

## Verantwortlich: Gene, Umwelt – oder beides?

Starke Sonnenstrahlung wird als die umweltbedingte Hauptursache für die zunehmende Inzidenz des malignen Melanoms gesehen; die Bevölkerung wird zu Schutzmassnahmen aufgefordert. Bezüglich Pathogenese bestehen bislang aber viele Fragezeichen. Unklar ist beispielsweise, warum dauerhaft starke Sonnenexposition bei einigen Menschen zur Entstehung maligner Melanomzellen beiträgt und bei anderen nicht – oder warum Nävomelanozyten in einigen Fällen am malignen Prozess beteiligt sind, in anderen nicht. Der Zusammenhang kürzlich identifizierter Genmutationen und Rezeptor-Polymorphismen mit Phänotyp und UV-Lichtexposition weist auf mindestens zwei Entstehungswege hin.

Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt weltweit alarmierend an, ebenso (wenn auch in geringerem Mass) die melanombedingte Todesrate, derzeit insbesondere bei älteren Männern. Umso wichtiger ist es, kausale und fördernde Faktoren der Tumorgenese zu finden, um die Präventionsbemühungen gezielt anzupassen. Neue epidemiologische Studien ergaben, dass das Ausmass der Sonnenexposition nicht allein für die malignen Neoplasien der Haut verantwortlich sein kann. Fraglich erscheint es nämlich, warum Menschen, die (berufsbedingt) dauernd draussen arbeiten, seltener ein malignes Melanom entwickeln als so genannte «Indoorworker», die sich nur zeitweise (aber oftmals starker) Sonnenstrahlung in der Freizeit aussetzen. Ferner: Warum entstehen manchmal maligne Melanome auf sonnenexponierten Hautstellen und in anderen Fällen auf bedeckten Hautarealen? Warum entwickeln sich maligne Melanome bei einigen Menschen aus vorbestehenden Nävomelanozyten und bei anderen «de novo»? Hat die Sonne bei einigen Menschen möglicherweise Schutzwirkung vor Hautkrebs?

### Komplexes Zusammenwirken

Bekannt ist, dass Menschen mit heller Haut, tendenziell hoher Sonnenbrandgefährdung und solche, die nicht oder kaum braun werden, ein erhöhtes Melanomrisiko haben (2). Ebenfalls ein erhöh-

tes Risiko haben Männer und Frauen mit dunklerer Hautfarbe und vielen Nävomelanozyten, vor allem solchen in klinisch atypischer Form. Obwohl die Zahl der Nävi mit der Nähe des ständigen Aufenthaltsortes der Person zum Äquator tendenziell zunimmt, was vermuten lässt, dass Sonnenlicht eine Hauptrolle spielt, erscheint das Zusammenspiel von UV-Licht und Nävomelanozyten bei näherer Betrachtung komplex: Beispielsweise sind kleine Nävi (2–4 mm) an den lichtexponierten Stellen, Händen und Armen, und grosse Nävi an meist bedeckten Stellen, vor allem am Rücken, am dichtesten. Zudem bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der überwiegenden Lokalisation von Melanomen. Nicht zuletzt ist es beachtenswert, dass 70 bis 80 Prozent der malignen Melanome «de novo», also auf klinisch unauffälligen Hautarealen, entstehen.

### Dualer Entstehungsweg?

Molekulare Untersuchungen brachten vor einigen Jahren zutage, dass das Tumorsuppressor-Gen p53 (TP53) in malignen Melanomen verschiedener Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist. Whitemann (3) beschrieb schon 1998, dass TP53-positive Melanome stark assoziiert sind mit der Unfähigkeit der Haut zu bräunen, einem Non-Melanom-Hautkrebs in der Anamnese und der Lokalisation des Melanoms an Kopf, Hals oder unteren Extremitäten. Dagegen fanden sich TP53-negative Melanome bei Pati-

enten mit dichten Nävi und auch der Neigung zu Sommersprossen. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese dualer Entstehungswege beim Melanom: Im einen Fall scheint die dauerhaft starke Sonnenexposition Auslöser zu sein, im anderen eine Melanozyteninstabilität. Diese Hypothese wurde durch neuere Arbeiten des Autorenteam (4) unterstützt. Ihre australische Fall-Kontroll-Studie untersuchte drei Patientengruppen, solche mit:

- ▲ invasiven oberflächlichen oder nodulären Melanomen am Körperstamm
- ▲ entsprechenden histologischen Melanomen an Kopf und Hals
- ▲ Lentigo-maligna-Melanomen (meist assoziiert mit chronischer Sonnenschädigung der Haut an Kopf/Hals).

Es zeigte sich, dass Patienten mit Melanomen an Kopf und Hals signifikant höherer kumulativer Sonnenlichtdosis ausgesetzt waren, und dass sie weniger Nävomelanozyten, aber mehr solare Keratosen aufwiesen als Patienten mit Melanomen am Körperstamm.

Eine weitere, kürzlich publizierte Studie (5) fand in einer Untersuchung von 115 Melanomproben heraus, dass BRAF-Genmutationen signifikant häufiger nachzuweisen sind bei Patienten mit invasiven primären Melanomen an Hautstellen, die nur temporär starker Sonneneinwirkung ausgesetzt waren. Genmutationen wurden bei 23 von 43 Hautbiopsien (54%) dieser Melanompatienten entdeckt, dagegen nur bei 8 Prozent der Melanome, die auf chronisch sonnengeschädigter Haut entstanden. In der ersten Gruppe trat das Melanom meist am Stamm auf, die Patienten waren zudem tendenziell jünger.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Faktoren, die ein malignes Melanom begünstigen, sich je nach Phänotyp und Umweltbedingungen des Individuums unterscheiden: Bei Menschen mit anlagebedingt vielen Nävi beginnen diese nach erster Sonnenlichtexposition zu proliferieren; danach können sie (unter bestimmten, im Detail weiterhin ungeklärten Bedingungen) mit nur geringer weiterer UV-Lichtdosis neoplastisch werden. Die zweite Patientengruppe mit all-

gemein niedriger Tendenz, Nävomelanozyten zu entwickeln, benötigt ständige starke Sonnenexposition, um eine Melanomentwicklung zu begünstigen, so die untermauerte Hypothese.

Weitere Untersuchungen über Rolle und Mutationen des so genannten Melanocortin-1-Rezeptors (welcher den Melanintyp und unter anderem die Haarfarbe mitbestimmt) bestätigen die Thesen. (Rotes Haar, meist bei Menschen mit sehr heller Haut, ist wahrscheinlich Ergebnis eines Funktionsverlust im Melanocortin-1-Rezeptorprotein.) Polymorphismen des Melanocortin-1-Rezeptors können ersten Beobachtungen zufolge dazu beitragen, dass sich unter Einwirkung von UV-B- und UV-A-Licht das Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms erhöht.

### Warnungen und Schutzmassnahmen für den Alltag

Die bisherigen Beobachtungen und Erkenntnisse machen Präventivmassnahmen und eine breite Aufklärung der Bevölkerung wesentlich. Auch wenn bislang die Hautbräunungsindustrie teilweise noch behauptet, dass UV-A-Licht sicher ist, warnen Experten mit Nachdruck vor der hochdosierten UV-A- wie vor entsprechender UV-B-Exposition. Dies gilt insbesondere für die Benutzung von Sonnenbänken und Behandlung von Psoriasis mit entsprechender UV-Bestrahlung (PUVA), welche nachweislich seit ihrer Einführung um 1975 zu einer erhöhten Zahl von Plattenepithelkarzinomen

geführt hat und damit auch das Melanomrisiko erhöht (verfünffacht!), insbesondere bei den hellhäutigen Menschen (6).

Besonders positiv erweist sich die fachgerechte und konsequente Anwendung von Breitspektrum-Sonnenschutzcremes mit hohem Lichtschutzfaktor, insbesondere im Kopf- und Halsbereich, wie die Arbeit von Whiteman (4) erkennen lässt. Nachweislich lassen sich durch die konsequente Anwendung dieser Präparate bei Kindern Nävomelanozyten, die möglichen Vorläufer von Melanomen in späteren Lebensjahren, vermeiden (7). Die Propagierung sollte begleitet sein von Regeln zur fachgerechten Anwendung der Präparate und weiteren Schutzmassnahmen wie UV-Schutzkleidung, Kopfbedeckung, Aufenthalt im Schatten, insbesondere in der Mittagszeit. ▲

Bärbel Hirrle

#### Quellen:

1. Rivers, Jason K.: *Is there more than one road to melanoma?* *The Lancet* 2004; 363: 728–730.

#### Mit Referenzen aus:

2. Evans, R.E. et al.: *Risk factors for the development of malignant melanoma.* *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1988; 14: 398–408.

3. Whitemann, D.C. et al.: *p53-expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study.* *Int. J. Cancer* 1998; 77: 843–48.

4. Whitemann, D.C. et al.: *Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma.* *J. Nat. Cancer Inst.* 2003; 95: 806–12.

5. Maldonado, J. et al.: *Determinants of BRAF mutations in primary melanomas.* *J. Nat. Cancer Inst.* 2003; 95: 1878–80.

6. Stern, R.S. et al.: *Malignant melanoma in patient treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA).* *NEJM* 1997; 336: 1041–1045.

7. Gallagher, R.P. et al.: *Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled study.* *JAMA* 2000; 283: 2955–2960.

## merksätze

- ▲ Das Ausmass der Sonnenexposition ist nicht ausschliesslich für die steigende Melanominzidenz verantwortlich.
- ▲ Molekulare Untersuchungen stützen die Hypothese mindestens eines dualen Entstehungswegs des malignen Melanoms je nach Phänotyp und Umweltbedingungen des Individuums:
  - dauerhaft starke Sonnenexposition – Hauptrisikofaktor v.a. bei hellhäutigen Menschen – und lichtexponierte Körperstellen
  - Melanozyteninstabilität – Risikofaktor bei dichten Nävi (auch bei mässiger Sonnenexposition).
- ▲ Präventionsmassnahmen betreffen umfassenden Schutz vor hochdosiertem UV-Licht, insbesondere bei Kindern.