

Koffein verhindert strahlungsbedingte Hauttumoren



Weißer Hautkrebs entsteht zumeist auf der Grundlage chronischer UV-Schäden. Kaffee und Tee - soweit sie Koffein enthalten - scheinen eine Schutzwirkung zu besitzen. Nun ist man den molekularen Ursachen auf der Spur.

Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass Menschen, die koffeinhaltige Getränke wie Kaffee oder Tee zu sich nehmen, seltener an weißem Hautkrebs erkranken. Die These, dass Koffein selbst diese Protektion bewirkt, wird nun durch mehrere Studien unterstützt.

ATR/CHK1-Signalweg an der Karzinogenese beteiligt

Zum einen konnten Forscher zeigen, dass der ATR/CHK1-Signalweg bei der Entstehung von UVB-induzierten Hauttumoren eine wichtige Rolle spielt. Die Proteinkinase ATR („ataxia teleangiectasia and Rad3 related“) und die nachgeschaltete Checkpoint Kinase 1 (CHK1) sind an Prozessen der DNA-Reparatur beteiligt. Im Mausexperiment konnte bereits gezeigt werden, dass in UVB-induzierten Hauttumoren der ATR/CHK1-Signalweg aktiviert ist. In den malignen Läsionen war deutlich mehr phosphoryliertes CHK1 nachweisbar als in nicht betroffenen Hautarealen. Die topische Applikation von Koffein führte einerseits zu einer Reduktion der phosphorylierten CHK1 und andererseits zu einem signifikanten Anstieg von Cyclin B1 und Caspase 3 in den Tumorzellen. Dies werteten die Autoren als Zeichen dafür, dass die Tumorzellen eine Apoptose durchliefen.

Lu YP et al. (2011) *Cancer Prev Res* 4:1118-1125

ATR-Inhibition mit Koffein vor UV-Exposition

In einer neuen Untersuchung arbeiteten die Wissenschaftler mit Mäusen, die im Blastozystenstadium genetisch manipuliert worden waren. Bei diesen Mäusen war die ATR-Funktion deutlich abgeschwächt. Ihre Keratinozyten zeigten unter UV-Exposition kaum CHK1-Phosphorylierung und eine zweifach höhere Apoptoserate. Die Mäuse selbst waren auch unter chronischer UV-Bestrahlung signifikant länger tumorfrei und entwickelten signifikant weniger Hauttumoren verglichen mit nicht genetisch manipulierten Wurfgeschwistern. Eine Möglichkeit der Prävention von weißem Hautkrebs könnte folglich die Inhibition der ATR-Kinase darstellen. Am wirksamsten scheint dies vor einer UV-Exposition, also bevor es zu präkanzerösen Läsionen kommen kann, zu sein. Koffein könnte also in zweifacher Hinsicht wirken: zum einen als ATR-Kinase-Inhibitor und zum anderen weil es schädigendes UV-Licht direkt absorbieren kann.

Kawasumi M et al. (2011) *PNAS* 108:13716-13721

Kritisch zu bewerten ist hingegen eine Teilresektion von Metastasen, da Fälle von beschleunigter Progression beim MZK beschrieben sind [20]. Ein zusätzlicher systemischer Therapieansatz ist vor allem bei jüngeren Patienten und Patienten in gutem Allgemeinzustand zu erwägen. Lokale Metastasen vor der ersten

Lymphknotenstation (In-transit-Metastasen) sollten ebenfalls kombiniert operativ-strahlentherapeutisch behandelt werden. Eine Alternative könnte die für das MZK noch nicht abschließend beurteilbare hypertherme Extremitätenperfusion mit Melphalan und/oder Tumornekrosefaktor α (TNF- α) darstellen [28].

Fernmetastasen (Stadium III)

Beim Vorliegen von Fernmetastasen des MZK muss stets mit dem zeitnahen Auftreten weiterer Filiae gerechnet werden, sodass die Indikation zur operativen Therapie im Stadium III zurückhaltend gestellt werden sollte. Vielmehr ist in der Regel von einer palliativen Gesamtsituation auszugehen, der meist mit einer Strahlentherapie und mit systemischen Therapien begegnet werden kann.

Chemotherapie. Die Datenlage in der gegenwärtigen Literatur zur chemotherapeutischen Behandlung des MZK ist sehr beschränkt. Die meisten Arbeiten beziehen sich auf geringe Fallzahlen und widersprechen sich teilweise in den Ergebnissen. Insgesamt scheint die Chemotherapie nur einen geringen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben [12, 48]. Das MZK gilt zwar als chemosensitiv, nicht jedoch als chemokurabel. Ein chemotherapeutischer Goldstandard in der Therapie des MZK kann derzeit nicht formuliert werden. Die Mehrzahl der adjuvanten Chemotherapieschemata orientiert sich an Protokollen, die beim kleinzelligen Bronchialkarzinom Verwendung finden [9]. Diese sollten beim metastasierten Tumorleiden bereits initial zum Einsatz kommen [41].

Erwähnenswert ist ein älterer Beitrag von Voog et al., der alle publizierten Chemotherapieversuche bei MZK bis 1998 darstellt. Favorisiert wurden platinhaltige Therapeutika, Etoposid oder das CMF-Schema (Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil) [23]. Eine Fallkontrollstudie an 120 Patienten der Stadien I („high risk“) und II legt nahe, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur alleinigen Kombination von Chirurgie und Radiotherapie keinen größeren Einfluss auf die Prognose hat. Prospektive randomisierte Studien fehlen allerdings [42]. Auffällig ist die Häufung chemotherapiebedingter Todesfälle, die wohl dem hohen Lebensalter und Allgemeinzustand der Patienten geschuldet sind. Insbesondere bei Immunsupprimierten muss von einer schlechteren Prognose ausgegangen werden [23]. Eine Alterna-