

GESCHICHTE DES DARMKREBS

PraxisKlinikMarburg

R.J.Weinel,
S.Menzler,
R. Rosniatowski

KREBS ERKENNEN

- Beginn des Endes (T. Storm, 1884)

Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz,
Nur ein Gefühl, empfunden eben;
Und dennoch spricht es stets darein,
Und dennoch stört es dich zu leben.

Wenn du es andern klagen willst,
So kannst du's nicht in Worte fassen.
Du sagst dir selber: »Es ist nichts!«
Und dennoch will es dich nicht lassen.

So seltsam fremd wird dir die Welt,
Und leis verläßt dich alles Hoffen,
Bist du es endlich, endlich weißt,
Daß dich des Todes Pfeil getroffen.

KREBS - GESCHICHTE

- Wenn du einen Menschen mit Tumoren an seiner Brust untersuchst, und erkennst, dass sich die Schwellung über seine Brust ausgebreitet hat (..), solltest du über ihn sagen: „Jemand mit einem Tumor. Eine Erkrankung, die ich bekämpfen werde.“
- Den erste Bericht über einen Tumor findet man auf einem ägyptischen Papyrusw1, er wird Imhotep ugeschrieben, dem Wesir, Architekten, Physiker und Astronomen unter Pharao Djoser, 2500 vor Christus.



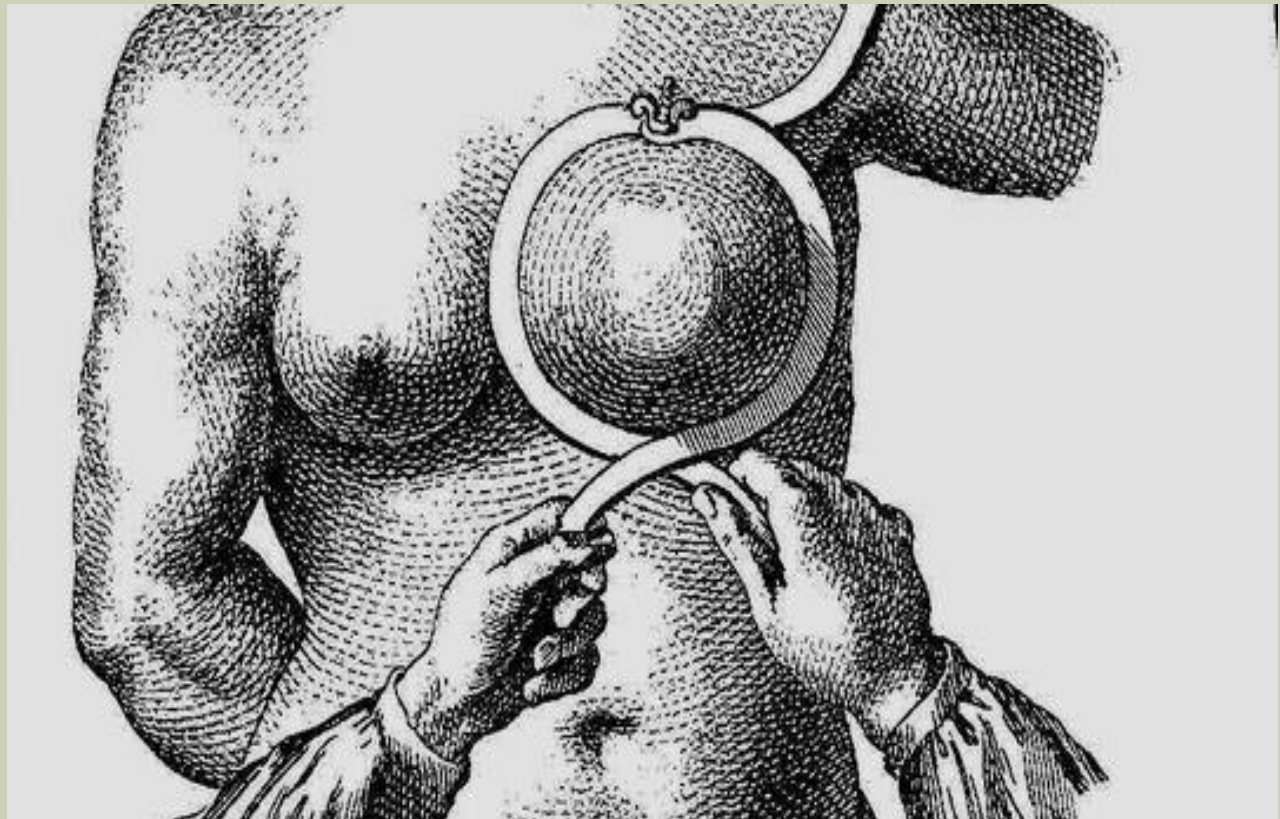
ALTERTUM - ANTIKE

- Trepanationen 5000 - 2000 v. C.
- Ägypten - Brustkrebseingriffe ca. 2000 v. C.
- Inkarzerierte Hernie, Glüheisen, Darmfisteln
- Hippokrates - Karkinos ca. 400 v.C.
- Hippokrates - Mastdarmspiegel ca. 400 v.C.
- Praxagoras v. Kos - Ileus, Darm eröffnet, entleert, verschlossen ca. 300 v. C.

- Paracelsus (16. JH.) - Kunstafter bei Darmverletzungen

KREBS - GESCHICHTE

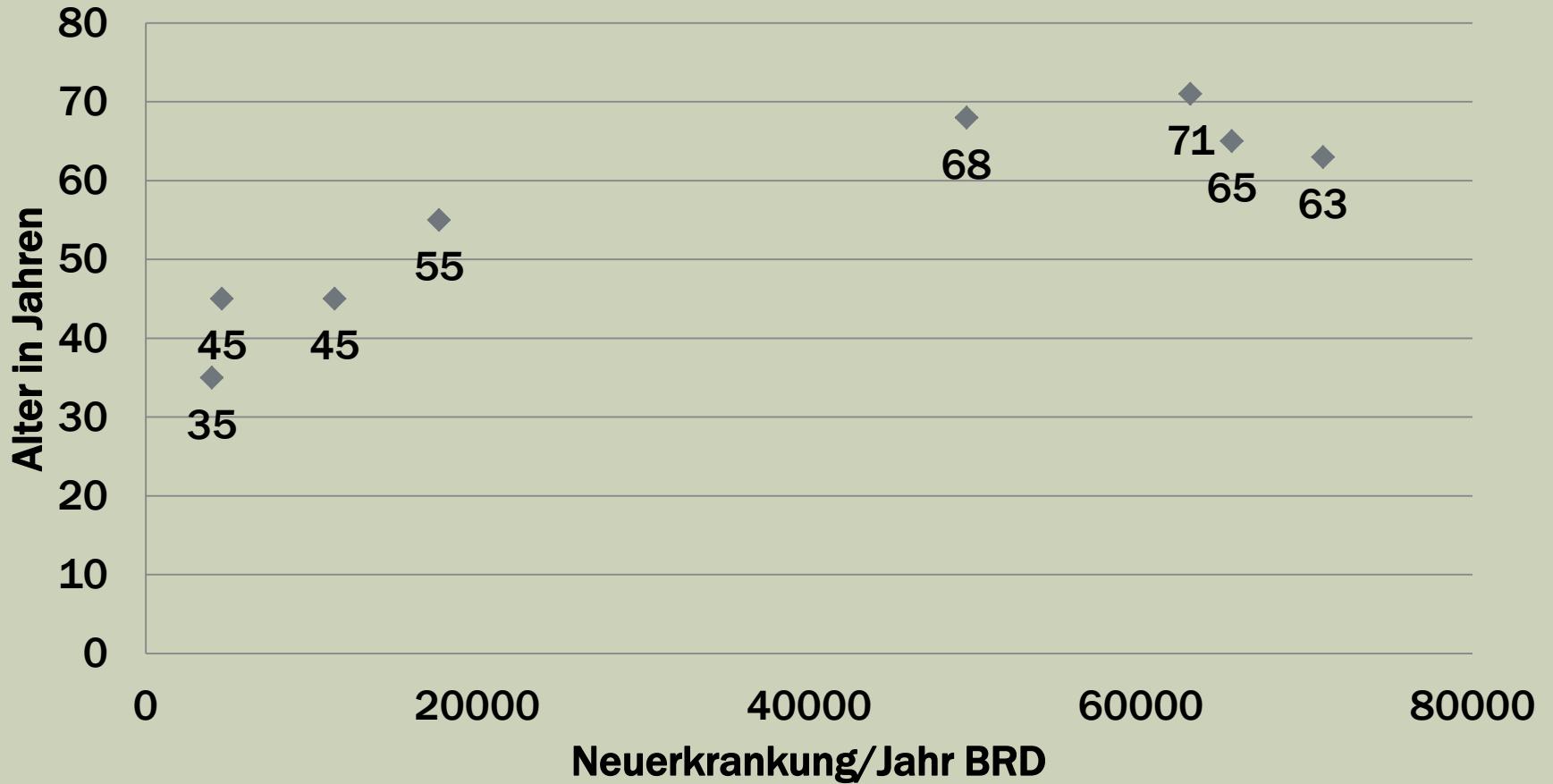
- Eisen zur Entfernung der krebsbefallenen Brust (16. Jh.)



20. JAHRHUNDERT

- Die Lebenserwartung steigt:
- 1600 - 25J, 1800 - 35J, 1900 - 45J, 2000 - 78J
- Darmkrebs wird zum erlebten Problem.
- Darmkrebs ist flächendeckend auch in früheren Stadien diagnostizierbar.
- Darmkrebs ist realistisch chirurgisch behandelbar.

KREBS ERKENNEN



HÄUFIGSTE TUMOREN

■ Tumor	Neuerkr./J.	mittl. Alter/Dx	Neuerkrank. < 50LJ
■ Darm	73.000	65	< 5 - 10 %
■ Prostata	58.000	71	< 5%
■ Brust	57.000	63	ca. 1/3
■ Lungen	46.000	60	ca. 15 %
■ Gesamtzahl	ca. 470.000		

TUMOREN - HAUPTUNTERSCHIEDE

- Brustkrebs – zu allen Zeiten, in früherem Alter, schon immer „kurative“ Ansätze, da Oberflächenkrebs.
- Prostatakrebs – Mann stirbt nicht an ihm, sondern mit ihm.
- Lungenkrebs – Killer im Gewand der Tuberkulose.
- Darmkrebs – Tumor der Neuzeit, geheilt mit Waffen der Neuzeit.

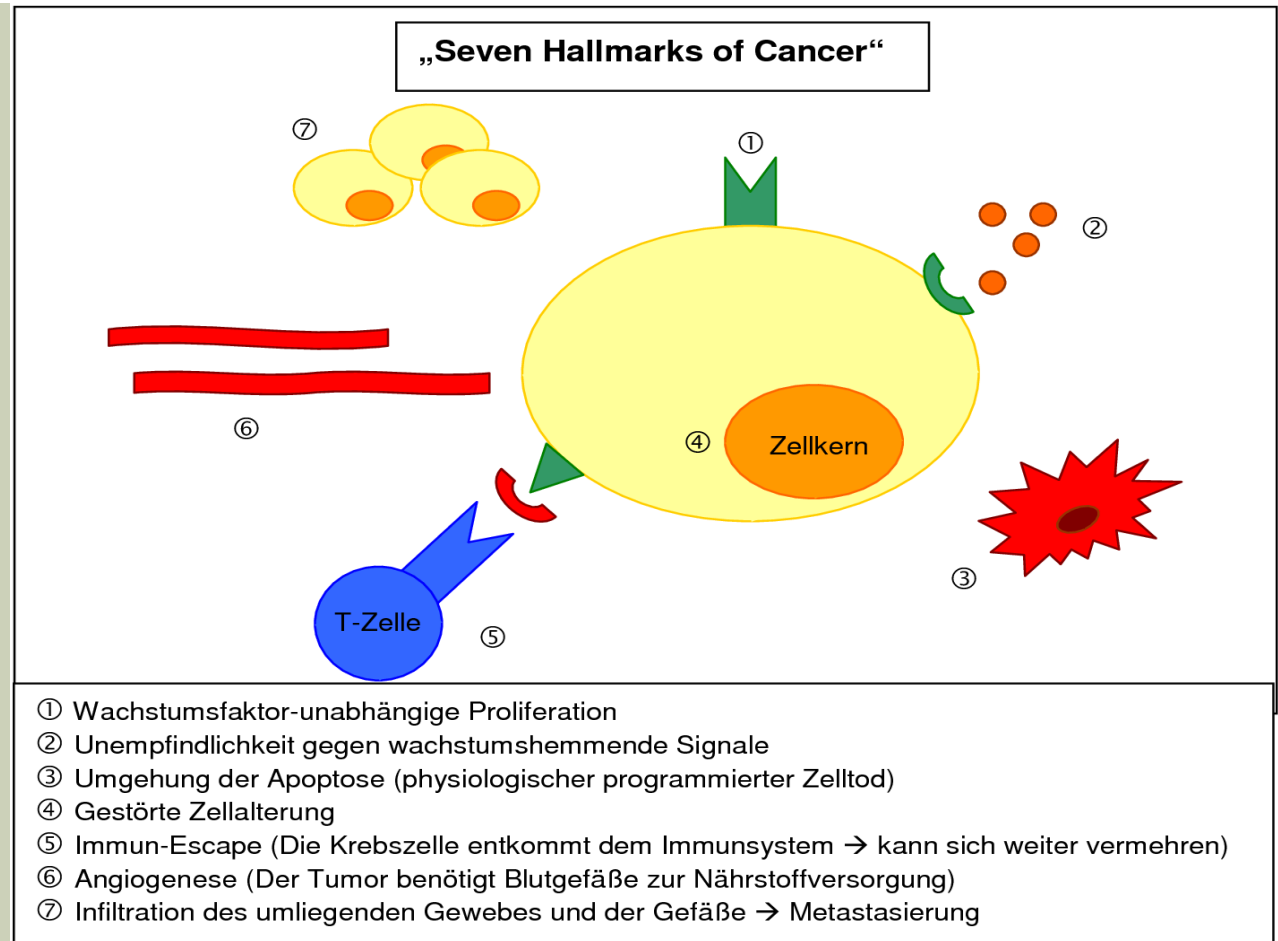
KREBSENTSTEHUNG

Prozess der Krebsentstehung

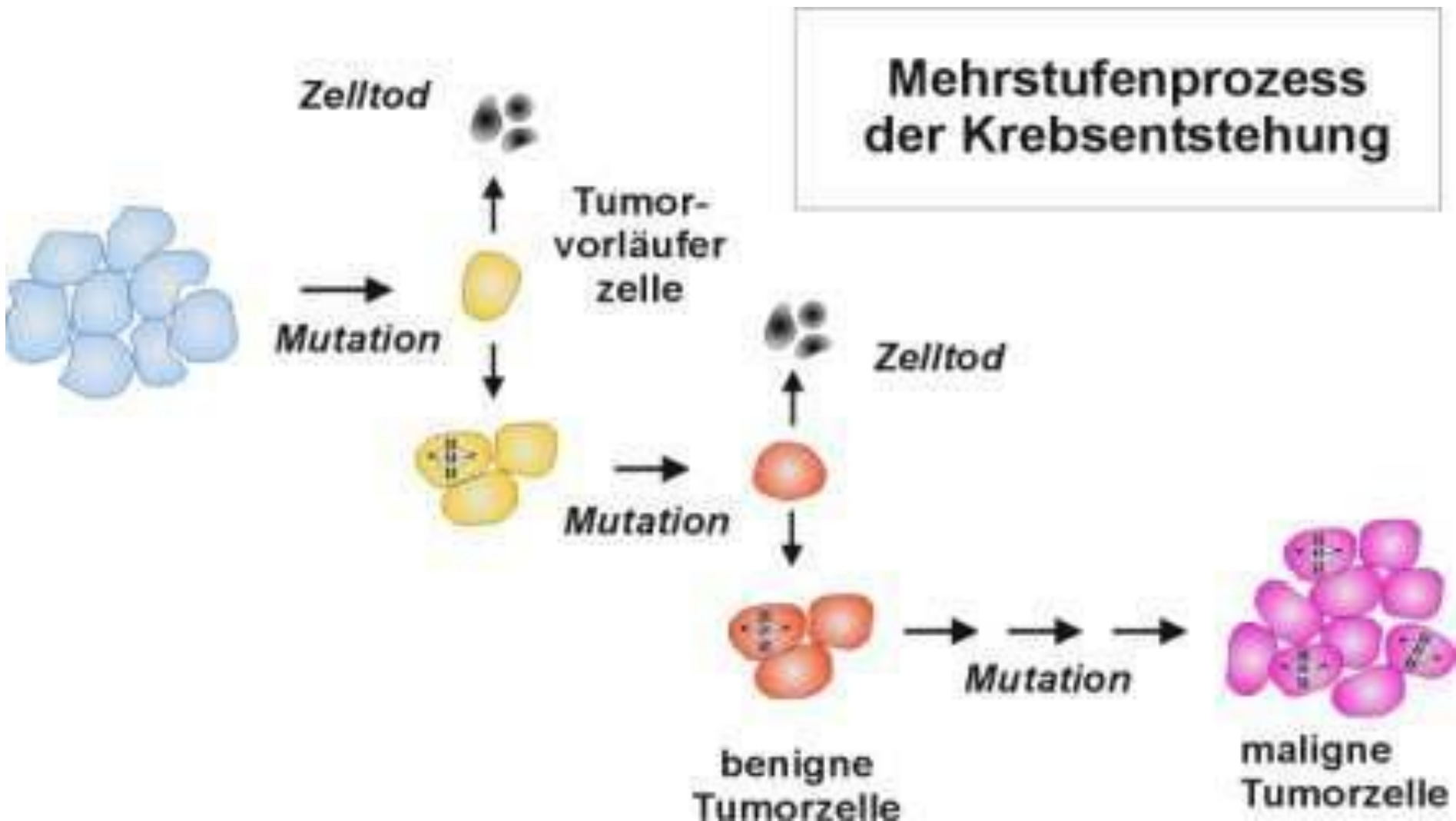


KREBSENTSTEHUNG

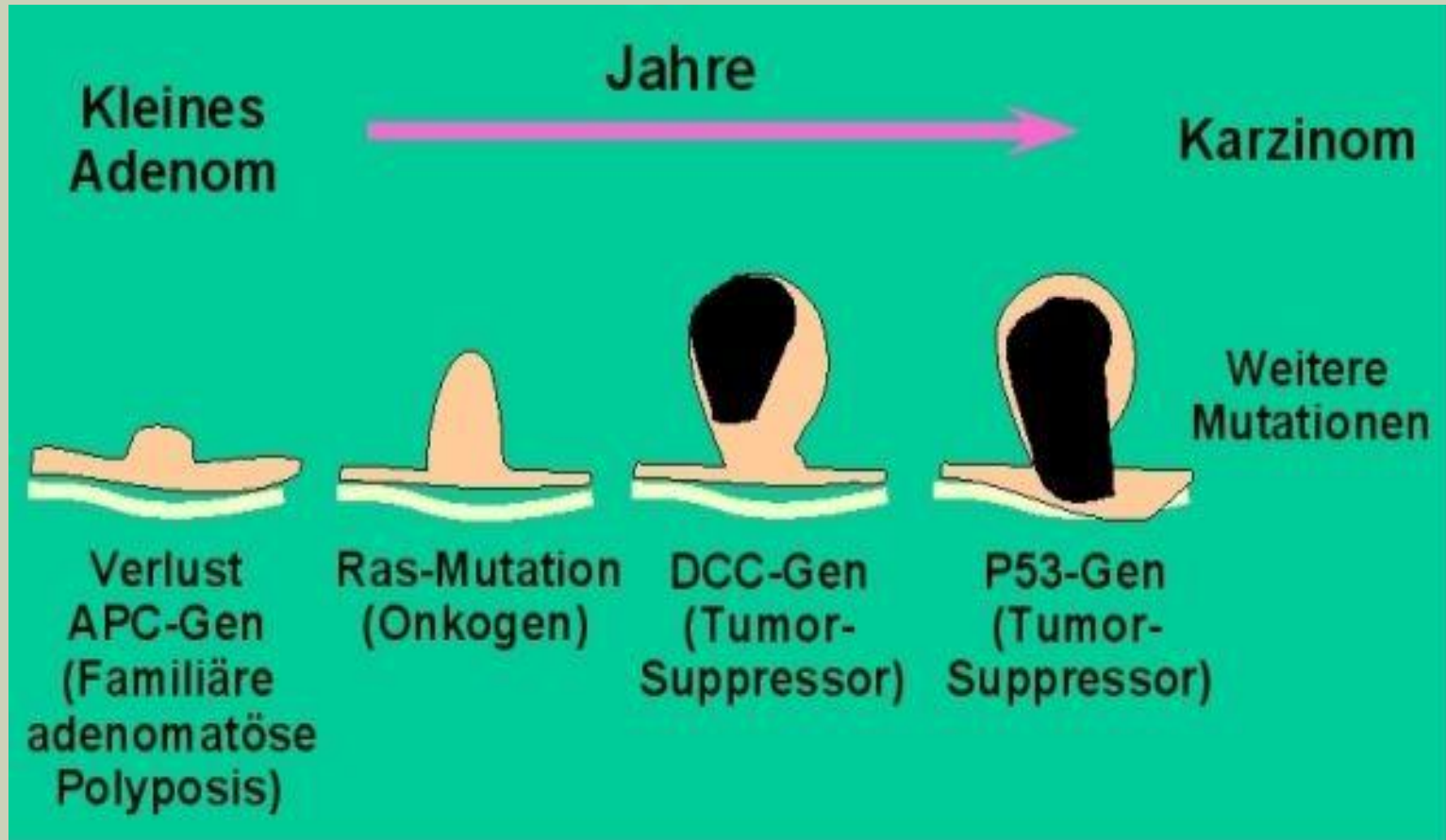
Krebsentstehung:



KREBSENTSTEHUNG

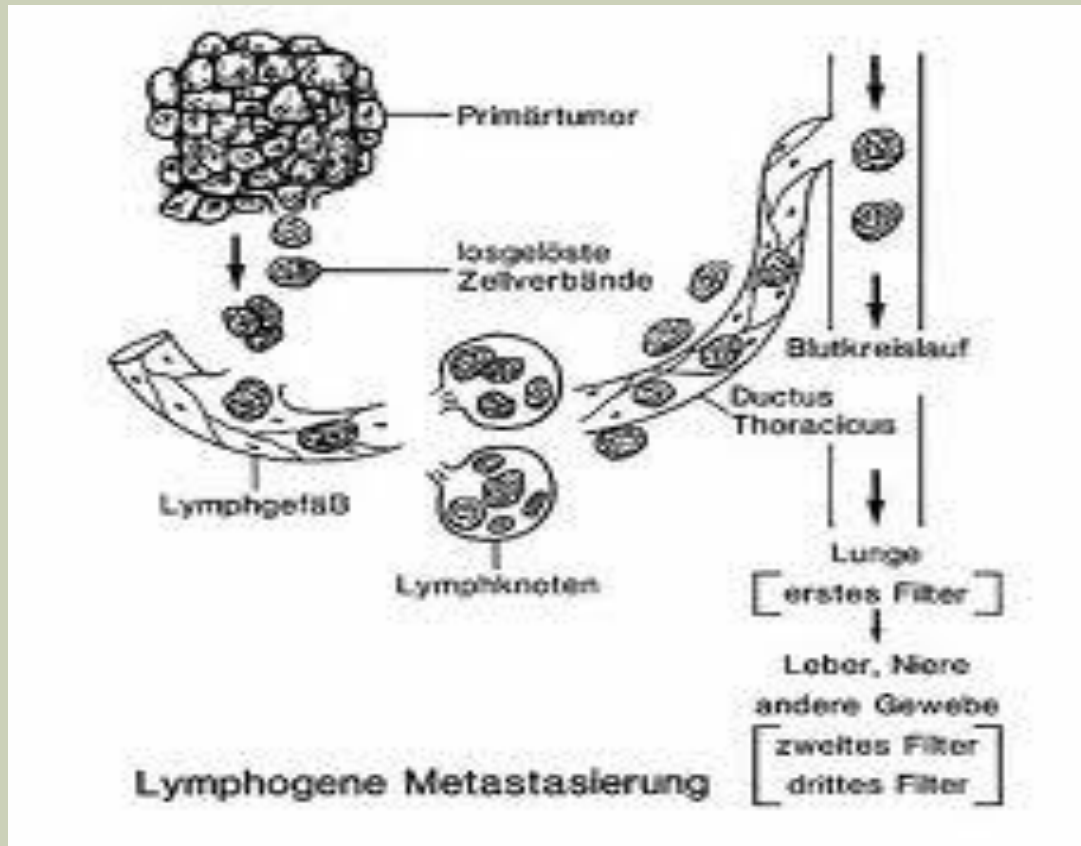


KREBSENTSTEHUNG



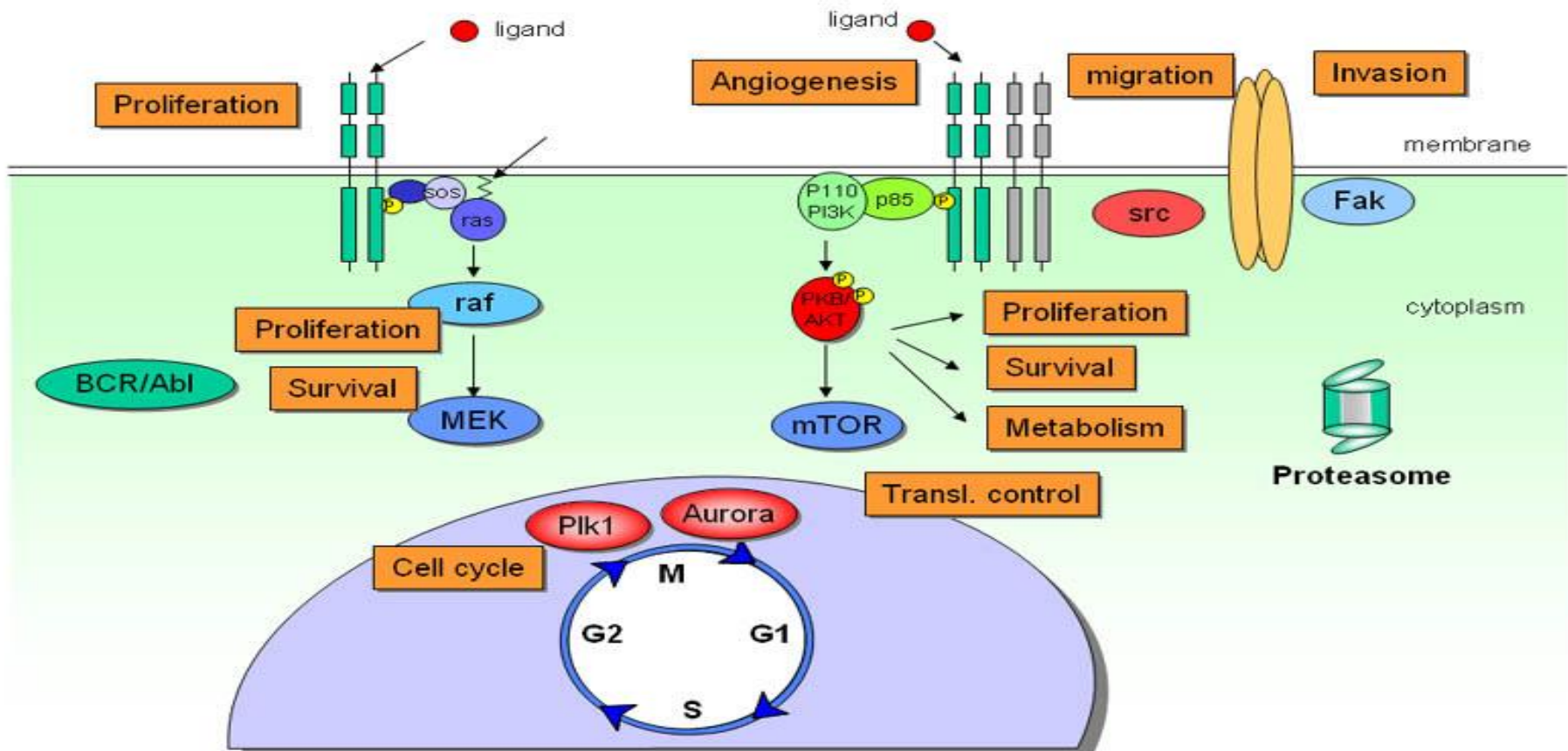
KREBSSENTSTEHUNG

■ Metastasierung:



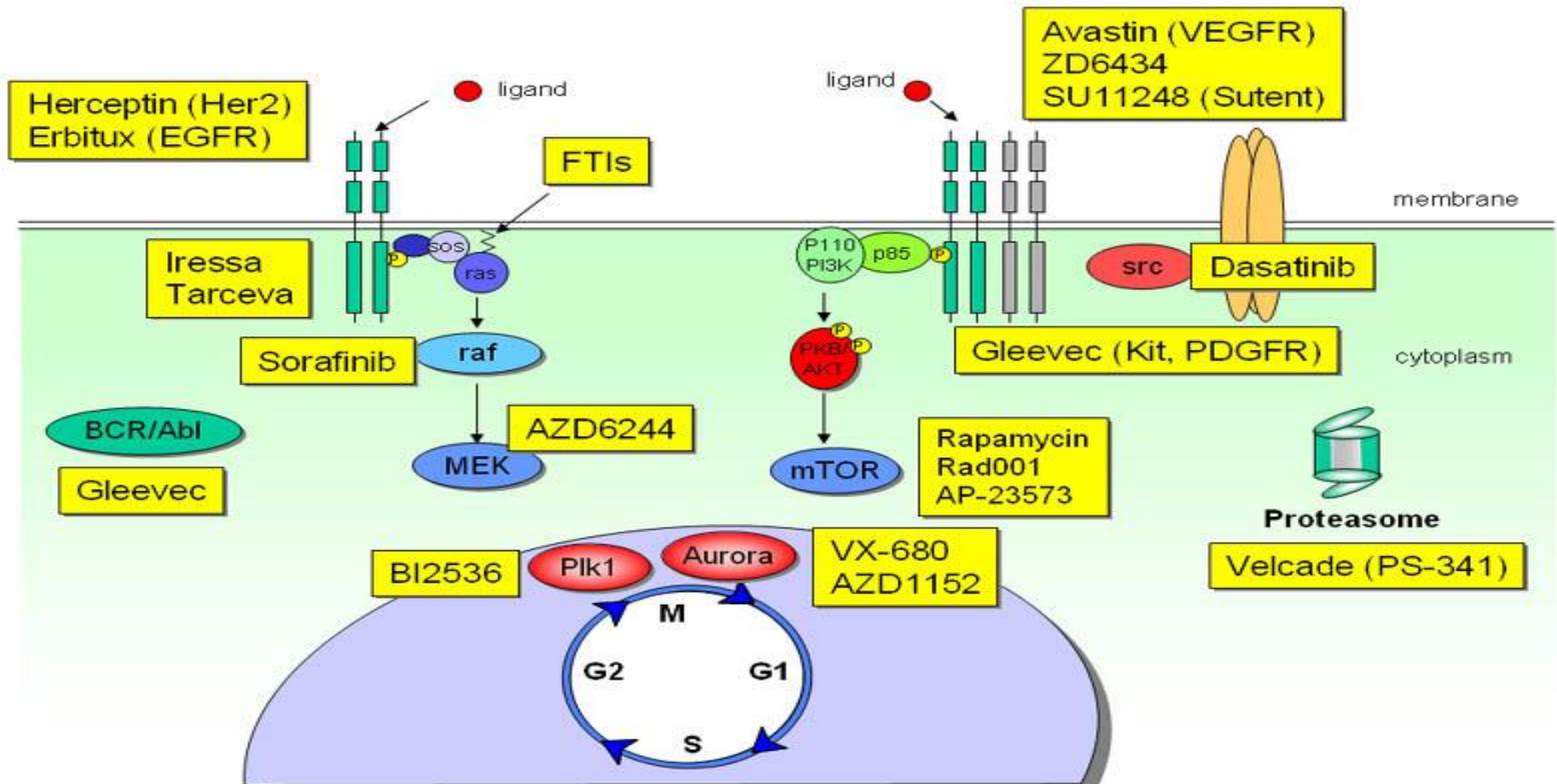
KREBSENTSTEHUNG

Key Mechanisms of Tumorigenesis



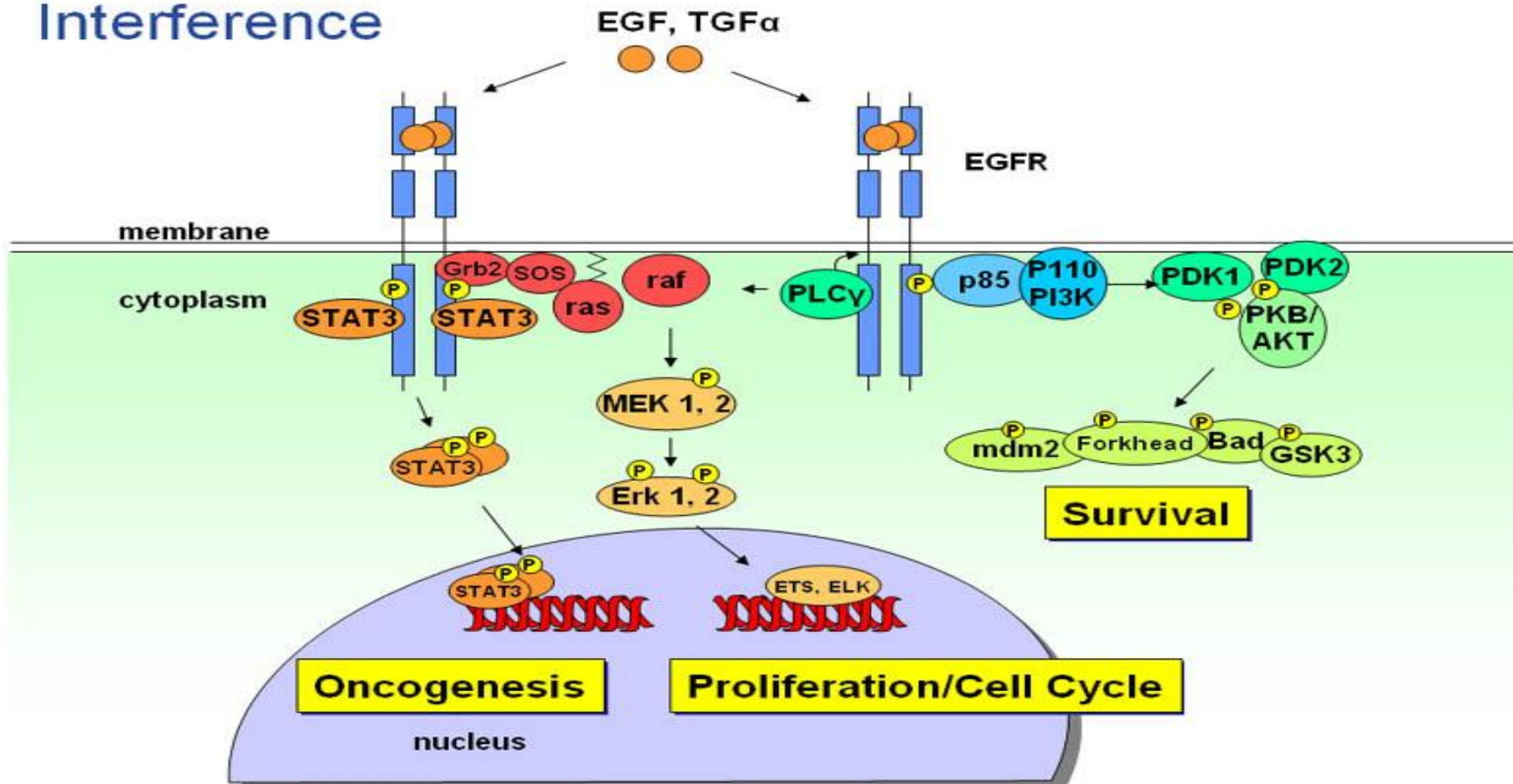
KREBSENTSTEHUNG

Key Mechanisms addressed by targeted Agents



KREBSENTSTEHUNG

The EGFR Pathway as Example for targeted Interference



KREBSENTSTEHUNG

Rudolph Ludwig Karl Virchow (1821-1902),
gilt als “der Vater der modernen Pathologie”:

Virchow erkannte als Erster, dass dieses Fehlverhalten durch die Kombination einer genetischen Prädisposition und einer chronischen Reizung, etwa durch Rauchen oder UV-Bestrahlung, verursacht wird. Wie wir heute wissen, beginnt Krebs mit einer einzelnen Zelle, die ihre Wachstumskontrolle verliert und – manchmal über viele Jahre hinweg – genetische Mutationen anhäuft, sowohl spontan entstandene, als auch durch Umweltfaktoren verursachte.



AUFKLÄRUNG, INDUSTRIELLE REVOLUTION

- 1758 John Hunter, Anatom, Chirurg, intest. Lymphgefäßsystem
- 1739 Jean Faget erste abdomino-perineale Rektumexstirpation bei klin. V.a. ppA, Verlauf lethal
- 1776 M. Pillore Coecostomie bei Rectumkarzinom
- 1783 M. Dubois erste Enterostomie bei Analtresie
- 1793 F. Duret links inguinale Colostomie bei Analtresie, lebte 45 Jahre lang
- 1826 Jean Lissfranc perineale Rektumtumentfernung 9 Patienten, 6 Überlebende.
- 1839 A. Amussat Anus praeter links lumbal (extraperitoneal)
- 1876 C. v. Czerney erste geplante abdomino-perineale Rektumexstirpation, lethal
- NB: gründet 1906 in HD Inst. F. Krebsforschung, Vorläufer DKFZ
- 1879 Carl Gussenbauer erste abdominale Resektion als „Hartmann-OP“
- NB: Nachfolger Billroths ab 1894. 1882 erste geplante Pankreas-OP.
- 1880 Kocher „Die Exstirpation recti nach vorheriger Entfernung des Steißbeins“.
- 1885 Paul Kraske „sacrale Rectumresektion“
- 1888 Julius Hochenegg (Nachfolger Gussenbauers) „Durchzugsoperation“

SCHULEN IN DEUTSCHLAND

- 1900 Jahrhundert: Wien
- Billroth, Mikulicz, Gussenbauer, Hochenegg,

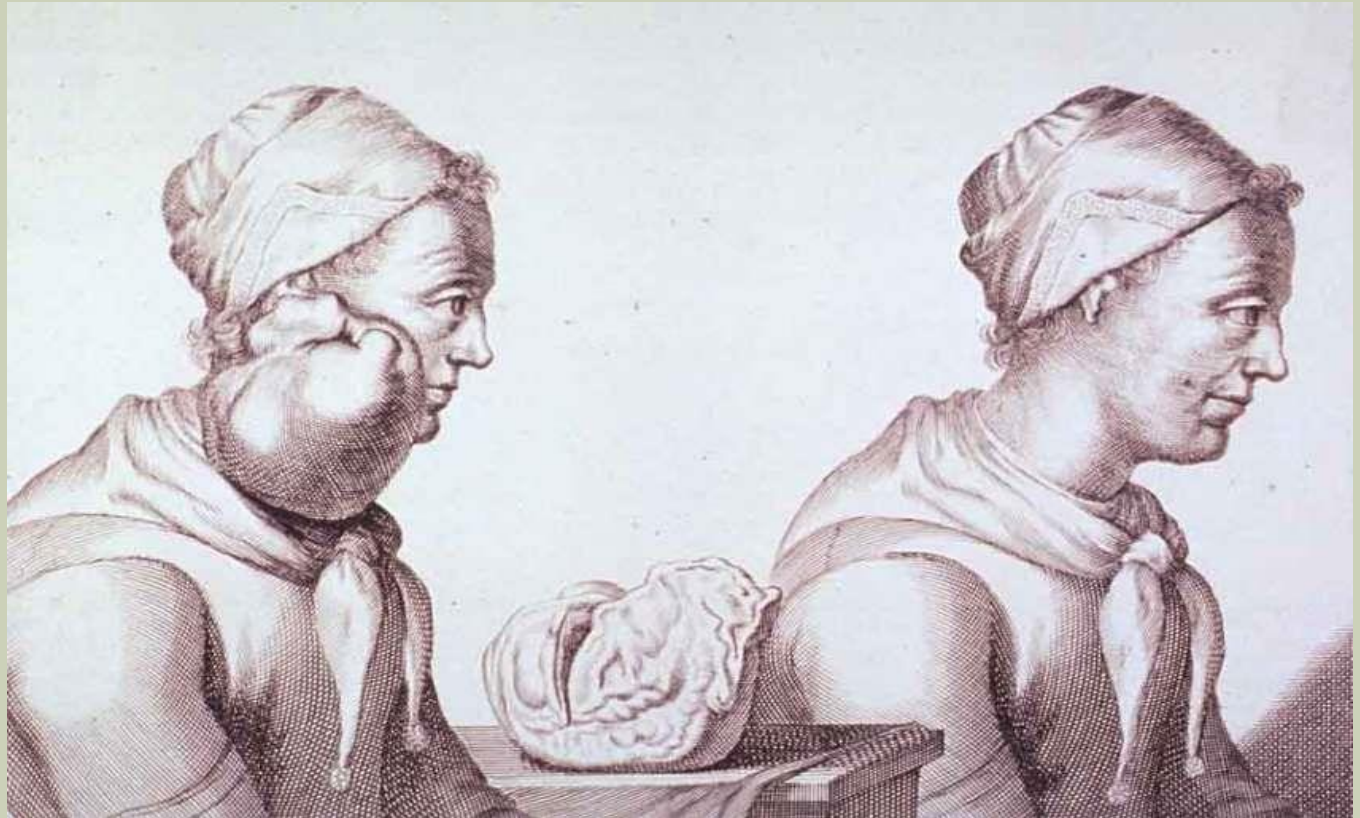
- 19. und 20. Jahrhundert: Erlangen
- Heyfelder, Thiersch, Graser, Goetze,
- Hegemann,

- Czerney, Kocher/Kraske, Volkmann, ...



KREBS - GESCHICHTE

- 16. Jh.: Stich, vor / nach Entfernung eines Halstumors



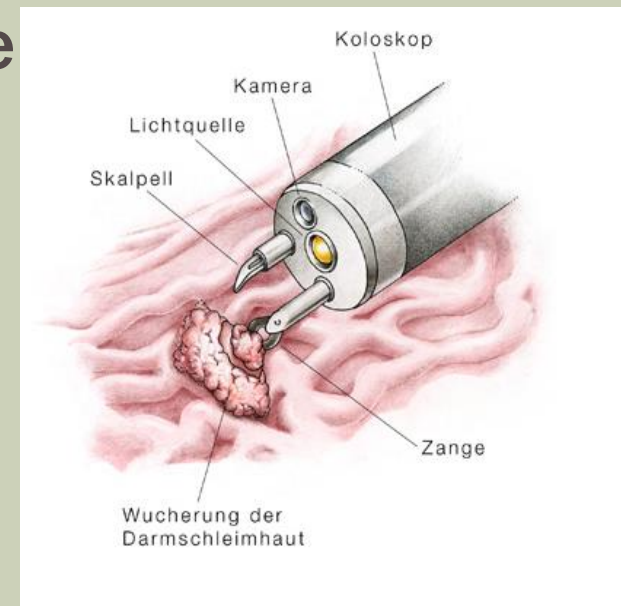
20. JAHRHUNDERT

- 1907 Ernest Miles 57 abdomino-perineale Exstirpationen 1899-1906, Mortalität ?, Lokalrezidivrate 100%. En bloc-Resektion, Bedeutung der lymphat. Metastasierung.
- 1910 Donald Balfour anteriore Resektion
- 1921 Henri Hartmann 34 Hartmann-Ops, Letalität 8.8%
- 1930 Mayo 3-zeitige Resektion bei Divertikulitis/perf. Tumor
- 1948 Claude Dixon anteriore Resektion 400 Fälle, Letalität 2,6%, 5-Jahresüberleben 64%
- 1982 Heald TME
- 1982 Allen Parks coloanale Anastomose
- 1983 Gerd Buess transanale endoskop. Vollwanddissektion
- 1991 Jacobs laparoskop. Rektumresektion

DIAGNOSTIK - ENDOSKOPIE

Hippokrates ca 400 v. C. Mastdarmspiegel

- 1853 Desormeaux Rektoskopie
- 1881 v. Mikulicz Gastroskopie
- 1910 Kelling Laparoskopie
- 1958 Hirschowitz flexible Endoskopie



COMPUTERTOMOGRAFIE



DIAGNOSTIK - RÖNTGEN

- 1885 W. C. Röntgen erstes Röntgenbild
1901 ersten Nobelpreis f. Physik. 1023 Kolonkarzinom.
- 1885 Abdomen leer
- 1902 Kelling abdominelle Pneumografie
- 1904 H. Rieder Wismutkontrastmahlzeit
- 1908 Bariumsulfat als KM
- 1939 erster Dünndarmdoppelkontrast (Sellink erstmals 1971)
- 1972 CT (Hounsfield, 1979 Nobelpreis)
- 1977 MRT



DIAGNOSTIK - HISTOLOGIE

- 1861 - Thiersch - „Über Epithelkrebs“ (Exscision in toto und mit Sicherheitsabstand)
- 1863 - R. Virchow - Zellularpathologie Tumorzelle entwickelt sich aus gesunder Zelle.
- 1867 - W. v. Waldeyer-Hertz - Krebs aus Epithelzellen
- 1884 - H. Cripps - Metastasierung
- 1928 - G.N. Papanicolaou - Portioabstrich, Dysplasien
- 1980 - P. Hermanek - stadiengerechte Therapie, Bedeutung der LK-Dissektion

DIAGNOSTIK - MOLEKULARPATHOLOGIE

- 1914 - T. Bovan - Aneuploidie
- 1978 - M. Bishop - Onkogene
- 1986 - R.A. Weinberg - Tumorsuppressorgen Rb
- 1982 - 1991 - B. Vogelstein - k-ras Mutationen, p-53 -, DCC -, APC - Tumorsuppressorgene, MNR
- 1982 - J. Folkman - Angiogenese, Metastasierung

VORAUSSETZUNGEN DER OPERATION

- 1804 - F.W.A. Sertürner - Morphin
- 30.09.1846 - W.T.G. Morton - Äthernarkose
- 24.01.1847 - erste Äthernarkose in Erlangen J.F. Heyfelder
- 1847 - I. Semmelweis - Kindbettfieber
„Erster Fall evidenzbasierter Medizin“
- 1857 - L. Pasteur - Gärung, Fäulnis durch Bakterien
- 1865 - J. Lister - Antisepsis (Catgut)
- 1928 - I. Flemming - Penicillin (Nobelpreis 1945)

SEMMELWEIS

- Ich trage in mir das Bewusstsein, dass seit dem Jahre 1847 Tausende und Tausende von Wöchnerinnen und Säuglingen gestorben sind, welche nicht gestorben wären, wenn ich nicht geschwiegen, sondern jedem Irrtum, welcher über Puerperal-Fieber verbreitet wurde, die nötige Zurechtweisung hätte Teil werden lassen [...]. Das Morden muss aufhören, und damit das Morden aufhöre, werde ich Wache halten, und ein jeder, der es wagen wird, gefährliche Irrtümer über das Kindbettfieber zu verbreiten, wird an mir einen rührigen Gegner finden. Für mich gibt es kein anderes Mittel, dem Morden Einhalt zu tun, als die schonunglose Entlarvung meiner Gegner, und niemand, der das Herz auf dem rechten Fleck hat, wird mich tadeln, dass ich diese Mittel ergreife.“
- – (An Prof. Späth in Wien, 1861)
- „Sollten Sie aber, Herr Hofrat, ohne meine Lehre widerlegt zu haben, fortfahren, Ihre Schüler und Schülerinnen in der Lehre des epidemischen Kindbettfiebers zu erziehen, so erkläre ich Sie vor Gott und der Welt für einen Mörder.“
- – (An Prof. Scanzoni in Würzburg, 1861)
- I. Semmelweis 1818 Buda – 1865 Wien, gestorben an einer Sepsis nach Bagatellverletzung (aber Frakturen? Gewaltsamer Tod?).
- Semmelweis Reflex: ..unmittelbare Ablehnung einerwiss. Entdeckung, ..weil jene Innovation etablierten Paradigmen und Verhaltensmustern entgegensteht (R A Wilson)

KREBS

Krebs erkennen

- *Altertum: Brustkrebs und Hautkrebs, Brenneisen*
- *Seit ca. 100 Jahren Röntgenuntersuchungen*
- *Seit ca. 50 Jahren Endoskopie*
- *Seit ca. 40 Jahren CT*

- *Beispiel Darmkrebs: Vor 100 Jahren (fast) immer tödlich, heute in > 2/3 aller Fälle heilbar.*

- *Weil der Tumor früh erkannt werden kann!*

DARMKREBS IST HEILBAR

- Konsequente Diagnostik
- Sorgfältiges Staging
- Interdisziplinäres Therapiekonzept

- Chirurg als unabhängiger Prognosefaktor!

- Interdisziplinäres Therapiekonzept
- Konsequente Nachsorge
- Individuelle Metastasentherapie

- 5-Jahres-Überleben 1900: 0%
- 5-jahres-Überleben 2000: 62% (alle Stadien!)

DARMKREBS

Vorsorge
verhindert
Darmkrebs

DARMKREBS: PRÄVALENZ, INZIDENZ, LEBENSERWARTUNG

■ Land	Inzid.	Lifeexp.
■ BRD	>80	80
■ USA	4-30-80	77
■ Indien	4	67
■ RSA	25	41
■ Greece	<20	77
■ GUS	25	60

DARMKREBS IST VERMEIDBAR

- Vom Adenom zum Karzinom im Mittel 8-12 Jahre.
- Altersverteilung und familiäre Verteilung gut bekannt.
- Zusätzliche Risikofaktoren gut bekannt.
- Bei optimaler Prävention durch flächendeckende Koloskopie Rückgang der Darmkrebsneuerkrankungen um 90%.

DARMKREBSPRÄVENTION

- Blut im Stuhl: bei flächendeckender Anwendung auf 80% der Anspruchsberechtigten Reduktion der Neuerkrankungen um > 30%.
- Vorsorgekoloskopie und oder konsequente Koloskopie aus med. Indikation senkt eindeutig die Erkrankungsrate und die tumorassoz. Mortalität. Mehr Karzinome in frühen Stadien.
- M2PK: Beispiel f. unseriöse Werbung, leider lassen sich auch Ärzte vor den Karren spannen.
- M2PK erkennt nur Karzinome mit Sens. und Spez. von ca 80%.

DARMKREBS – AUSBLICK

- Bessere Qualitätsstandards – bessere Therapieergebnisse.
- Krebs als chronische Erkrankung.
- Individualisierte Behandlung: ergänzend zu TNM künftig individuellem Tumorprofil.
- Individualisierte Prävention: Koloskopie von alle 2 Jahre bis nie – je nach individuellem Risikoprofil.

WER KÜMMERT SICH?

- „Ganzheitliche“ Behandlung - Patienten immer älter, immer kranker, Therapien immer komplexer, soziale Komponente des Lebens mit Krebs:
- Wer kümmert sich um den 80jährigen nach der Sigmaresektion vor 8 Jahren, der anschliessenden adjuv. Chemotherapie, gefolgt von Hemihepatektomie rechts 2 Jahre später. Resektion von Lungenmetastasen bilateral weitere 2 Jahre später. Vor einem Jahr Nachresektion wg. lokalem Tumorrezidiv mit protekt. Ileostoma, anschl. erneute adjuvante Chemotherapie, Ileostomaverschluß.
- Jetzt ist der Patient tumorfrei, nimmt Gewicht ab, hat 8-15 wässrige Stühle tgl. als Folge eine chron. Anitis. Ausgeprägte Depression des eigentlich biologisch und geistig rüstigen und stabilen alten Herren. Wenn er das vorher gewußt hätte.

WER KÜMMERT SICH?

- Diagnostiker – will nur endoskopieren.
- Chirurg - will nur operieren
- Onkologe – will nur chemotherapieren
- Strahlentherapeut – bestrahlt alle und alles
- Reha-Mediziner – will Programm abspulen
- Hausarzt – kümmert sich.
- Aber kann er`s können?
- Wer, wenn nicht der Operateur muß die Biologie der Krankheit und v. a. der Folgezustände verstehen! Nur der kann / muß sich auch kümmern!
- Die B-Note wird zur A-Note.

KREBS

- Unkontrolliertes Zellwachstum
 - verdrängend
 - durchwachsend
 - dadurch in jedem Fall zerstörend
- Krebs gehört zum Leben
 - 480.000 Menschen erkranken jedes Jahr neu an Krebs
 - Von 860.000 Todesfälle pro Jahr entfallen 225.000 auf Krebs
- Krebs ≠ Krebs

KREBS

- Vorsorge = verhindern
- Früherkennung = heilbar
- **Darmkrebs: Vorsorgedarmspiegelung**
 - Seit 2002 Kassenleistung,
 - Senkt die Erkrankungshäufigkeit (bei den Untersuchten) um ca. 50%
 - Senkt die Sterblichkeit (bei den Untersuchten) um ca 30%

KREBS

Art	Neue Fälle/Jahr	Vorsorge	Diagnostik
Brust	72.000	ja	Hand, Mammografie, Ultraschall
Darm	66.000	ja	Koloskopie, CT, Hand
Prostata	63.000	ja	Blut, Sonografie, CT
Lunge	49.000	nein	CT, röntgen
Melanom	18.000	ja	Auge!!
Magen	16.000	nein	Endoskopie
.....			
Muttermund	5.000	ja Impfung!!	Abstrich,

KREBS

- Beispiel Brustkrebs:

- Vorsorgeprogramm:

Selbstuntersuchung, Mammografie,
Sonografie

Crayen zur Mammografie, Ergebnisse der Vorsorge: mehr frühe Tumoren, weniger Todesfälle durch Brustkrebs.

KREBS HEILEN

- Entfernen: Chirurgie
- Abtöten: „Chemotherapie“, Strahlentherapie
- Blockieren: Antikörpertherapie

KREBS HEILEN

Chemotherapie = Gift

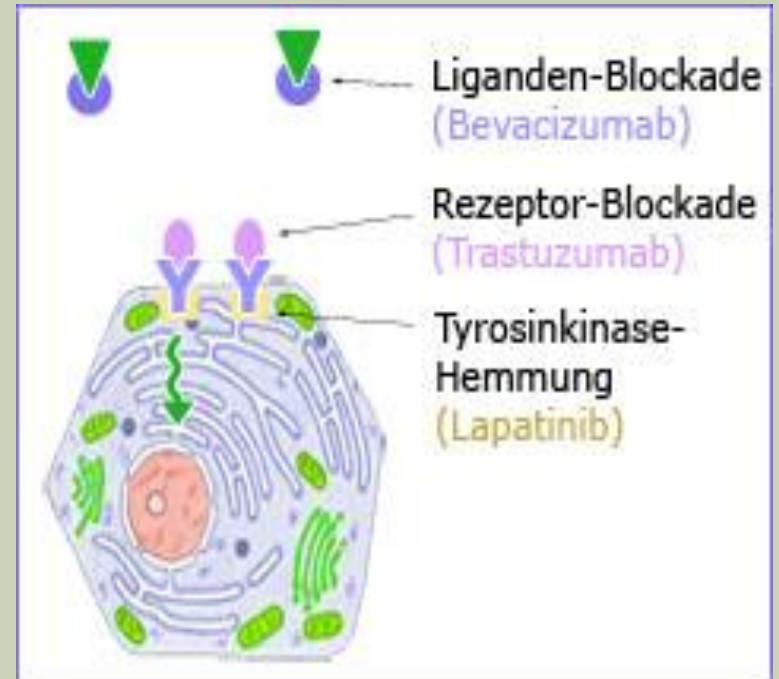
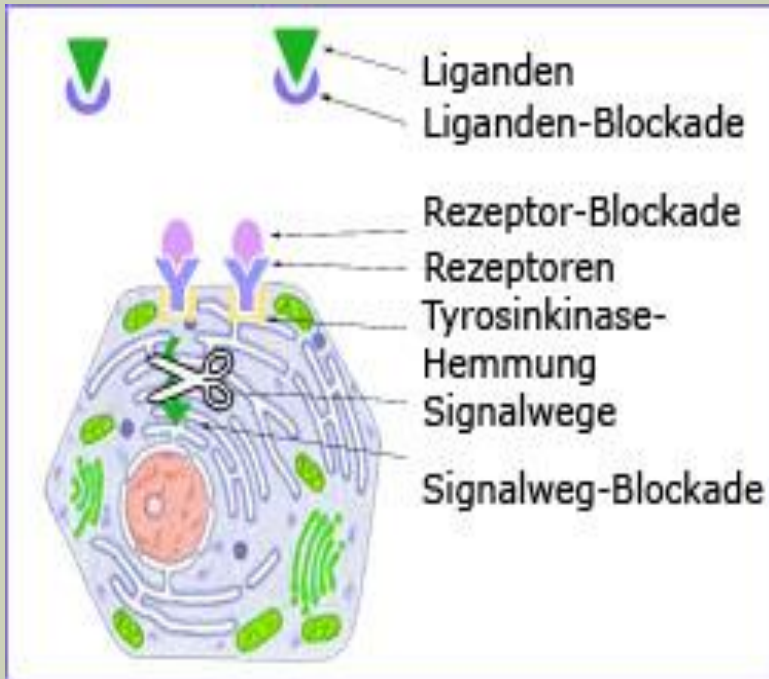
Tötet Krebszellen, schädigt aber auch gesunde Zellen:
Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall,

Aber

Heilung bei vielen Krebserkrankungen!

Bsp.: Leukämien bei Kindern, ...

KREBS HEILEN



KREBS ERKENNEN

- Biologische Mittel, z. B. Antikörper ändern das Verhalten von Krebszellen:
 - Hemmen Zellwachstum
 - Hemmen Zellwanderung
 - Hemmen Blutgefäßentstehung in Metastasen

VISZERALCHIRURGISCHE OPERATIONEN PRO JAHR IN DEUTSCHLAND

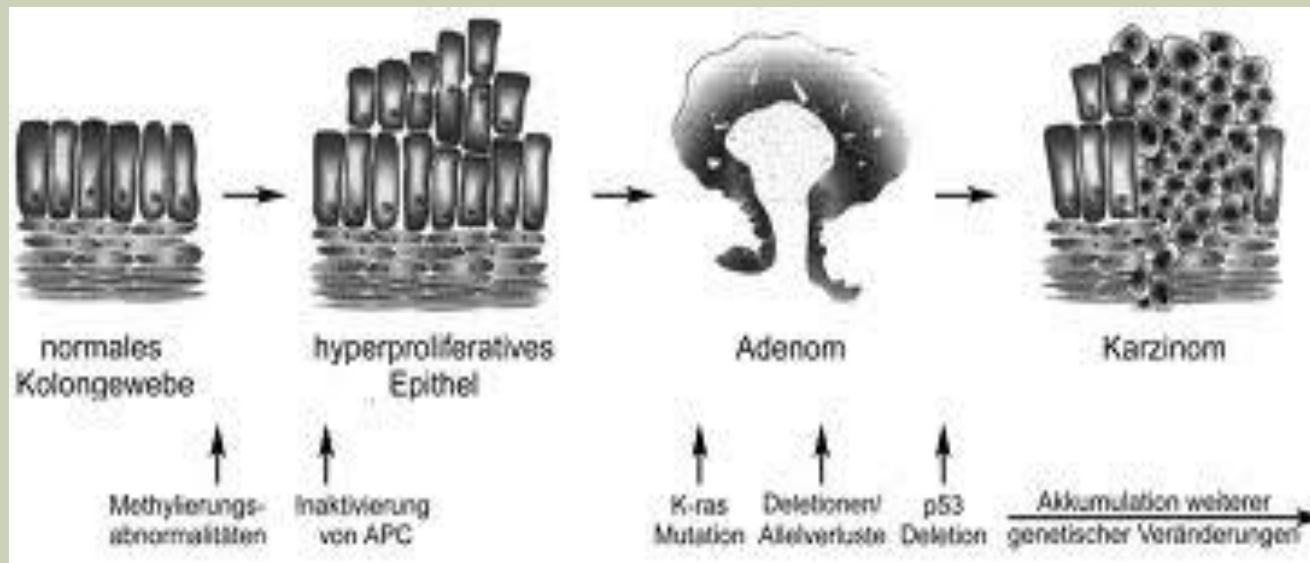
- Ca. 1 Mill. Operationen des Fachgebietes pro Jahr erlösen ca 4 MRD €.
- Davon ca. 160.000 onkologische Operationen erlösen ca. 1,6 MRD €
- Davon ca. 330.000 kolorektalchirurgische Operationen erlösen ca. 1,6 MRD €

NB:

Ca 300.000 Operationen ambulant möglich mit einem Umsatz von ca 480 Mill €

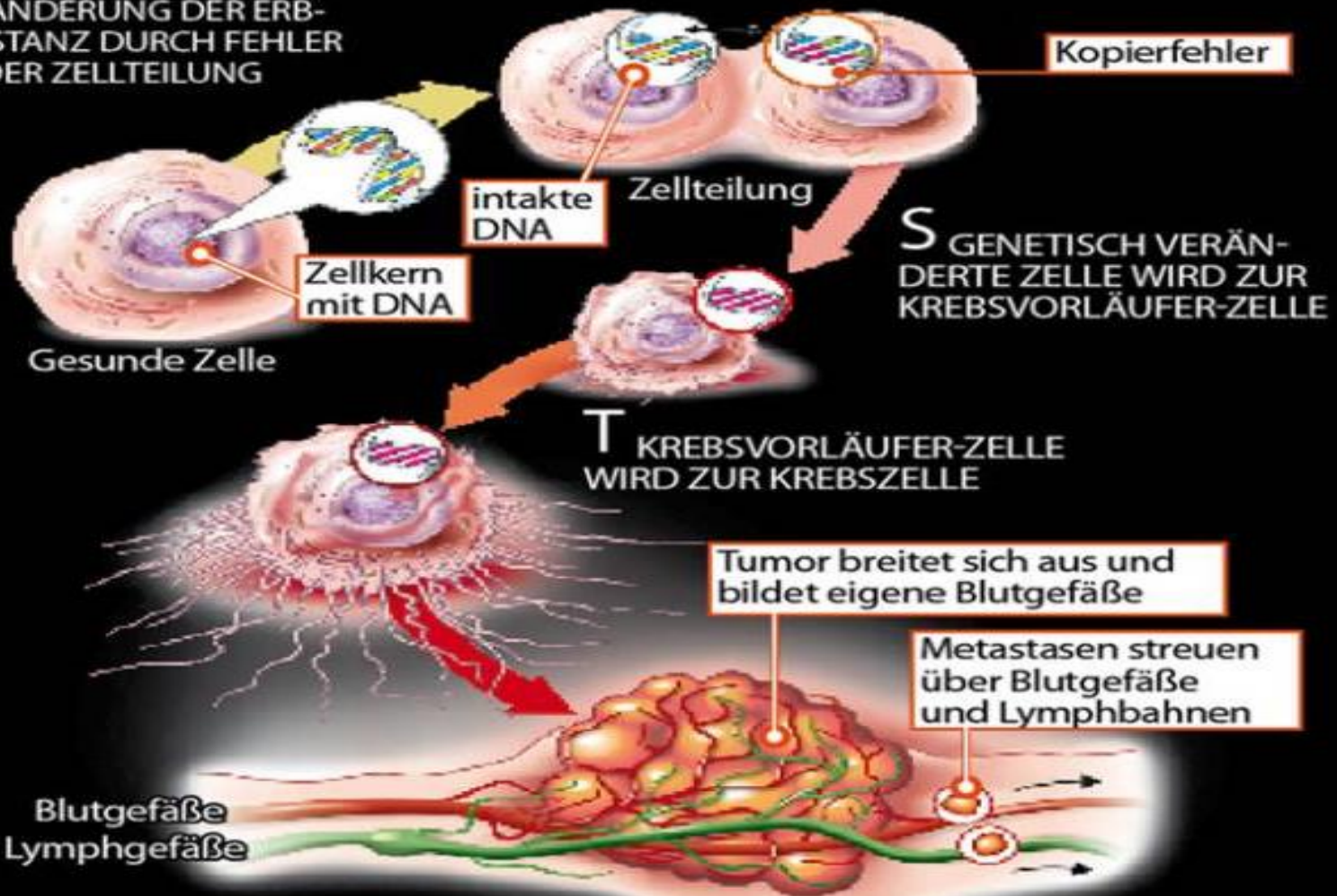
KREBS HEILEN

■ Krebsentstehung:



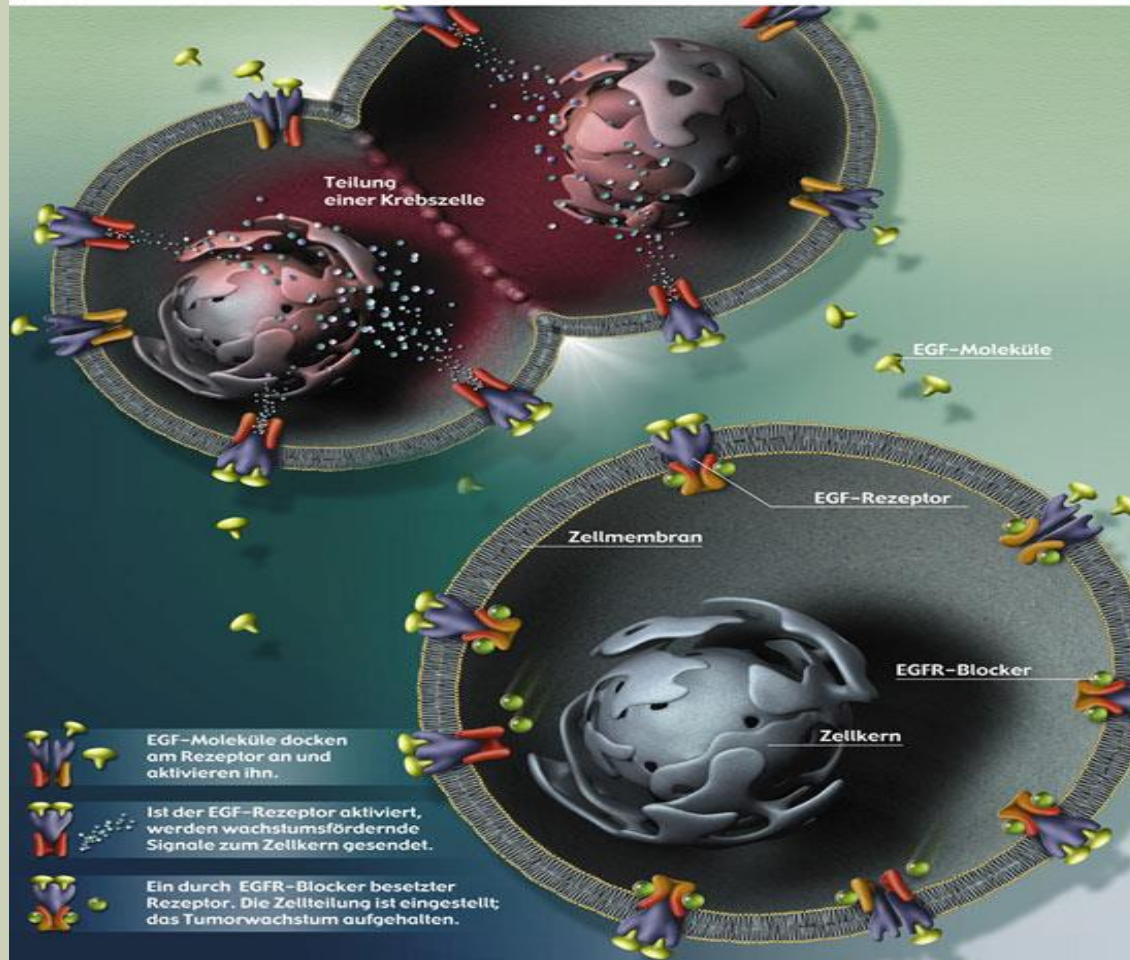
KREBSENTSTEHUNG

VERÄNDERUNG DER ERB-SUBSTANZ DURCH FEHLER BEI DER ZELLTEILUNG



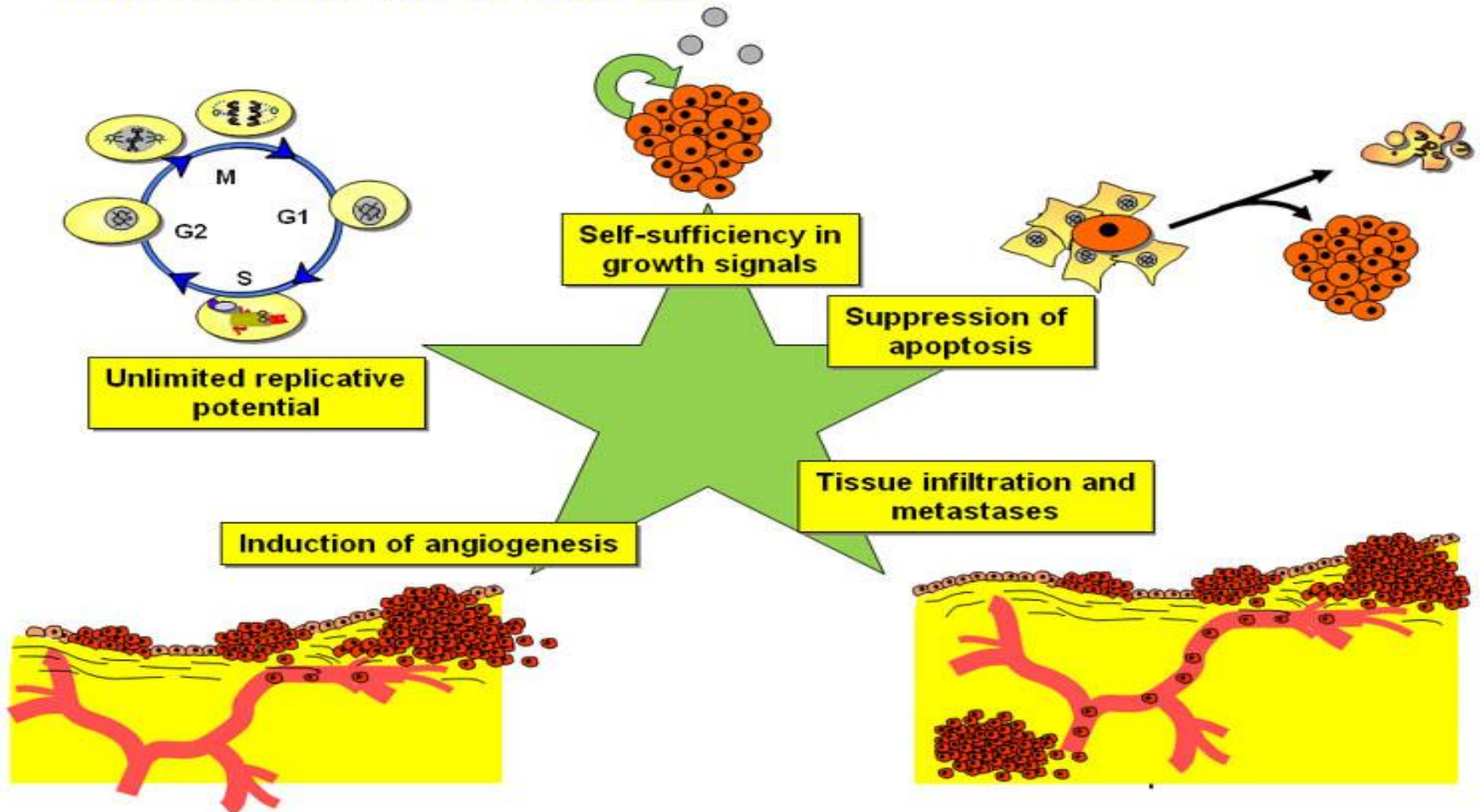
KREBS HEILEN

So wirkt der EGFR-Blocker

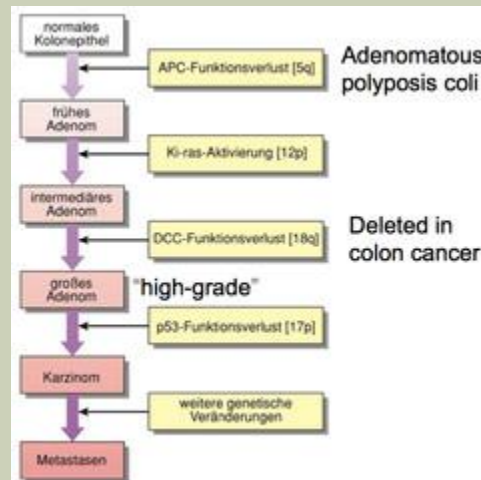


KREBSENTSTEHUNG

The Hallmarks of Cancer



KREBSENTSTEHUNG



VISZERALCHIRURGISCHE OPERATIONEN PRO JAHR IN DEUTSCHLAND

OP	Zahl/J	Preis / OP	p/a in Mill €
Leistenhernien	200.000	1400	280
Cholecystektomien	200.000	2200	440
Appendektomien	135.000	2000	270
Hämorrhoidektomien	100.000	1700	170
Anal fistel-OP	30.000	1700	51
Sonst. proktol. OPs	50.000	1700	85
OPs bei/als Folge von Kolonca	100.000	9000	900
OPs bei/als Folge von Magenca	10.000	12.000	120
OPs bei/als Folge von Pankreasca	10.000	15.000	150
OPs bei/als Folge von Ovarialca	20.000	9000	180
OPs bei/als Folge sonst. abd. Ca	10.000	12.000	120
OPs bei/als Folge von ?? Ca	10.000	12.000	120
OP bei benignen Erk. des Darmes	50.000	8000	400
Sonst. hepatobiliäre Chirurgie	10.000	15.000	150
Sonst. Magen Chirurgie	10.000	15.000	150
Transplantationen	3.000	50.000	150
Strumachirurgie	110.000	2200	140
Summe	1.048.000		ca. 3,9 MRD. €

▪ D.h. ca 1 Mill OP pro Jahr kosten die Kassen ca. 3,9 MRD €.

▪ Zahlen und Preise sind konservativ, Privatpatienten nicht berücksichtigt.

DARMKREBS – KLINIK 1912

Handbuch der praktischen Chirurgie v. Bruns, Carre und Küttner.
4. Auflage 1913

Kausch: Das Darmkarzinom

Rotter: Der Mastdarmkrebs

DARMKREBS, EPIDEMIOLOG. ENTWICKLUNG

- Erst mit steigender Lebenserwartung ab der Mitte des 19. JH und verstärkt nochmals ab der Mitte des 20 JH. „erleben“ die Menschen den Darmkrebs.
- Einfluß der Ernährung auf die Darmkrebshäufigkeit in Deutschland vor dem 20 JH.? Viel weniger Darmkrebs wg. „minderwertigerer“ Ernährung?
- Zugang der Menschen zu medizinischer Versorgung vor 1950. Möglichkeiten der flächendeckenden Darmkrebsdiagnostik vor 1950.
- Qualifizierte, flächendeckende Therapie vor 1950?
- Interdisziplinäre therapeutische Strategien: steigende Heilungsraten auch bei fortgeschrittenen Tumoren. Längeres Überleben mit dem Tumor. Krebs als chronische Erkrankung.
- Bessere Qualitätsstandards – bessere Therapieergebnisse.