

Onkologische Chirurgie – quo vadis?*

D. Oertli

Mit steigender Lebenserwartung erleben immer mehr Menschen ein Malignomleiden. Bei der Therapie solider Tumore spielt die Chirurgie eine zentrale Rolle im multimodalen onkologischen Behandlungskonzept. Entsprechend dem medizinischen Fortschritt muss sich die onkologische Chirurgie immer neu positionieren, sei es als alleinige Modalität, als Primärbehandlung, gefolgt von adjuvanten Massnahmen, oder als sekundäre/tertiäre Modalität in der neoadjuvanten Situation. Erkenntnisse aus der modernen molekulargenetischen Forschung und rasante technologische Entwicklungen beeinflussen die moderne onkologische Chirurgie wesentlich. Sie bedeuten sowohl eine Stagingrevolution als auch eine Technorevolution. Wir sind damit heute in der Lage, die Biologie der Tumore besser zu verstehen, das individuelle Erkrankungsrisiko abzuschätzen und vermehrt präemptiv chirurgisch einzugreifen. Bisher empirisch etablierte Behandlungen werden abgelöst von gezielten, auf spezifische zelluläre Mechanismen und Defekte gerichtete Therapien. Durch ganz selektive und fokussierte Interventionen kann die chirurgische Behandlungsmorbidität entscheidend reduziert werden.

Steigender Bedarf an onkologischer Chirurgie

Die moderne Medizin macht immer raschere Fortschritte und war noch nie so effektiv wie heute. Den Erfolg sehen wir unter anderem in der stetig steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung. Die mittlere Lebenserwartung in der Schweiz lag im Jahre 2002 für Frauen bei 83 Jahren und für Männer bei 77 Jahren. Dank präventiver und therapeutischer Massnahmen nimmt die Sterblichkeit bedingt durch kardiovaskuläre Erkrankungen ab, Sterbefälle unter der Diagnose eines Malignomes hingegen bleiben konstant bei 28% der Todesursachen. Pro Jahr sterben in der Schweiz 8500 Menschen an Krebs, das heisst jede Stunde eine Person [1].

Für uns bedeutet die steigende Lebenserwartung vor allem die Tatsache, dass immer mehr Menschen ein Alter erreichen, in dem sie ein Malignom erleben. Viele dieser Tumorerkrankungen sind heute zu einem erheblichen Prozentsatz heilbar, viele sind es noch nicht.

Ziele der onkologischen Chirurgie und multimodale Therapie

Primäres Ziel der onkologischen Behandlung ist die Kuration. Falls dies nicht möglich ist, sind palliative Massnahmen angezeigt. Hier sind alle

Anstrengungen und Therapien so zu gestalten, dass der Patient mit der Tumorkrankheit und nicht wegen derselben sterben muss; also unter der Prämisse «to die with cancer not from cancer» [2].

Im multimodalen Behandlungskonzept solider Malignome spielt die Chirurgie eine zentrale Rolle. Sie muss sich aber entsprechend dem medizinischen Fortschritt und den Innovationen immer wieder neu positionieren (Tab. 1).

Patienten mit frühen Tumorstadien können durch alleinige Chirurgie geheilt werden. Individuen mit Prekursorläsionen und solche mit einem genetisch determinierten Erkrankungsrisiko profitieren von einer prophylaktischen oder präemptiven Chirurgie. Häufig ist aufgrund eines systemischen Erkrankungsrisikos eine postoperative adjuvante Therapie angezeigt. Immer mehr wird aber das neoadjuvante Behandlungskonzept angewendet mit dem Ziel, die chirurgische Resezierbarkeit fortgeschrittener Tumore zu optimieren – dies betrifft heute das Mammakarzinom, das Rektumkarzinom, Tumore des oberen Gastrointestinaltraktes sowie Sarkome und Melanome an den Extremitäten. Das letztes Szenario beschreibt die Situation, in der eine Systembehandlung die Haupttherapie im Kampf gegen die Tumorerkrankung darstellt und die nachfolgende Chirurgie lediglich einen adjuvanten Charakter besitzt. Dies trifft beispielsweise und besonders für die multimodale Therapie des inflammatorischen Mammakarzinomes zu.

Empirie versus fokussierte Behandlung

Viele der bisherigen Therapien in der Onkologie sind nach dem Prinzip von «try and error» empirisch entstanden. Dank der Erkenntnisse der modernen molekulargenetischen Forschung sind wir nicht mehr ausschliesslich auf unser Erfahrungswissen angewiesen, sondern beginnen zelluläre und molekulare Mechanismen und Defekte zu verstehen und können zum Teil auch individuelle Erkrankungsrisiken voraussagen.

Hier greifen die präventive Chirurgie und ganz gezielte Therapieansätze an. Beispiele dafür sind die präsymptomatische Thyreoidektomie

* Eröffnungsansprache zum Schwerpunktsymposium onkologische Chirurgie der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie, Basel, 21. November 2003.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Daniel Oertli
Kantonsspital Basel
Allgemeinchirurgische Klinik
der Universität
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel

Tabelle 1
Szenarien der multimodalen Therapie.

1. Chirurgie allein (präemptive Eingriffe)	
2. Chirurgie	→ Adjuvante Therapie
3. Neoadjuvante Therapie	→ Chirurgie
4. Systemische Therapie	→ «Adjuvante» Chirurgie

beim Individuum mit multipler endokriner Neoplasie 2 (Punktmutation im RET-Protoonkogen) oder die Proktokolektomie beim Individuum mit familiärer Polyposis coli (Mutationsträger im FAP-Gen).

Revolutionen in der onkologischen Chirurgie

Mit dem Beginn des neuen Millenniums haben wir es in Diagnostik und Therapie des Krebspatienten mit zwei Revolutionen – der Stagingrevolution und der Technorevolution – zu tun, bei denen auch die onkologischen Chirurgen in einem hohen Masse herausgefordert werden. Wir haben es nicht mehr nur mit dem makroskopischen Staging aufgrund präoperativer Bildgebung und dem mikroskopischen Staging im Sinne des üblichen histologischen Schnittpräparates zu tun.

Tabelle 2
Technorevolution in der onkologischen Therapie.

<i>Molekulare Biologie</i>
Genomanalyse, Gen-Chips, Proteomics
Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung
«tissue array»
<i>Bildgebung</i>
Dreidimensionales CT / MRI / PET
Virtuelle Endoskopie / Kapselendoskopie
Lymphoszintigraphie und Sentinel-Lymphknotenverfahren
<i>Navigation / Stereotaxie / Robotik</i>
<i>Fokussierte Interventionen</i>
Designer-Medikamente mit selektivem Angriffspunkt
Thermosonden (Kryochirurgie, Laser, Radiofrequenzablation)
Selektive vaskuläre Embolisation
«gamma knife»

Stagingrevolution bedeutet, dass heute mittels Immunhistochemie und In-situ-Fluoreszenzhybridisierung Rezeptor- und Proteinexpression am Tumorgewebe erfasst werden können. Sogenannte Mikrometastasen, die kleiner sind als 2 mm, können beispielsweise im hauptdrainierenden regionären Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen werden. Mit diesem lymphatischen *Ultrastaging* werden solche Metastasen sichtbar, die früher mit dem alleinigen HE-Schnitt übersehen worden wären.

Das *Superstaging* geht noch einen Schritt weiter. Die Dissemination einzelner Tumorzellen kann in beliebigen Körperkompartimenten mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (Nachweis tumorspezifischer Messenger-RNA-Sequenzen) nachgewiesen werden. Die prognostische Bedeutung der im Ultra- und Superstaging gewonnenen Befunde ist jedoch derzeit nicht letztlich klar und Gegenstand vieler laufender Untersuchungen.

Die Technorevolution betrifft die molekulare, mikroskopische und makroskopische Ebene (Tab. 2). Wir sind heute fähig, das humane Genom zu analysieren und die Expression Hunderter von Genen und zellulären Proteinen auf einem entsprechenden Chip zu sehen. Wir können unzählige histologische Schnitte im «tissue array» gleichzeitig auf die Expression beliebiger Proteine durchforsten.

Die Bildgebung liefert immer feinere Resultate, dreidimensionale Rekonstruktionen werden Routine, mit der Positronenemmissionstomographie (PET) sehen wir den Glukosestoffwechsel im normalen und Tumorgewebe. Virtuelle Endoskopie und Kapselendoskopie wurden erfunden. Das Sentinel-Lymphknotenkonzept erlaubt es uns, beim Melanom und Mammakarzinom die Indikation zur regionären Lymphadenektomie selektiv zu stellen und so die chirurgische Morbidität zu reduzieren.

Neuentwickelte Medikamente greifen ganz selektiv in den Zellstoffwechsel ein. Beispiele dafür sind die Antikörperbindung an HER/2neu-Rezeptoren von Mammakarzinomzellen mittels Herceptin® oder die selektive Hemmung einer Thyrosinkinase bei nicht resezierbaren gastrointestinalen Stromatumoren durch Clivec®.

Navigation, Stereotaxie und Robotik erlauben präzisere chirurgische Aktionen. Damit verbunden sind fokussierte Interventionen wie Kryo- oder Thermoablation, selektives vaskuläres Targetting (präoperative Gefäßembolisation vor erweiterter Leberresektion) und die ganz fokussierte Bestrahlung mit dem Gammaknife.

Schlussfolgerungen

Die erwähnten beiden Revolutionen beschreiben den medizinischen Fortschritt und das Spannungsfeld, in dem sich die moderne onkologische Chirurgie befindet und sich immer wieder neu positionieren muss. Die molekularbiologischen und technischen Innovationen erlauben es uns, die Biologie der Tumore besser zu verstehen und das individuelle Erkrankungsrisiko abzuschätzen mit der Möglichkeit, Indikationen zu präemptiven Eingriffen zu stellen. Sie bringen

Abbildung 1

Lance Armstrong im Juli 2003, Profirennradfahrer und fünffacher Sieger der Tour de France.



uns eine viel präzisere Diagnostik als früher. Rein empirische Behandlungen werden sukzessive abgelöst von gezielten, auf spezifische zelluläre und molekulare Mechanismen gerichtete Therapien. Eine ganz selektive oder fokussierte chirurgische Therapie ist letztlich mit weniger Behandlungsmorbidität verbunden.

Es ist zu hoffen, dass wir künftig vermehrt mit spektakulären Heilungserfolgen konfrontiert werden, wovon wir vielleicht vor 10 bis 15 Jahren noch geträumt hatten. Ein solches Beispiel illustriert der Fall des amerikanischen Radrennprofis Lance Armstrong. Er erkrankte 1996 an einem metastasierten Hodenkarzinom mit Tumoraussaat in Lunge und Gehirn. Die multimodale Behandlung mit Chirurgie und Chemotherapie brachte diese Krebskrankheit in die Remission. Nach seinem Comeback im Jahre 1998 gewann Armstrong die Tour de France fünfmal in Serie (Abb. 1).

Literatur

- 1 Schweizerisches Bundesamt für Statistik. Statistisches Jahrbuch der Schweiz 2003.
- 2 Von Eschenbach A. National Cancer Institute. Vortrag am Annual Meeting of the American College of Surgeons, Chicago 2003.