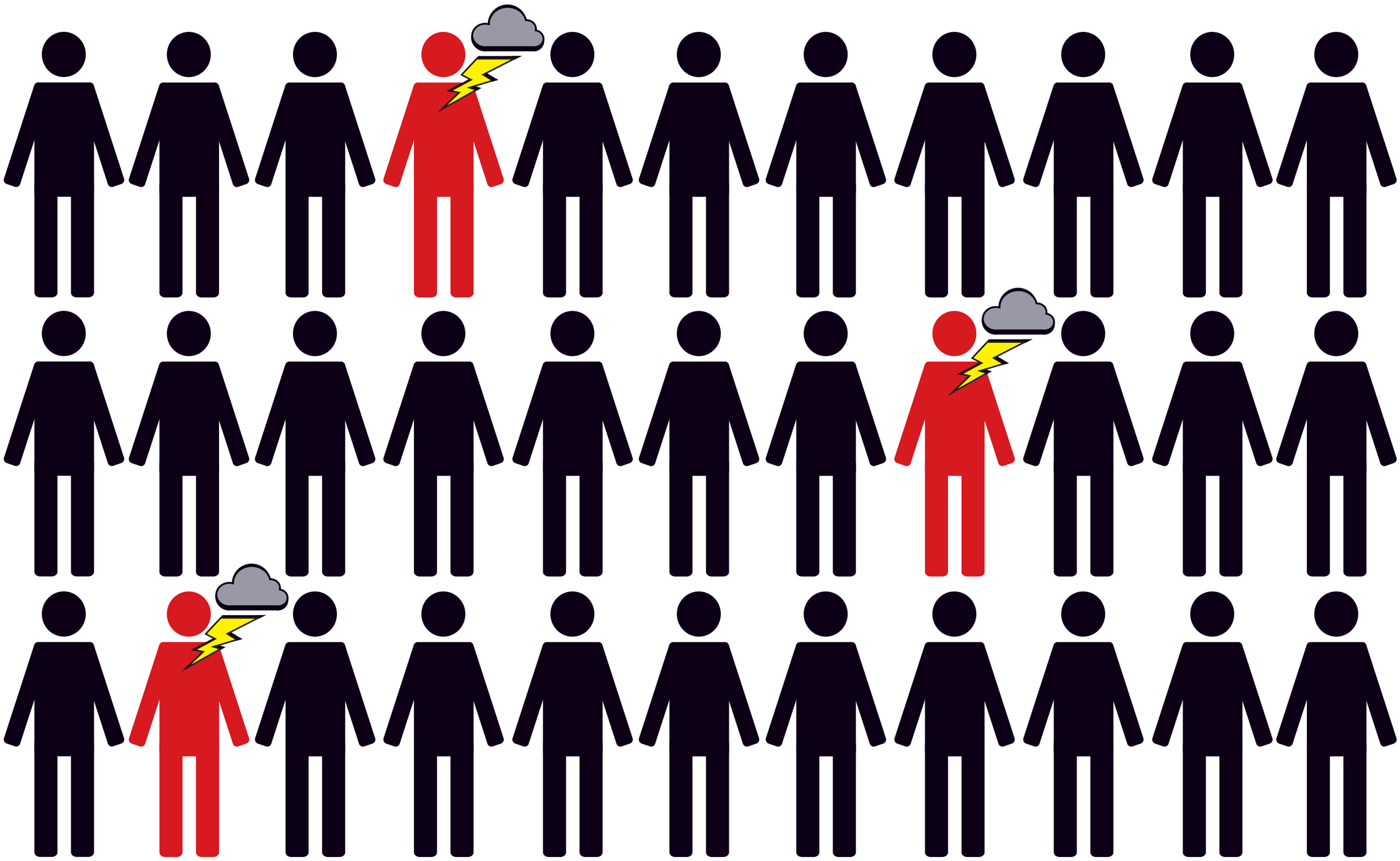

„Heute ich und morgen du, wahllos schlägt das Schicksal zu“, heißt es im Schlager. So kann man auch die Krebsstatistik interpretieren. Illustration F.A.S.

Einfach nur Pech gehabt?

Krebs kann jeden treffen. Mal wird die Ursache dafür im Lebensstil gesucht, mal in der Umwelt oder den Genen. Aber kann es auch reiner Zufall sein? Mit dieser These hat ein berühmter Krebsforscher vor zwei Jahren die Fachwelt erschüttert. Nun legt er nach.

Von Michael Brendler und Jakob Simmank

Stellen Sie sich ideale Verhältnisse vor“, sagt Bert Vogelstein. „Rauchen ist strikt verboten, es gibt keine Industrie, keine UV-Strahlung; alle trinken Grünkohl-Shakes zum Frühstück, Mittag- und Abendessen – Menschen werden trotzdem Tumoren entwickeln.“ Denn, so der Wissenschaftler von der Johns Hopkins University im amerikanischen Baltimore, nicht für jeden Tumor sind negative Umwelteinflüsse verantwortlich. Und auch die richtigen Gene schützen lange nicht immer vor Krebs. Etwa zwei von drei malignen Mutationen, also Erbgutveränderungen, die normale Zellen in Krebszellen verwandeln, seien weder zu viel Stress, Zigaretten, Fast Food noch einer genetischen Disposition zuzuschreiben, glaubt Vogelstein. Nach seinen Berechnungen haben die meisten, die an Krebs erkranken, einfach Pech gehabt: Ihre Geschwulst ist Schicksal, das einen selbst im Paradies ereilen kann.

Zusammen mit dem Bioinformatiker Cristian Tomasetti stellt er in der aktuellen Ausgabe von *Science* dar, wie er zu dieser Ansicht gekommen ist. Die beiden haben die Teilungsraten von Stammzellen in den einzelnen Organen des Körpers mit den entsprechenden Krebsraten verglichen. Dabei sind sie auf einen eindeutigen Zusammenhang gestoßen. Je häufiger sich diese Zellen teilen, desto größer ist im Prinzip die Wahrscheinlichkeit, dass aus ihnen ein Tumor entsteht. „Wenn Zellen sich teilen“, so argumentieren die beiden Forscher, „machen sie unvermeidbar Fehler.“ Und sie geben ihren Nachkommen eine beschädigte Kopie des Erbguts mit. Je häufiger die Teilung, so die simple Rechnung, desto häufiger auch die Fehler. Da sich die Stammzellen verschiedener Organe sehr unterschiedlich oft teilen, könnte das erklären, warum uns manche Krebsarten viel häufiger heimsuchen als andere. Krebs ist im Dickdarm, wo sich die Stammzellen viel häufiger fortpflanzen, bis zu zwanzigmal häufiger als im Dünndarm, obwohl potentiell krebsfördernde Stoffe in der Nahrung gleichermaßen durch beide Organe transportiert werden.

Tatsächlich könnte die Theorie von Vogelstein und Tomasetti helfen, eines der großen Rätsel in der Onkologie zu lösen: Manchmal scheint sich der Krebs von allen schädlichen Umwelteinflüssen loszulösen. Er attackiert plötzlich Menschen, die gemäß den Gesundheitsratgebern alles richtig gemacht haben. Genauso wenig ließ sich bisher das umgekehrte Phänomen, der Helmut-Schmidt-Effekt, erklären: Warum bekommt eigentlich nur jeder zehnte Raucher Lungenkrebs, obwohl Zigarettenqualm das wohl stärkste krebserregende Umweltgift ist? Allein am Erbe der Eltern, da sind sich die Mediziner einig, kann es nicht liegen. Insgesamt gilt die Schätzung: Nur vier von zehn Tumoren wären durch einen gesünderen Lebenswandel vermeidbar gewesen. Was natürlich zu der Frage führt: Wie steht es mit den anderen sechs, welcher unbekannten Ursache haben diese Patienten ihre Krankheit zu verdanken?

Schon vor zwei Jahren hatten Vogelstein und Tomasetti behauptet, dass es die zufälligen Fehler sind, die im Erbgut einer sich teilenden Stammzelle zwangsläufig entstehen. Zumindest auf Anhieb gelang es ihnen jedoch nicht, jeden Kollegen zu überzeugen. Eher im Gegenteil. Ein Aufschrei ging durch die Fachwelt. Viele fragten sich, was den mehrfach für den Nobelpreis gehandelten Vogelstein zu solchen kruden Thesen getrieben habe. Gerade Epidemiologen fühlten sich auf den Schlips getreten, weil sie durch die Veröffentlichung Sinn und Zweck ihrer Präventionsmaßnahmen in Frage gestellt sahen.

Unter der Überschrift „Die meisten Krebserkrankungen beruhen nicht auf Pech“ meldete sich auch die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC), eine Einrichtung der WHO, zu Wort. Es sei methodisch äußerst unsauber, aus Daten, die nur in den Vereinigten Staaten erhoben wurden, ein neues Naturgesetz abzuleiten. Denn verschiedene Krebsarten kommen in den verschiedenen Teilen der Welt sehr unterschiedlich häufig vor. Speiseröhrenkrebs zum Beispiel ist in Ostafrika ein häufiges Problem und kommt in Westafrika praktisch nicht vor, die Brustkrebsrate ist in Nordeuropa viermal so hoch wie in Ostasien. Das liege daran, dass Menschen an verschiedenen Orten der Erde durch geographische Gegebenheiten und kulturelle Prägung ganz unterschiedlichen Risikofaktoren ausgesetzt sind. Am Äquator scheint zum Beispiel die Sonne stärker, und die Haut bekommt mehr UV-Strahlung ab, in den Industrienationen essen die Menschen weniger Ballaststoffe, was das Darmkrebsrisiko ansteigen lässt. Wer diese regionalen Unterschiede nicht berücksichtige, müsse zwangsläufig zu falschen Schlüssen kommen, schrieben die Wissenschaftler des IARC. „Der Vergleich verschiedener Populationen hätte andere Ergebnisse erbracht“, schlussfolgerten sie.

Hat er aber nicht, zeigen Vogelstein und Tomasetti in ihrer neuen Analyse. Sie haben sich die Kritik zu Herzen genommen. Diesmal beruhen ihre Berechnungen auf Daten von 69 Staaten, in denen zwei Drittel der Weltbevölkerung leben. Darin enthalten sind auch Daten zu Brust- und Prostatakrebs, die in der ersten Analyse noch gefehlt hatten. Und tatsächlich findet sich diesmal auch weltweit dasselbe Phänomen: Die Höhe der Krebs- und die Teilungsrate korrelieren zu rund achtzig Prozent.

Aber genau bei dieser Zahl sieht Song Wu, Privatdozent für angewandte Mathematik und Statistik an der Stony Brooks University im amerikanischen Bundesstaat New York, ein Problem. „So eine einfache Korrelationsanalyse reicht für die Schlussfolgerung der beiden nicht aus.“ In einem Aufsatz, der bei *Nature*, einer vom Renommee her also durchaus ebenbürtigen Fachzeitschrift, erschien, kritisierte er die Analyse der beiden. Die DNA der Stammzellen könne, während sie vervielfältigt werde, auch durch Umwelteinflüsse mutieren, nicht allein durch zufällige Fehler. Und Vogelsteins Methode eigne sich einfach nicht, um die Einflüsse von Umwelt und Zufall auf die Stammzellen auseinanderzuhalten.

Um das zu verdeutlichen, schlägt er ein Gedankenexperiment vor: Ein radioaktiver Fall-out trifft die ganze Welt. Alle Stammzellen mutieren, und das Risiko aller Krebsarten steigt schlagartig auf das Vierfache. Nun geht also noch höchstens ein Viertel aller Erkrankungen auf zufällige Fehler zurück und drei Viertel auf den radioaktiven Fall-out, also die Umwelt. Nur würde – und das ist der entscheidende Einwand – die Analyse von Vogelstein den gleichen statistischen Zusammenhang zwischen Stammzellteilung und Krebsrisiko finden. Anders ausgedrückt: Die Korrelationsgerade im Koordinatensystem wäre zwar verschoben, hätte aber nach wie vor dieselbe Steigung.

Aber Vogelstein und Tomasetti haben in ihrem neuen Aufsatz auch darauf eine Antwort. In einer zweiten Analyse warfen sie einen Blick in das Genom verschiedener Krebsarten. Sie untersuchten zum Beispiel, wie sich die Erbgutfehler im Lungenkrebs eines Rauchers von denen eines Nichtrauchers unterscheiden. Anhand spezifischer genetischer Muster, die in diese mathematisch deutlich anspruchsvollere Analyse einflossen, wagten die beiden eine Schätzung. Nämlich darüber, welchen Anteil Erbanlage, Umwelteinfluss und Zufall haben, wenn verschiedene Krebsarten entstehen. Im Schnitt fanden sie, dass zwei Drittel aller Mutationen in Krebszellen zufällig waren.

Andreas Trumpp, Direktor des Stammzellinstituts HI-STEM am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, hat die Forschung von Vogelstein mit großem Interesse verfolgt. „Die Ergebnisse“, sagt er „passen gut zu dem, was wir in jüngster Zeit gelernt haben: dass gerade die Stammzellen eine entscheidende Rolle bei der Tumorentstehung spielen.“

Wenn eine Krebszelle Amok läuft und gar nicht mehr aufhört, sich zu teilen, muss ihre Steuerung durch mehrere entscheidende genetische Veränderungen durcheinandergebracht worden sein. Bei einem Bauchspeicheldrüsentumor sind es etwa fünfzig bis hundert Mutationen, beim Raucher-Lungenkrebs einige tausend. „Eine normale reife Zelle mit solchen Veränderungen wird vom Körper in der Regel entsorgt, da sie oft nur kurze Zeit lebt“, erklärt der Molekularbiologe. Anders dagegen eine Stammzelle: Sie widersteht häufig nicht nur diesem Selbstreinigungsprozess, sie gibt auch jede gefährliche Mutation stets an Generationen von Nachkommen weiter, die wiederum oft selber Stammzellen sind und nun die ersten Schritte zur Krebsentstehung bereits hinter sich haben. Fast sechstausendmal, so kalkulieren Vogelstein und Tomasetti, teilt sich eine Dickdarmstammzelle im Laufe ihres Lebens, rund dreihundertmal das Pendant in der Brust, nur sechsmal das in der Lunge. Und bei jeder Teilung produziert die unzuverlässige zelluläre Kopiermaschine durchschnittlich drei neue Mutationen.

Je älter die Zelle wird, desto mehr solcher Fehler schleichen sich ins Erbgut ein. Vor drei Jahren entdeckten Harvard-Wissenschaftler, dass selbst in den Blutstammzellen gesunder Menschen mutierte Krebsgene zu finden sind. Bei jedem zehnten über siebzig Jahre Alten sind sie zu entdecken, bei jedem fünften über neunzig. „Das muss nicht zwangsläufig zu einer Leukämie führen, aber es zeigt: Der wichtigste Krebsrisikofaktor ist das Alter“, sagt Trumpp. Ähnliches gelte im Prinzip für fast alle anderen Tumoren. Auch das spräche für die Richtigkeit von Vogelsteins These. „Deshalb kann man wahrscheinlich die Entstehung von Krebs nicht komplett verhindern. Aber man kann sie hinauszögern – Umweltfaktoren haben wohl einen entscheidenden Einfluss auf die Geschwindigkeit, mit der sich ein Tumor entwickelt“, sagt Trumpp. Jede Verzögerung kann immerhin bedeuten, dass der Krebs bis zum Lebensende nicht wirklich zum Ausbruch kommt.

Trotzdem scheint das überarbeitete Konzept von Vogelstein und Tomasetti noch Lücken zu haben. Das macht ein Beispiel klar: Das Prostatakarzinom ist in den Vereinigten Staaten bis zu 25 Mal häufiger als in Japan, und das Erkrankungsrisiko japanischer Männer, die nach Nordamerika umziehen, gleicht sich schon nach kurzer Zeit fast an. Das deutet stark auf Umwelteinflüsse hin. Vogelstein und Tomasetti hingegen taxieren den Einfluss des Faktors R, wie sie die unsichtbare Hand des Schicksals nennen, beim Prostatakrebs auf 95 Prozent. Die britische Organisation Cancer Research UK, auf deren Daten sich Tomasetti und Vogelstein wiederholt berufen haben, geht sogar davon aus, dass kein einziger Fall von Prostatakrebs durch Prävention verhindert werden kann.

Der immer noch nicht überzeugte Song Wu interpretiert den Befund anders. Gerade an diesem Beispiel sehe man doch, „dass wir viele Umweltfaktoren noch nicht kennen oder noch nicht richtig verstehen. Da muss noch viel geforscht werden.“ Ähnlich äußert sich Karin Michels, Leiterin des Instituts für Prävention und Tumorepidemiologie der Universitätsklinik Freiburg. Sie meint, dass Unterschiede wie beim Vorkommen des Prostatakarzinoms stärker auf Umweltfaktoren und Lebensumstände zurückzuführen sind, als es Vogelsteins Analyse nahelegt. „Durch die Stammzellteilungsraten allein lassen sich solche Unterschiede sicherlich nicht erklären“, sagt sie.

Trotzdem klingt Karin Michels ein bisschen frustriert, wenn sie einräumt, dass man in ihrem Fach bisher immer wie auf eine Wand gestoßen sei: „Es ist uns nie gelungen, den Großteil der Krebserkrankungen mit Lebensstil- und Umweltfaktoren zu erklären – ganz anders zum Beispiel als bei Herzinfarkt und Diabetes. Dass der Zufall hier eine Rolle spielen muss, war vielen von uns eigentlich schon lange klar.“ Dennoch seien etwa vierzig Prozent der Krebsfälle verhinderbar: „Das heißt, dass man eine nicht zu vernachlässigende Chance hat, durch Prävention gesund zu bleiben.“

Sollte das nicht gelingen, stecken eben möglicherweise allzu oft nicht das unvernünftige Leben, nicht die Zigarren, der Whisky oder die vielen Grillwürste hinter einem Tumor – und auch nicht die Sonnenbrände der Kindheit oder ein anderes vermeintliches Verschulden. Mit dem Segen der Wissenschaft kann man nun sagen, dass es auch ganz einfach ein tragischer Zufall sein kann.