

Vorwort

Ein weit verbreiteter Irrglaube besteht in der Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal. Richtig ist, dass jeder Mensch ein persönliches Erkrankungsrisiko trägt, das er bis zu einem gewissen Grad selbst beeinflussen kann. Dies trifft besonders auf das Lungenkrebsrisiko zu, das zweifellos bei Rauchern erhöht ist.

Als Risikofaktor kommt aber nicht nur Rauchen in Betracht. Etwa 30 % aller Lungenkrebspatienten haben niemals geraucht. Es gibt auch zahllose Beispiele von Rauchern, die lebenslang bis ins hohe Alter Tabakabusus betrieben haben und nicht an Krebs verstarben. Rauchen allein scheint nur bei zusätzlichen Risikofaktoren zu Krebs führen. Die Forschung befasst sich zunehmend mit der Suche nach solchen angeborenen und erworbenen Einflussfaktoren. Einige dieser Einflüsse kennen wir schon; von ihnen ist in diesem Buch die Rede.

Anliegen dieses Buches ist es jedoch nicht nur, auf die verschiedenen Erkrankungsgefahren hinzuweisen, sondern auch Empfehlungen zur Vorbeugung zu geben. Je nach individuellem Risiko sind unterschiedliche Empfehlungen notwendig („maßgeschneiderte“ Vorbeugung). Ziel ist, den Einzelnen zu einer eigenen Kalkulation anzuregen, damit er die Entscheidung zu Vorbeugung und Vorsorge-Früherkennung autonom treffen kann.

Oft werden in den Medien Krebs verhütende Maßnahmen empfohlen, deren Wirksamkeit man eher kontrovers beurteilen sollte. Einige sind sinnvoll, andere nutzlos, manche sogar gefährlich. Teilweise werden die Kosten hierfür von den Krankenkassen übernommen, für andere muss man selbst aufkommen. Gerade medizinischen Laien fällt es oft schwer, sinnvolle von zweifelhaften und vorwiegend kommerziell bestimmten Angeboten zu unterscheiden. Dieses Buch soll helfen, die Wertigkeit und Notwendigkeit von so genannten „Individuellen Gesundheitsleistungen“ (IGel) richtig einzuschätzen, was umso wichtiger ist, denn die Gesundheitsindustrie bietet zunehmend Präventionsleistungen an, die primär ökonomischen Interessen und weniger der individuellen Gesundheit dienen.

Untersuchungen zur Früherkennung, mit dem Ziel einer Heilung versprechenden Therapie, standen bislang im Zentrum der Krebsvorsorge. „Je früher man einen Krebs erkenne, desto höher seien

Als Risikofaktor kommt nicht nur Rauchen in Betracht. Etwa 30 % aller Lungenkrebspatienten haben niemals geraucht

die Heilungschancen“, hieß es. Gegen dieses „Dogma“ hört man zunehmend gewichtige Argumente, die den aus Röntgen- und Computertomographien entstehenden Schaden für größer als den Nutzen halten und die Vermeidung von Lungenkrebs für wichtiger erachten. Für und Wider beide Präventionsstrategien werden ausführlich diskutiert und kommentiert. Das Buch soll den Leser anregen, sich eine eigene Meinung zu bilden.

Die derzeitigen Möglichkeiten zur Abklärung bei einem Krebsverdacht werden erwähnt und kommentiert. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, sind heute überholt. So manche Maßnahmen sind überflüssig, irreführend und riskant. Das Buch soll auch vor sinnlosen Untersuchungen bewahren.

Die Beschäftigung mit dem individuellen Risiko und der Vorbeugung dient der eigenen Gesundheitskompetenz. Mit dem Buch sollen aber auch Menschen aus Bereichen des Gesundheitswesens und der Sozialversicherungen, einschließlich Ärzte, angesprochen werden, die ebenso wie der Autor der Ansicht sind, dass zur Betreuung auch Aufklärung und Verhütung von Krankheit gehören. Nicht zuletzt soll das Buch eine Aufforderung an Kosten- und Leistungsträger sein, über Prioritäten bei der Herausforderung der Krebsbekämpfung nachzudenken.

Einleitung

Lungenkrebs galt noch vor hundert Jahren als eine seltene Krankheit, heutzutage ist er aber so weit verbreitet, dass beinahe jeder einen Verwandten oder Bekannten in seinem näheren Umfeld hat, der daran leidet oder gelitten hat. Die Furcht vor Lungenkrebs ist berechtigt, laut Statistik erkrankt jeder 15. neugeborene Junge und jedes 36. neugeborene Mädchen irgendwann daran.

In **Kapitel I** werden Ursachen und Risiken genannt: Warum erkrankt der eine, während der andere trotz Tabakabusus verschont bleibt oder sich bei ihm Mikrokarzinome nicht zu einer aggressiven, einer Behandlung bedürftigen Geschwulst entwickeln? Risiken zu erkennen und sich entsprechend weitblickend und vorsorglich zu verhalten, ist das Hauptanliegen der Prävention. Wer sein eigenes Risiko kennt, kann gezielt etwas tun. Viele unterschätzen ihr Risiko, andere überschätzen es. Sind die Risiken groß, müssen Präventionsmaßnahmen besonders ernst genommen werden. Wer aber kein Risiko hat, dem nutzen strenge Vorsorge- und Vorbeugungsmaßnahmen wenig, ja, sie schränken seine Lebensqualität ein.

Ausführlich wird in **Kapitel II** auf Möglichkeiten eingegangen, durch eigenes Verhalten zur Vorbeugung beizutragen. Hierzu gibt es zwei Strategien: die der Krebsfrüherkennung (Krebsvorsorgeuntersuchungen) und jene der Verhütung von Erkrankungsrisiken (Krebsvorbeugung). Dass es aktive Vorbeugemaßnahmen gibt, und diese das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang – abgesehen vom Rauchverzicht – weitgehend ignoriert.

Erkenntnisse aus zahlreichen Studien werden kommentiert, die sich mit Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung von Lungenkarzinom befasst haben. Sie zeigen eindeutig, dass das Erkrankungsrisiko – über den Rauchverzicht hinaus – reduziert werden kann. Auch gibt es Erfolg versprechende Medikamente.

Kapitel III befasst sich mit der Krebsfrüherkennung. Es geht um Maßnahmen bei Beschwerden und bei Krebsverdacht, also nicht etwa um Vorsorge-Früherkennungsuntersuchungen, wie sie in der gesetzlichen Krebsvorsorge bei Gesunden empfohlen werden. Bildgebende Verfahren wie Röntgen und Computertomographie, aber auch Laboruntersuchungen haben eine wesentlich geringere Aussagekraft, als man früher annahm, wohingegen die Ergebnisse molekularagnostischer Untersuchungen sehr hoffnungsvoll stimmen.

Die Furcht vor Lungenkrebs ist berechtigt, laut Statistik erkrankt jeder 15. neugeborene Junge und jedes 36. neugeborene Mädchen irgendwann daran

Dass es aktive Vorbeugemaßnahmen gibt, und diese das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang – abgesehen vom Rauchverzicht – weitgehend ignoriert

In **Kapitel IV** geht es um Krebsvorsorgeuntersuchungen, auch Lungenkrebscreening genannt. Sie haben bei Lungentumoren einen sehr begrenzten Nutzen. Warum dies so ist, und warum es – im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen – für den Lungenkrebs keine „gesetzliche Krebsvorsorge“ gibt, wird erklärt. Argumente von Befürwortern und Skeptikern von Krebsvorsorge-Früherkennungsuntersuchungen werden in diesem Kapitel einander gegenüber gestellt.

Kapitel V befasst sich mit der Gefahr falscher Befunde in den diagnostischen Untersuchungen (sowohl falsch positiver als auch falsch negativer Befunde) und den Auswirkungen einer Überdiagnostik. Die hiervon ausgehenden Risiken einer Übertherapie werden allgemein unterschätzt. Bei einer personalisierten, also risikoadaptierten Früherkennung würde die Gefahr reduziert. Vor- und Nachteile der „aktiven Überwachung“ werden kommentiert.

Welche unterschiedlichen Lungenkrebsformen gibt es?

„Lungenkrebs“ ist ein
weitläufiger Begriff

„Lungenkrebs“ ist ein weitläufiger Begriff. Darunter werden verschiedene Erkrankungen in der Lunge, mit unterschiedlicher Bösartigkeit, Herkunft, Ausbreitung und Verhaltensweise, zusammengefasst. Einige Karzinome neigen kaum zu Wachstum und Ausbreitung, andere sind sehr aggressiv und bilden frühzeitig Metastasen in verschiedenen Organen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür lässt sich mit feingeweblichen, immunologischen und molekulargenetischen Untersuchungsmethoden teilweise vorhersagen. Je nach Gewebeform und Aggressivität bedürfen die Tumore verschiedener Therapien und wahrscheinlich auch anderer Präventionsmaßnahmen, zumindest einer unterschiedlichen Gewichtung. Ebenso wenig, wie es keine gegen alle Lungenkrebstypen pauschal wirksame Therapie gibt, existiert auch keine allumfassend wirksame Krebsprävention. Dennoch, es gibt einige Risiken und Vorsorgemaßnahmen, die allen Tumorformen zu Eigen sind.

Bösartige Tumore der Lunge gehen vom Lungengewebe aus, und zwar speziell von den Zellen, die die Atemwege (Bronchien) auskleiden. Sie sind zu unterscheiden von Absiedlungen anderer Tumore im Lungengewebe (Lungenmetastasen). In diesem Buch geht es lediglich um die vom Lungengewebe ausgehenden Karzinome, nicht um Metastasen.

Man unterscheidet grob zwei Formen von Lungenkrebs: kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige Karzinome (NSCLC). Mischformen, die sowohl nicht kleinzellige als auch kleinzellige Gewebestrukturen enthalten, sind häufig.

Bei den nicht kleinzelligen Karzinomen unterscheidet man weitere Gewebsformen, so Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome. Lungenkrebs kann sich in allen Abschnitten der Lunge entwickeln. Mehr als die Hälfte der Tumore kommt aber in den oberen Teilen der Lungenflügel vor – vermutlich weil diese bei der Atmung stärker belüftet werden.

Genetische und molekulare Analysen haben in den letzten Jahren weitere Subtypen identifiziert, deren Unterscheidung für die Behandlung, teilweise auch die Prävention, wichtig ist, die jedoch hier nur am Rande erwähnt werden.

I Kleinzellige Karzinome (SCLC) (20 bis 25 %)

II Nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC) (75 bis 80 %)

- Plattenepithelkarzinome (30 bis 40 %)
- Adenokarzinome (25 bis 30 %)
- großzellige Karzinome (10 bis 15 %)

Unterschiedliche Lungenkrebstypen (prozentuale Häufigkeit in Deutschland)

- Broncho-Alveolarkarzinom
- Karzinoidtumore
- Mukoepidermoidtumore
- Sarkome (Fibrosarkome, Spindelzellsarkome, Leiomyosarkome)
- Pulmonales Blastom
- Lymphangioleiomyomatose
- Keimzelltumore (Teratome, Seminome)
- Plasmazellgranulome
- Lymphome
- Thymustumore

Seltene bösartige Tumore, die sich im Lungengewebe befinden und hier nicht näher kommentiert werden

Kleinzellige Bronchialkarzinome machen in Deutschland etwa 20 % aller Lungenkrebserkrankungen aus. Starke Raucher erkranken besonders häufig an ihnen. Ihre Häufigkeit hat aber in den letzten Jahren abgenommen. Sie sind überwiegend zentral in der Lunge lokalisiert, sehr aggressiv und breiten sich frühzeitig über die Lunge hinaus in andere Organe aus. Bei den meisten Betroffenen bestehen schon zum Zeitpunkt der Diagnose Absiedlungen in anderen Organen, weswegen eine alleinige lokale Therapie in Form von Operation und/oder Strahlentherapie in der Regel nicht ausreicht, sondern eine zusätzliche systemische Behandlung mit Medikamenten notwendig ist.

Bei etwa 80 % aller Lungentumore handelt es sich um **nicht-kleinzellige Erkrankungen**. Sie wachsen im Gegensatz zu den kleinzelli-

Mit den derzeitigen
(bildgebenden)
Untersuchungsmöglichkeiten
erkennt man meist nur „die
Spitze des Eisberges“

Man geht davon aus, dass sich
Vorstufen schon lange vor
ihrer Entdeckung im
Lungengewebe befinden

gen Karzinomen langsam, breiten sich bevorzugt lokal aus und bilden erst spät Fernabsiedlungen. Mit den derzeitigen (bildgebenden) Untersuchungsmöglichkeiten erkennt man meist nur „die Spitze des Eisberges“ dieser Tumore. Bestimmte Genmutationen (Treibermutationen wie EGFR, KRAS und ALK) findet man sehr häufig. Kann man solche Treibermutationen nachweisen, so sind bestimmte „zielgerichtete“ Therapien indiziert, die den anderen Chemotherapien weit überlegen sind.

Man geht davon aus, dass sich Vorstufen schon lange vor ihrer Entdeckung im Lungengewebe befinden. Wirken Tumorpromotoren ein, so werden diese Vorstufen – auch latente oder schlafend genannte Karzinome – plötzlich aggressiv, dehnen sich aus und bereiten Beschwerden.

Unter den nicht kleinzelligen Karzinomen haben die **Adenokarzinome** in den letzten Jahren absolut und auch relativ erheblich zugenommen. Man findet sie besonders häufig bei Frauen. Sie sind in Asien wesentlich häufiger als in Europa. Tabakkonsum scheint bei ihnen als Risikofaktor eine wesentlich geringere Rolle als bei den anderen Karzinomtypen zu spielen. Sie sind bei Nichtrauchern der häufigste Lungenkrebstyp.

Manche Onkologen zählen die Tumore des Brustfells (**Pleuramesotheliom**) zu den Lungenkarzinomen; andere ordnen sie wegen ihrer Besonderheiten diesen nicht zu. Pleuramesotheliome zählen zu den aggressivsten Karzinomen. Sie haben in den letzten Jahrzehnten an Häufigkeit zugenommen. Meist liegt bei Betroffenen ein ursächlicher Zusammenhang mit einer Asbestexposition und gleichzeitigem Tabakabusus vor.

Gibt es auch gutartige Lungentumore?

Es gibt zahlreiche gutartige
Tumore in der Lunge, die
fälschlich für Karzinome
gehalten werden und Anlass
für ungerechtfertigte
therapeutische Interventionen
geben

Es gibt zahlreiche gutartige Tumore in der Lunge, die fälschlich für Karzinome gehalten werden und Anlass für ungerechtfertigte therapeutische Interventionen geben. Einige von ihnen (z. B. Chondrome, Osteome, Lipome, Myxome, Fibrome, Papillome, Hamartome, Granulome) können allerdings bösartig werden, ja gelegentlich sogar in andere Organe metastasieren.

Am bekanntesten sind die **Karzinoid**e, die vermehrt im Magen-Darmtrakt vorkommen, sich aber auch in den Bronchien (Bronchiales Karzinoid) ansiedeln können. Es sind seltene Neubildungen, die aus der embryonalen Neuralleiste entstehen, meist sehr langsam wachsen, aber auch aggressiv werden und in Lymphknoten und andere Organe metastasieren können. Sie treten vor allem bei jüngeren Menschen auf und wachsen langsam. Die peripheren Rundherde sind meist symptomlos, während die selteneren zentral gelegenen

Tumore die Bronchien verschließen, Pneumonien und Blutungen verursachen können. Im Gegensatz zu den Lungenkarzinomen besteht kein Zusammenhang mit einem Tabakabusus; gelegentlich liegt eine familiäre Disposition vor. Nach chirurgischer Entfernung haben sie eine sehr gute Prognose (Kaifi et al. 2015).

Die peripheren Rundherde sind meist symptomlos, während die selteneren zentral gelegenen Tumore die Bronchien verschließen, Pneumonien und Blutungen verursachen

Was versteht man unter Krebsvorstufen, was unter Frühkarzinomen und latenten Karzinomen?

Mit den heutigen, immer empfindlicheren Untersuchungsverfahren gelingt es, Lungenkrebs schon in einem sehr frühen Stadium zu entdecken, wobei die Übergänge von Mikrokarzinomen zu Krebsvorstufen, zu Früh- und latenten Karzinomen fließend sind.

Die einen Ärzte setzen atypische Zellansammlungen noch mit Krebsvorstufen gleich, die anderen behandeln sie schon wie Karzinome. Allen Krebsvorstufen, Mikrokarzinomen und Frühkarzinomen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Karzinomen entwickeln können, weshalb sie auch als schlafende und latente Karzinome bezeichnet werden.

Was versteht man unter Krebsprävention?

Unter Krebsprävention (auch Krebsvorbeugung, -prophylaxe oder -vermeidung genannt) versteht man Maßnahmen und Verhaltensregeln, die die Entstehung von Karzinomerkrankungen verhindern, zumindest jedoch die Wahrscheinlichkeit für solche Erkrankungen herabsetzen.

Zur Krebsprävention zählen die Krebs-Vorsorge-Untersuchungen (auch: Krebsfrüherkennung genannt). Deren Ziel ist die möglichst frühzeitige Erkennung einer Krebserkrankung, um so die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Behandlung zu erhöhen.

Präventiononkologen unterscheiden bei ihrem Vorgehen drei Präventionsstrategien, nämlich die primäre, die sekundäre und die tertiäre Prävention.

- Die **primäre Prävention** umfasst alle spezifischen Aktivitäten, die die primäre Krebsentstehung verhindern sollen.
- Die **Sekundärprävention** umfasst alle Maßnahmen zur Entdeckung symptomloser früher Krankheitsstadien.
- Die **Tertiärprävention** umfasst alle Maßnahmen, die eine Wiedererkrankung, bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung sowie eine Verschlechterung der Lebensqualität verhüten sollen (Krebsnachsorge).

Die drei Präventionsstrategien

Worum geht es in der Präventionsforschung?

Warum einige Menschen an Lungenkrebs erkranken, andere hingegen bis ins hohe Alter gesund bleiben, ist Gegenstand der Präventionsforschung. Nicht nur die Entstehungsursachen versucht man zu ermitteln, es geht auch um die Frage, warum sich einige Tumore und Tumorvorstufen lange ruhig verhalten, andere hingegen rasch wachsen und bösartig werden. Es steht nämlich fest, dass es bei vielen Lungenkrebserkrankungen einer langen Vorlaufphase bedarf, bis es zur Entdeckung kommt.

Nach wie vor gibt es in der Krebsprävention mehr Hypothesen als auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Erklärungen

Nach wie vor gibt es in der Krebsprävention mehr Hypothesen als auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Erklärungen; jedoch weiß man heute wesentlich besser, welche Einflüsse zur Krebsentstehung führen, welche Verhaltensweisen das Wachstum begünstigen, wie man Erkrankungsrisiken vermeiden kann und wer Präventionsmaßnahmen besonders ernst nehmen sollte. Die Erkenntnisse stammen maßgeblich aus der Krebs Epidemiologie.

Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass es sich bei den meisten Lungenkrebserkrankungen um ein multifaktorielles, d. h. durch viele Ursachen bestimmtes Krankheitsgeschehen handelt

Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass es sich bei den meisten Lungenkrebserkrankungen um ein multifaktorielles, d. h. durch viele Ursachen bestimmtes Krankheitsgeschehen handelt. In der Regel müssen mehrere Risikofaktoren zu verschiedenen Zeiten und in unterschiedlichen Schritten zusammentreffen, damit es zum Ausbruch einer Krebserkrankung kommt. Manche Risikofaktoren sind dominanter als andere.

Was geschieht bei der primären Prävention (aktive Vorbeugung)?

Die verschiedenen Erkrankungsrisiken zu erkennen, sie in ihrer Bedeutung für die Gesundheit einzuschätzen, sie zu reduzieren bzw. ganz zu vermeiden, ist das Anliegen der primären Krebsprävention. Ihr Ziel ist die Verhinderung der Erkrankung vor dem Wirksamwerden der Krankheitsursachen. Eine typische primäre Präventionsmaßnahme ist der Verzicht auf Tabakkonsum, aber es gibt auch andere Möglichkeiten der Vorbeugung. So zählt die Berücksichtigung bestimmter Verhaltensweisen ebenfalls zur Primärprävention, wenn sie mit dem Ziel durchgeführt werden, den Übergang von Krebsvorstufen zu invasiven und aggressiven Karzinomen zu verhindern. Es gibt eindeutige Hinweise dafür, dass sich eine Lungenkrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist.

Es gibt eindeutige Hinweise dafür, dass sich eine Lungenkrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist

Leider hat die primäre Krebsprävention – wenn überhaupt – nur eine sehr schwache Lobby. Sie weckt in der Öffentlichkeit weniger Aufmerksamkeit als die Krebsfrüherkennung und Therapie. Das liegt daran, dass ihre Erfolge nicht so spektakulär erscheinen und

häufig erst langfristig erkennbar sind. Die Früchte der Krebsprävention spürt man erst, wenn man sie unterlassen hat. Dies kann Jahrzehnte dauern. Politiker, Krankenkassen und leider auch die meisten Menschen denken eher kurzfristig, schieben unpopuläre, langfristig aber notwendige und sozioökonomisch sinnvolle Maßnahmen hinaus. Sekundäre Präventionsmaßnahmen, wie z. B. die Vorsorge-diagnostik, haben deshalb eine einflussreichere Lobby, weil sie momentan einsehbare und reproduzierbare Ergebnisse zeigen, und im Übrigen auch ein Gewinn bringender Wirtschaftsfaktor im Gesundheitswesen sind.

Die Früchte der Krebsprävention spürt man erst, wenn man sie unterlassen hat

Was geschieht bei der sekundären Prävention?

Zur Prävention gehören auch Krebsvorsorgeuntersuchungen. Ihr Ziel ist die Krebsfrüherkennung bei vermeintlich **Gesunden**, da man annimmt, dass die Heilungschancen umso größer sind, je früher ein Krebs erkannt und behandelt wird. Sekundäre Präventionsmaßnahmen werden auch Screeningmaßnahmen genannt. Ihr Nutzen ist nicht unumstritten. Anders als bei den meisten Krebserkrankungen (z. B. Brust-, Prostata-, Darm-, Gebärmutterhals und Hautkrebs) sind sie in Deutschland bei Lungenkrebs nicht Bestandteil der gesetzlichen Vorsorge.

Was geschieht bei der tertiären Prävention?

Zur tertiären Prävention zählt man jene Handlungsanweisungen, die die Überlebenszeit und Lebensqualität nach abgeschlossener Krebstherapie verbessern sollen. Ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) sowie negative physische und psychische Folgeschäden sollen durch sie verhindert bzw. abgemildert werden. Je nach Ausmaß der Lungenkrebserkrankung, nach Therapie und Therapieerfolg und individuellen Besonderheiten der Betroffenen sind unterschiedliche Nachsorge-maßnahmen notwendig.

Maßnahmen der tertiären Prävention sind nicht Gegenstand dieses Buches. Sie sind sehr komplex und lassen sich nicht auf wenigen Seiten zusammenfassen. Diesbezüglich wird auf andere Publikationen verwiesen (Delbrück, 2007).

Risiken und Einflüsse

Kapitel I

Lungenkrebs ist ein Paradebeispiel für eine multikausale Erkrankung, bei der zahlreiche Faktoren und Risiken zusammentreffen müssen, damit es zu einem Krankheitsausbruch kommt. Meist handelt es sich um einen Mix prädisponierender, angeborener Gene (Krebsgene), einer bestimmten Lebensweise und/oder Umwelteinflüsse. In der Gesamtheit ergibt die Gesamtheit der einzelnen Risikofaktoren ein Risikoprofil, das individuell sehr unterschiedlich ist. Risikofaktoren ermittelt man durch die Beobachtung einer größeren Anzahl von Probanden in der Bevölkerung; auf das einzelne Individuum bezogen, sind sie unscharf.

Die Feststellung möglicher Risikofaktoren wird u. a. dadurch kompliziert, dass wir nicht wissen, welche Vorlaufzeit Lungenkrebs bis zur Diagnose hat. Viele Experten gehen davon aus, dass die Vorlaufzeit wesentlich länger ist als früher angenommen, und sich – je nach „Penetranz“ der Krebsgene und der Intensität erworbener Risikoeinflüsse – verkürzen oder verlängern kann.

Die Feststellung möglicher Risikofaktoren wird u. a. dadurch kompliziert, dass wir nicht wissen, welche Vorlaufzeit Lungenkrebs bis zur Diagnose hat

Warum ist es so wichtig, sein Erkrankungsrisiko zu kennen?

Wer sein eigenes Gefahrenpotential kennt, kann gezielter Präventionsmaßnahmen ergreifen, denn diese sollten bei hohem Risiko anders aussehen als bei mittlerem oder geringem.

Einige der im Folgenden erwähnten Erkrankungsrisiken lassen sich verhindern, zumindest aber abmildern; andere sind nicht oder nur teilweise beeinflussbar. Sehr selten entscheidet ein einzelner Risikofaktor allein über die Gefahr; mehrheitlich ist es die Gesamtheit. Das Fehlen von Risikofaktoren bedeutet nicht, dass man vor Krebs automatisch sicher ist. Andererseits gibt es immer wieder Menschen, die trotz aller Risiken nicht erkranken. Sie sind allerdings die Ausnahme.

Sehr selten entscheidet ein einzelner Risikofaktor allein über die Gefahr; mehrheitlich ist es die Gesamtheit

*Gesicherte, wahrscheinliche
und vermutete Faktoren für
Lungenkrebs*

- fortgeschrittenes Alter (gesichert)
- genetische (angeborene) Veranlagung (wahrscheinlich)
- familiäre Belastung (gesichert)
- Ernährung (vermutet)
- immunologische Risiken und Einflüsse, Infektionen (wahrscheinlich)
- hormonelle Einflüsse (vermutet)
- demographische Risiken und Einflüsse: Alter, ethnische und geographische Herkunft (vermutet)
- Vor- und Begleiterkrankungen (wahrscheinlich)
- Einflüsse und Risiken von Lebensgewohnheiten, z B. Rauchen (gesichert)
- Übermäßiger Alkoholabusus (wahrscheinlich)
- Passivrauchen (gesichert)
- körperliche Inaktivität (vermutet)
- medikamentös- und strahlenbedingte Risiken (gesichert)
- Umwelteinflüsse, Risiken am Arbeitsplatz (gesichert)
- Luftschadstoffe (gesichert)
- psychologische Einflüsse und Risiken (nicht gesichert)

Was versteht man unter der Bezeichnung „Relatives Risiko“?

Das Relative Risiko ist verwandt mit der Odds Ratio. Wenn die Wahrscheinlichkeit zu erkranken gering ist, sind Odds Ratio und Relatives Risiko ungefähr gleich.

Unter „Relativem Risiko“ (RR) versteht man den Risikounterschied zwischen Personen, die einem bestimmten Einfluss (etwa Rauchen) ausgesetzt oder nicht ausgesetzt sind. Wenn das RR größer als 1 ist, geht man davon aus, dass der betrachtete Faktor das Krebsrisiko erhöht. Ist er kleiner, reduziert sich die Gefahr; er ist also ein Schutzfaktor

Beispiel: Ein RR von 1,8 bei einem an Lungenkrebs erkrankten ein-eiigen Zwillingsbruder bedeutet, dass bei seinem Bruder das Erkrankungsrisiko fast doppelt so hoch ist wie bei einem zweieiigen Zwillingsbruder.

Ein RR von 0,49 bedeutet, dass das Lungenkrebsrisiko derjenigen Personen mit dem jeweiligen Schutzfaktor um etwa die Hälfte verringert ist im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der betrachtete Faktor schützt also. Er ist ein relativer Schutzfaktor. Wenn RR gleich 1 ist, dann wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht beeinflusst, d. h. der betrachtete Faktor kann mit Lungenkrebs nicht in Verbindung gebracht werden.

Was versteht man unter Odds Ratio?

Man kann „Odds“ mit „Chancen“ und „Odds Ratio“ mit „relative Chancen“ übersetzen; in der deutschen Sprache hat sich eher der englische Begriff eingebürgert.

Die **Odds Ratio** ist ein Maß für die Stärke des Unterschieds zwischen zwei Gruppen, z. B. zwischen einer Gruppe mit Frauen und einer mit Männern. Die Odds Ratio setzt einfach die Odds der beiden Gruppen zueinander ins Verhältnis. Eine O. R. von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Odds gibt; ist die O.R. > 1 , sind die Odds der ersten Gruppe größer; ist sie < 1 , sind sie kleiner als die der zweiten Gruppe.

Wie groß ist die Erkrankungsgefahr je nach Verursachung?

Man geht zunehmend davon aus, dass die Vorlaufzeit von Einwirkung eines Schadstoffs bis zum Krankheitsausbruch lange währt und mehrere Einflüsse zusammentreffen müssen, damit ein Karzinom entsteht. Insofern ist es schwierig, den einzelnen Risikofaktoren ein zahlenmäßiges Grading, ihrer Bedeutung entsprechend, zuzuordnen. Die im Folgenden angegebenen Abstufungen (Gradings) sind daher sehr hypothetisch.

In der Regel wirken die verursachenden Risiken nicht unabhängig voneinander und in der Regel bedarf es mehrerer Einflüsse. Tabakkonsum allein führt nicht zwangsläufig zu Krebs. Jeder kennt aus seinem Bekanntenkreis Menschen, die bis ins hohe Alter rauchten, lange körperlich und geistig fit blieben und nicht an Krebs erkrankten. Auch weist die Beobachtung, dass beinahe 30 % aller Lungenkrebspatienten niemals geraucht haben, auf die Bedeutung von Tabak unabhängigen Einflüssen hin.

Tabakkonsum allein führt nicht zwangsläufig zu Krebs. Auch weist die Beobachtung, dass beinahe 30 % aller Lungenkrebspatienten niemals geraucht haben, auf die Bedeutung von Tabak unabhängigen Einflüssen hin

Welche Einflüsse begünstigen die Entstehung von Krebszellen (Tumorinitiation) und welche die Krankheitsentwicklung (Tumorpromotion)?

Voraussetzung für die Entstehung von Krebszellen sind Genmutationen (Tumorinitiation), wohingegen für die weitere Krankheitsentwicklung in der Regel andere Einwirkungen verantwortlich sind (Tumorpromotion).

Genmutationen bzw. „Krebsgene“ mit fehlregulierten Krebszellen führen nicht zwangsläufig zu einer Krebserkrankung. Man schätzt, dass die meisten Genschäden dank Reparaturgenen repariert oder gar eliminiert werden. Das Gen p53 ist z. B. ein solches Reparatur-

Genmutationen bzw. „Krebsgene“ mit fehlregulierten Krebszellen führen nicht zwangsläufig zu einer Krebserkrankung

*Geschätzte, relative Risiko-
erhöhung für Lungenkrebs
im Vergleich zur Normalbe-
völkerung (x = wahrschein-
lich erhöht, xx = doppelt so
hoch, xxx = mehr als doppelt
so hoch, xxxx = sehr hohes
Risiko)*

Risikofaktor	Erkrankungsgefahr (Grading)
fortgeschrittenes Alter	xxxx
familiäre Disposition	x
an Lungenkrebs erkrankte Verwandte ersten Grades <50 Jahre	x (x)
an Lungenkrebs erkrankte eineiige Zwillingsgeschwister	xx
an Lungenkrebs erkrankte Verwandte ersten Grades, die raucht	xxx
Lebenslanger Tabakabusus (Zigaretten)	xxxx
Exraucher	xxx
Tabakabusus (Pfeife)	xx
Tabakabusus (Zigarre)	xx
Tabakabusus (Wasserpfeife)	xxxx
Alkoholkonsum (Männer) >50 g täglich	x
Alkoholkonsum (Frauen) >30 g täglich	x
COPD/Emphysem/Chronische Bronchitis	x (x)
Aids	xxx
Lungenemphysem	xxx
chronische Bronchitis	x (x)
ehemalige Tuberkulose	x (x)
berufliche Asbestexposition	xxxx
Silikose, silikotische Narben	(x)
Raucher bei Silikose	xx
Raucher bei starker Radonexposition	xx
Raucher und gleichzeitiger BRCA2-Genträger	xxx
kein Rauchabzug in der Küche	x
körperliche Inaktivität	x
Passivraucher	x (x)
Nichtraucher, die sich mehr als 10 Jahre in stark verrauchten Arbeitsräumen aufhalten	(xx)
Körperliche Inaktivität	x
Erhöhte Luftschadstoffkonzentrationen, Feinstaubbelastung	xx
Dieselrußexposition	xx
Niedriger sozioökonomischer Status	x (x)
Hormonersatztherapie in und nach den Wechseljahren	x

gen („Tumorsuppressorgen“). Ist es geschädigt (mutiert), so erhöht sich das Krebsrisiko.

Die Dominanz (Penetranz) und der Aktivitätszustand der Krebsgene haben einen großen Einfluss, ob es zur Bildung von Krebszellen kommt oder nicht. Unter Dominanz versteht man die Stärke der Krebsgene, sich durchzusetzen, also die Wahrscheinlichkeit, dass es zur Entstehung einer Krebszelle kommt oder nicht. „Epigenetische“ Einflüsse entscheiden mit darüber, ob die Krebsgene aktiv werden oder nicht.

Damit sich kranke Zellen vermehren und ein Tumor entsteht, der das Gewebe infiltriert, bedarf es weiterer Einflüsse, nämlich von Tumorpromotoren. Sie beeinflussen die Aggressivität der entstandenen Krebszellen und haben einen Einfluss auf das Mikromilieu, das die Krebszellen im Lungengewebe umgibt und einen Nährboden für die Krebszellen abgibt. Natürlich spielt auch die Immunabwehr eine Rolle.

Somit sind drei Faktoren für die Entwicklung einer Krebserkrankung Voraussetzung: Zum Einen Faktoren, die Genmutationen auslösen können, zum Zweiten epigenetische Einflüsse, die die Aktivität der mutierten Gene beeinflussen und zum Dritten Tumorpromotoren als Wegbereiter und Wachstumsfaktoren für eine Invasion der Krebszellen im Lungengewebe.

Drei Faktoren sind für die Entwicklung einer Krebserkrankung Voraussetzung:

- 1) Faktoren, die Genmutationen auslösen können,
- 2) epigenetische Einflüsse, die die Aktivität der mutierten Gene beeinflussen, und
- 3) Tumorpromotoren als Wegbereiter und Wachstumsfaktoren für eine Invasion der Krebszellen im Lungengewebe.

Was versteht man unter epigenetischen Einflüssen?

Die Epigenetik ist ein Spezialgebiet der Biologie, das zunehmend zum Verständnis der Krebsentstehung durch krankhafte Gene beiträgt. Sie ist ein Bindeglied zwischen den Einflüssen von Erbgut und Umwelt, und befasst sich primär mit Auswirkungen auf die Signalübertragung von Genen. Die genomische Stabilität, die Funktionalität und die Aktivität der mutierten Krebsgene sowie die Aggressivität der Krebszellen werden durch epigenetische Faktoren beeinflusst. Epigenetische Einflussfaktoren selbst verursachen zwar keine Mutationen und verändern auch nicht den genetischen Code, haben aber Einfluss auf die Genaktivität, indem sie bestimmte Tumorgene aktivieren oder inaktivieren. Sie wirken wie Schalter, die Gene an- oder abstellen. Durch sie wird die Dominanz und Aktivität bestimmter Gene verstärkt.

Epigenetische Einflussfaktoren können von Vorteil, aber auch von Nachteil sein. Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, wodurch sich die Aktivität und Dominanz von schwächeren Krebsgenen verstärkt. Epigenetische Einflüsse können Prozesse (pathway events), wie jene der Signalübertragung und der DNA-Reparatur, aktivieren oder

Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, wodurch sich die Aktivität und Dominanz von schwächeren Krebsgenen verstärkt

inaktivieren, beschleunigen oder verlangsamen. Sie wurden in der Vergangenheit ebenso wie die Bedeutung von Tumorpromotoren unterschätzt.

Welche Phasen unterscheidet man bei der Krebsentwicklung?

In der ersten Phase kommt es zu Genmutationen, die je nach Genstärke und zusätzlichen epigenetischen Einflüssen zu einer Entartung von Zellen im Lungengewebe führen (Tumorinitiation). Die mutierten Gene können schon bei der Geburt vorhanden oder im späteren Leben durch karzinogen wirkende Einflüsse entstanden sein.

In der zweiten Phase vermehren sich die Krebszellen und infiltrieren das Gewebe (Microenvironment). Tumorpromotoren beschleunigen diese Entwicklung.

Der Übergang zur dritten Phase, jener der Krankheitsentwicklung mit Beschwerden, ist fließend. Je nach Einwirkung von Tumorpromotoren kann der Übergang in diese Phase kürzer oder länger sein. In der vierten und letzten Phase verselbständigt sich der Tumor; es kommt zunehmend zu weiteren Genmutationen im Tumorgewebe, wodurch sich die Aggressivität der Krebserkrankung noch erhöht. In dieser Phase haben epigenetische bzw. tumorschützende Einflüsse von außen kaum noch einen Einfluss. Lediglich medikamentöse, strahlentherapeutische oder operative Interventionen können den Krankheitsverlauf noch aufhalten.

Die Reduktion von Krebs auf die Krebszelle gilt heute als obsolet

Lungenkrebs ist nicht allein durch genetische Signaturen oder einzelnen Krebszellen definiert, sondern steht und entsteht in einem (patho-)biologischen Kontext des Individuums. Die Reduktion von Krebs auf die Krebszelle gilt heute als obsolet.

Im Laufe des Lebens bilden sich bei fast jedem Menschen in der Lunge bösartig entartete Zellen, sei es als Folge von Fehlern in der Genstruktur, durch fehlerhafte Reparaturmechanismen, einer verminderten Apoptose, sei es wegen einer ineffektiven Immunreaktion

Im Laufe des Lebens bilden sich bei fast jedem Menschen in der Lunge bösartig entartete Zellen, sei es als Folge von Fehlern in der Genstruktur, durch fehlerhafte Reparaturmechanismen, einer verminderten Apoptose, sei es wegen einer ineffektiven Immunreaktion. Nur wenige Krebszellen bzw. Krebsvorstufen werden allerdings klinisch relevant und führen zu Beschwerden. Erst dann, wenn Tumorpromotoren hinzukommen, die die Mikroumgebung zugunsten des Zellwachstums beeinflussen oder die Aggressivität des Tumors steigern, werden die Krebszellen und Krebsvorstufen klinisch relevant.

Welche Ursachen führen zur Krebsentstehung (erste Phase der Krebsentwicklung = Tumorinitiation)?

Zu den Tumorinitiatoren zählen neben angeborenen Risikogenen, fehlerhaften Reparaturmechanismen und ineffektiven Immunreaktionen im Verlauf des Lebens erworbene Genmutationen. Verursa-

cher hierfür können Viren, Strahlen, O₂-Radikale, Giftstoffe, aber auch einfach der Alterungsprozess sein, denn mit zunehmendem Alter nimmt die Gefahr für spontane Mutationen und damit das Krebsrisiko zu. Besonders empfindlich für schädliche Einflüsse ist die Erbsubstanz während der Zellteilungs- und Verdopplungsphase. Zellen in der Bronchialschleimhaut, die sich häufig teilen, sind daher anfälliger als andere Zellen.

Je stärker die Penetranz der schadhaften Gene und je mehr Reparaturmechanismen beeinträchtigt sind, desto größer ist das Krebsrisiko. Quantitative Zusammenhänge zwischen der Aufnahme mutagen wirkender Substanzen, wie etwa polyzyklischer Amine sowie anderer Schadstoffe im Zigarettenrauch und der Häufigkeit von Lungenkrebs, sind eindeutig.

Zwei Typen von Genen sind zu unterscheiden: Onkogene und Tumorsuppressorgene. Onkogene steuern das Wachstum, die Teilung und die Entwicklung von Zellen. Werden sie durch eine Mutation verändert oder ihre Kopienzahl erhöht, kann dies zur Krebsentstehung führen. Tumorsuppressorgene wirken hingegen wie Bremsen; sie kontrollieren die Zellteilung oder lösen einen programmierten Selbstmord schadhafter Zellen aus. Fallen sie aus, sei es durch Mutation oder durch Löschung, entfällt auch die von ihnen ausgehende Kontrolle. Die Folge kann Krebs sein.

- ionisierende Strahlen
- polyzyklische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzol, Chrom(VI)-Verbindungen und Nitrosamine
- O₂-Radikale
- Mycotoxine (z. B. Aflatoxine)
- bestimmte Viren (Oncoviren)
- anorganische Stoffe wie bestimmte Pflanzenschutzmittel (z. B. Nitrofen)

Typische Noxen (Genmutagenen), die zur Krebsentstehung beitragen (erste Phase)

Welche Einflüsse erhöhen die Aggressivität von Krebsvorstufen und -zellen in der zweiten und dritten Phase der Krebsentwicklung (= Tumorpromotion)?

Zusätzlich zu den in der ersten Phase im genetischen Code festgelegten biologischen Abläufen und epigenetischen Einflüssen wirken in der zweiten Phase Tumorpromotoren auf die Aggressivität der Krebszellen und die Widerstandsfähigkeit des Lungengewebes ein. Im Verlauf des Lebens bilden sich vermutlich bei fast jedem Menschen bösartig entartete Zellen in der Lunge. Dennoch kommt es nur

Im Verlauf des Lebens bilden sich vermutlich bei fast jedem Menschen bösartig entartete Zellen in der Lunge. Dennoch kommt es nur bei wenigen zu einer Krebserkrankung

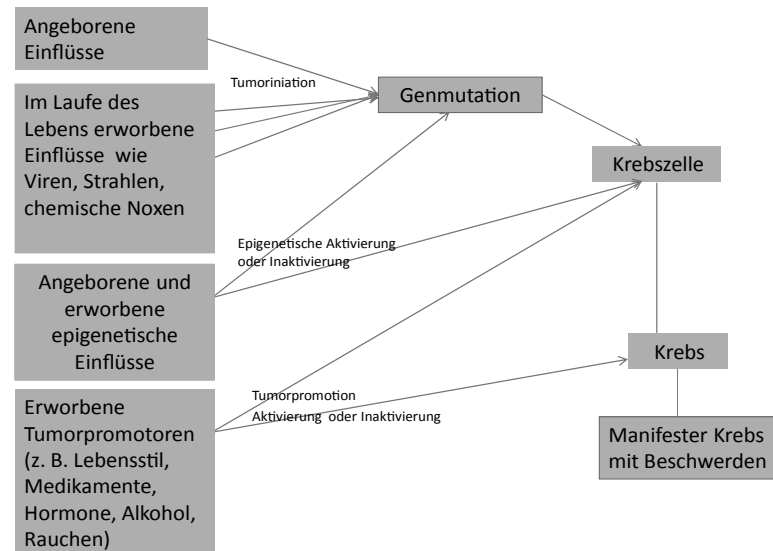
bei wenigen zu einer Krebskrankheit. Ausschlaggebend für die unkontrollierte Vermehrung und Ausbreitung der Krebszellen sind Tumorpromotoren: Hierunter versteht man ungünstige Umwelt-, Ernährungs- und Lifestyle-Einflüsse, bestimmte Hormone und Medikamente, psycho-soziale und soziokulturelle Einflüsse. Auch eine Immunabwehrschwäche wirkt wie ein Tumorpromotor auf die Vermehrung und Ausbreitung der Krebszellen ein.

Wirkt ein Tumorpromotor ohne vorherige Mutationen (Tumorinitiation) ein, so kommt es nicht zu einer Karzinomerkkrankung. Wurden jedoch vorher Mutationen ausgelöst, vervielfachen sich die Krebszellen und breiten sich in der Lunge aus. Die Wahrscheinlichkeit steigt, dass weitere Mutationen auf Zellen treffen, die bereits mit Defekten belastet sind.

Die meisten der in Kapitel II erwähnten Präventionsempfehlungen wirken sich nicht so sehr auf die erste Phase, die Tumorinitiation aus, sondern eher auf die zweite und dritte Phase. Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich nicht allein bei der Krebsentstehung, sondern in den nachfolgenden Phasen der Krebsentwicklung.

Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich nicht allein bei der Krebsentstehung, sondern in den nachfolgenden Phasen der Krebsentwicklung

Tumorinitiation und Tumorpromotion



Wie werden Substanzen im Hinblick auf eine mögliche Krebswirkung hin untersucht?

Die meisten vor Einführung eines Medikamentes notwendigen toxiologischen Untersuchungen in der Pharmaindustrie – und auch in der Arbeitsmedizin – beschränken sich fast ausschließlich auf mögliche Einflüsse einer Mutagenität (Mutagenitätsuntersuchungen), obwohl Tumorpromotoren für die Aggressivität und Weiterentwicklung der Krebszelle zur Krebskrankheit vermutlich wichtiger sind. Der Hauptgrund hierfür liegt in der Tatsache begründet, dass sich mutagene Auswirkungen leichter überprüfen lassen. Wegen der zahlreichen Interaktionen und der notwendig langen Expositionszeit lassen sich epigenetische Einflüsse auf die Krebsentstehung und Tumorpromotoren auf die weitere Entwicklung zur Krebskrankheit wesentlich schwerer feststellen. Man ist zu deren Überprüfung weitgehend auf Fall-, Kontroll- und Beobachtungsstudien angewiesen. Ähnliche Vorwürfe gelten der Krebsprävention, die bislang sehr einseitig darauf fokussiert war, Mutationen zu verhindern, und die Bedeutung der Epigenetik und Tumorpromotion vernachlässigte.

Statistische Erkrankungsrisiken

Wie häufig sind Lungenkrebserkrankungen? Wie hoch ist die Todesrate?

Lungenkrebs ist in Deutschland die dritthäufigste Krebserkrankung; bei Männern nach Prostata- und Darmkrebs, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs. In Deutschland erkranken etwa jeder 15. Mann und jede 36. Frau im Laufe ihres Lebens an Lungenkrebs.

Jährlich versterben etwa 29.500 Männer und 13.000 Frauen an dieser Erkrankung (Robert-Koch-Institut 2010). Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei 71 Jahren und ist damit sieben Jahre niedriger als der Gesamtdurchschnitt aller Verstorbenen (Statistisches Landesamt NRW 2013). Lungenkarzinome sind bei Männern - und inzwischen auch bei Frauen - die häufigste krebssbedingte Todesursache. Lediglich 14 % aller Patienten mit Lungenkarzinom überleben langfristig.

In Deutschland erkranken etwa jeder 15. Mann und jede 36. Frau im Laufe ihres Lebens an Lungenkrebs

Wie hoch ist das (statistische) Risiko eines Neugeborenen für eine spätere Lungenkrebserkrankung?

Das theoretische Erkrankungsrisiko eines in Deutschland neugeborenen Jungen, irgendwann im Laufe seines Lebens an Lungenkrebs zu erkranken, beträgt 6,7 % (einer von 15 Jungen bei einer Lebenserwartung von 77,7 Jahren), das eines Mädchens 2,8 % (eine von 36 Mädchen bei einer Lebenserwartung von 82,7 Jahren, Robert Koch Institut 2015). Das Erkrankungsrisiko ist nur unwesentlich höher als das Sterberisiko, was auf die hohe Aggressivität des Karzinoms hinweist.

Risiko eines Neugeborenen im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken

- Prostatakrebs: jeder 2. bis 3. Junge (48 %)
- Darmkrebs: jedes 17. Neugeborene (6 %)
- Magenkrebs: jedes 43. Neugeborene (2,3 %)
- Brustkrebs: jedes 7. Mädchen (14 %)
- Lungenkrebs: jeder 15. Junge (6,7 %)
- Lungenkrebs: jedes 36. Mädchen (2,8 %)
- Bauchspeicheldrüsenkrebs: jedes 73. Neugeborene (1,4 %)

Welche Bedeutung hat das Alter?

Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Lebensalter. Ob dies daran liegt, dass im Laufe der Lebenszeit die Schutzfaktoren abnehmen oder spontane Genmutationen zunehmen oder die Latenzzeit von Genschädigung bis zur Krankheit so lange dauert, ist unklar. Mehr als die Hälfte der Betroffenen ist älter als 70 Jahre. Ältere Menschen leiden häufig noch an anderen schweren Krankheiten, die die Möglichkeiten der Krebsbehandlung einschränken und somit auch (Mit)Ursache für die hohe Sterblichkeit Lungenkrebskranker sind.

Voraussichtliche Anzahl der Männer im Alter von 40 bis 70 Jahren (von 10.000), die in den nächsten 10 Jahren in Deutschland an verschiedenen Karzinomerkrankungen sterben werden (Robert-Koch-Institut 2010)

Krebserkrankung	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre
Darmkrebs	6	30	70	140
Lungenkrebs (Raucher)	40	180	590	1130
Lungenkrebs (Nichtraucher)	10	10	20	80
Prostatakrebs	<1	8	40	130
Hautkrebs	2	3	7	10

Altersgruppe	Erkrankungs- wahrscheinlichkeit	Sterbe- wahrscheinlichkeit
40 bis 49 Jahre	1 von 460 (0,2 %)	1 von 610 (0,16 %)
50 bis 59 Jahre	1 von 100 (1 %)	1 von 130 (0,7 %)
60 bis 69 Jahr	1 von 48 (2,1 %)	1 von 57 (1,7 %)
70 bis 79 Jahre	1 von 32 (3,1 %)	1 von 35 (2,9 %)

Die Wahrscheinlichkeit (%) eines Mannes, in den nächsten 10 Jahren an Lungenkrebs zu erkranken bzw. daran zu sterben (in Abhängigkeit vom Alter, modifiziert nach Robert-Koch-Institut 2010)

Beispiel: Einer von 48 Männern (2,1 %), die gerade das 60. Lebensjahr erreicht haben, wird in den nächsten 10 Jahren an Lungenkrebs erkranken; einer von 57 Männern (1,7 %) wird daran versterben.

Altersgruppe	Erkrankungs- wahrscheinlichkeit	Sterbe- wahrscheinlichkeit
40 bis 49 Jahre	1 von 15 (6,8 %)	1 von 16 (6,3 %)
50 bis 59 Jahre	1 von 15 (6,8 %)	1 von 16 (6,3 %)
60 bis 69 Jahre	1 von 16 (6,2 %)	1 von 17 (5,9 %)
70 bis 79 Jahre	1 von 20 (4,9 %)	1 von 20 (4,9 %)

Wahrscheinlichkeit eines Mannes, jemals an Lungenkrebs zu erkranken bzw. daran zu versterben (Robert-Koch-Institut 2010)

Beispiel: 1 von 15 Männern, die gerade 40 Jahre alt geworden sind, wird irgendwann an Lungenkrebs erkranken, 1 von 16 wird daran versterben.

Altersgruppe	Erkrankungs- wahrscheinlichkeit	Sterbe- wahrscheinlichkeit
40 bis 49 Jahre	1 von 580	1 von 920
50 bis 59 Jahre	1 von 190	1 von 280
60 bis 69 Jahre	1 von 130	1 von 170
70 bis 79 Jahre	1 von 110	1 von 1130

Wahrscheinlichkeit einer Frau in den nächsten 10 Jahren an Lungenkrebs zu erkranken bzw. daran zu sterben (Robert-Koch-Institut 2010)

Beispiel: Eine von 130 Frauen, die gerade das 60. Lebensjahr erreicht haben, wird in den nächsten 10 Jahren an Lungenkrebs erkranken; eine von 170 Frauen wird daran versterben.

Hat sich die Häufigkeit von Lungenkrebserkrankungen verändert?

Wegen der höheren Lebenserwartung und der alternden Bevölkerung gibt es in Deutschland zwar global mehr Lungenkrebserkrankte, aber altersangepasst ist es – allerdings nur bei Männern - zu einem Rückgang der Erkrankungshäufigkeit gekommen.

Anders bei den Frauen, bei denen Lungenkarzinomerkrankungen seit Ende der 1990er Jahre altersabhängig zugenommen haben. Wegen der langen Latenzzeit rechnet man bei ihnen mit einem weiteren Häufigkeitsanstieg, da bei ihnen – im Gegensatz zu Männern – der Zigarettenkonsum stetig angestiegen ist.

In den USA geht die Anzahl der männlichen Raucher seit 1965 kontinuierlich und – mit einer Latenzzeit von etwa 20 Jahren - auch die Karzinomhäufigkeit zurück.

Nicht nur die Krebshäufigkeit, sondern auch der Gewebetyp haben sich verändert. Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Lungenkarzinomen haben zahlenmäßig abgenommen, hingegen Adenokarzinome zugenommen. Die Gründe hierfür sind unklar. Einige Experten meinen, dass dies mit der heute höheren Nitratkonzentration im Tabak sowie den veränderten Rauchgewohnheiten zusammenhängt (Alberg et al. 2007). Dem widerspricht allerdings die Beobachtung, dass nicht rauchende Frauen besonders häufig an einem Adenokarzinom erkranken.

Haben Männer und Frauen ein unterschiedlich hohes Erkrankungsrisiko?

In den USA sollen jährlich mehr Frauen an Lungenkrebs versterben als an Brust, Eierstock- und Gebärmutterhalskrebs zusammen. In Europa beobachtet man einen ähnlichen Trend

Galt der Lungenkrebs früher als typische Männererkrankung, so hat sich dies seit einigen Jahren geändert, denn Frauen sind zunehmend betroffen. Lungenkrebs ist bei Frauen inzwischen die häufigste Krebstodesursache; mittlerweile noch vor Brustkrebs. In den USA sollen jährlich mehr Frauen an Lungenkrebs versterben als an Brust, Eierstock- und Gebärmutterhalskrebs zusammen. In Europa beobachtet man einen ähnlichen Trend (Serke et al. 2013). Dass die Lebenserwartung der Frauen in Dänemark und den Niederlanden in den letzten 10 Jahren unter den europäischen Durchschnitt gesunken ist, wird auf den dort steigendem Tabakkonsum von Frauen zurückgeführt.

Der zunehmende Tabakkonsum von Frauen erklärt aber nicht allein, warum sich das Geschlechterverhältnis bei Krebskranken kontinuierlich zu Ungunsten der Frauen entwickelt (La Vecchia et al. 2009). Gegen den Tabakkonsum als alleinige Ursache spricht

u. a. die Beobachtung, dass Lungenkrebserkrankungen auch bei Nichtraucherinnen stark zugenommen haben.

Lungenkarzinome unterscheiden sich bei Frauen in vielerlei Hinsicht von jenen bei Männern (Serke et al. 2013), weswegen einige Experten sogar eine völlig andere Krebskrankheit vermutet haben (Graham et al. 2013).

Gegen den Tabakkonsum als alleinige Ursache spricht u. a. die Beobachtung, dass Lungenkrebserkrankungen auch bei Nichtraucherinnen stark zugenommen haben

- der Anteil an Nichtrauchern ist bei betroffenen Frauen signifikant höher
- Frauen erkranken wesentlich häufiger an einem Adenokarzinom der Lunge
- erkrankte Frauen haben eine bessere Überlebensprognose
- auf der molekularen Ebene finden sich bei Frauen häufiger genetische „Treiber-Mutationen“ als bei Männern. Die Tumore haben bei Frauen häufiger EGFR- und ALK-Rezeptoren
- Krebsmedikamente sprechen unterschiedlich an
- es besteht eine gewisse Abhängigkeit vom Hormonstatus. In Zellkulturen von Krebszelllinien wurden die Östrogenrezeptoren alpha (ER α) und beta (ER β) nachgewiesen
- bei Frauen kommen mehr „zielgerichtete Therapien“ zum Einsatz

Unterschiede bei Lungenkrebserkrankungen von Frauen und Männern

Wie groß ist der Anteil von Nichtrauchern („Nie Raucher“) unter Lungenkrebspatienten?

Auffällig ist die Häufigkeitszunahme von Lungenkrebserkrankungen bei Nichtrauchern. 20 bis 30 % aller Lungenkarzinompatienten haben niemals geraucht. Unter ihnen ist der Anteil von Frauen besonders hoch. Circa 40 % aller an Lungenkrebs erkrankten Frauen geben an, noch nie geraucht haben.

In Ostasien ist der Anteil von Nichtrauchern besonders hoch (Couraud, S et al. 2012); Experten meinen, dass dies nicht nur an der Luftverschmutzung liege.

Auffällig ist die Häufigkeitszunahme von Lungenkrebserkrankungen bei Nichtrauchern. 20 bis 30 % aller Lungenkarzinompatienten haben niemals geraucht

- Bei nichtrauchenden Frauen häufiger als bei Männern.
- Weltweit beträgt der Anteil von betroffenen Nichtrauchern etwa 25 %. In Asien beträgt er ca. 40 %, in Europa „nur“ ca. 10 % bis 15 %.
- Die Lungenkrebshäufigkeit nimmt bei Nichtrauchern zu, hingegen bei Rauchern ab.
- Das Durchschnittsalter von Nichtrauchern bei Krebsdiagnose ist signifikant niedriger (62) als bei Rauchern (72).
- Nichtraucher erkranken besonders häufig an einem Adenokarzinom oder an einem bronchoalveolärem Lungenkarzinom, Raucher hingegen vorwiegend an einem kleinzelligen Karzinom oder Plattenepithelkarzi-

Besonderheiten von Lungenkarzinomerkrankungen bei Nichtrauchern und Rauchern (Couraud et al. 2012)

nom. Im Adenokarzinomgewebe von Menschen, die nie geraucht haben, findet man sehr viel häufiger bestimmte Genmutationen, die auf bestimmte zielgerichtete Therapien sehr viel besser als auf Chemotherapien ansprechen (EGFR- und ALK- Mutations-positive Tumore).

- Nichtraucher haben wesentlich seltener Begleiterkrankungen wie z. B. ein obstruktives Lungenemphysem, Verkalkungen der Herzkranzgefäße, Kehlkopfkrebs, Gewichtsverlust.
- Driver Mutationen (z. B. EGFR Mutationen) sind bei Nichtrauchern wesentlich häufiger.
- An Lungenkarzinom erkrankte Nichtraucher haben eine bessere Prognose.
- Karzinome bei Nichtrauchern befinden sich häufiger in der Peripherie, während Raucherkarzinome eher zentral gelegen sind.
- Bei erkrankten Nichtrauchern besteht häufiger eine angeborene genetische Prädisposition.

Genetische Risiken und Einflüsse

Gibt es eine angeborene, familiäre Disposition für Lungenkrebs?

Dass es angeborene, zu Krebs disponierende Krebsgene gibt, beweist die Zwillingsforschung, denn bei eineiigen Zwillingen besteht eine größere Übereinstimmung als bei zweieiigen. Der Bruder eines erkrankten eineiigen Zwillingen hat ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie sein zweieiiger Zwillingenbruder.

Wie bedeutsam erbliche Krebsgene jedoch sind, ist nach wie vor unklar. Allgemein geht man davon aus, dass die Vererbung zwar eine enorme Rolle spielt, die meisten angeborenen Krebsgene aber erst bei zusätzlichen Einflüssen und Risiken aktiv werden. Aktives und passives Rauchen, radioaktive Substanzen, krebserregende Substanzen am Arbeitsplatz und bestimmte Lebensstilfaktoren zählen hierzu.

Krankheiten mit polygenetischer Veranlagung, zu denen der Lungenkrebs zählt, beruhen auf dem Zusammenwirken einer großen Zahl von Genvarianten, die bei gleichzeitigen äußeren Einflüssen die Krankheitsentwicklung begünstigen. Jede einzelne Genvariante liefert in diesem Prozess einen mehr oder weniger bedeutsamen Beitrag.

Im traditionellen Sinne spricht man von erblichen Erkrankungen, wenn ein einzelnes Gen verändert ist und daraus eine Erkrankung entsteht. Solche (monogene) erbliche Lungenkrebserkrankungen sind sehr selten. Sehr viel häufiger liegen dem Lungenkrebs mehrere,

Allgemein geht man davon aus, dass die Vererbung zwar eine enorme Rolle spielt, die meisten angeborenen Krebsgene aber erst bei zusätzlichen Einflüssen und Risiken aktiv werden

wenig dominante „Krebsgene“ (Low-Risk-Gene) zu Grunde, die erst bei zusätzlichen Einflüssen zu einer Krebserkrankung führen, oder wenn beide Elternteile zwar schwache Krebsgene haben, diese aber gemeinsam an ihre Kinder vererben, so dass es zu ähnlichen Auswirkungen wie bei Vererbung eines dominanten Gens kommt (homozygote genetische Veranlagung).

Die meisten Menschen haben eine „heterozygote (poly)genetische Veranlagung“, die erst bei Einwirken zusätzlicher Schadstoffe und Umwelteinflüsse relevant wird. Bei einer homozygoten genetischen Veranlagung führen schon geringe zusätzliche Einflussfaktoren zu einem Krankheitsausbruch, hingegen bedarf es bei einer heterozygoten genetischen Veranlagung stärkerer und/oder mehrerer zusätzlicher Einflüsse (Burton et al. 2013).

Sicher ist, dass es neben krebsfördernden Genen auch vor Krebs schützende Gene gibt, die vererbt werden. Sind sie geschwächt, so erhöht sich das Krebsrisiko. Beeinträchtigungen an den Reparaturgenen können angeboren sein oder sich später, im Laufe des Lebens, durch Umwelteinflüsse entwickeln.

Das menschliche Genom ist zeitlebens Einflüssen ausgesetzt, die zu Genmutationen führen. Der Körper erkennt und repariert jedoch die meisten Genschäden. Erst wenn sich die Krebsgene dem Kontrollmechanismus entziehen oder die Kontrollmechanismen versagen, kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung der Krebszellen.

Sicher ist, dass es neben krebsfördernden Genen auch vor Krebs schützende Gene gibt, die vererbt werden

Welche angeborenen Gendefekte erhöhen das Lungenkrebsrisiko?

Ein veränderter DNA-Abschnitt auf Chromosom 6 entscheidet mit darüber, ob sich bei Rauchern ein Adenokarzinom oder ein Plattenepithelkarzinom entwickelt. Auf dem gleichen Chromosom 6 liegen Gene, die die Karzinomentstehung bei Nichtrauchern fördern. Auf dem Chromosom 15 befinden sich genetische Informationen, die bei Rauchern die Lungenkrebsentwicklung beeinflussen. Raucher und ehemalige Raucher mit einer Kopie des hier befindlichen Gens haben ein um 28 % höheres und Raucher mit zwei Kopien sogar ein um 80 % erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Zu den vererbaren Risiken zählt auch das mutierte BRCA-2-Gen, das allerdings bei anderen Karzinomen ein wesentlich dominanterer Krebsrisikofaktor ist (z. B. bei Brustkrebs). Man schätzt, dass etwa 2 % der Bevölkerung ein mutiertes BRCA-2-Gen haben.

Mitunter ist es schwierig angeborene Veränderungen des Genoms von erworbenen zu trennen. Dass die Chromosomen, speziell bei Adenokarzinomzellen der Lunge besonders lange Endkappen (Telomere) haben, ist eine Folge erworbener Einflüsse. Erkrankte Nicht-

Durch die modernen
Techniken der molekular-
genetischen Analyseverfahren
entdeckt man zunehmend
neue vererbbaare Risikogene
für Lungenkrebs. Es sind
vorwiegend Niedrig-Risiko-
Gene

raucher haben häufig zwei Varianten des Gens GPC5 auf dem langen Arm von Chromosom 13 (Yang, Ping et al. 2010). KRAS-Mutationen findet man vor allem bei erkrankten Rauchern, EGFR-Mutationen hingegen häufig bei erkrankten Nichtrauchern.

Durch die modernen Techniken der molekulargenetischen Analyseverfahren entdeckt man zunehmend neue vererbbaare Risikogene für Lungenkrebs. Es sind vorwiegend Niedrig-Risiko-Gene (Low-Risk-Gene), die nur bei zusätzlichen, mehr oder wenig starken äußeren Einflüssen relevant werden. Einige von ihnen beeinflussen indirekt die Krebsentwicklung, so z. B. dadurch, dass sich die Anfälligkeit des Gewebes für bestimmte Schadstoffe erhöhen und für die Invasion und Ausbreitung von Krebszellen vorbereiten.

Wann sollte man an eine angeborene genetische Prädisposition denken?

An ein erhöhtes, vererbbares Risiko muss man denken, wenn mehrere Familienmitglieder in mehreren Generationen an Lungenkrebs erkrankten (Coté et al. 2012). Bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ist das mittlere Krebserkrankungsrisiko etwa 1,5 bis 2fach erhöht. Lag das Alter der an Krebs erkrankten Verwandten < 50 Jahren, so ist das Erkrankungsrisiko noch höher. Bei jungen Menschen (d. h. etwa vor dem 40. Lebensjahr), bei beidseitigen oder an mehreren Stellen in der Lunge auftretenden Tumoren, ist ebenfalls eine genetische Prädisposition in Betracht zu ziehen. Eine solche ist relativ unwahrscheinlich, wenn sich der Krebs im fortgeschrittenen Lebensalter entwickelt.

Ein häufiges familiäres
Vorkommen muss nicht
genetisch bedingt sein,
sondern kann auch mit
tradiertem Verhaltensweisen
zusammenhängen

Ein häufiges familiäres Vorkommen muss nicht genetisch bedingt sein, sondern kann auch mit tradiertem Verhaltensweisen zusammenhängen. Hierzu gehört z. B. ein seit Generationen gleiches Rauchverhalten im familiären Umfeld oder eine gemeinsame Radium- oder Asbestexposition.

Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?

Männer erkranken wesentlich häufiger an Lungenkrebs, wofür wahrscheinlich nicht nur der stärkere Tabakkonsum verantwortlich ist.

Adenokarzinome sind bei
Frauen wesentlich zahlreicher
als bei Männern

Zunehmend erkranken Frauen, besonders jüngere Frauen. Ursachen sind neben dem zunehmenden Zigarettenabusus auch andere Einflüsse. Adenokarzinome sind bei Frauen wesentlich zahlreicher als bei Männern. Auf molekularer Ebene finden sich bei Frauen häufiger genetische „Treiber-Mutationen (Serke et al. 2013).

Gibt es ethnische Besonderheiten?

Dass Lungenkrebserkrankungen in einigen Bevölkerungsgruppen und Ethnien häufiger vorkommen, liegt sowohl an der unterschiedlichen genetischen Ausstattung als auch an besonderen Umwelteinflüssen und Lebensgewohnheiten. Einige Experten nehmen unterschiedliche Variationen im Nikotinmetabolismus an, andere meinen, dass es an den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten liege, an einer stärkeren Karzinogen-Exposition, an anderen Lebensgewohnheiten und an unterschiedlichen sozioökonomischen Bedingungen (Serke et al. 2013).

In Asien erkranken wesentlich mehr Nichtraucher an einem Adenokarzinom. Ob dies an anderen Schadstoffen, Viren und/oder an einer besonderen, vererblichen Genanlage liegt, ist unklar (Couraud et al. 2012).

In Asien erkranken wesentlich
mehr Nichtraucher

Männliche Afroamerikaner haben ein etwa 20 % höheres Krebsrisiko als weiße Amerikaner. Afroamerikanische Frauen erkranken häufiger an Lungenkrebs als weiße Frauen, gleichwohl in den USA mehr weiße (20 %) als afroamerikanische Frauen (17 %) rauchen.

Ernährungsrisiken und Einflüsse

Häufige Lungenkrebserkrankungen in einzelnen Familien beruhen nicht unbedingt auf einer gemeinsamen genetischen Prädisposition, sondern können auch die Folge gemeinsamer Umwelteinflüsse sein. Hierzu gehören bestimmte Verhaltensweisen, die über viele Generationen „vererbt“ werden und das Erkrankungsrisiko negativ beeinflussen. Wenn z. B. die Eltern Raucher sind, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass die Kinder später auch rauchen. Abgesehen davon sind Kinder von Rauchern wegen des inhalierten Passivrauchs auch stärker krebgefährdet.

Möglicherweise spielt auch die gleiche Ernährungsweise eine Rolle. Grundsätzlich gibt es verschiedene Ansatzpunkte, über die Ernährungsfaktoren in die verschiedenen Phasen der Krebsentwicklung eingreifen können. So können Enzymsysteme zur Bildung von Kanzerogenen oder zur Funktionseinschränkung von Reparatursystemen beitragen und auf diesem Weg Genmutationen auslösen. Auch können Viren in den Lebensmitteln, Benzpyrene, polyzyklische und aromatische Kohlenwasserstoffe bei der Zubereitung in den Nahrungsmitteln Genmutationen verursachen.

Direkte strukturelle Einwirkungen auf das Erbgut (Tumorinitiation) sind allerdings unwahrscheinlicher als Anreize zum Wachstum oder zur Gewebeinvasion von Krebszellen (Tumorpromotion).