kommt zum Funktionsverlust von p53, was die Tür zur unkontrollierten Proliferation der Keratinozyten und Apoptoseinhibition öffnet (Abbildung 2). In Hauttumoren epithelialer Genese finden wir zu einem sehr hohen Prozentsatz UV-B-induzierte, inaktivierende Mutationen im p53-Gen: 53 bis 66 Prozent in aktinischen Keratosen und 35 bis 58 Prozent in spinozellären Karzinomen. Somit ist die UV-B-Strahlung ein ganzzentraler Faktor für die Tumorentstehung.

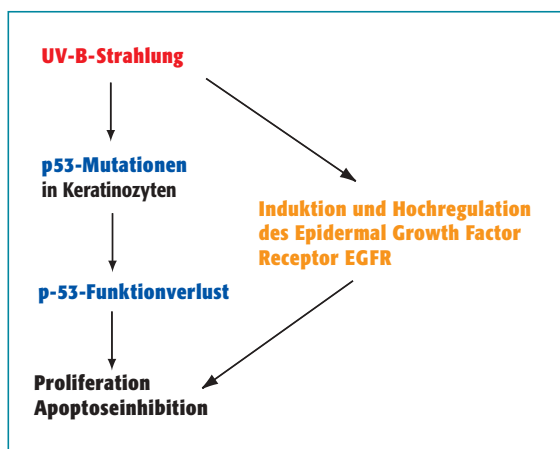


Abbildung 2: Einfluss der UV-B-Strahlung

Genodermatosen als Modellerkrankungen

Bei genetischen Syndromen wie zum Beispiel beim Xeroderma pigmentosum liegt eine besondere Situation vor. Sie dienen deshalb als Modellerkrankung für das bessere Verständnis der Pathogenese von Hauttumoren. Xeroderma pigmentosum ist durch eine erhöhte Fotosensitivität, einen Reparaturdefekt bei UV-induzierten Schäden und, aus diesen Faktoren resultierend, durch ein hohes Hautkrebsrisiko gekennzeichnet. Davon betroffene Patienten sind sehr viel früher mit Tumoren konfrontiert als andere, da Mutationen bereits direkt in der Keimbahn vorliegen. Der gesamte komplexe DNA-Reparaturmechanismus ist gestört: Die geschädigte DNA sollte aufgerollt werden, damit die Reparaturenzyme so arbeiten, dass sie die defekten Teile ausschneiden können, welche danach durch DNA-Polymerase wieder ersetzt werden.

In den frühen Siebzigerjahren wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine genetische Mutation allein nicht ausreicht, sondern dass es mehrere Ereignisse (hits) zur Tumorbildung braucht. Heute wissen wir, dass in der Regel mindestens fünf benötigt werden. Das bedeutet, dass über die Zeit unseres Lebens genetische Mutationen akkumuliert werden, und es

dann normalerweise ab dem 50. bis 60. Lebensjahr zu manifesten Tumoren kommen kann. Bei Xeroderma pigmentosum-Patienten kommt der zweite «hit» schon sehr früh im Leben, meist in der Adoleszenz. Kommen im Verlauf des Lebens weitere Mutationen wie zum Beispiel in p53-, NER- oder ras-Genen hinzu, entstehen sehr früh im Leben erschreckende Bilder: spinozelluläre Karzinome und Tumoren der viszeralen Organe. 70 Prozent dieser Patienten überleben das 40. Lebensjahr nicht.

Bedeutung von Wachstumsfaktoren

Es kommen Regulationsmechanismen dazu, die nicht auf genetischer Ebene determiniert sind. Damit ein Tumor wachsen kann, werden Wachstumsfaktoren benötigt. Ein Beispiel ist der Epidermal Growth Factor, dessen Wirkung über einen Rezeptor mediiert wird (Abbildung 2). Dieser Rezeptor lässt sich blockieren, beispielsweise durch einen Antikörper, der zur kompetitiven Hemmung des Rezeptorsignals führt. Aus diesem biologischen Verständnis heraus sind einige Therapeutika, wie zum Beispiel Cetuximab (Erbix®), entwickelt worden.

Immunsuppression und Hauttumore

Nicht nur Patienten mit Xeroderma pigmentosum, sondern auch Transplantatempfänger zeigen eine deutlich erhöhte Inzidenz von epithelialen Hauttumoren. Diese nimmt mit der Dauer der Immunsuppression zu, sodass zehn Jahre nach der Transplantation bereits bis zu 70 Prozent der Patienten an Hautkrebs leiden. Hier steht bezüglich der Pathogenese nicht primär die Genetik im Vordergrund, sondern die Immunsuppression, das heißt offensichtlich die eingeschränkte Funktion eines intakten Immunsystems.

Zusätzlich spielen auch medikamentöse Einflüsse eine wichtige Rolle. Sie können die UV-A-bedingte DNA-Schädigung verstärken und reaktive Sauerstoffspezies induzieren. Azathioprin zum Beispiel erhöht die Empfindlichkeit gegenüber UV-A-Strahlung, welche direkt mutagene Eigenschaften aufweist.

Bekannt ist dieses Phänomen ausserhalb der Immunsuppression beim sogenannten Keratoakanthom. Es handelt sich hierbei um rasch aufschliessende Tumoren mit zentralen Kratern. Man geht davon aus, dass die Rückbildung dieser Tumoren entscheidend von der Immunantwort abhängt. Die Tumorzellen induzieren eine Immunantwort, die ganz wesentlich über dendritische Zellen mediiert wird, aber auch über T-Lymphozyten. Diese Zellen versuchen ihrerseits, den Tumor zu eliminieren. Hier liegt ein interessanter Ansatz für immunaktivierende Therapien zur Tumorbehandlung. Die Erfahrung zeigt, dass die

antitumorale Immunantwort meistens ineffizient ist, wenn sie nicht verstärkt wird. Hier ist ein Angriffspunkt für Agonisten der Toll-like-Rezeptoren wie Imiquimod oder auch Katechine (Polyphenone, Grünteeextrakt). Zum Verständnis der Wirkung von Imiquimod haben Arbeitsgruppen von Frau PD Dr. M. Urošević und Prof. Dr. R. Dummer wesentliches beigetragen: Unter Therapie ist nach drei bis fünf Tagen ein Infiltrat aus Makrophagen und Lymphozyten und eine verringerte BCL-2-Expression der Tumorzellen zu beobachten. Unter Imiquimod werden nicht nur die Entzündungszellen reduziert, sondern es wird direkt die Apoptose induziert, was mit der verminderten Expression von anti-apoptischen Molekülen wie BCL-2 korreliert.

Entzündung als tumorpropagierender Faktor

Was in der akuten Form ein Benefit sein kann, kann bei einem chronischen Verlauf genau das Gegenteil bewirken. Ein Hinweis, dass chronische Entzündungen ein tumorpropagierender Faktor sein können, ist beispielsweise die erhöhte Inzidenz von spinözellulären Karzinomen bei Lichen ruber. Ebenso gibt es Studien, die belegen, dass die aktinischen Keratosen, unter denen sich eine Entzündung befindet, ein erhöhtes Risiko haben, in ein invasives spinözelluläres Karzinom überzugehen. Eine Ursache dieses Phänomens ist das unterschiedliche Zytokinmuster von akuten und chronischen Entzündungen (Abbildung 3).

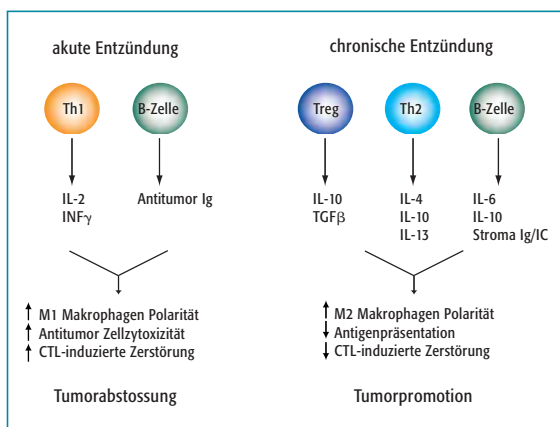


Abbildung 3: Unterschiedliches Zytokinmuster bei akuter und chronischer Entzündung (aus: DeNardo & Coussens, *Breast Cancer Res.* 2007; 9: 212.)

Th2-Zytokine haben bei chronischen Entzündungen einen tumorpromovierenden Effekt.

Aus therapeutischer Sicht ist dies ein Angriffspunkt für die Entzündungshemmung mittels nichtsteroidaler, antiinflammatorischer Medikamente wie zum Beispiel Diclofenac (Solaraze-Gel®) bei aktinischen Keratosen.

Humane Papillomviren und Tumore

Der dritte Faktor in der Tumorphagenese epithelialer Hauttumoren sind Viren, welche direkt Tumore induzieren können (Abbildung 4). Wichtig sind die Hochrisikotypen der humanen Papillomviren (HPV 16, 18, 31, 33, 35, usw.). Diese tragen selber zwei Onkogene (E6, E7), die ihrerseits über zelluläre Onkogene zur Tumorentstehung beitragen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei den anogenitalen Karzinomen und deren Vorstufen, aber auch bei gewissen Subtypen enoraler Plattenepithelkarzinome. In Zukunft werden Vakzine gegen diese Hochrisikovirentypen einen wichtigen Beitrag leisten können. Aber 10 Prozent der Tumoren werden durch andere HPV-Viren induziert, für welche noch keine Impfstoffe zur Verfügung stehen.

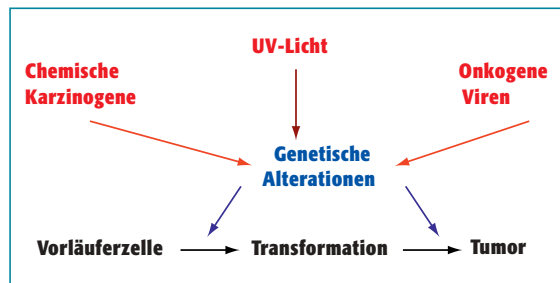


Abbildung 4: Pathogenesefaktoren epithelialer Hauttumoren

Interessanterweise sind für die Haut nicht die erwähnten anogenitalen HPV-Typen relevant, sondern kutane Typen, die sogenannten Beta-HPV-Typen, die bei der Epidermodysplasia verruciformis auftreten. Bei dieser Erkrankung bilden sich mit einem genetischen Hintergrund epidermale Neoplasien aufgrund von Infektionen durch die kutanen HPV-Typen. Sie kommen sehr häufig auch bei immunkompetenten Patienten in epithelialen Tumoren wie aktinischen Keratosen vor. Können kutane HPV-Typen nachgewiesen werden, haben entsprechende Patienten ein erhöhtes Risiko, an aktinischen Keratosen zu erkranken.

Diagnostische Marker

Für die diagnostische Praxis ist die Kenntnis genetischer Alterationen sehr hilfreich. So kann zum Beispiel aufgrund der Expression des Tumorsuppressorgens p16 ein Morbus Bowen von einer seborrhoischen Keratose abgegrenzt werden: p16-Expression tritt zu 84 Prozent in M. Bowen, aber nur zu 7 Prozent bei aktinischer Keratose auf.

Ein Signaltumor ist das Talgdrüsenadenom, das per se zwar gutartig ist, aber sehr häufig mit dem Muir-Torre-Syndrom assoziiert ist, welches mit

gastrointestinalen und urogenitalen Karzinomen einhergeht. Es ist zentral für betroffene Patienten und ihre Familien, solche Talgdrüsenadenome als Markerläsionen rechtzeitig zu erkennen. In diesen Tumoren lässt sich heute sehr elegant immunhistochemisch der Verlust der Proteinexpression nachweisen. Ohne zusätzliche Biopsie können am vorliegenden formalinfixierten Material die Untersuchungen durchgeführt werden. Eine PCR-Untersuchung belegt die genetische Mutation in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen und somit die Diagnose eines Muir-Torre-Syndroms. Gerade bei Patienten, die über 40 sind, sollten solche Tumore als Warnsignal betrachtet werden (Abbildung 5).

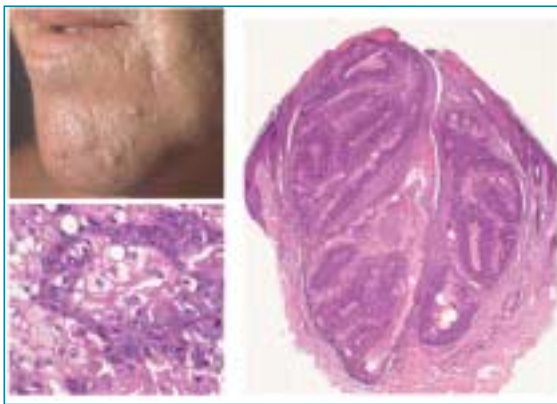


Abbildung 5: Talgdrüsenadenome sind ein Warnsignal: Sie können mit dem Muir-Torre-Syndrom assoziiert sein

Morphologisches Spektrum

Warum unterscheiden sich Tumore histologisch so stark voneinander, obwohl die Genetik so uniform ist? Das klassische Konzept besagt, dass spinozelluläre Karzinome vom Stratum spinosum ausgehen, Basalzellkarzinome von der Basalzellschicht. Dies stimmt in dieser Form leider nicht: Die histologischen Untersuchungen zeigen, dass sowohl das spinozelluläre Karzinom als auch das Basalzellkarzinom aus der Basalzellschicht der Epidermis stammt. Der Fehler des genannten Konzepts liegt darin, dass UV-Licht-bedingte Mutationen in differenzierten Keratinozyten der oberen Anteile der Epidermis rasch eliminiert werden und es zu keiner Akkumulation von Mutationen und Tumorentwicklung kommt. Der Defekt muss in den epidermalen Stammzellen vorliegen. Das heisst, es muss zur Mutation in den Langzeitbewohnern der Epidermis kommen, welche diese kontinuierlich an die Nachkommen weitergeben. Für die Morphologie des dadurch entstehenden Tumors ist das Muster der genetischen Alterationen entscheidend: Bei Basalzellkarzinomen bestehen Mutationen in den Sonic-Hedgehog-Patched-Proteinen (SHH/PTCH), beim

spinozellulären Karzinom im p53-Gen der Stammzellen (Abbildung 6).

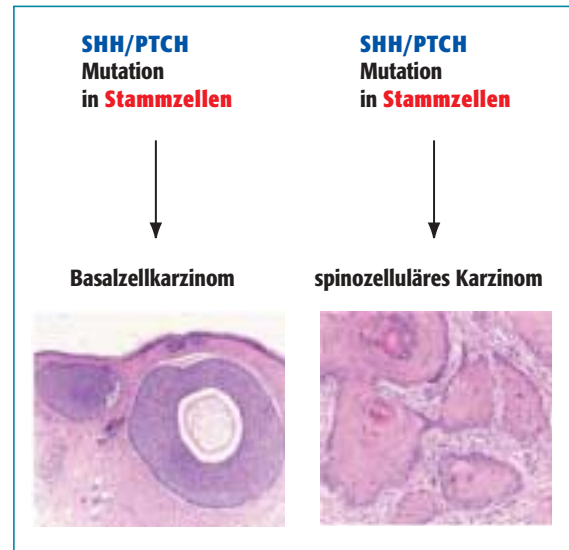


Abbildung 6: Das Muster der genetischen Mutationen bestimmt die Morphologie des Tumors

Das Studium des Basalzellnävussyndroms oder Gorlin-Goltz-Syndroms konnte entscheidend zum Verständnis der Entstehung von Basalzellkarzinomen beitragen. Bei diesen Patienten kommt es sehr früh zu Basalzelltumoren aufgrund der genetischen Keimbahnmutation im Patched Gen (PTCH), welches normalerweise die Proliferation über einen Mitspieler des Smoothened-Gens (SMO) hemmt. Beim Basalzellkarzinom kommt es entweder zur Mutation des Patched-Gens (60 bis 70%) oder des Smoothened-Gens (40%). Die Folge ist eine massive Aktivierung der Proliferation, und es kommt zu einem nicht kontrollierbaren Tumorwachstum. Hinzu kommen andere Mutationen im p53-Gen. Es entspricht auch der täglichen Praxiserfahrung, dass nicht nur eine Tumorform beobachtet wird, sondern gleich mehrere. Oft treten neben aktinischen Keratosen auch einzelne Basalzellkarzinome oder spinozelluläre Karzinome auf, was als sogenannte «Feldkanzerisierung» bezeichnet wird. Durch Akkumulation verschiedener Mutationen kommt es zu ganz unterschiedlichen Mustern genetischer Alterationen, welche entscheidend für die Morphologie der Tumoren ist.

Bedeutung des Stromas

Nur den epithelialen Anteil eines Tumors zu untersuchen, ist ein reduktionistischer Ansatz, da ein Tumor ein organoides Gebilde mit eigener Blutversorgung und eigenem Bindegewebe (Stroma) ist. Beim Vergleich eines Basalzellkarzinoms mit einem Histiozytom treten bei Letzterem gelegentlich basaloide

Epithelproliferate auf, die nicht von einem superfiziellen Basalzellkarzinom zu unterscheiden sind. Beide Stromaformen, die Bindegewebsanteile dieser Tumoren also, sezernieren den Epidermal Growth Factor (EGF) und können so basaloide Proliferate induzieren. Hier liegt einer der interessanten Ansatzpunkte, welche die Diagnose im Alltag künftig revidieren könnten. Bei der Beurteilung, ob ein Basalzellkarzinom im Gesunden entfernt wurde, wird man sich nicht nur mehr auf die epithelialen Anteile konzentrieren, sondern in Zukunft vermehrt auch auf das Stroma.

Zusammenfassung

Die Tumorentstehung ist eine Kaskade genetischer Veränderungen, die eine Dysbalance zwischen Onkogenen und Tumorsuppressorgenen umfassen. Das Studium von Genodermatosen hat ganz entscheidend zum Verständnis der Pathogenese von Hauttumoren beigetragen. Das Auftreten des Talgdrüsenadenoms muss als Warnsignal betrachtet werden. Es kann mit dem Muir-Torre-Syndrom assoziiert sein. Aus den pathogenetischen Erkenntnissen lassen sich neue Therapieansätze gewinnen.

Die Morphologie von epithelialen Hauttumoren wird klinisch und histologisch stark durch das Mutationsmuster geprägt, eine Erkenntnis, die aus dermatopathologischer Sicht eine vielversprechende Entwicklung ermöglicht: In etwa zehn Jahren sollte es technisch möglich sein, dass routinemässig histochemische Untersuchungen zusätzlich durch Erkenntnisse aus dem Proteinprofil und genetischen Profil der Tumoren ergänzt werden. Dies wird die Arbeit des Dermatopathologen verändern, da nicht mehr nur Aussagen zur Diagnose gemacht werden können, sondern auch zur Prognose und möglicherweise zum therapeutischen Ansprechen von Tumoren. ●

Gisela Stauber-Reichmuth

Korrespondenzadresse für inhaltliche Anfragen:

PD Dr. med. Werner Kempf

Kempf und Pfaltz

Histologische Diagnostik, Seminarstrasse 1, 8042 Zürich

Tel. 043-443 11 77, E-Mail: kempf@kempf-pfaltz.ch

Konziliararzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter

Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

Interessenkonflikte: keine
