



Aktuelles zum malignen Melanom



Prof. Dr. med. Reinhard Dummer

**Interview mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer,
Stv. Klinikdirektor, Leitender Arzt Dermatologische
Klinik des UniversitätsSpitals Zürich**

Haben in der Schweiz die verstärkten Präventionsbemühungen der letzten Jahre bereits positive Auswirkungen? In welchen Bereichen besteht noch Handlungsbedarf?

Dummer: Zur Beurteilung der Auswirkungen von Präventionsmassnahmen muss zwischen denjenigen der primären und der sekundären Prävention unterschieden werden. Bei der Primärprävention steht die Begrenzung der Melanom-auslösenden Faktoren im Vordergrund, das heisst, es geht um die Aufklärung der Bevölkerung über die schädlichen Auswirkungen von Sonnenlicht auf die Haut. Da die Latenzzeit zwischen übermässiger UV-Exposition der Haut, insbesondere Sonnenbrand in der Kindheit, und dem Auftreten eines Melanoms 20 bis 30 Jahre beträgt, kann in den nächsten 10 Jahren noch nicht mit deutlich sinkenden Krebsraten gerechnet werden. Deswegen dürfen wir heute nicht enttäuscht sein, wenn wir noch die gleiche Botschaft verbreiten müssen, dass die Zahl der Melanome immer noch anwächst.

Hingegen bestehen Fortschritte im Rahmen der Sekundärprävention, das heisst in der Früherken-

nung von Melanomen. Hier kann mit Sicherheit gesagt werden, dass sich die durchschnittliche Tumordicke pro Melanom verringert hat. Erschreckend ist aber, dass trotzdem mehr Menschen am Melanom sterben. Neue Untersuchungen aus Schottland zeigen, dass vor allem die Sterblichkeit von älteren Männern zugenommen hat. Es sterben doppelt so viele Melanompatienten in dieser Altersgruppe wie vor zwanzig Jahren. Diese Bevölkerungsgruppe mit Präventionskampagnen zu erreichen, ist sehr schwierig. Am Hautkrebstag 2007 zum Beispiel, bei welchem 8000 Patienten kostenlos untersucht wurden, waren zwei Drittel Frauen und nur ein Drittel Männer, dazu nur wenige im Alterssegment der 50- bis 64-Jährigen. Deshalb planen wir zusammen mit der schweizerischen Krebsliga für 2008 neu ein Internetportal zur Beurteilung von Hautläsionen, das vor allem Männer erreichen soll.

Neue Untersuchungen aus Schottland zeigen, dass vor allem die Sterblichkeit von älteren Männern zugenommen hat.

Die Idee besteht darin, dass Digitalfotos von Leberflecken, die mit einer guten Digitalkamera aufgenommen wurden, über eine Homepage an uns weitergeleitet werden können. Zusätzlich müssen einige Fragen beantwortet werden, zum Beispiel zum maximalen Durchmesser der Läsion. So lernen die Betroffenen, Hautflecken besser zu beobachten. Wir erhoffen uns von dieser Aktion einen Lerneffekt, der dieser Personengruppe auch später noch zugute kommt, wenn die Präventionskampagne vorbei ist.

Eine mögliche, unverbindliche Antwort, die wir dem/der EinsenderIn zuschicken, könnte zum Beispiel wie folgt lauten: «Das Muttermal sieht harmlos aus. Wenn es sich in den nächsten sechs Monaten nicht verändert, insbesondere farblich oder bezüglich Dicke und Grösse, kann man davon ausgehen, dass es gutartig ist.» Damit versuchen wir, diejenigen Männer mittleren Alters anzusprechen, die mitten im Berufsleben stehen und tagsüber bei Präventionskampagnen nicht auf den öffentlichen Strassen zu finden sind.

Leider gibt es aber immer noch zu viele dicke Melanome. Wir wissen nicht genau, was die Ursache ist. Womöglich liegt es daran, dass Betroffene ihre Haut einfach nicht gut genug anschauen oder es sich um

Gerade um ältere Männer bei der Früherkennung von malignen Melanomen zu erreichen, spielen Hausärzte eine wichtige Rolle. Die Möglichkeit der Hautuntersuchung im Rahmen anderer Untersuchungen sollte viel mehr ausgeschöpft werden.

schnell wachsende Tumore handelt. Oftmals sind solche Läsionen gar nicht gross, sondern wachsen gleich in die Tiefe. In diesem Fall haben Betroffene gar nicht die Chance, die typischen Tumorzeichen wie die Grössenzunahme zu erkennen. Diese Problematik zu vermitteln, ist nicht einfach. Wir müssen Patienten und Ärzte darauf aufmerksam machen, dass die ABCD-Regel anzupassen ist. Früher bedeutete «A» Asymmetrie, «B» unregelmässige Begrenzung, «C» Farbe (Colour) und «D» Durchmesser über fünf Millimeter und «E» Erhabenheit beziehungsweise später dann Evolution. Heute wird nicht mehr der Durchmesser der Läsion betont, da dieser bei einigen Patienten zur falschen Sicherheit führt. «D» steht heute für Dynamik, und «E» wird nicht mehr verwendet. Eine sich verändernde Läsion, auch wenn sie klein ist, sollte höchstens während vier Wochen aufmerksam beobachtet werden. Falls sie nicht verschwunden ist oder nicht stabil bleibt, muss sehr schnell reagiert werden und eine genaue Abklärung durch den Dermatologen erfolgen. Auch kann man sich bei der Beurteilung nicht auf die Farbe verlassen, da es sich bei etwa 5 Prozent der Tumore um kleine, amelanotische Melanome handeln kann, die als rötliche Knötchen auftreten. Diese zu erkennen, stellt auch Ärzte vor Probleme. Diese Melanome treten meist an Händen und Füssen auf und werden häufig fälschlicherweise als Warzen behandelt, bei welchen keine Probebiopsie erfolgte. Darüber möchten wir die Podologen vermehrt informieren. Als Weiteres sind Coiffeure besonders zu schulen,

da auf dem Haarboden Melanome viel seltener erkannt werden, besonders bei kräftigen und dunklen Haaren. Maligne Melanome an der Kopfhaut sind meist schnell wachsend, werden sehr dick und sind somit mit einer schlechten Prognose verbunden. Es gibt also bezüglich Prävention noch sehr viel zu tun.

Welche Rolle spielt der Hausarzt?

Dummer: Gerade um ältere Männer bei der Früherkennung von malignen Melanomen zu erreichen, spielen Hausärzte eine wichtige Rolle. Sie werden oft von dieser Bevölkerungsgruppe aufgesucht. Der Hausarzt sollte jede körperliche Untersuchung wie Blutdruckmessung oder das Abhören der Herztöne mit einer kurzen Inspektion der gesamten Haut verbinden und im Zweifelsfall einen Experten zurate ziehen. Diese Möglichkeit der Hautuntersuchung im Rahmen anderer Untersuchungen sollte viel mehr ausgeschöpft werden.

Unsere Aufgabe ist es, mittels Fortbildungen die diagnostische Treffsicherheit zu verbessern. Auf der einen Seite stellen wir fest, dass es Hausärzte gibt, die sehr gut geschult sind und bei verdächtigen Läsionen schnell reagieren. Auf der anderen Seite gibt es leider auch Ärzte, darunter Dermatologen, welche die Situation falsch einschätzen und so die Diagnose verzögern.

Gibt es neue Erkenntnisse zur Pathogenese des malignen Melanoms?

Dummer: Im Verständnis der Melanopathogenese sind in den letzten Jahren einige Fortschritte zu verzeichnen. Dank genetischer Untersuchungen können heute verschiedene Schädigungsmuster der Erbsubstanz einzelnen Tumortypen zugeordnet werden. Das maligne Melanom der Altershaut, das gemäss früherer klinischer Einteilung dem Lentigo-maligna-Melanom entspricht, zeigt charakteristische Schädigungsmuster einer chronisch UV-exponierten Haut, vor allem im Kopf- und Halsbereich. Des Weiteren unterscheidet man ein malignes Melanom

Unsere Aufgabe ist es, mittels Fortbildungen die diagnostische Treffsicherheit der Ärzte zu verbessern.

der intermittierend UV-belasteten Haut, welches meist am Körperstamm auftritt. Bei diesem sind klare molekularbiologische Unterschiede zu den anderen Melanomarten festzustellen: Das häufigste mutierte Onkogen ist hier das B-RAF-Gen. Weiter zu differenzieren sind maligne Melanome der Leistenhaut (Handflächen und Fusssohlen) und der



Abbildung: Amelanotisches Lentigo-maligna-Melanom

Melanomtyp der Schleimhäute (genital, Übergangsepithel am After oder der Nasennebenhöhlen), bei welchem UV-Licht überhaupt keine Rolle spielt. Die Hinweise verdichten sich, dass unterschiedliche genetische Schädigungen auch verschieden behandelt werden müssen. Manches Medikament, das wir abgeschrieben haben, gewinnt bei einer Subgruppe von Melanomen wieder an Bedeutung. Ein Beispiel hierzu ist Glivec, das bei chronisch myeloischer Leukämie erfolgreich eingesetzt wird. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass dieses Präparat gerade bei den Schleimhautmelanomen Erfolg versprechend sein könnte. In den genetischen Veränderungsmustern dieser Melanome sind einige Mutationen vorhanden, welche durch Glivec behandelt werden können.

Gibt es neue Fortschritte bezüglich der Diagnose?

Dummer: Eine sehr interessante Entwicklung ist die Kombination von auflichtmikroskopischer und molekularbiologischer Diagnose. An unserer Klinik arbeitet PD Dr. Ralph Braun an Projekten, bei welchen für die Melanomdiagnose die computergestützte Auflichtmikroskopie neu mit der Molekularbiologie kombiniert wird. Dabei werden morphologische mit genetischen Mustern verglichen. Für eine Untersuchung genügen bereits Hautschuppen eines Melanoms.

Welche Palette an Therapien steht heute in Ihrer Klinik zur Verfügung? Welche Fortschritte sind in den letzten Jahren zu verzeichnen, und in welchen Bereichen sehen Sie hoffnungsvolle, neue Behandlungsansätze?

Dummer: Bei uns an der Klinik steht die gesamte Palette an Therapieoptionen, die heute möglich sind, zur Verfügung.

Generell sind die chirurgischen Massnahmen immer schonender geworden, was weniger Narben und reduzierte Sicherheitsabstände dank besserer bildgebender und feilmikroskopischer Diagnostik bedeutet. Auch werden viel weniger grosse Operationen im Lymphknotenbereich durchgeführt.

Des Weiteren zeigte eine grosse Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) mit 1260 Patienten, dass langfristige Interferontherapien, insbesondere mit pegyliertem Interferon, die Heilungsraten verbessern und das Fernmetastasen-freie Überleben verlängern können. Zumindest im frühen Stadium profitieren Patienten mehr von einer langfristigen, niedrig dosierten als von einer kurzfristigen hoch dosierten Interferongabe. Zudem vertragen die betroffenen Patienten die niedrig dosierte Gabe dank reduzierter Nebenwirkungen besser. Wichtig ist es, im Patientenkollektiv die Patienten richtig auszuwählen und der adäquaten Therapie zuzuführen. So wirkt zum Beispiel die Interferontherapie besser bei Patienten mit sogenannten ulzerierten Melanomen, die also geblutet haben und Krusten aufweisen, als bei nicht-ulzerierten. An unserer Klinik stehen im adjuvanten Bereich auch Impfstrategien mit Impfstoffen zur Verfügung, die das Immunsystem besonders anregen. Das wird heute sehr effizient mit sogenannten virusähnlichen Teilchen (virus like particles VLP) erreicht, welche dem Körper vorgaukeln, dass eine Virusinfektion vorliege. Das Immunsystem wird durch die Impfung besser stimuliert als nur durch Melanomantigene alleine.

Wir müssen Patienten und Ärzte darauf aufmerksam machen, dass die ABCD-Regel anzupassen ist. «D» steht heute für Dynamik und nicht mehr für Durchmesser.

Im Bereich des fortgeschrittenen Melanomstadiums haben wir im Rahmen des Arbeitskreises für Krebskrankheiten (SAKK) in diesen Tagen eine Phase-II-Studie begonnen, bei welcher eine milde Chemotherapie in Tablettenform (Temozolomid) mit Bevacicumab (Avastin) kombiniert wird. Bei Letzterem handelt es sich um einen Antikörper, der die Bildung von neuen Blutgefässen in der Umgebung von neuen Tumorzellen hemmt und bei vielen anderen Tumoren, wie zum Beispiel beim Dickdarmkrebs, die Überlebensrate verbessert.

Für die Immuntherapie stehen zwei Antikörper zur Verfügung, deren Wirksamkeit durch klinische Studien belegt ist. Um das Immunsystem maximal zu stimulieren, können diese teilweise auch mit Impfstoffen kombiniert werden. Mehrere Firmen bieten neue Kinaseinhibitoren an, welche sehr gezielt in die Signalübertragung von Krebszellen eingreifen können. Im Mai 2008 werden wir am grossen amerikanischen Krebskongress in Chicago unsere Zürcher Daten vorstellen.

An welchen nationalen und internationalen Projekten ist die Dermatologische Klinik Zürich beteiligt?

Dummer: Unsere Klinik ist bei vielen Projekten internationaler Organisationen dabei. PD Ralph Braun ist an Netzwerken zur Frühdiagnose beteiligt. Von grosser Bedeutung ist die EORTC, in welcher, wie schon erwähnt, Daten zur Interferontherapie erarbeitet wurden. Zu dieser Studie hat unsere Klinik wesentlich beigetragen. Im deutschsprachigen Bereich arbeiten wir mit der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und auf europäischer Ebene mit der European Association for Dermato-Oncology (EADO) zusammen.

Wir sind sehr stolz, dass wir international hervorragende Arbeitsgruppen hier in Zürich für die Melanomforschung interessieren konnten. Dank der Universität und der ETH sind in Zürich sehr renommierte Grundlagenwissenschaftler tätig. Mit einigen besteht im experimentellen Bereich eine Zusammenarbeit in der Melanomforschung. Ein Projekt verfolgen wir zum Beispiel gemeinsam mit Prof.

Dr. Michael Detmar aus der Pharmacogenomics der ETH. Mit Prof. Dr. Sabine Werner arbeiten wir im Bereich der Wundheilung zusammen, denn «Krebs ist eine Wunde, die nie heilt». Innerhalb der Universität besteht eine Zusammenarbeit mit PD Dr. Silvio Hemmi im Bereich der Molekular- und Zellbiologie, speziell in der Entwicklung onkolytischer Viren für Melanome und kutane T-Lymphome. Interessant ist auch ein Projekt mit Prof. Dr. Lukas Sommer, der sich intensiv mit der Entwicklung der Neuralleiste beschäftigt. Er ist ein Experte für Neuralleisten-Stammzellen, von welchen die Melanome der Haut stammen. Für dieses gemeinsame Projekt haben wir eine finanzielle Unterstützung der Onkosuisse im Umfang von 1,2 Millionen Franken erhalten und hoffen, dass sich die Ergebnisse auch im therapeutischen Bereich umsetzen lassen. ●

Die Redaktion dankt Herrn Prof. Dr. Reinhard Dummer für das interessante Gespräch.

3. Nationaler Hautkrebstag: 5. Mai 2008

Am Montag, 5. Mai 2008, findet der dritte Nationale Hautkrebstag statt. Wie in den Vorjahren bieten Hautärzte und Hautärztinnen der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie an diesem Tag kostenlose Erstuntersuchungen von auffälligen Pigmentmalen an. Diese Dienstleistung wird von der Krebsliga Schweiz organisiert und vom Bundesamt für Gesundheit und von pharmaSuisse unterstützt.

Bereits ab Montag, 7. April 2008, kann in rund 500 geschulten Mitgliedapotheken von pharmaSuisse ein Fragebogen zur Ermittlung des Hautkrebsrisikos ausgefüllt werden. Apothekerinnen und Apotheker beraten interessierte Kunden persönlich, motivieren zur regelmässigen Selbstuntersuchung der Haut und empfehlen, verdächtige Pigmentmale im Rahmen des Hautkrebstages untersuchen zu lassen.

Am Montag, 5. Mai 2008, untersuchen Dermatologinnen und Dermatologen in Praxen und Spitälern der ganzen Schweiz kostenlos auffällige Pigmentmale. Pigmentmale, die schnell wachsen, Farbe, Form oder Grösse verändern oder gar bluten und jucken, können anonym einem Facharzt gezeigt werden.

Der Risikofragebogen und die Liste der beteiligten Hautärzte und Apotheken sind ab April im Internet (www.hautkrebstag.ch) abrufbar. Informationen erteilt auch das Krebstelefon unter 0800 11 88 11.

