

Preiswerte Leistung

Gastkommentar

Der Pathologe hat sich in den letzten Jahren immer stärker vom Diagnostiker zum therapeutischen Berater gewandelt; er ist sowohl Partner der von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Tumorzentren als auch ein geschätzter Kollege bei den interdisziplinären Konferenzen, beispielsweise im Darmzentrum. Diese Evolution war für die Onkologie segensreich. Auch wenn die histopathologische Diagnostik weiterhin der Goldstandard für die TNM-Stadieneinteilung bleibt, so wird sie doch erst durch ergänzende immunhistochemische und molekularpathologische Verfahren den gestiegenen Anforderungen an eine zeitgemäße, individualisierte Krebstherapie gerecht.

Problematisch aus Sicht des Kliniklers: Die neuen Leistungen der Pathologie mögen à la longue "preiswert" sein, aber zunächst verursachen sie höhere Kosten, die erst durch Einsparungen bei teuren Krebstherapien aufgewogen werden. Natürlich ist es unser primäres Ziel, die Patienten aufgrund molekularer Tumorsignaturen unabhängig von ökonomischen Erwägungen der bestmöglichen Therapie zuzuführen. Doch auch ein Befund, der eine solche Therapie für nicht indiziert erklärt, ist wertvoll: Er erspart dem Patienten die unvermeidlichen Nebenwirkungen jeder noch so modernen Tumorthherapie, dem behandelnden Arzt falsche Hoffnungen – und dem Gesundheitswesen unnötige Ausgaben.



Prof. Dr. Christian B. Kölbl
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
Gastroenterologie, Onkologie und Infektiologie
c.koelbel@bk-trier.de

Magen-Darm-Krebs im Visier der modernen Pathologie

Metastasen früh entdecken

© Felix Burda Stiftung

Der modernen Pathologie steht heute ein ständig wachsendes Biomarkerarsenal zur Verfügung, um die Metastasierung verschiedener Magen-Darmkrebs-Formen frühzeitig zu erkennen und zielgerichtete Therapien zu empfehlen.

Mehr als eine Viertelmillion Menschen haben den oben abgebildeten begehbaren Darm der Felix-Burda-Stiftung bereits erkundet und sich dabei über die Entstehung von Darmkrebs informiert. Die anschauliche Entdeckungsreise zu den Ursprüngen einer der bedeutendsten Krebserkrankungen der Industriestaaten will jedoch nicht nur aufklären, sondern die Menschen ganz konkret dazu ermuntern, Früherkennungsangebote wahrzunehmen.

Gastrointestinale Tumoren haben, solange sie noch lokal wachsen, eine gute Prognose. Oftmals reicht es in frühen Stadien aus, entartetes Gewebe großzügig zu entfernen, um eine komplette Heilung zu erreichen. Auf der anderen Seite kann Krebs, der auf den ersten Blick klar begrenzt wirkt, unerkannt bereits Tumorzellen streuen und somit die Prognose des Patienten erheblich verschlechtern.

Um dieses Risiko frühzeitig zu erkennen, suchen Wissenschaftler intensiv nach prognostischen Markern, die mit dem Auftreten von Tochtergeschwülsten einhergehen. Mittlerweile stehen der Diagnostik einige spezifische Nachweise zur Verfügung. Sie helfen, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, und sie frühzeitig einer

entsprechenden medikamentösen Tumorthherapie zuzuführen. Darüber hinaus gilt es, Faktoren zu finden und einzusetzen, die den Erfolg einer Therapieform möglichst genau vorhersagen. Denn die Erfahrung hat gezeigt, dass nur ein Teil der bereits metastasierten gastrointestinalen Malignome auf eine Chemotherapie ansprechen. Hier kommt der modernen Gewebepathologie eine zentrale Rolle zu, und zwar sowohl bei der exakten Tumordiagnostik als auch der Bestimmung prognostischer und therapierelevanter Faktoren.

Klassische Tumorstadien

Als klassische Basis für die Abschätzung einer Rückfallgefahr und des Risikos einer Bildung von Metastasen dient die Stadieneinteilung (*Staging*) nach der konventionellen TNM-Klassifikation. Dabei steht T für die Ausdehnung des Tumors, N für Nodalstatus – den Befall relevanter Lymphknoten – und M für Fernmetastasen. Des Weiteren bestimmt der Pathologe im Mikroskop den Differenzierungsgrad des Tumors (*Grading*) und überprüft, ob an den Rändern des Resektats ein ausreichend großer Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe besteht. Bei Karzinomen des Rektums

Maligne Tumoren des Gastrointestinaltraktes machen in Deutschland über 20 Prozent an den Krebsneuerkrankungen aus. Für Männer und Frauen zusammengenommen ist das kolorektale Karzinom sogar die häufigste metastasierende Tumorerkrankung überhaupt. Sie verursacht jedes Jahr über 40.000 Todesfälle.

sollte möglichst das umgebende Fett und Bindegewebe, das sogenannte Mesorektum, vollständig entfernt worden sein, weil dieses Gewebe häufig bereits ausgesäte Krebszellen enthält.

Bei Neuroendokrinen Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes und bei Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) bestimmt der Pathologe zusätzlich die Mitoserate, das heißt, er zählt die Zellen, die sich in Teilung befinden und ermittelt den Ki-67-Index. Das Protein Ki-67 tritt nur während der Phase der Zellteilung auf und zeigt schnelles Wachstum an. Der zusätzliche Einsatz von immunhistochemischen und molekulargenetischen Markern verbessert die Abschätzung des Rückfall- und Metastasierungsrisikos sowie die Therapieauswahl (siehe Abbildungen unten).

Prognostische Marker

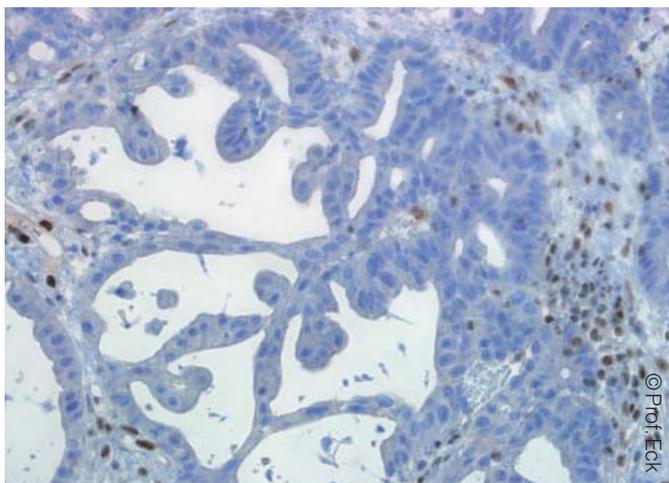
Zur molekularen Charakterisierung verwendet man Antikörper gegen Oberflächenproteine der Tumorzellen bzw. Sonden gegen bestimmte DNA-Abschnitte, um die für Krebs typischen genetischen Veränderungen der Zellen sichtbar zu machen. Bei Kolonkarzinomen lassen sich mithilfe dieser Techniken Untergruppen mit unterschiedlichen Entstehungswegen und vor allem auch deutlich unterschiedlicher Prognose abgrenzen.

Als Paradebeispiel für eine histomorphologisch und molekular definierte Darmkrebsentität gilt das sogenannte medulläre Kolonkarzinom. Trotz oft erheblicher Tumorgroße und geringem Differenzierungsgrad beim konventionellen *Grading* handelt es sich hier um ein *low risk* Karzinom mit geringem Fernmetastasierungsrisiko und guter Prognose, so dass meistens auf eine zusätzliche Chemotherapie verzichtet werden kann.

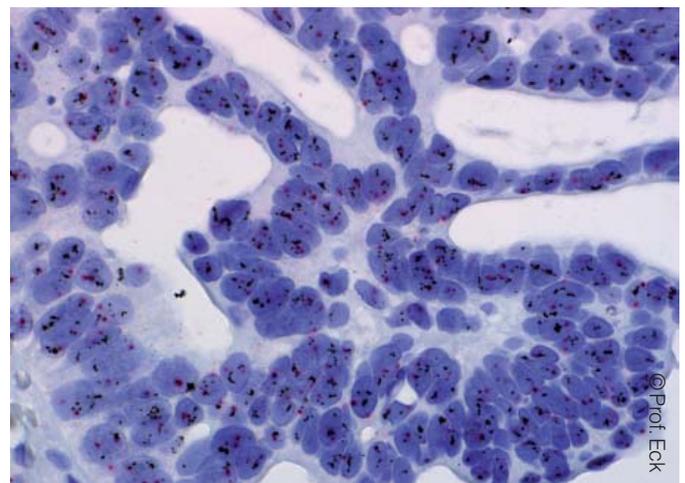
Dabei scheint der sogenannte Mikrosatellitenstatus als genetischer Parameter die zentrale prognostische Rolle zu spielen. Basis der malignen Entartung von Körper-

zellen sind genetische Defekte, die in der Regel auf Kopierfehlern der DNA während der Zellteilung beruhen. Aufgrund eines während der Karzinogenese erworbenen Defekts in den Reparaturgenen werden bei einem Teil der Kolonkarzinome diese Kopierfehler nicht korrekt repariert. Es entstehen erworbene (*somatische*) Mutationen. Molekularbiologisch kann dies durch Veränderungen im Bereich bestimmter häufig wiederholter Sequenzen in der DNA, den Mikrosatelliten, nachgewiesen werden. Je nach Ausmaß werden die Karzinome dann als mikrosatellitenstabil (MSS) oder mikrosatelliteninstabil (MSI) bezeichnet.

Beim Dickdarmkrebs weisen letztere ein geringeres Metastasierungsrisiko auf, was mit deutlich besseren Überlebensraten einhergeht. Während mikrosatellitenstabile Kolonkarzinome in bis zu 58 Prozent der Fälle Metastasen aufweisen, liegt diese Rate bei MSI-Karzinomen lediglich zwischen 5 und 8 Prozent. Als Marker für die prognostisch günstige Form lässt sich der Ausfall der Reparaturgene MLH1 und MSH2 mittels Immunhistochemie am Gewebeschnitt nachweisen (linkes Bild). Die



Adenokarzinom des Kolons, getestet mittels Immunhistochemie auf eine MLH1-Expression (x200): Man erkennt einen nukleären Verlust der Expression (MLH1 wird lediglich von den umgebenden Lymphozyten exprimiert). **Beurteilung:** Der Verlust von MLH1 gilt bei sporadischen Kolonkarzinomen als prognostisch günstiges Markerprofil; er spricht trotz eines schlechten klassischen Gradings für ein geringes Fernmetastasierungsrisiko.



Adenokarzinom des Magens, Nachweis von Her2/neu (schwarze Signale) auf Chromosom 17 (rote Signale) mittels in-situ-Hybridisierung. Man erkennt eine Amplifikation des Her2/neu Gen Locus in den Tumorzellen (x1000). **Beurteilung:** Dieses Karzinom ist – ähnlich wie ein Her2/neu positives Mammakarzinom – für eine gezielte Antikörper-Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) geeignet.

neue WHO Klassifikation unterteilt bereits einige Kolonkarzinom-Typen anhand des Mikrosatellitenstatus in eine *low* und *high risk* Gruppe.

Prädiktive Marker

Molekulare Marker können auch gute Dienste leisten, wenn es darum geht, den Erfolg einer zielgerichteten Krebstherapie vorherzusagen (Prädiktion). So ist bei Kolonkarzinomen eine Behandlung mit Antikörpern zur Blockade des Wachstumsfaktors EGFR (Cetuximab, Panitumumab) nur dann Erfolg versprechend, wenn der Tumor einen „KRAS-Wildtyp“, also ein unverändertes KRAS-Gen aufweist. Der Pathologe muss deshalb vor Therapiebeginn mit molekulardiagnostischen Verfahren wie PCR oder Hybridisierung die häufigsten KRAS-Mutationen ausschließen.

Auch für nicht zielgerichtete Chemotherapien werden Biomarker gesucht. So scheinen lediglich Patienten mit mikrosatellitenstabilen Kolonkarzinomen auf eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil oder Oxaliplatin anzusprechen. Bei mikrosatelliteninstabilen Tumortypen führt eine solche Therapie möglicherweise sogar zu einem verschlechterten Überleben.

Metastasierte Karzinome des Magens und des Übergangs zur Speiseröhre sprechen nur dann auf Trastuzumab an, wenn sie eine Überexpression von Her2/neu auf den Tumorzellen zeigen. Trastuzumab hemmt dabei die Her2-vermittelte Übertragung von Wachstumssignalen und fördert den programmierten Zelltod (Apoptose). Hier weist der Pathologe als therapierelevanter Faktor die Überexpression von Her2/neu mittels Immunhistochemie oder in-situ-Hybridisierung am Gewebeschnitt nach (rechtes Bild auf S. 21).

Bei Patienten mit metastasierten Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist die zielgerichtete Therapie mit Imatinib Goldstandard. Imatinib blockiert unter anderem

die Tyrosinkinase c-KIT, die nach einer Mutation dauerhaft aktiviert das Krebswachstum fördert. Das Therapieansprechen ist jedoch in Abhängigkeit vom Mutationsort im c-KIT Gen unterschiedlich. So zeigen Patienten mit einer Exon 11-Veränderung des c-KIT Gens eine hohe Remissionsrate nach Imatinib-Therapie, bei einer Exon 9-Mutation dagegen fällt die Ansprechrate deutlich niedriger aus und die Imatinib-Dosis muss erhöht werden.

Erst eine individuelle Charakterisierung prognostischer und prädiktiver Faktoren erlaubt es also, das Risiko gastrointestinaler Krebsformen abzuschätzen. Man spricht deshalb häufig von personalisierter Therapie. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Diagnostik und Therapie, wie sie in den von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Tumorzentren (zum Beispiel den Darmzentren) gewährleistet ist, führt zu den besten Ergebnissen.

Die neue Rolle der Pathologie

Die klassische Gewebepathologie, ergänzt durch moderne immunhistochemische und molekulare Parameter, gibt somit gastrointestinalen Malignomen ein biologisches Profil. Dies erlaubt eine immer genauere Abschätzung der Metastasierungshäufigkeit und Tumoraggressivität und gibt zugleich eine maßgeschneiderte Behandlung vor. Damit rückt die moderne Pathologie ins Zentrum der Tumormedizin und übernimmt hohe Verantwortung für die Patienten und ihre behandelnden Ärzte. 🌸



Prof. Dr. Matthias Eck
Chefarzt Institut für Pathologie & ÄL Leiter MVZ
Klinikum Aschaffenburg
matthias.eck@klinikum-aschaffenburg.de



EIKEN CHEMICAL CO., LTD.

OC-Sensor

Mast Group



Der bewährteste Immunological Fecal Occult Blood Test

Vollautomatisiertes Verfahren zur quantitativen Bestimmung von humanem Hämoglobin in Stuhlproben:

- Automatisierte und standardisierte Analytik
- Quantitative eindeutige Messergebnisse
- Qualitätssicherung mittels Kalibrationskurven und Hämoglobinkontrollen
- Beste Genauigkeit, Reproduzierbarkeit
- Einstellung und Überprüfung des Cut-offs
- Anbindung an Labor-EDV
- Umfassendes Daten-/Studienmaterial
- Konform mit den EU-Richtlinien



OC-Sensor DIANA



Die innovativen Probenröhrchen des OC-Sensor:

- Puffer: Optimale Stabilisierung der Stuhlprobe
- Einfache und hygienische Probennahme: Erhöhung der Compliance
- Hohe Präzision: zur Aufnahme genau definierter Menge Stuhlprobe
- Flache Oberfläche: mit 2 Barcodes versehen, einfach zu beschriften
- Kompakte Größe: gemäß UN3373 Standard für Postversand geeignet



OC-Sensor MICRO

Kontaktinformation

Mast Diagnostica GmbH • Tel. 04533/2007-0 • mast@mast-diagnostica.de