

Darmkrebs

Berlin – ein leistungsstarker Motor diagnostischer und therapeutischer Verbesserung beim Dick- und Mastdarmkrebs

Peter M. Schlag, Berlin

Schlüsselwörter

Dickdarmkrebs, Mastdarmkrebs, Translationale Forschung, Diagnostik, Behandlungsoptimierung

Zusammenfassung

In den letzten 15 Jahren haben sich durch translationale Forschung und interdisziplinäre, klinische Zusammenarbeit beachtliche Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung für Patienten mit Dick- oder Mastdarmkrebs erzielen lassen. Die Trendwende wurde durch die Identifikation der molekularen Mechanismen, welche zu einem besseren Verständnis der Karzinomentstehung im Dickdarm und seiner weiteren Ausbreitung (Metastasierung) führten, begünstigt. Basierend auf diesen Erkenntnissen eröffneten sich nicht nur neue Ansätze zur (Früh-)Diagnostik, sondern insbesondere auch zur Therapieoptimierung. Eine neuartige Klasse von Medikamenten, welche definierte molekulare Zielstrukturen attackieren (targeted therapy) und innovative medizintechnische Entwicklungen haben das Tor zu einer bisher nicht möglich gehaltenen Ära in der Behandlung dieser Erkrankung aufgestoßen. Der nachfolgende Artikel widmet sich diesem diagnostischen und therapeutischen Fortschritt, welcher zunehmenden Einzug in den klinischen Alltag hält. Hierbei wird insbesondere aufgezeigt, dass Berliner Ärzte und Wissenschaftler hierzu wichtige Beiträge geliefert haben.

Keywords

Colon cancer, rectal cancer, translational research, diagnosis, optimized and targeted therapy

Summary

During the last 15 years by interdisciplinary and translational research considerable progress in diagnosis and treatment of patients with colon- or rectal cancer could be achieved. This trend was encouraged by the identification of some important molecular mechanisms that contribute to a better understanding of tumorigenesis and metastasis of colon cancer. Based on these findings, new approaches to (early) diagnosis and optimized treatment strategies could be initiated. A novel class of drugs that attack defined molecular structures (targeted therapy) and innovative developments in medical technologies have opened the gate to a hitherto not even imaginable era in the treatment of this disease. The following article is dedicated to this exciting diagnostic and therapeutic progress, which increasingly enters the field of clinical routine. In particular is shown that many Berlin physicians and scientists have decisively contributed to this development.

Der Dick- und Mastdarmkrebs, medizinisch als kolorektales Karzinom bezeichnet, ist die häufigste Tumorerkrankung, welche Frauen und Männer in gleicher Weise betrifft. In Deutschland erkranken hieran jährlich mehr als 70.000 Menschen, davon 36.000 Frauen und 37.000 Männer. In Berlin sind dies jeweils fast 1.000 Frauen und Männer. Die Häufigkeit der Erkrankung nahm in den letzten 20 Jahren ständig zu, hat aber möglicherweise in den letzten Jahren ein Plateau erreicht. Herauszustellen ist, dass, trotz der zunehmenden Häufigkeit dieser

Erkrankung, die Sterberate abgenommen hat (Abb. 1). Dies ist Verbesserungen in der Therapie und v.a. der Frühdiagnose zu verdanken. Wesentliche Komponenten hierbei bilden Früherkennungsprogramme, welche zwischenzeitlich seit 2002 Bestandteil der Leistungen der GKV sind sowie eine prinzipiell interdisziplinär abgestimmte Therapie. Letzteres wird am besten im Rahmen sog. Darm(krebs)zentren, deren Diagnose- und Behandlungspfade nach einheitlichen Kriterien, welche von der Deutschen Krebsgesellschaft festgelegt und regelmäßig durch Onco-

Zert geprüft und zertifiziert werden, sichergestellt.

In Berlin gibt es an allen drei klinischen Standorten der Charité, unter dem Dach des Charité Comprehensive Cancer Center, jeweils ein zertifiziertes Darm(krebs)zentrum (Interdisziplinäre Darmzentren (IDZ) Campus Benjamin Franklin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) sowie das Darmzentrum Berlin-Treptow/Köpenick am DRK-Klinikum Berlin-Köpenick.

In diesem Artikel sollen die aktuellen Möglichkeiten in Diagnose und Therapie

des kolorektalen Karzinoms dargestellt und insbesondere auch auf neue Entwicklungen und Forschungsergebnisse, zu welchen Berliner Wissenschaftler und Ärzte in den letzten Jahren wichtige Beiträge geleistet haben, eingegangen werden.

Tumorentstehung

Das kolorektale Karzinom ist ein Paradebeispiel dafür, dass Störungen im genetischen Programm von normalen Zellen (in diesem Fall der Dickdarmschleimhaut) zur Krebsentstehung führen können. Daraus resultiert, dass ein Dick- oder Mastdarmkrebs in der Regel nicht spontan, sondern in einen langjährigen Prozess über Vorläufer (sog. Polypen bzw. Adenome) sich zu einem bösartigen Tumor entwickelt. Man spricht hierbei von einer „Adenom-Karzinom-Sequenz“.

Eine Vielzahl der hierfür verantwortlichen Gene sind mittlerweile bekannt, welche meist entweder durch Gen-Mutationen oder Gen-Deletionen zu einer Fehlsteuerung der Zellfunktion und damit zum unkontrollierten Wachstum bzw. auch der Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) führen. Wichtige Beiträge in der Aufklärung von Molekülen und Informationsübertragungsketten in den Zellen, welche eine Tumorentstehung im Darm begünstigen, konnten in Arbeitsgruppen am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch und der Charité erarbeitet werden. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit Dickdarmkrebs können dabei bereits erblich bedingte Veränderungen der Moleküle vorliegen (ca. 10% der Erkrankten). Man spricht dann vom vererbaren oder hereditären Dickdarmkrebs. Diese Krebsformen zeichnen sich neben einer definitionsgemäßen familiären Häufung auch u.a. durch eine gleichzeitige Häufung zahlreicher Polypen im Dickdarm, welche teilweise bereits in früher Jugend (Familiäre Adenomatosis Polyposis Coli (FAP)) sich manifestieren oder auch durch das Auftreten weiterer Krebserkrankungen außerhalb des Darms (Hereditäres Non-Polyposis-Kolon-Karzinom (HNPCC)) charakterisiert sind.

Die Kenntnis dieser Zusammenhänge ermöglicht mittlerweile Risikopersonen für die Entstehung eines Dickdarmkrebses zu definieren, gezielt zu überwachen

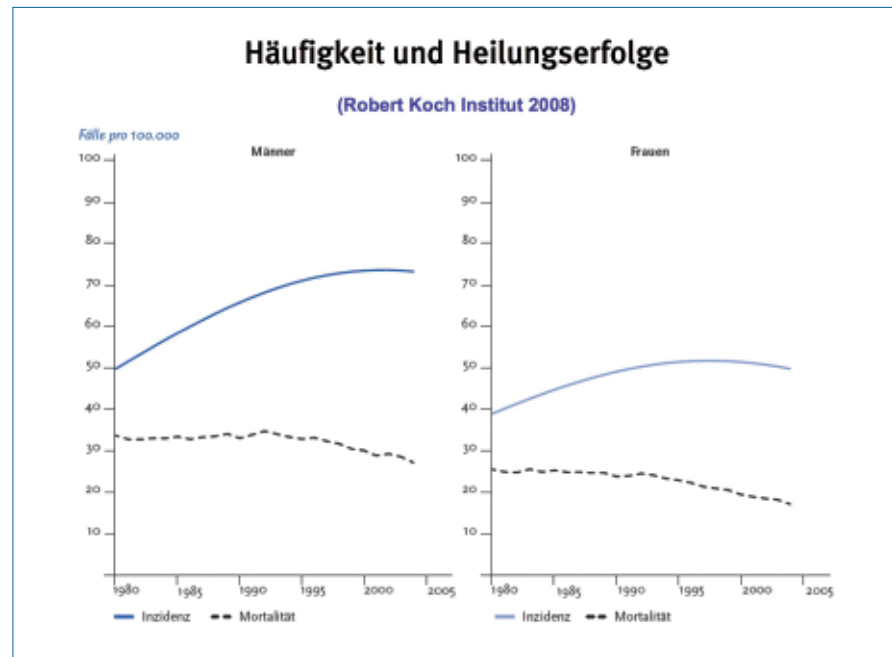


Abb 1: Häufigkeit und Heilungserfolge bei Darmkrebs

oder auch prophylaktisch zu therapieren. Um das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Moleküle untereinander im Netzwerk der Entstehung eines Dick- oder Mastdarmkrebses besser zu verstehen, sind sehr breit angelegte Forschungskonsortien, welche Molekularbiologen, Bio-Informatiker, Pathologen und Kliniker zusammenführen, um gemeinsam die Krebs-initiiierenden Mechanismen besser zu verstehen, notwendig. In diesem Rahmen ist es erfreulich, dass es einem solchen multidisziplinär ausgerichteten Konsortium von Wissenschaftlern unter dem Dach des Charité Comprehensive Cancer Center erst kürzlich gelungen ist, eine beachtliche Forschungsförderung durch das BMBF für die nächsten drei Jahre einzuwerben. Die Ergebnisse dieses hoch aktuellen Forschungsverbundes „Colo-Net“ werden sicher neue Einblicke in die Entstehung und damit auch für die Prävention, Früherkennung und die Therapie des Dick- und Mastdarmkrebses liefern.

Hiervon unabhängig gibt es aber bereits aktuell präklinische Möglichkeiten, einer Karzinomerkrankung im Dickdarm vorzubeugen bzw. das Krebserkrankungsrisiko zu minimieren. Eine sog. primäre Prävention ist durch Änderung des „life style“ möglich, da u.a. Nahrungsmittel und Essensgewohnhei-

ten Einfluss auf das Dickdarmkrebsrisiko besitzen. Auch auf diesem Gebiet haben sich verschiedene Forschergruppen in Berlin und Brandenburg, wie z.B. die Präventionsprojekte des Instituts für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke, erfolgreich engagiert. Die derzeit wichtigste Früherkennungsmöglichkeit von Darmkrebs ist die Früherkennungskoloskopie (Darmspiegelung). Ziel ist, die Vorläufer von Dick- und Mastdarmkrebs, die sog. Polypen bzw. Adenome zu erkennen und sie auf endoskopischem Weg unmittelbar zu entfernen. Die deswegen auch als „Präventive Koloskopie“ bezeichnete Maßnahme ist Teil der bereits erwähnten Früherkennungs- bzw. Vorsorgeangebote der GKV. Leider wird dieses Angebot allgemein noch viel zu wenig wahrgenommen.

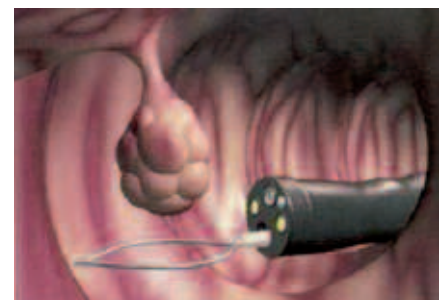


Abb 2: Prinzip der endoskopischen Polypektomie

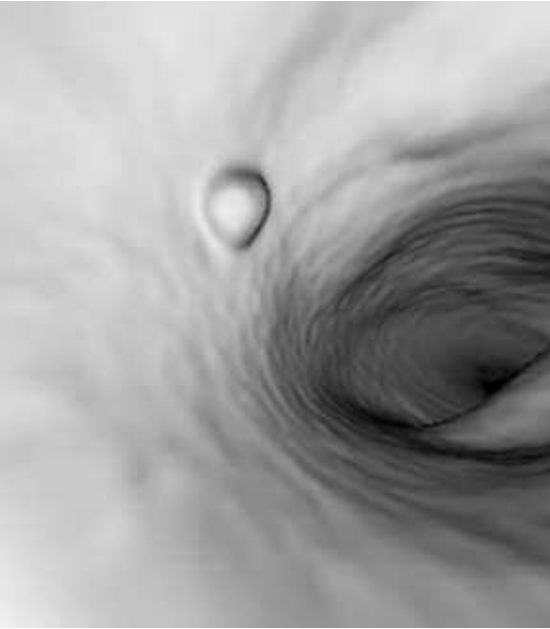


Abb. 3: Detektion eines kleinen Polypen durch Virtuelle Koloskopie

Es ist ebenfalls Verdienst einer Initiative Berliner Gastroenterologen mit dem Projekt „Berlin gegen Darmkrebs“ innerhalb der letzten Jahre eine deutliche Steigerung der Akzeptanz der Früherkennung erreicht zu haben. Es konnten hierbei bei 0,6% der Untersuchten frühe Tumoren erkannt bzw. bei 19,4% Vorformen einer Krebserkrankung auf endoskopischem Wege therapiert werden. Da in der Bevölkerung nach wie vor erhebliche Vorbehalte gegenüber einer Dickdarmspiegelung bestehen, wurden und werden in Berlin, v.a. auch in Zusammenarbeit mit der Berliner Krebsgesellschaft, spezielle Informationsveranstaltungen rund um das Thema Dickdarmkrebs regelmäßig angeboten, so dass diese erfreuliche, aber immer noch nicht ausreichende Steigerung in der Wahrnehmung dieser Früherkennungsmöglichkeit erreicht wurde. Um insbesondere auch Personen, bei welchen aus medizinischen Gründen eine Dickdarmspiegelung problematisch oder Personen, welche unüberwindliche Ängste vor einer primären Dickdarmspiegelung haben, zu erreichen, ist als komplementäres Verfahren die sog. virtuelle Koloskopie entwickelt worden. Hierbei wird der Dickdarm mittels CT untersucht und mit Hilfe aufwändiger rechnergestützter Algorithmen das Darmlumen und evtl. krankhafte Veränderungen wie Polypen oder Tumoren dreidimensional

dargestellt (Abb. 3). Zur Absicherung bedarf es aber dann der endoskopischen bzw. histologischen Untersuchung. Berliner Ärzte haben auch hier wichtige Beiträge in der Erarbeitung, Etablierung und Verbesserung dieser Methodik geleistet. Die kurz skizzierten Entwicklungen im tumorbiologischen Verständnis und der Früherkennung von Dick- und Mastdarmkrebs und ihren Vorläufern ist somit kein wissenschaftlicher Selbstzweck, sondern prägt bereits heute die Vorbeugung und Frühdiagnostik, aber auch die Therapie von kolorektalen Karzinomen.

Therapie

Eine wichtige Säule in der Behandlung des Dick- und Mastdarms ist nach wie vor die chirurgische Tumorentfernung. Diese ist seit Jahren standardisiert und beinhaltet die Entfernung des Tumors mit ausreichenden Sicherheitsabständen zusammen mit seinen Lymphabflusswegen. Noch vor 10 Jahren wurde dieser Eingriff ausschließlich durch komplette Eröffnung der Bauchhöhle auf sog. konventionellem, offenem Zugangsweg durchgeführt. Zunehmend wurden aber Techniken entwickelt, diese Eingriffe auch laparoskopisch, d.h. im Sinne der Schlüssellochtechnologie zu bewerkstelligen.

Dieses Vorgehen wurde insbesondere durch Berliner Chirurgen, welche an unterschiedlichen Berliner Krankenhäusern tätig sind/waren, bereits sehr frühzeitig aufgegriffen und etabliert. Diese Berliner Chirurgen nahmen hierbei eine nationale und internationale Vorreiterrolle in der Entwicklung und Optimierung dieser Techniken bei Dickdarmkrebs ein. Sie konnten zeigen, dass in geübten Händen und bei geeigneter Patientenselektion keine Einschränkung bezüglich der Regeln der Tumorchirurgie (Anzahl entfernter Lymphknoten, Komplettheit der durchgeführten Resektion, (sog. R0-Resektion)) bei insgesamt geringerer postoperativer Komplikationsrate erreicht werden kann. Inwieweit diese Technik beim Rektumkarzinom vergleichbare Ergebnisse liefern kann, wie das konventionelle offene Verfahren, wird derzeit noch eher kontrovers eingeschätzt.

Prinzipiell gelten in der Therapie des Mastdarmkrebses besondere Regeln, die von chirurgischer Seite eingehalten werden müssen, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen. Hierzu gehört u.a. die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes in dreidimensionaler Richtung, ein Verfahren, welches als totale mesorektale Exstirpation (TME) bezeichnet wird und letztendlich die komplette Entfernung des Mastdarmtumors (zumindest im mittleren und unteren Rektumdrittel) innerhalb seiner Hüllfaszien beinhaltet. Allein durch diese chirurgische Technik kann die Rate lokaler Tumorrückfälle auf unter 10% gedrückt werden. Eine weitere Minimierung des Tumorrückfallrisikos kann aber gerade bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Hilfe einer Vor- und Zusatzbehandlung mit Bestrahlung und Chemotherapie erreicht werden. In Berlin wird derzeit eine sehr wichtige Studie, welche zwei unterschiedliche Formen der Vorbehandlung im Hinblick auf ihre Effizienz, aber auch die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit untersucht, durchgeführt. An der Studie, welche von der Berliner Krebsgesellschaft großzügig gefördert wird, beteiligen sich 22 Berliner Krankenhäuser. Auch international werden die Ergebnisse dieser Studie, welche zu einem neuen Behandlungsstandard beim Mastdarmkrebs führen könnten, mit großer Spannung erwartet.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Behandlung eines Mastdarmkrebses ist der Schließmuskelerhalt. Durch die Entwicklung spezieller Operationsverfahren können mittlerweile 80% der Patienten mit Mastdarmkrebs schließmuskelerhaltend therapiert werden. In Berlin wurde auch ein Verfahren mitentwickelt, welches bei geeigneten Auswahlkriterien eine Schließmuskelerhaltungs-Operation ermöglicht. Interessant sind in diesem Zusammenhang allerdings auch die Ergebnisse einer in Berlin durchgeführten psychoonkologischen Langzeitstudie. Die Berliner Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass bei bereits präoperativ einsetzender psychoonkologischer Betreuung und Beratung die Lebensqualität von Patienten mit einem künstlichen Darmausgang durchaus mit der von Patienten mit schließmuskelerhaltender Operation vergleichbar ist und nicht, wie allgemein

erwartet wurde, generell ungünstiger sein muss. Ein wichtiger Faktor für das Wohlbefinden von Patienten ist auch eine möglichst nur kurzfristige und weitgehend schmerzfreie Krankenhausbehandlung. Dies kann zum einen durch die erwähnten laparoskopischen Operationstechniken begünstigt werden.

Berliner Chirurgen und Anästhesisten der Charité haben als eine der ersten Gruppen weltweit zeigen können, dass durch spezielle perioperative Ernährungs- und Schmerzbehandlungsverfahren die Rekonvaleszenz der so therapierten Patienten mit Dickdarmtumoren besonders günstig ist. Dieser schnelle Behandlungspfad wird als „Fast-Track-Chirurgie“ bezeichnet. Ein Vorgehen, welches zwischen Anästhesisten, Chirurgen und Hausärzten eng abgestimmt, aufgrund der Berliner Initiative, zunehmend Eingang in die Behandlungsplanung auch beim Dickdarmkrebs gefunden hat.

Wächterlymphknoten-Biopsie auch bei Darmkrebs

Ein weiteres Verfahren, welches von Berliner Chirurgen in enger Zusammenarbeit mit einem Berliner medizintechnischen Unternehmen entwickelt und in einer von Berlin geleiteten nationalen Studie abgesichert wurde, ist die sog. Wächterlymphknoten-Biopsie (Sentinel-Node Biopsy) beim Dickdarmkrebs. Dieses Verfahren, welches zur Behandlung von Brustkrebs und malignem Melanom bereits Standard ist, konnte in Berlin parallel zu zwei US-amerikanischen Kliniken als ein entscheidendes Vorgehen zur sicheren Identifikation tumorbefallener Lymphknoten herausgearbeitet werden. Der exakte Lymphknotenstatus ist für die Indikationsstellung einer Zusatztherapie (in der Regel eine Chemotherapie beim Dickdarmkrebs) wichtig, da durch diese sog. adjuvante Therapie ein Tumorrückfall bzw. eine Metastasenbildung reduziert und damit die Prognose verbessert werden kann.

Mit neuen Kombinationstherapien und interdisziplinär zwischen Medizinischen Onkologen, Gastroenterologen und Chirurgen abgestimmten Vorgehensweisen lassen sich selbst bei einzelnen Metastasen noch Heilungen erzielen. Eine wichtige Rolle hierbei spielt die chi-

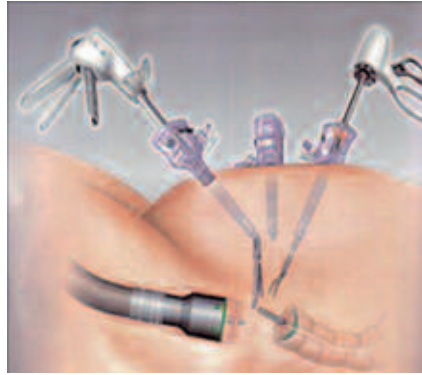


Abb. 4: Prinzip der Schlüsselloch-Chirurgie in der Behandlung eines Dickdarm-Tumors



Abb. 5: Präzision der Leber-Metastasen-Chirurgie durch ein in der Charité entwickeltes Navigationssystem

urgische Entfernung von solitären oder singulären Leber- oder Lungenmetastasen. Zur Sicherheit und Präzision dieser Eingriffe haben kürzlich Berliner Chirurgen, Mathematiker und Radiologen mit wichtigen Entwicklungen zur navigierte Leberresektion (vgl. Berlin Medical Ausgabe 5/2008, S. 14–17) (Abb. 5) betragen können. Auch kann eine Zerstörung der Metastasen durch Hitze erfolgreich sein. Die hierzu u. a. entwickelte laserinduzierte Hyperthermie ist ein Verfahren, welches wiederum von Berliner Ärzten und Wissenschaftlern wesentlich geprägt und vorangebracht wurde. Generell kann heutzutage auch bei nicht resektablen (Leber-)Metastasen eines bösartigen Dick- oder Mastdarmtumors durch neue medikamentöse, radioonkologische oder nuklearmedizinische Therapien ein beachtlicher Anteil zum Wachstumsstillstand oder sogar zur Rückbildung gebracht werden. Dies war noch vor 10 Jahren nicht der Fall. Die neuen Medikamente greifen dabei an Zielstrukturen der Tumorzellen an, von denen bekannt

ist, dass sie in der Tumorentwicklung, aufgrund der eingangs beschriebenen gestörten molekularen Mechanismen, eine entscheidende Rolle spielen. Hierdurch sind beim metastasierten kolorektalen Karzinom Behandlungserfolge zu verzeichnen, die lange Zeit für nicht denkbar gehalten wurden. Gleichzeitig zeichnet sich aber auch ab, dass der Einsatz dieser neuen Medikamente nicht nur gezielt (Targeted Therapy), sondern auch individuell (Personalized Therapy) möglich sein wird, soweit die beim einzelnen Patienten verantwortlichen molekularen Mechanismen in ihrer individuellen Ausprägung und Störung, aber auch in ihrem Zusammenspiel („cross talk“) besser verstanden werden.

Dieser Fragestellung wird sich u. a. das Projekt „TREAT 1000“ widmen. Dieses ambitionöse Vorhaben wird in Zusammenarbeit von Wissenschaftlern der Harvard Medical School in Boston, USA, dem Berliner Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik und dem Charité Comprehensive Cancer Center durchgeführt werden. Es ist zu hoffen, dass aus den Erkenntnissen dieses Kooperationsprojektes weitere entscheidende Hinweise zur Optimierung der Therapie kolorektaler Tumoren resultieren. ■



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter M. Schlag
Charité Comprehensive Cancer Center
Charité – Campus Mitte
Invalidenstraße 80
10115 Berlin
Tel. +49 (0)30 450564642
Fax +49 (0)30 450564960
pmschlag@charite.de