Multidisziplinäre Erfolge in der Bekämpfung des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist eine der führenden krebsbedingten Erkrankungs- und Todesursachen. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 25.990 Frauen und 32.300 Männer neu an einem kolorektalen Karzinom, fast 25.000 Menschen verstarben daran [2]. Während das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 76 Jahren liegt, erkranken Männer 4 Jahre früher. Das Lebenszeitrisko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken bzw. zu versterben, liegt bei Frauen bei 4,9 % bzw. 2,3 % und bei Männern bei 6,0 % bzw. 2,8 %. Zwischen 2003 und 2012, den ersten 10 Jahren nach Einführung der Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr in Deutschland, ist die Darmkrebsinzidenz in den Altersgruppen ab 55 Jahren um 17–26 % zurückgegangen [1].

Die 3 parallelen Bemühungen zur Senkung von Inzidenz und Mortalität mittels Risikofaktormodifikation, Screening und multimodaler Therapie zeigen Erfolge [4]. Lebens- und Ernährungsgewohnheiten in den Ländern der westlichen Welt tragen ganz wesentlich zur hohen Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei. Wesentliche Faktoren sind Übergewicht, mangelnde körperliche Bewegung und eine ungesunde Ernährung. Epidemiologische Daten deuten an, dass etwa 50 % aller kolorektalen Karzinome auf Lebensstilfaktoren zurückgeführt werden können [3]. Eine wichtige Herausforderung bleibt die Identifikation von Risikogruppen, insbesondere Personen mit hereditären Darmkrebsyndromen. Neben der Modifikation von Risikofaktoren haben vor allem Screening und Früherkennung

zu einer Senkung der Inzidenz und damit auch der Mortalität des kolorektalen Karzinoms beigetragen. Eine ganz wesentliche Rolle kommt hier der Koloskopie zu, da sie präkanzeröse Polypen detektieren und auch gleichzeitig therapieren kann. Durch die Integration der sog. künstlichen Intelligenz in die endoskopische Bildtechnik kann die Detektionsrate von Adenomen in Studien signifikant weiter erhöht werden. Neuere endoskopische Techniken, wie die Submukosadissektion und die Vollwandresektion, haben zu einer weiteren Ausweitung der interventionellen Möglichkeiten beigetragen.

Ein zentraler Fortschritt in der Therapie des kolorektalen Karzinoms ist die Umsetzung der wissenschaftlichen Evidenz in der täglichen Routine. Hier kommt der Etablierung von evidenzbasierten Empfehlungen, wie in der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom, und der zunehmend standardisierten und qualitätsgesicherten Behandlung von Darmkrebspatienten in interdisziplinären zertifizierten Darmkrebszentren eine besondere Rolle zu. Die Behandlung in einem Darmkrebszentrum geht dabei nachweislich sowohl mit einer geringeren Krankenhaussterblichkeit als auch mit einem längeren Gesamtüberleben einher.

Die Molekularbiologie hat auf verschiedenen Ebenen Einzug in die Diagnostik und Therapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom gehalten. So gehören Mikrosatellitenanalysen und die Bestimmung des RAS- und RAF-Mutationsstatus mittlerweile in die tägliche Routine zur Steuerung der medikamen-

tösen Tumorthherapie. Zukünftig werden diese Analysen nicht nur aus dem Tumorgewebe, sondern als Liquid Biopsy auch aus dem Blut regelhaft erfolgen. Darüber hinaus steht zu erwarten, dass molekulare Analysen aus dem Blut auch neue Ansätze für das Screening bieten werden.

In der aktuellen Ausgabe von *Der Gastroenterologe* haben wir Artikel zu diesen verschiedenen Aspekten des kolorektalen Karzinoms für Sie zusammengestellt, die Ihnen beim Lesen einen detaillierten Überblick – bearbeitet von namhaften Spezialisten – erlauben. Wir wünschen viel Freude beim Lesen und dem damit verbundenen Erkenntnisgewinn.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Jakobs
Medizinische Klinik
C, Klinikum der Stadt
Ludwigshafen
Bremserstraße 79,
67063 Ludwigshafen,
Deutschland
jakobsr@kllilu.de

Prof. Dr. F. Kolligs
Klinik für Innere Medizin
– Gastroenterologie,
Hepatology & Infektiologie,
Helios Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50,
13125 Berlin, Deutschland
frank.kolligs@helios-
gesundheit.de

Interessenkonflikt. R. Jakobs und F. Kolligs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016) Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113:101–106
2. RKI (2020) Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Darm C8-C20. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c18_c20_darm.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 29. Apr. 2020
3. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ et al (2018) Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin* 68:31–54
4. Zaubler AG (2015) The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? *Dig Dis Sci* 60:681–691

Krankheitsauslöser für Pankreatitis identifiziert

An der Entstehung einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung sind Mutationen in einem Ionenkanal in der Zellmembran beteiligt, der eine spezifische Durchlässigkeit für Kalziumionen besitzt. Diese bahnbrechende Entdeckung machte ein Forschungsteam der Technischen Universität München (TUM) zusammen mit weiteren Gruppen aus Deutschland, Japan und Frankreich. Damit könnten sie den Weg für neue Therapeutika zur Behandlung und Prävention der chronischen Pankreatitis ebnen.

An einer chronischen Pankreatitis leiden Menschen, deren Bauchspeicheldrüse sich immer wieder oder dauerhaft entzündet. „Ursache hierfür ist häufig ein jahrelanger Alkohol- oder Zigarettenkonsum. Auch erbliche Faktoren, bestimmte Medikamente oder erhöhte Fett- und Kalziumwerte im Blut können eine Bauchspeicheldrüsenentzündung auslösen“, erklärt H. Witt, Professor für Pädiatrische Ernährungsmedizin am Else Kröner-Fresenius Zentrum (EKfZ) der TUM und einer der beiden Studienleiter. Der Hauptfokus der bisherigen Forschung lag auf den so genannten Azinuszellen der Bauchspeicheldrüse, die die Verdauungsenzyme herstellen. Bei vielen Erkrankten mit erblich bedingter Pankreatitis lassen sich Mutationen in Verdauungsenzymen oder in Molekülen feststellen, welche die Wirkung dieser Enzyme hemmen.

Funktionsstörung des Kalziumkanals verursacht Pankreatitis

In der aktuellen Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit nicht-alkoholischer chronischer Pankreatitis stellte sich heraus, dass Gendefekte, die die Funktion des Kalziumkanals TRPV6 stark beeinträchtigen, eine früh einsetzende chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung verursachen. „Ein erblicher TRPV6-Defekt ist ein weltweit auftretender, schwerer Risikofaktor für eine chronische Pankreatitis“, sagt Prof. Witt. „Mit der Identifikation von Veränderungen des Kalziumkanals werden nun auch die Gangzellen im Konzept der Krankheitsentstehung berücksichtigt.“ Gangzellen kleiden die Kanäle aus, welche die Verdauungsenzyme vom Produktionsort in den Darm leiten. Im Mausmodell konnten die WissenschaftlerInnen zeigen, dass ein Fehlen des betreffenden Gens meist mit einer Entzündung sowie der Entwicklung einer bindegewebigen Umwandlung der Bauchspeicheldrüse, wie es typisch für chronische Entzündungen ist, einhergeht.

Entdeckung bietet Möglichkeiten für pharmakologische Therapieansätze

Die Entdeckung, dass die gestörte Funktion eines Kalziumkanals zur Entwicklung einer Pankreatitis beiträgt, bietet einen neuen Angriffspunkt für therapeutische Interventionen. Die Forschungsergebnisse werden zudem Eingang in die genetische Routinediagnostik der erblichen Pankreatitis finden. Auch eröffnet sich ein neues Forschungsfeld in der Ursachenforschung der Pankreatitis – weg von den Azinuszellen und den Verdauungsenzymen hin zu Gangzellen und Kanälen beziehungsweise zum Kalziumstoffwechsel. Mit der Identifikation von Mutationen eines Kalziumkanals als krankheits(mit)verursachender Faktor rücken andere Kalziumkanäle sowie Proteine, die in dem Kalziumstoffwechsel relevant sind, in den Fokus. „Derzeit untersuchen wir diese Gene auf Erbveränderungen in einem großen europäischen Patientenkollektiv von über 1.100 Betroffenen“, lässt Prof. Witt wissen. „Die Entschlüsselung der erblichen Grundlagen einer Pankreatitis wird unser Verständnis dieser Formen der genetisch bedingten Bauchspeicheldrüsenentzündung wie auch unser Verständnis der alkoholisch bedingten Pankreatitis entscheidend beeinflussen und neue Forschungsansätze eröffnen, die in der Zukunft möglicherweise auch zu neuen Behandlungsmöglichkeiten führen.“

Originalpublikation: Masamune, A. et al.: Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* (2020)

Quelle: Dr. Ulrich Marsch, TUM