

Diplomarbeit

**UNTERSUCHUNG VON KEIMBAHNPOLYMORPHISMEN
IM VEGF-GEN IN BEZUG AUF DIE ENTSTEHUNG DES
KOLOREKTALEN KARZINOMS**

**(Analysis of germline polymorphisms in the VEGF-gene and
colorectal cancer risk)**

eingereicht von

DORIS RIEDINGER

Matrikelnummer: 0307135

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Onkologie

Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Österreich

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gerger Armin

Dr. med. univ. Absenger Gudrun

Graz, im August 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 5. August 2011

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle vor allem bei meinen Eltern bedanken, die mich immer unterstützt, an mich geglaubt und mir mein Medizinstudium ermöglicht haben. In gleichem Maße danke ich meiner Schwester, meinem Freund, dem Rest der Familie und allen Freunden, die während meiner Studienzeit für mich da waren und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Diplomarbeitsbetreuerin Dr. Gudrun Absenger, die sich viel Zeit für mich genommen und mich bei dieser Arbeit bestens betreut hat.

Zusammenfassung

Einleitung Das kolorektale Karzinom stellt in Europa die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Essentiell für Tumorentstehung und Wachstum ist die Bildung neuer Blutgefäße, bekannt als Angiogenese. Der wichtigste Regulator der Angiogenese ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF). Polymorphismen im VEGF-Gen sind assoziiert mit unterschiedlicher VEGF Produktion, Expression und Plasmaspiegel und beeinflussen die Entstehung und Prognose verschiedener Tumoren.

Methoden In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir die DNA von 586 Patienten mit histologisch bestätigtem kolorektalem Karzinom und 464 gesunden Kontrollindividuen auf fünf verschiedene Polymorphismen im VEGF-Gen (-2489 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T und +936 C>T). Die Genotypisierung erfolgte mittels Taqman und 5'Nuclease Assay, die statistische Auswertung mit Hilfe des Chi- Quadrat- Tests nach Pearson.

Ergebnisse Die VEGF Polymorphismen -2489 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T und +936 C>T zeigten keine signifikante Assoziation mit dem Risiko eines kolorektalen Karzinoms (P=0,205 für -2489 C>T, P=0,367 für -2578 C>A, P=0,524 für -634 G>C, P=0.196 für -7 C>T, P=0,648 für +936 C>T).

Schlussfolgerung Aus den Ergebnissen der Studie kann man schließen, dass zumindest in dieser Studienkohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen und dem Risiko für kolorektale Karzinome besteht.

Abstract

Introduction Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related death in Europe. Essential for tumor development and growth is the formation of new blood vessels, known as angiogenesis. The most important regulator of angiogenesis is the vascular endothelial growth factor (VEGF). Polymorphisms in the VEGF-gene have been associated with different VEGF production, expression and plasma levels and influence the risk and prognosis of various tumors.

Methods In the present case-control-study we examined the DNA of 586 patients with histologically verified colorectal cancer and 464 healthy control subjects on five different VEGF polymorphisms (-2489 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T and +936 C>T). Genotypes were analyzed by Taqman and 5' nuclease assay, the statistical analysis was performed using Pearson's Chi-square test.

Results VEGF -2489 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T and +936 C>T genotype frequencies showed no correlation with risk of colorectal cancer. (P=0,205 for -2489 C>T, P=0,367 for -2578 C>A, P=0,524 for -634 G>C, P=0.196 for -7 C>T, P=0,648 for +936 C>T).

Conclusion We conclude that there is no significant association between the studied single nucleotide polymorphisms and risk of colorectal cancer in our study cohort.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
Inzidenz.....	1
Mortalität	1
Altersverteilung	1
Geschlechtsverteilung	2
Karzinomrisiko.....	2
1.2 Ätiologie	2
1.2.1 Kolorektale Polypen	2
1.2.2 Genetische Prädisposition	4
1.2.3 Ernährung und Lebensgewohnheiten	7
1.2.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	9
1.2.5 Chemoprävention.....	10
1.3 Pathogenese.....	10
1.3.1 Adenom als Vorstufe des Karzinoms	10
1.3.2 Molekulare Pathogenese der Adenom-Karzinom-Sequenz	11
1.4 Einteilung und Klassifikation	12
TNM-System und Stadieneinteilung der UICC	12
1.5 Lokalisation und histologische Verteilung	16
1.5.1 Lokalisation	16
1.5.2 Histologische Verteilung	17
1.6 Metastasierung	17
Ausbreitung per continuitatem.....	17

Lymphogene Metastasierung	17
Hämatogene Metastasierung	18
1.7 Vorsorgeuntersuchungen.....	18
Koloskopie.....	18
Fäkale okkulte Bluttestung (FOBT, Hämoocculttest).....	20
1.8 Prognose.....	20
1.9 Therapie.....	21
1.9.1 Kolonkarzinom	21
1.9.2 Rektumkarzinom	23
1.9.3 Palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms	26
1.9.4 Antikörpertherapie.....	26
1.10 Nachsorge.....	27
1.10.1 Kolonkarzinom	27
1.10.2 Rektumkarzinom	28
1.11 Genetische Veränderungen	28
1.11.1 Single Nucleotide Polymorphismus.....	28
1.11.2 Punktmutation	29
1.11.3 VEGF und VEGF Pathway.....	30
1.11.4 VEGF-Gen	33
1.11.5 Spezielle SNPs	34
2 Material und Methoden	45
2.1 Patienten und Kontrollkollektiv	45
2.1.1 Patienten.....	45
2.1.2 Kontrollgruppe.....	45
2.2 DNA-Isolation und Genotypisierung.....	46
2.3 Statistische Auswertung.....	46
3 Ergebnisse.....	47
3.1 Patientendaten.....	47
Stammdaten.....	47
Epidemiologie.....	47

Tumordaten	47
3.2 Daten zur Kontrollgruppe	49
3.3 Daten zu SNPs im VEGF-Gen	49
4 Diskussion	51
5 Literaturverzeichnis	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung kolorektaler Polypen	3
Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz	12
Abbildung 3: Anatomische Verteilung des Kolon-/Rektumkarzinoms	16
Abbildung 4 Behandlungskonzept des Kolonkarzinoms	23
Abbildung 5 Therapieschema des Rektumkarzinoms	26
Abbildung 6 Mitglieder der VEGF- Familie und ihre Liganden.....	33
Abbildung 7 Struktur des VEGF-Gens und Position bekannter SNPs	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1–1 WHO Klassifikation kolorektaler Polypen.....	3
Tabelle 1–2 Amsterdam I Kriterien (Klassische Amsterdamkriterien).....	5
Tabelle 1–3 Amsterdam II Kriterien (erweiterte Kriterien).....	5
Tabelle 1–4 Überarbeitete Bethesda - Kriterien	6
Tabelle 1–5 Kumulatives Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa.....	9
Tabelle 1–6 Zusammenhang zwischen Histologie und Entartungsverhalten verschiedener epithelialer Polypen.....	11
Tabelle 1–7 TNM-Klassifikation, Primärtumor (T).....	13
Tabelle 1–8 TNM-Klassifikation, regionäre Lymphknoten (N)	13
Tabelle 1–9 TNM-Klassifikation, Fernmetastasen (M).....	14
Tabelle 1–10 Stadiengruppierung nach UICC, TNM und Dukes	15
Tabelle 1–11 Histopathologisches Grading.....	16
Tabelle 1–12 Histologische Verteilung des Kolon-/Rektumkarzinoms.....	17
Tabelle 1–13 Lymphogene Tumorausbreitung beim Rektumkarzinom	18
Tabelle 1–14 Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium	20
Tabelle 1–15 Tumorlokalisation und entsprechende Standardoperationen.....	21
Tabelle 3–1 Tumordaten	47
Tabelle 3–2 SNP Häufigkeiten in der Kontrollgruppe und im Patientenkollektiv ...	50

1 Einleitung

In dieser Diplomarbeit ist die weibliche Form der männlichen Form gleichgestellt, lediglich aus Gründen der leichten Lesbarkeit wurde die männliche Form gewählt.

1.1 Epidemiologie

Inzidenz

Karzinome des Kolons und des Rektums stellen weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern (nach dem Bronchial- und Prostatakarzinom) und die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen (nach dem Mammakarzinom) dar. [25]

Laut der International Association on Research of Cancer (IARC) gab es im Jahr 2008 weltweit 1.234.000 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (KRK), davon waren 663.000 Männer und 570.000 Frauen. Die Inzidenzen sind in den verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich. Die höchsten Raten sind in Australien, Neuseeland und im europäischen Westen zu verzeichnen, die niedrigsten in Afrika und Asien. [33]

In Österreich werden jährlich 4.600 bis 5.000 bösartige Tumoren im Kolon und Rectum diagnostiziert. [5]

Mortalität

Weltweit gibt es laut IARC jährlich um die 608.000 Todesfälle bedingt durch Kolon- oder Rektumkarzinome. Die Mortalität ist in Zentral- und Osteuropa am höchsten und in Zentralafrika am niedrigsten. [33]

In Europa stellt das kolorektale Karzinom die zweithäufigste krebssbedingte Todesursache, mit etwa 138.400 Toten jährlich, dar. [93]

Trotz steigender Inzidenz ist ein Rückgang der Sterblichkeit zu verzeichnen. [9]

Altersverteilung

Das kolorektale Karzinom ist eine Tumorerkrankung des mittleren und höheren Alters. Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 65. Lebensjahr, wobei ein steiler Anstieg der Erkrankung ab dem 45. Lebensjahr zu verzeichnen ist. Zirka zwei Drittel aller Diagnosestellungen erfolgen im Alter zwischen 50 und 80 Jahren. [93]

Geschlechtsverteilung

Beim Kolonkarzinom ist die Geschlechtsverteilung annähernd ausgeglichen. [1]

Das Verhältnis beim Rektumkarzinom liegt bei 1,5 : 1 (Männer : Frauen). [89]

Karzinomrisiko

Das Lebenszeitrisiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken liegt bei einem über 40-Jährigen ohne Risikofaktoren bei sechs Prozent.

Die Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung erhöht sich je nach Risikofaktor.

Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) von Kolorektalkarzinom-Patienten bei welchen das Karzinom erst mit über 60 Jahren aufgetreten ist, haben ein Risiko von zehn Prozent an einem KRK zu erkranken. [40]

Wenn bei einem Verwandten ersten Grades ein kolorektales Karzinom schon vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist, erhöht sich das Risiko um das drei- bis vierfache. [92]

Patienten mit einer bereits über fünfzehn Jahren bestehenden Colitis ulcerosa haben ein Karzinomrisiko von etwa fünfzehn Prozent, Patienten mit HNPCC weisen ein Risiko von rund 75 Prozent auf, Menschen mit FAP haben sogar ein nahezu 100-prozentiges Risiko zeitlebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. [40]

1.2 Ätiologie

1.2.1 Kolorektale Polypen

Unter einem Polypen versteht man eine Schleimhautvorwölbung in das Lumen eines Hohlorgans ohne dass damit Stellung zu histologischem Aufbau oder Dignität genommen wird. [82]

Man unterscheidet neoplastische (70%) und nichtneoplastische (30%) Formen. [8]

Tabelle 1–1 WHO Klassifikation kolorektaler Polypen

Neoplastische Polypen	Nichtneoplastische Polypen
Adenom	Peutz-Jeghers-Polyp
Polypöses Karzinom	Juveniler Polyp
Karzinoidtumor	Hyperplastischer Polyp
Nichtepitheliale Tumoren (Lipom, Leiomyom, Hämangiom,, Lymphangiom,...)	Benigner lymphoider Polyp
	Entzündlicher Polyp

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [8]

99 Prozent der benignen neoplastischen kolorektalen Polypen sind Adenome. Sie stellen die wichtigste und häufigste Präkanzerose dar. Je nach Form, Größe und Histologie können sie in unterschiedlichem Maß entarten. Die Malignitätsraten schwanken zwischen null und 70 Prozent. [82]

Beispielsweise liegt bei einem Polypen mit einem Zentimeter Größe, das kumulative Karzinomrisiko nach fünf Jahren bei vier Prozent, nach zehn Jahren bei 14 Prozent und nach 20 Jahren bei 35 Prozent. [25]

Abbildung 1 zeigt die Verteilung kolorektaler Polypen im Darm.

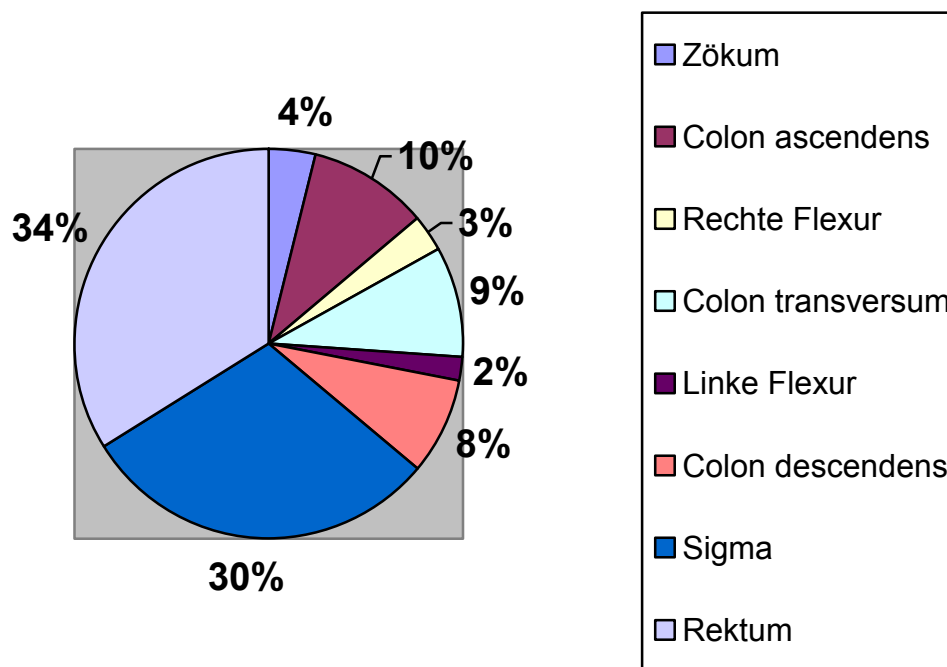


Abbildung 1 Verteilung kolorektaler Polypen

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [8]

1.2.2 Genetische Prädisposition

Zirka zehn Prozent aller kolorektalen Karzinome sind genetisch bedingt. [42]

HNPCC

Das hereditäre, nicht polypöse, kolorektale Karzinom-Syndrom („hereditary non polyposis colorectal cancer“ HNPCC), auch Lynch-Syndrom genannt, macht zirka fünf Prozent aller kolorektalen Karzinome aus. [40]

Ursächlich für ein HNPCC-Syndrom sind Keimbahnmutationen in einem von sechs DNA-Mismatch-Repair-Genen (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6, hMLH3). Eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist hinweisend für solch einen Gendefekt. [10]

Die Kolonkarzinome bei HNPCC unterscheiden sich makroskopisch nicht von den sporadischen Formen, sie werden autosomal dominant vererbt und treten meist um das 50. Lebensjahr auf. Erste Kolonkarzinome kommen aber auch schon ab dem 20. Lebensjahr vor. [16] Patienten mit HNPCC haben ein etwa 80-prozentiges Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom. Zudem besteht erhöhtes Risiko für andere Neoplasien wie das Endometriumkarzinom (60 Prozent), das Ovarial- und Magenkarzinom (jeweils bis zehn Prozent) und das Urothelkarzinom (zwei Prozent). [40]

Das HNPCC-Syndrom kann in zwei Untertypen unterteilt werden.

Beim Lynch Typ 1 treten bereits bei jungen Patienten multiple, vor allem proximal lokalisierte Kolonkarzinome auf. [10]

Der Lynch Typ 2 auch familiäre Adenokarzinomatose genannt, zeigt multiple Kolonkarzinome sowie Adenokarzinome anderer Organe (Gallenwege, Magen, Ovarien, Pankreas, Mamma, etc.) [10]

HNPCC hat keinen auffälligen Phänotyp und kann klinisch nicht identifiziert werden. Daher wurden Kriterien wie die Amsterdam I Kriterien (Tabelle 1–2), die Amsterdam II Kriterien (Tabelle 1–3) und die Bethesda-Kriterien (Tabelle 1–4) zur Diagnosestellung definiert. Die Diagnose kann mit Sicherheit gestellt werden wenn alle Amsterdam I Kriterien, oder bei extrakolischer Manifestation alle Amsterdam II Kriterien, erfüllt sind. Die Bethesda-Kriterien sind weniger spezifisch, sie definieren Personen deren kolorektale Tumoren auf Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden sollen. [25] Bei noch nicht erkrankten Anlageträgern sind jährliche Vorsorgeuntersuchungen mit Beratungsgesprächen, gynäkologischen Kontrollen

inklusive intravaginaler Sonographie, Oberbauchsonographie, Koloskopie und eventuell Gastroduodenoskopie und Urinzytologie zu empfehlen. [92]

Tabelle 1–2 Amsterdam I Kriterien (Klassische Amsterdamkriterien)

Es müssen mindestens drei Familienmitglieder an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sein und folgende Kriterien erfüllt sein:	
1	Einer der drei Patienten ist ein Verwandter ersten Grades der anderen beiden Erkrankten.
2	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen.
3	Mindestens ein KRK muss vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein.
4	Eine familiäre adenomatöse Polypose (FAP) muss ausgeschlossen worden sein.
5	Die Tumoren müssen histopathologisch verifiziert worden sein.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [108]

Tabelle 1–3 Amsterdam II Kriterien (erweiterte Kriterien)

Es müssen mindestens drei Familienmitglieder an einem HNPCC assoziierten Tumor erkrankt sein (KRK, Endometrium, Dünndarm, Ureter, Nierenbecken,..) und die folgenden Kriterien erfüllt sein:	
1	Einer der drei Patienten ist ein Verwandter ersten Grades der anderen beiden Erkrankten.
2	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen.
3	Mindestens ein KRK muss vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein.
4	Eine FAP muss ausgeschlossen worden sein.
5	Die Tumoren müssen histopathologisch verifiziert worden sein.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [108]

Tabelle 1–4 Überarbeitete Bethesda - Kriterien

Patienten die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten ihren Tumor auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersuchen lassen:	
1.	Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr.
2.	Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assozierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn v.a Glioblastom, Haut, Dünndarm) unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung.
3.	Diagnose eines KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H Tumors (Tumor infiltrierende Lymphozyten, Crohn´s like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).
4.	Diagnose eines KRK bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC- assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lebensjahr.
5.	Diagnose eines KRK bei zwei oder mehr erstgradig oder zweitgradig Verwandten mit einem HNPCC- assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [107]

Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)

Ursache einer familiären adenomatösen Polypose sind Mutationen im APC-Gen (Adenomatöse Polyposis Coli) auf Chromosom 5q21. Das APC-Genprodukt ist ein multifaktorielles Protein, welches mit einer Vielzahl an zellulären Proteinen in Wechselwirkung treten kann. Hierzu zählen zum Beispiel Strukturproteine der Zelle, Enzyme wie Proteinkinasen, sowie Regulatoren der Genexpression. Das APC-Protein reguliert zudem die intrazelluläre Konzentration an Beta-Catenin. Beta-Catenin ist ein Transkriptionsfaktor für zahlreiche Gene, welche in die Regulation des Zellzyklus und der Zellproliferation eingebunden sind. Ein mutiertes APC-Gen führt zu einem verminderten Abbau von Beta-Catenin und somit zu einer Förderung der Zellzyklusprogression. [99]

Die FAP ist eine obligate Präkanzerose und macht ein Prozent aller kolorektalen Karzinome aus. [25]

Sie ist definiert durch das Vorhandensein von mindestens 100 kolorektalen Adenomen, welche bereits um das 20. Lebensjahr auftreten. Patienten mit einer FAP haben ein Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom von nahezu 100 Prozent, die ersten Karzinome treten um das 35.-40. Lebensjahr auf. Auch hier gibt es eine starke Assoziation mit extrakolischen Manifestationen, wie zum Beispiel Duodenal- und Papillenadenome, Drüsenkörperzysten im Magen, Magenadenome, abdominale- und extraabdominale Desmoidtumoren, maligne Tumoren des zentralen Nervensystems, Hepatoblastome, Schilddrüsenkarzinome, Pigmentanomalien, Osteome und einige mehr. [93]

Die FAP wird ebenso wie das HNPCC-Syndrom autosomal dominant vererbt, so besteht für die Nachkommen ein 50-prozentiges Risiko ebenfalls an einer FAP zu erkranken. [9]

Hamartöses Polyposis-Syndrom

Das hamartöse Polyposis-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, zu ihm zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom, das Cowden-Syndrom und die juvenile Polypose. [11]

Ursache sind verschiedene Keimbahnmutationen. So ist beim autosomal dominant vererbten Peutz-Jeghers-Syndrom zum Beispiel das LKB1-Gen (auch Serum Threonin Kinase 11 genannt) mutiert. Bei der familiären, juvenilen Polyposis sind die Gene SMAD4 (Mothers against decapentaplegic homolog 4, Tumorsuppressorgen) und BMPR1A (bone morphogenetic protein receptor, type IA) betroffen, welche eine Rolle im Signaltransduktionsweg des TGF-Beta (transforming growth factor beta) spielen. [27] [92]

Das Lebenszeitrisiko für einen malignen Tumor, bei Patienten mit einem hamartösen Polyposis-Syndrom, beträgt 90 Prozent. Neben intestinalen Tumoren wie Dünndarm- und kolorektalen Karzinomen, können auch extraintestinale Tumoren wie Magen-, Pankreas-, Ovar-, Uterus-, und Mammakarzinome auftreten.

1.2.3 Ernährung und Lebensgewohnheiten

In der Entstehung kolorektaler Karzinome spielen neben hereditären Faktoren auch Umweltfaktoren und Ernährungsgewohnheiten eine Rolle.

Protektive Faktoren

- In vielen retrospektiven Studien werden Früchten, Gemüse und Getreideprodukten protektive Effekte für Adenome und Karzinome des Intestinaltrakts zugeschrieben (EPIC - Studie). [25]
- Ballaststoffe führen zu einer verkürzten Transitzeit des Stuhls im Darm und vermindern so die Kontaktzeit zwischen potentiellen Karzinogenen und der Darmschleimhaut. [81] Eine groß angelegte skandinavische Studie ergab, dass die Kolonkarzinomhäufigkeit positiv mit der Höhe des Fettverzehr und negativ mit dem Ballaststoffanteil der Kost korreliert. [56] Die westliche Ernährung ist meist zu ballaststoffarm. Die deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine tägliche Ballaststoffzufuhr von mindestens 30 Gramm. [19]
- Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Vitamine, Aminosäuren und Spurenelemente. Die Einnahme von Kalzium, Magnesium, Vitaminen (A, C, D, E) Selen und Folsäure wird daher zur Primärprävention nicht empfohlen. [92] Es wird postuliert, dass Vitamine eventuell als Radikalfänger einen protektiven Effekt haben. [81]
- Körperliche Aktivität wirkt sich ebenfalls protektiv auf ein kolorektales Karzinom aus. Verschiedene Querschnittsuntersuchungen haben gezeigt, dass Menschen mit hohem körperlichen Aktivitätsgrad weniger Kolonpolypen aufweisen. Schon ab einer moderaten Bewegung von 30-60 Minuten täglich, sinkt die Karzinomwahrscheinlichkeit. [92]

Risikofaktoren

- In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der tägliche Genuss von rotem Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) das Karzinomrisiko erhöht. [92]
- Auch der Body Mass Index (BMI) spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung kolorektaler Adenome und folglich kolorektaler Karzinome. Bei Patienten mit höherem BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) wurden vermehrt Kolonpolypen festgestellt. Das Risiko für Übergewichtige an einem Kolonkarzinom zu erkranken ist bis zu zweifach erhöht. [92] Es ist jedoch noch nicht nachgewiesen ob das erhöhte Risiko durch das Übergewicht an sich, durch

die vermehrte Kalorienzunahme, oder durch die mangelnde körperliche Bewegung hervorgerufen wird. [9]

- Rauchen wirkt karzinogen. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Raucher ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für adenomatöse, kolorektale Polypen haben. Die Risikosteigerung steht möglicherweise in Zusammenhang mit genetischen Polymorphismen für N-Acetyltransferase und Cytochrom P450. [25]
- Alkohol wirkt sich ebenso positiv auf die DarmkrebSENTSTEHUNG aus. Studien dazu sind uneinheitlich, jedoch spielt die absolute Äthanolmenge einen entscheidenden Faktor. [25] Insbesondere die Kombination von Alkohol und Nikotin erhöht das Risiko für kolorektale Karzinome. [92]

1.2.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Ulzerationen an der oberflächlichen Schleimhaut. Die Erkrankung beginnt meist distal im Rektum und breitet sich nach proximal, kontinuierlich aus. Eine wichtige Komplikation der Colitis ulcerosa stellt das kolorektale Karzinom dar. Das Krebsrisiko korreliert mit der Dauer der Erkrankung (siehe Tabelle 1–5), mit der Ausdehnung (höchstes Risiko bei Pancolitis mit Backwash-Ileitis) und dem Grad der dysplastischen Veränderung der Kolonmucosa. [40]

Auch das Alter spielt eine Rolle. So zeigte sich in einer Studie der Universität Heidelberg, dass Patienten mit Erstdiagnose der Colitis ulcerosa über 45 Jahren, auch bei einer Erkrankungsdauer unter zehn Jahren ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko aufweisen. [63]

Tabelle 1–5 Kumulatives Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa

Dauer der Erkrankung	Kumulatives Risiko in %
10 Jahre	Etwa 2
20 Jahre	Etwa 7
30 Jahre	18
40 Jahre	18
50 Jahre	40

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [85]

Morbus Crohn

Morbus Crohn, auch Enterokolitis regionalis genannt, ist eine chronische, diskontinuierlich segmental auftretende Entzündung, die alle Wandschichten des Gastrointestinaltrakts betreffen kann. Häufigste Lokalisationen sind das terminale Ileum und das proximale Kolon. Morbus Crohn geht, wie die Colitis ulcerosa, mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. [40]

Die Dauer der Erkrankung, das Manifestationsalter, sowie die Persistenz von Fisteln spielen in der Karzinomentstehung eine entscheidende Rolle. [93]

1.2.5 Chemoprävention

Rothwell und Kollegen bestätigen in einer Metaanalyse mit fünf randomisiert-kontrollierten Studien, dass eine langjährige Aspirineinnahme zu einer deutlichen Reduktion der KRK-Inzidenz und zu einer Senkung der tumorassoziierten Mortalität führt. Der positive Effekt zeigte sich vor allem für das proximale Kolon. [79]

Diese Ergebnisse konnten jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden. Eine Einnahme von Acetylsalicylsäure sollte aufgrund der derzeit ungesicherten Datenlage und der fehlenden Bewertung der Nutzen-/Risikorrelation nicht als Primärprophylaxe eingesetzt werden. [92]

1.3 Pathogenese

1.3.1 Adenom als Vorstufe des Karzinoms

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Adenome als benigne Neoplasien des Drüsenepithels mit Dysplasien verschiedenen Grades. Sie unterscheidet histologisch drei verschiedene Adenomtypen: das tubuläre Adenom (62,9%), das tubulovillöse Adenom (26%) und das villöse Adenom (11,1%). [12]

Über 90 Prozent aller kolorektalen Karzinome entwickeln sich auf dem Boden kolorektaler Adenome. Allerdings entstehen nur aus einem geringen Teil der Adenome kolorektale Karzinome. Adenome im Colon und Rektum sind relativ häufig, so haben Screeningstudien ergeben, dass zehn Prozent der 45- bis 50-Jährigen, 15 Prozent der 50- bis 75-Jährigen und 40 Prozent der über 80-Jährigen mindestens ein Adenom im Kolon oder Rektum besitzen. [93]

Kolorektale Adenome können als präkanzeröse Läsionen der Dickdarmschleimhaut gesehen werden. Das Entartungsrisiko ist abhängig vom

Grad und Ausmaß der Dysplasie (geringgradige versus hochgradige intraepitheliale Neoplasie), von der Adenomgröße, der histologischen Differenzierung (siehe Tabelle 1–6) und der Wuchsform. Das größte Entartungsrisiko haben villöse Adenome, auch breitbasig aufsitzende Adenome weisen ein höheres Risiko auf zu entarten, als gestielte Adenome. [12]

Tabelle 1–6 Zusammenhang zwischen Histologie und Entartungsverhalten verschiedener epithelialer Polypen

Histologie	Anteil an allen Polypen	Entartung bei Diagnose bis zu
tubulär	75%	4,8%
tubulovillös	15%	19,0%
villös	10%	38,4%

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [8]

1.3.2 Molekulare Pathogenese der Adenom-Karzinom-Sequenz

Die Entwicklung vom Adenom zum Karzinom geht sequentiell mit verschiedenen genetischen Veränderungen einher, beispielsweise mit einer Aktivierung von Onkogenen wie K-Ras und einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie APC (adenomatous polyposis coli) und DCC (deleted in colon cancer). Diese molekularen Veränderungen resultieren in einer Aneuploidie und in einer chromosomalen Instabilität, weshalb dieser Pfad der Adenom-Karzinom-Sequenz auch als Chromosomeninstabilitäts-Pathway (CIN-Pathway) bezeichnet wird. In über 80 Prozent aller kolorektalen Karzinome findet sich solch eine Chromosomeninstabilität. [30]

Mutation von p53 sowie Mutationen am Chromosom 17p führen wahrscheinlich zum Übergang vom späten Adenom in das kolorektale Karzinom. [93]

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die molekulare Pathogenese der Adenom-Karzinom-Sequenz.

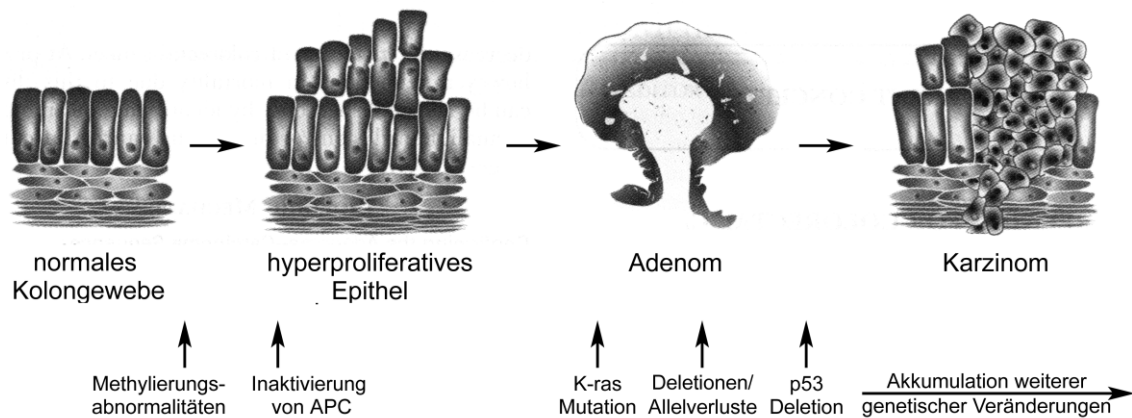


Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz

Quelle: [101]

1.4 Einteilung und Klassifikation

TNM-System und Stadieneinteilung der UICC

Die TNM-Einteilung ist ein prognose-orientiertes Klassifikationssystem der UICC (Union for International Cancer Control). (siehe Tabelle 1–7, Tabelle 1–8, und Tabelle 1–9)

Aus den Angaben des TNM-Systems entwickelte die UICC Tumorstadien (siehe Tabelle 1–10) zur besseren Einstufung der Tumorerkrankung. Die UICC-Stadien erlauben prognostische Aussagen und bestimmen auch häufig die weitere Therapie.

Das folgende TNM-System wurde aus den aktuellsten NCCN-Richtlinien (National Comprehensive Cancer Network, Version 2.2011) entnommen.

TNM-Klassifikation

Einteilung nach T

T steht für Tumor, hier wird die Ausbreitung im Sinne der Tiefeninvasion beurteilt. (siehe Tabelle 1–7)

Tabelle 1–7 TNM-Klassifikation, Primärtumor (T)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Zeichen für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelial oder Invasion der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert die Submucosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in das perikolorektale Gewebe oder in die Subserosa
T4a	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [78]

Einteilung nach N

N steht für Nodus, diese Einteilung gibt Aufschluss über den Lymphknotenstatus.
(siehe Tabelle 1–8)

Tabelle 1–8 TNM-Klassifikation, regionäre Lymphknoten (N)

NX	Es können keine regionären Lymphknoten erfasst werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ein bis drei regionären Lymphknoten
N1a	Metastasen in einem regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
N1c	Der Tumor sitzt in der Subserosa, im Mesenterium oder im nichtperitonealisierten perikolischen oder perirektalen Gewebe ohne Befall regionärer Lymphknoten
N2	Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [78]

Anmerkung:

Unter regionären Lymphknoten versteht man die perirektalen, die perikolischen und alle Lymphknoten entlang der Aa. ileocolica, colica dextra, colica sinistra, colica media, mesenterica inferior, rectalis superior und der iliaca interna. [94]

Einteilung nach M

M steht für das Vorhandensein beziehungsweise das Fehlen von Fernmetastasen.
(siehe Tabelle 1–9)

Tabelle 1–9 TNM-Klassifikation, Fernmetastasen (M)

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen in einem Organ oder auf einer Seite (zum Beispiel Leber, Lunge, Ovar, nicht regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ/ einer Seite oder im Peritoneum

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [78]

Stadiengruppierung

Es gibt unterschiedliche Stadieneinteilungen des kolorektalen Karzinoms, welche in Tabelle 1–10 zusammengefasst sind. Am gebräuchlichsten ist jedoch die UICC-Klassifikation.

Tabelle 1–10 Stadiengruppierung nach UICC, TNM und Dukes

UICC-Stadium	T	N	M	DUKES
0	Tis	N0	M0	-
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	B
IIC	T4b	N0	M0	B
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C
	T1	N2a	M0	C
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C
	T2-T3	N2a	M0	C
	T1-T2	N2b	M0	C
IIIC	T4a	N2a	M0	C
	T3-T4a	N2b	M0	C
	T4b	N1-N2	M0	C
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a	-
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	-

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [78]

Anmerkung:

Dukes B besteht aus einer Gruppe mit besserer (T3-N0-M0) und schlechterer (T4-M0-N0) Prognose, genauso ist es bei Dukes C (jedes T-N1-M0 und jedes T-N2-M0). [78]

Grading

Unter Grading versteht man eine Einteilung nach dem histologischen Differenzierungsgrad des Tumors. Schlecht differenzierte Karzinome zeigen dabei eine höhere Progressionsneigung. [82]

Man unterscheidet vier Grade, welche in Tabelle 1–11 beschrieben sind.

Tabelle 1–11 Histopathologisches Grading

GX	Der Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [78]

1.5 Lokalisation und histologische Verteilung

1.5.1 Lokalisation

Kolorektale Karzinome kommen am häufigsten im Sigma und im Rektum vor, gefolgt von Zökum, Colon transversum, Colon ascendens und dem rektosigmoidalen Übergang. Am seltensten sind Karzinome im Colon descendens zu verzeichnen. (siehe Abbildung 3) [94]

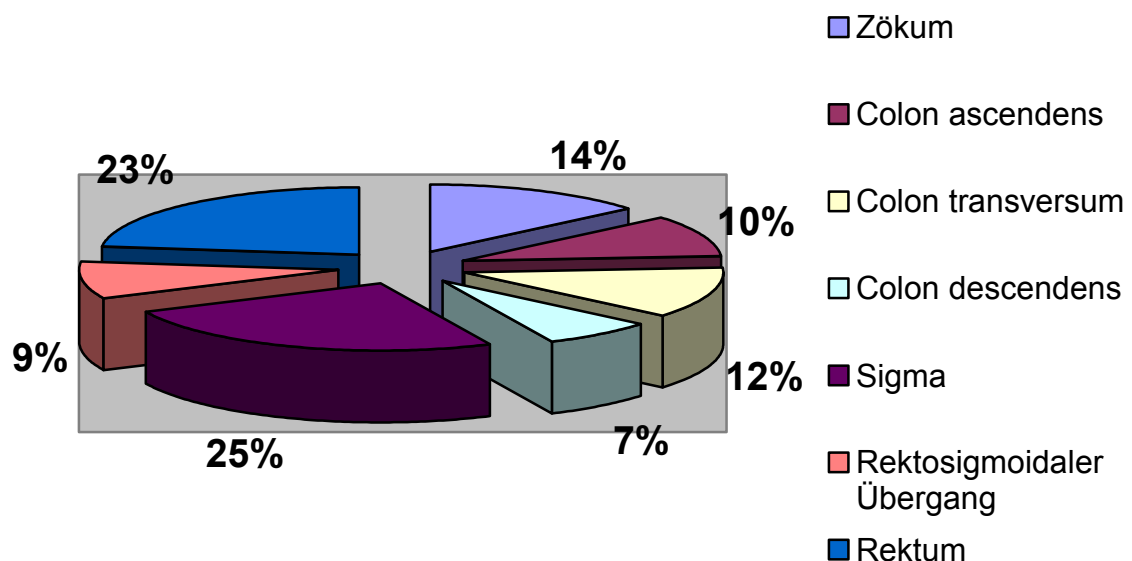


Abbildung 3: Anatomische Verteilung des Kolon-/Rektumkarzinoms

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [94]

1.5.2 Histologische Verteilung

85-90 Prozent aller malignen Darmtumoren sind Adenokarzinome des Dickdarms, sie gehen von den Drüsen der Darmschleimhaut aus. Histologisch kommen neben Adenokarzinomen vor allem muzinöse Adenokarzinome oder Siegelringzellkarzinome vor. (siehe Tabelle 1–12) [94]

Tabelle 1–12 Histologische Verteilung des Kolon-/Rektumkarzinoms

Histologischer Typ	Häufigkeit in %
Adenokarzinom	85-90
Muzinöses Adenokarzinom	5-10
Siegelringzellkarzinom	1
Plattenepithelkarzinom	<0,5
Adenosquamöses Adenokarzinom	<0,5
Kleinzelliges Karzinom (Haferzellkarzinom)	<0,5
Undifferenziertes Karzinom	<1

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [94]

1.6 Metastasierung

Ausgehend vom Primärtumor kann man drei verschiedene Ausbreitungswege der Tumorzellen unterscheiden.

Ausbreitung per continuitatem

Das kolorektale Karzinom breitet sich lokal entlang der Darmwand in das perirektale und perikolische Fettgewebe und in angrenzende Strukturen aus. Es tendiert zu einem zirkulären Wachstum quer zur Darmachse und birgt somit die Gefahr einer Darmstenose. Das Rektumkarzinom kann zusätzlich das Kreuzbein infiltrieren. [94]

Lymphogene Metastasierung

Nach Einbruch der Tumorzellen in das Lymphsystem kann sich der Tumor kontinuierlich entlang der regionären Lymphknotenstationen ausbreiten. [10]

Beim Rektumkarzinom hängt die Art der lymphogenen Ausbreitung vom Tumorsitz ab, da sich je nach Lokalisation unterschiedliche Metastasenstraßen ergeben. (siehe Tabelle 1–13). [40]

Tabelle 1–13 Lymphogene Tumorausbreitung beim Rektumkarzinom

Lokalisation	Distanz ab ano	Metastasierungswege
Tiefsitzend	0-4 cm	paraaortale und inguinale Lymphknoten (LK), LK im Bereich der Beckenwand
Mittlere Etage	4-8 cm	paraaortale LK und Beckenwand
Hochsitzend	8-16 cm	paraaortale LK

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [40]

Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Ausbreitung erfolgt vor allem über die Vena Porta direkt in die Leber. Bei über 50 Prozent der Patienten mit kolorektalen Karzinomen treten im Laufe der Erkrankung Lebermetastasen auf, seltener kommt es zu Gehirn- oder Skelettmetastasen. Das distale Rektumkarzinom kann direkt über die Vena Cava in die Lunge filtern. [40]

1.7 Vorsorgeuntersuchungen

Da die Entartung vom Adenom zum Karzinom in der Regel einen langjährigen Prozess darstellt, ist es möglich durch angemessene Screeningverfahren eine Karzinomentstehung zu verhindern beziehungsweise das Karzinom in einem frühen, prognostisch günstigen Stadium zu erkennen.

Koloskopie

Die Koloskopie stellt den Goldstandard zur Auffindung von Adenomen und kolorektalen Karzinomen dar. Sie besitzt die höchste Sensitivität (95 Prozent) und Spezifität (100 Prozent). [21]

Für die asymptotische Bevölkerung wird eine Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Sie sollte bei unauffälligem Befund alle zehn Jahre wiederholt werden. [10]

Patienten mit kolorektalen Adenomen:

Nach Abtragung der Adenome ist eine Kontrollendoskopie erforderlich. Der Zeitpunkt der Koloskopie hängt von der Zahl der entfernten Adenome, der Größe und der Histologie ab.

Liegen ein oder zwei Adenome unter einem Zentimeter Größe und ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasien vor, so ist eine Kontrollkoloskopie nach fünf Jahren ausreichend.

Bei drei bis zehn vorhandenen Adenomen sollte bereits nach drei Jahren eine neuerliche Koloskopie erfolgen. Ebenso bei einem Adenom über einem Zentimeter Größe beziehungsweise einem Adenom mit villöser Histologie.

Konnte eine vollständige Abtragung histologisch nicht bestätigt werden, ist eine Kontrolle nach zwei bis sechs Monaten erforderlich.

Liegen mehr als zehn Adenome vor, so sollte das Intervall zwischen den Koloskopien unter drei Jahren liegen.

[41]

Angehörige von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom:

Verwandte ersten Grades von Karzinompatienten sollten zehn Jahre vor Auftreten des Karzinoms beim betroffenen Familienmitglied, beziehungsweise bei einer Manifestation des KRK vor dem 60. Lebensjahr spätestens ab dem 40. Lebensjahr, erstmals koloskopiert werden. Die Kontrollkoloskopie-Intervalle sollten maximal zehn Jahre betragen. [9]

Patienten mit HNPCC oder FAP:

FAP-Patienten sollten ab einem Alter von zehn Jahren erstmals koloskopiert werden. Zudem sollten jährliche Untersuchungen und eine Suche nach extrakolonischen Tumoren erfolgen.

Patienten mit HNPCC sollten mit 25 Jahren oder fünf Jahre vor dem frühest aufgetretenen KRK zum ersten Mal koloskopiert werden. Jährliche Untersuchungen sowie die Suche nach extrakolonischen Manifestationen sollten auch hier erfolgen.

[41]

Patienten mit Colitis ulcerosa:

Bei über acht Jahre bestehender Pancolitis oder linksseitiger Kolitis seit über 15 Jahren werden jährliche Koloskopien mit mindestens 40 Stufenbiopsien empfohlen. Das weitere Vorgehen ist abhängig vom Fehlen oder Vorhandensein intraepithelialer Neoplasien. [90]

Patienten mit Morbus Crohn:

Für Patienten mit Morbus Crohn gibt es derzeit keine generelle Empfehlung in Bezug auf eine regelmäßige endoskopische Überwachung. [92]

Fäkale okkulte Bluttestung (FOBT, Hämocculttest)

Grundlage für eine Untersuchung auf Blut im Stuhl ist die Gegebenheit, dass KRK häufiger bluten als die unveränderte Darmmukosa. Empfohlen wird der FOBT allen asymptomatischen Personen ab dem 50. Lebensjahr. Der Hämocculttest besitzt eine mäßige Sensitivität für Karzinome (zwischen 50 und 76 Prozent [26]) und erübrigt sich für Personen die am Koloskopiescreening teilnehmen. [92]

1.8 Prognose

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Zu den wichtigsten Prognosefaktoren zählt das Tumorstadium (siehe Tabelle 1–14). [41]

Tabelle 1–14 Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium

UICC-Stadium	I	II	III	IV
Kolonkarzinom	bis 95%	bis 90%	bis 65%	bis 5%
Rektumkarzinom	bis 95%	bis 85%	bis 55%	bis 5%

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [41]

Weiters haben niedrig differenzierte Tumoren und Tumoren des Rektums oder Sigmas eine schlechtere Prognose. [9] [22]

Laut Richman und Kollegen beeinflussen bestimmte Tumormutationen wie beispielsweise die BRAF-Mutation, das Überleben der Patienten negativ. [84] Kolorektale Karzinome vor dem 40. Lebensjahr haben eine ungünstige Prognose. Das weibliche Geschlecht hat im Vergleich zum männlichen Geschlecht einen Überlebensvorteil. [10]

Auch die Qualität des chirurgischen Eingriffs und die Anzahl entfernter Lymphknoten sind entscheidend für die Prognose kolorektaler Karzinome. [69] [38]

1.9 Therapie

1.9.1 Kolonkarzinom

1.9.1.1 Operative Therapie

Bei jeder Operation ist eine möglichst radikale Resektion des Primärtumors mit systematischer Entfernung des Lymphabflussgebietes anzustreben. [88]

Die Operationsletalität liegt bei unter drei Prozent, die No-Touch-Operationstechnik gilt heute als chirurgischer Standard. [25]

Je nach Tumorlokalisierung gibt es unterschiedliche chirurgische Vorgehensweisen, welche in Tabelle 1–15 zusammengefasst sind.

Tabelle 1–15 Tumorlokalisierung und entsprechende Standardoperationen

Lokalisation	Operation	Lymphabflussgebiet	Referenz
Zökum/ Colon ascendens	Hemikolektomie rechts	A. colica dextra, A. ileocolica	[92]
Rechte Flexur/ proximales Colon transversum	Erweiterte Hemikolektomie rechts	A. colica dextra, A. ileocolica, A. colica media	[94]
Mittleres Transversumdrittel	Transversumresektion (eventuell Mitresektion der Flexuren)	A. colica media	[92]
Distales Colon transversum/ linke Flexur	Erweiterte Hemikolektomie links	A. colica media, A. colica sinistra (A. mesenterica inferior)	[9]
Colon descendens/ proximales Sigma	Hemikolektomie links	A. mesenterica inferior	[92]
Mittleres und distales Sigmadrittel	Sigmaresektion	A. mesenterica inferior	[9]

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [9] [92] [94]

1.9.1.2 Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie

UICC Stadium I

Es ist keine adjuvante Chemotherapie im Stadium pT1/2-N0-M0 erforderlich. [88]

UICC Stadium II

Eine adjuvante Chemotherapie in diesem Stadium wird nicht routinemäßig empfohlen. [88] Ausnahmefälle stellen Patienten dar, bei welchen eines der folgenden Charakteristika zutrifft: schlecht differenzierte Tumoren; Entfernung von weniger als zwölf Lymphknoten; Blutgefäß- und Lymphgefäßeinbruch oder perineurale Infiltration; Tumoren im pT4 Stadium; Obstruktion oder Tumorperforation. Sie werden als Hochrisikopatienten bezeichnet und sollten über die mögliche Risikoreduktion eines Rezidivs durch eine adjuvante Behandlung aufgeklärt werden. Die Therapieentscheidung erfolgt nach Risikokonstellation und nach Patientenwunsch. [65] [88]

UICC Stadium III

Im Stadium III kann die Mortalität durch eine adjuvante Therapie um 22 bis 32 Prozent reduziert werden. [88]

Standard der adjuvanten Chemotherapie ist eine Kombination aus 5 Fluoruracil/Leucovorin (5 FU/LV) und Oxaliplatin, in unterschiedlichen Schemata (FOLFOX4 oder FLOX). Bei einer Kontraindikation gegen Oxaliplatin kann 5 FU/LV als Monotherapie gegeben werden. [65]

Abbildung 4 gibt einen Überblick über das Therapieschema des Kolonkarzinoms.

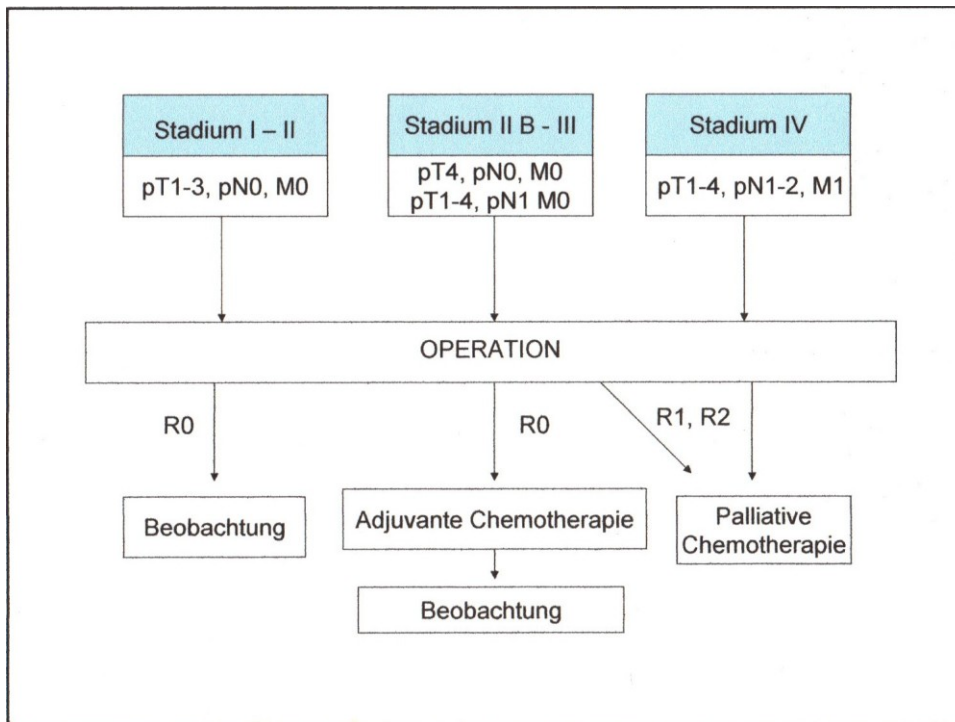


Abbildung 4 Behandlungskonzept des Kolonkarzinoms

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [88]

Anmerkung:

Stadium II B = Hochrisikopatienten

1.9.2 Rektumkarzinom

1.9.2.1 Operative Therapie

Zu den chirurgischen Operationsverfahren beim Rektumkarzinom zählen die kontinenserhaltende anteriore beziehungsweise tiefe anteriore Rektumresektion (mit kolorektaler, koloanaler, oder kolo-pouch-analer Anastomose) und die abdomino-perineale Rektumexstirpation. [88] [9]

Beide Verfahren beinhalten eine Resektion des Rektums en-bloc, eine radikale Entfernung des Mesorektums und eine Entfernung des gesamten Lymphabflussgebietes. [9]

Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels

Die Durchtrennung des Rektums erfolgt bei Tumoren des oberen Rektumdrittels mit einer partiellen Mesorektumexzision, fünf Zentimeter distal des makroskopischen Tumorrandes (gemessen in vivo). Das Mesorektum sollte dabei horizontal und ohne proximalwärtige Ausdünnung durchtrennt werden. [92]

Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels

Befinden sich die Tumoren im mittleren oder unteren Rektumdrittels, so sollte eine totale Mesorektumexzision bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nervi hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores erfolgen. Bei low-grade-Tumoren guter und mäßiger Differenzierung wird empfohlen einen Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern in situ einzuhalten, bei höhergradigen Tumoren und schlechter Differenzierung (G3, G4) ist ein größerer Sicherheitsabstand anzustreben. Bei Karzinomen des unteren Rektumdrittels kann als Alternative zur Rektumexstirpation, die intersphinktäre Rektumresektion erfolgen. Nach totaler mesorektaler Resektion und sphinkternaher Anastomose ist mit unter Umständen beträchtlichen funktionellen Störungen zu rechnen. [25]

Lokale Operationsverfahren

Eine lokale Tumorexzision unter Belassung der regionären Lymphknoten kann in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen. Zu diesen Einzelfällen gehören sogenannte low-risk-T1-Karzinome sowie höhergradige Tumore bei Patienten, welche aufgrund eines hohen Operationsrisikos nicht transabdominell operiert werden können. [9]

1.9.2.2 Strahlenbehandlung

UICC-Stadium I

Im Stadium T1/T2-N0-M0 ist weder eine neoadjuvante, noch eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie indiziert. Hier steht die lokale Tumorexzision im Vordergrund. [88]

UICC- Stadium II und III

Neoadjuvante Radio - Chemotherapie

Eine präoperative Bestrahlung wird vor allem Patienten mit lokal fortgeschrittenen beziehungsweise tief sitzenden Tumoren empfohlen um eine kontinenzerhaltende Operation zu ermöglichen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine präoperative Radio-/Chemotherapie zu einer effektiven Reduktion der Tumorgöße und der Lymphknotenmetastasen führen kann. [94]

Laut der European Society of Oncology (ESMO) wird eine Bestrahlung mit 46-50.4 Gray entweder zusammen mit 5 FU als Bolus-Injektion mit Leukovorin (im Ausmaß von sechs bis zehn Behandlungen während der Bestrahlung) oder als kontinuierliche Dauerinfusion, oder mit einer oralen Gabe von Cabecitabin beziehungsweise Tegafur Uracil, empfohlen. [32]

Adjuvante Radio - Chemotherapie

Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium II oder III, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben können vier bis sechs Wochen nach Tumorresektion mit der Bestrahlung beginnen. Zusätzlich zur Strahlentherapie wird eine sechs Zyklen umfassende Chemotherapie mit 5 FU gegeben. [88]

1.9.2.3 Chemotherapie

Chemotherapie alleine wird beim Rektumkarzinom nicht empfohlen, es sei denn es bestehen Kontraindikationen gegen eine Bestrahlung. [25]

Nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie ist, unabhängig vom postoperativen Tumorstadium, eine adjuvante Chemotherapie indiziert. [25]

Abbildung 5 gibt einen Überblick über das Behandlungskonzept des Rektumkarzinoms.

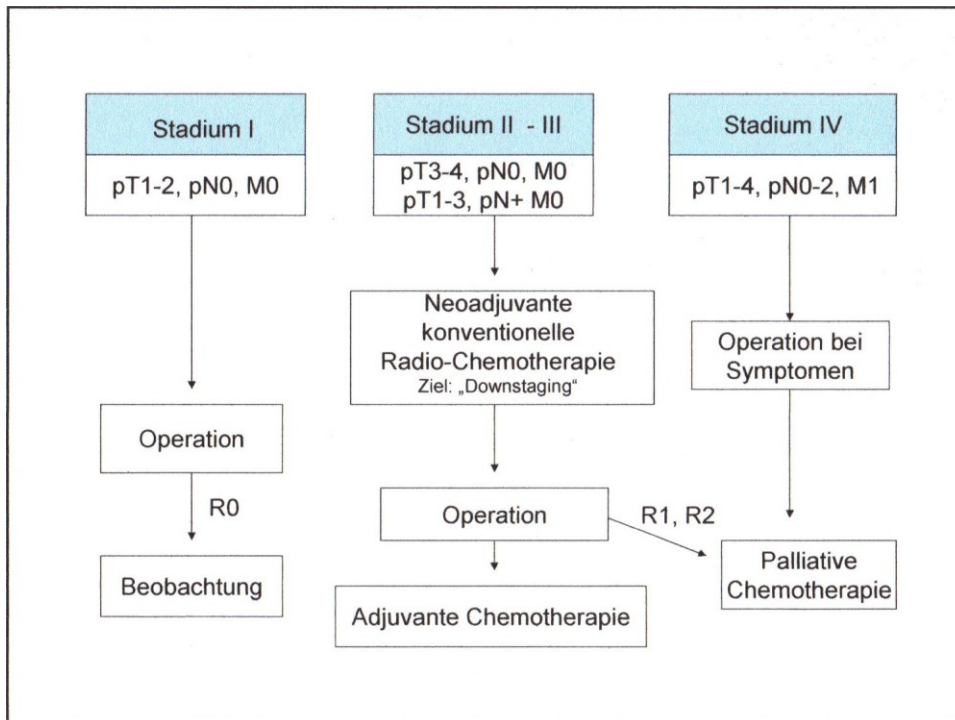


Abbildung 5 Therapieschema des Rektumkarzinoms

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [88]

1.9.3 Palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms

Mehrere randomisierte Studien konnten klar belegen, dass der Einsatz einer palliativen Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verlängert, den Allgemeinzustand verbessert und die Lebensqualität der Patienten deutlich erhöht. [105]

First-Line-Therapie ist eine 5 FU/LV-Gabe in unterschiedlichen Kombinationen und Schemata mit Oxaliplatin oder Irinotecan. Zusätzlich können VEGF-Antikörper oder, bei KRAS Wildtyp-Tumoren EGFR-Antikörper gegeben werden. [32]

1.9.4 Antikörpertherapie

VEGF-Rezeptor-Antikörper

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper der gegen den vaskulären, endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet ist. Seine Wirkung erzielt Bevacizumab indem es die Bindung von VEGF an dessen Rezeptor verhindert und in weiterer Folge die Stimulation der Angiogenese unterbindet. [25]

In einer internationalen randomisierten Phase III Studie (NO16966) konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie mit FOLFOX oder XELOX und Bevacizumab einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, hat (im Vergleich zu einer Therapie mit FOLFOX oder XELOX und Placebogabe). [91]

EGF- Rezeptor- Antikörper

Der epidermal growth factor (EGF) ist ein Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Tyrosinkinase und reguliert Prozesse wie Proliferation, Migration, Invasion, Angiogenese und Apoptose. [104]

Cetuximab und Panitumumab sind monoklonale Antikörper die an EGFR binden, diesen blocken und so eine Hemmung der Angiogenese, der Zellproliferation, der Zellteilung und der Metastasierung, bewirken. [25]

Mutationen im KRAS-Gen gelten als negative Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine EGFR Antikörpertherapie. Daher muss vor Therapiebeginn der KRAS-Mutationsstatus erhoben werden. [104]

1.10 Nachsorge

Eine regelmäßige Nachsorge kann nachweislich den Anteil früherer Rezidivstadien und die Rate kurativer Reoperationen steigern. [9]

Die European Society of Medical Oncology (ESMO) empfiehlt daher jedem Patienten mit einem kolorektalen Karzinom eine intensive Nachsorge. Im Jahr 2010 wurden laut ESMO folgende Empfehlungen gegeben:

1.10.1 Kolonkarzinom

- Anamnese, körperliche Untersuchung und Bestimmung des Carcino-Embryonalen-Antigens (CEA) sollten alle drei bis sechs Monate in den nächsten drei Jahren und in den Jahren vier und fünf nach Operation, alle sechs bis zwölf Monate durchgeführt werden.
- Eine Koloskopie zur Detektion von metachronen Adenomen und Karzinomen wird im ersten Jahr und danach alle drei bis fünf Jahre empfohlen.
- Für Patienten mit höherem Rezidivrisiko kann eine Computertomographie des Thorax und Abdomens alle sechs bis zwölf Monate in den nächsten drei Jahren in Erwägung gezogen werden.

- Ein kontrastmittelverstärkter Ultraschall kann die Computertomographie des Abdomens ersetzen.

[65]

1.10.2 Rektumkarzinom

- Anamnese und Rektosigmoidoskopie sollten in den nächsten zwei Jahren alle sechs Monate erfolgen. Eine komplette Koloskopie sollte, falls diese nicht vor der Operation stattgefunden hat, innerhalb des ersten Jahres durchgeführt werden.
- Danach sollten Anamnese und Koloskopie alle fünf Jahre erfolgen.
- Bei Patienten, welche in kurativer Absicht behandelt werden, sollte jeweils ein und drei Jahre nach Operation eine Bildgebung von Leber und Lunge veranlasst werden.

[32]

1.11 Genetische Veränderungen

Der Begriff Polymorphismus bezeichnet das Auftreten von häufigen Genvarianten (Allelen) innerhalb einer Population [61] Definitionsgemäß muss die Auftretenshäufigkeit der Allelfrequenz größer als ein Prozent sein, andernfalls wird von einer Mutation gesprochen. [77]

Allele sind Ausprägungen eines Gens, welche auf homologen Chromosomen, am gleichen Genlocus lokalisiert sind. Von vielen Genen sind nur zwei unterschiedliche Formen bekannt. Häufig treten jedoch auch Serien multipler Allele auf, die je nach Größe und Nukleotidabfolge in der DNA drei oder mehr unterscheidbare Phänotypen hervorrufen (multiple Allelie). Ein Individuum mit diploidem Chromosomensatz kann auf seinen beiden homologen Chromosomen am betreffenden Genlocus entweder zwei unterschiedliche Allele eines Gens oder aber zwei gleiche Allele des betreffenden Gens besitzen, man spricht dann von Heterozygotie oder Homozygotie. Im Regelfall wird von einem Elternteil immer nur ein Allel an das Kind weitergegeben. [82]

1.11.1 Single Nucleotide Polymorphismus

Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) machen den größten Teil der genetischen Variabilität des Menschen aus. [76]

Die DNA besteht aus einzelnen Bausteinen, den sogenannten Nukleotiden. Jedes Nukleotid besteht wiederum aus einer Base, einem Zucker und einem Phosphatrest. In der menschlichen DNA kommen vier verschiedene Nukleinbasen vor: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). [45]

SNPs entstehen durch Austausch einer einzelnen Nukleinbase in der DNA. [20] Dieser Basenaustausch kann zu synonymen oder nicht-synonymen Mutationen führen. Nicht-synonyme Mutationen verändern die Sequenz und Funktion des kodierten Proteins. Bei synonymen Mutationen geschieht dies nicht. [109]

SNPs sind für etwa 90 Prozent der genetischen Varianten im menschlichen Genom verantwortlich und haben eine Frequenz im Genom von einem SNP auf 1000 Basenpaare. [20] [43] Die Daten zur Anzahl von Einzelnukleotidpolymorphismen im menschlichen Genom schwanken zwischen ein und zehn Millionen, nur zirka 60.000 davon liegen in kodierenden Abschnitten der DNA. [76] [20]

SNPs können die Anfälligkeit für bestimmte Erbkrankheiten erhöhen oder herabsetzen, die Wirksamkeit von Medikamenten beeinträchtigen und sind für eine Vielzahl individueller Eigenschaften verantwortlich. [15]

1.11.2 Punktmutation

Unter Punktmutationen versteht man mikroskopisch unsichtbare, kleine molekulare Veränderungen, die nur ein einziges Basenpaar betreffen. [17] Gegenüber dem Wildtyp-Gen ist meist nur ein Nukleotid (oder ein paar wenig aufeinander folgende) verändert. [76]

Punktmutationen entstehen durch Substitution, Deletion und Insertion einzelner Nukleotide und können dazu führen, dass in weiterer Folge eine falsche Aminosäure eingebaut wird oder ein Stopcodon entsteht (nonsense Mutation). [55]

Substitution

Substitutionen machen mit einem Anteil von 68 Prozent den häufigsten Mutationsmechanismus aus. [76]

Man unterscheidet Transitionen von Transversionen:

Transition

Unter Transition versteht man den Austausch einer Pyrimidinbase gegen eine andere Pyrimidinbase, beziehungsweise den Austausch einer Purinbase gegen eine andere Purinbase. [109] Sie machen 63 Prozent aller Substitutionen aus. [76]

Transversion

Bei einer Transversion kommt es zum Einbau einer Purinbase an Stelle einer Pyrimidinbase und umgekehrt. [50] Sie macht die restlichen 27 Prozent aller Substitutionen aus. [76]

Deletion

Unter Deletion versteht man den Verlust eines Basenpaares, was eine Verschiebung des Leserasters und somit eine Veränderung der Aminosäuresequenz (Frameshiftmutation) oder den Verlust eines oder mehrerer Triplettkodons zur Folge hat. Dies führt zum Ausfall bestimmter Aminosäuren in der Polypeptidkette. [17]

Insertion

Insertion ist das Gegenteil der Deletion. Hier werden einzelne Nukleotide neu integriert. Passiert dies innerhalb eines proteincodierenden Gens kann das Leseraster ebenso wie bei der Deletion verschoben werden (Rasterschub- oder Frameshiftmutation). [50]

1.11.3 VEGF und VEGF Pathway

Unter VEGF (vascular endothelial growth factors) versteht man eine Gruppe von Faktoren, die die Morphologie und das Wachstum von Blut- und Lymphgefäßen beeinflusst und reguliert. [109]

Zur VEGF-Familie gehören VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und VEGF-E. VEGF verwandte Faktoren sind die Placenta-Growth-Faktoren PlGF-1 und PlGF-2. [42]

Mitglieder der VEGF Familie vermitteln ihre gefäßspezifischen Effekte durch VEGF Rezeptoren, welche von Endothelzellen exprimiert werden. [42] Dazu zählen drei Rezeptor-Tyrosinkinase, VEGFR1 (Flt-1, fms-like tyrosyl kinase 1),

VEGFR2 (Flk-1/KDR, Fetal liver kinase 1/Kinase Domain-containing Receptor) und VEGFR3 (Flt-4) sowie die Korezeptoren Neuropilin 1 und Neuropilin 2. [109]

VEGF-A wird von Endothelzellen, Makrophagen und differenzierten glatten Muskelzellen exprimiert. [115] Durch Bindung an VEGFR1 und VEGFR2 fördert VEGF-A die Tumorangiogenese, steuert die Motilität von Endothelzellen und Monozyten und beeinflusst die Gefäßpermeabilität sowie das Überleben endothelialer Zellen. [87] [102] Hypoxie stimuliert die VEGF-A Produktion über hypoxie-induzierte Faktoren (HIF). [115] Die sauerstoffsensible Enzymgruppe PHD (prolyl hydroxylase domain) führt unter Normoxie zu einer Hydroxylierung von HIF und markiert HIF dadurch für den Abbau durch Proteasomen. Unter hypoxischen Bedingungen wird PHD inaktiviert und HIF induziert die Expression von VEGF-A und somit die Angiogenese. [24]

Die genaue Funktion von VEGF-B ist derzeit nicht vollständig geklärt. VEGF-B wird in humanen Tumorzellen gebildet und aktiviert VEGFR1. [87]

VEGF-C bindet an VEGFR2 und VEGFR3 und ist für die Migration und das Überleben lymphatischer endothelialer Zellen notwendig. [87] Dadurch fördert er die Lymphangiogenese und erhöht das Risiko lymphogener Metastasierung. [54]

VEGF-D bindet ebenso wie VEGF-C an VEGFR2 und VEGFR3. Er wird vor allem im Darm, im Herzen, in der Lunge und im Skelettmuskel produziert. [87] VEGF-D bewirkt eine Tumor- und Lymphangiogenese und fördert die Ausbreitung der Tumorzellen über die Lymphbahnen. [102]

VEGF-E wird vom Orf - Virus kodiert und kommt durch Infektion in den menschlichen Körper. Er stimuliert Chemotaxis und Gefäßproliferation und aktiviert die Gefäßpermeabilität. [87]

PlGF bindet mit hoher Affinität an VEGFR1 und wirkt auf Endothelzellen mitogen. [60] PlGF wird hauptsächlich in der Placenta gebildet, wird aber auch von bestimmten Tumoren, der Haut, Skelettmuskeln und vom Herzen produziert. [87]

VEGFR1:

VEGF-A, PlGF und VEGF-B binden an VEGFR1. Je nachdem welcher Zelltyp VEGFR1 exprimiert, ergeben sich unterschiedliche Funktionen. [37] VEGFR1 hat eine höhere Affinität zu VEGF als VEGFR2, zeigt aber eine schwächere Tyrosin-Autophosphorylierung nach VEGF-Bindung. [87]

Die sauerstoffabhängige Expression von VEGFR1 wird durch HIF über den oben beschriebenen Mechanismus reguliert. VEGFR1 ist nicht in erster Linie ein Rezeptor der ein mitogenes Signal überträgt, sondern viel mehr ein „Köder“-Rezeptor der in der Lage ist die VEGF Aktivität negativ zu beeinflussen indem er die VEGF Bindung an VEGFR2 verhindert. [37] Weiters beeinflusst er die Chemotaxis der Monozyten. [87]

VEGFR2:

An VEGFR2 binden VEGF A, VEGF-E, VEGF-C und VEGF-D. Er ist der führende Mediator der VEGF-vermittelten Endothelzellmigration und -proliferation, des Endothelzellüberlebens und einer verbesserten Gefäßpermeabilität. VEGF induziert eine Dimerisierung von VEGFR2 was zu einer Autophosphorylierung und Aktivierung des Rezeptors führt. [87] In weiterer Folge kommt es zur Phosphorylierung von Proteinen der Endothelzellen, was über komplexe Wege die Angiogenese beeinflusst. Beispielsweise führt die intrazelluläre Aktivierung der Phospholipase C Gamma (PLC γ), der Proteinkinase C (PKC) und der mitogen-activated-protein-Kinase (MEK) zu einer gesteigerten Zellproliferation. Über eNOS (endotheliale NO Synthase) kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. [87] Aktivierung von PI3K (Phosphoinositid 3' kinase), FAK (focal adhesion kinase) und p38 MAP-Kinase (mitogen activated protein kinase) führt zu unterschiedlichen Signalkaskaden welche das Überleben der Endothelzellen verlängern, die Zellmigration über eine Aktinverteilung steuern und die Gefäßpermeabilität erhöhen. [87] [4]

VEGFR3:

An VEGFR3 binden VEGF-C und VEGF-D. VEGFR3 spielt in der Embryonalzeit eine wichtige Rolle in der Entwicklung des kardiovaskulären Systems. Im Erwachsenenalter trägt er zur Angiogenese und Lymphangiogenese bei. [87]

Neuropilin 1 und 2 (NP1, NP2):

Neuropilin-Rezeptoren verbessern bei Koexpression mit VEGFR2 die Bindung zwischen VEGF und VEGFR2 und erhöhen die VEGF-vermittelte Chemotaxis. [37]

Sie kommen bei verschiedenen Tumorentitäten vor und beeinflussen das Tumorwachstum indem sie die Angiogenese vorantreiben. [87]

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren.

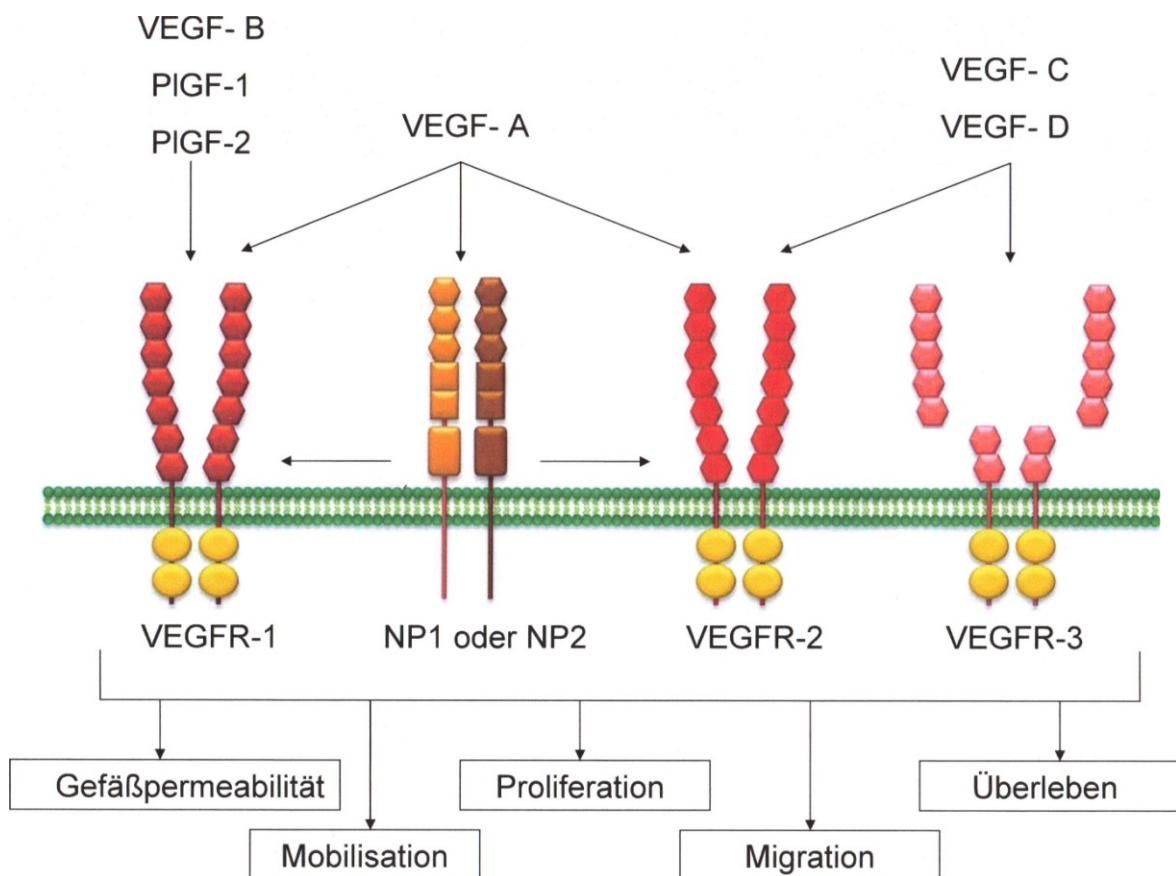


Abbildung 6 Mitglieder der VEGF- Familie und ihre Liganden

Quelle: Veränderte Darstellung nach [49]

1.11.4 VEGF-Gen

Das VEGF-Gen ist auf Chromosom 6, an Stelle p 21.1 gelegen. [106]

Seine kodierenden Regionen bilden einen Bereich von ungefähr 14 Kilobasen und beinhalten acht Exons und sieben Introns. [51] [103] Mehr als 30 SNPs sind im

VEGF-Gen bekannt. Sie können in der Promotorregion, in 5'- oder in 3' untranslated regions (UTR) liegen. [51] [62]

Die häufigsten SNPs und ihre Stellung im VEGF- Gen sind in Abbildung 7 ersichtlich.

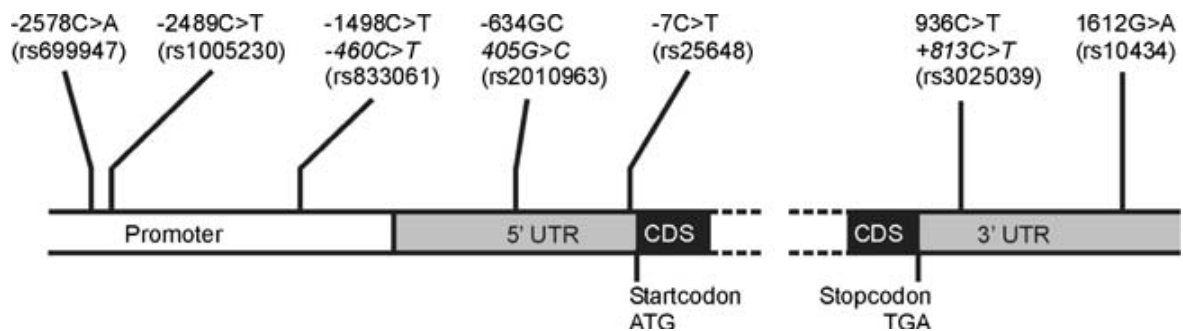


Abbildung 7 Struktur des VEGF-Gens und Position bekannter SNPs

Quelle: [68]

Durch alternatives Spleißen der Exons der prä-mRNA entstehen mehrere VEGF Isoformen. [111] Die Expression von VEGF wird durch eine Vielzahl von Hormonen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen reguliert. Dazu gehören zum Beispiel IL-6 (Interleukin 6), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), TGF-Beta (Transforming Growth Factor Beta), Prostaglandin E2 und das laktotrope/luteotrope Hormon LTH. Weitere Induktoren sind Phorbolster und Stickstoffmonoxid. [60]

1.11.5 Spezielle SNPs

Single-Nukleotid-Polymorphismen im VEGF Gen können VEGF Proteinkonzentrationen verändern, beeinflussen den Prozess der Angiogenese und können so auf unterschiedliche Weise das Risiko und die Progression verschiedenster Tumore beeinflussen. [51]

Die folgenden SNPs befinden sich auf Chromosom 6, an Stelle p21.1, im Bereich des Vascular Endothelial Growth Factor A-Gens. [106] -2489 C>T und -2578 C>A liegen in der Promotorregion, -634 G>C und -7 C>T liegen in der 5'untranslated region (UTR) und +936 C>T befindet sich in der 3'UTR des Vascular Endothelial Growth Factor-Gens (siehe Abbildung 7). [68]

1.11.5.1 VEGF 936 G>C (rs3025039)

Beim Einzelnukleotidpolymorphismus +936 C>T erfolgt an der Stelle 936 des VEGF-A-Gens ein Basenaustausch (Cytosinbase gegen Thyminbase).
AGCATTCCCGGGCGGGTGACCCAGCA[C/T]GGTCCCTCTTGGGAATTGGATTC
GCC [100]

Studien belegen, dass dieser SNP einen Effekt auf VEGF Plasmaspiegel hat. [83]
[64]

Renner et al konnten bei 23 gesunden Männern signifikant niedrigere VEGF-Plasmaspiegel bei Trägern des T Allels nachweisen. [83] Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Krippel et al in einer Studie mit 21 gesunden Frauen. Träger der Genotypen +936 C/T oder T/T hatten signifikant niedrigere VEGF-Plasmalevels im Vergleich zu Personen mit dem C/C Wildtyp. [64]

Warum der Polymorphismus +936 C/T zu niedrigeren VEGF-Plasmaspiegel führt ist bis jetzt nicht vollständig geklärt.

Ein mögliches Argument wäre, dass das +936 C Allel eine potentielle Bindungsstelle für das „activator protein 4“ (AP-4) besitzt, welche im +936 T Allel nicht mehr vorhanden ist. [83] AP-4 ist ein helix-loop-helix Transkriptionsfaktor, welcher die Expression zahlreicher viraler und zellulärer Gene beeinflusst, indem er an spezifische Enhancerstellen der DNA bindet. [48] Die Relevanz des Verlustes der Bindungsstelle in Bezug auf +936 C>T ist derzeit ebenfalls noch ungewiss. [83]

Eine weitere Erklärung für die Assoziation zwischen +936 C>T Polymorphismus und niedrigen VEGF Plasmaspiegel könnte ein Kopplungsungleichgewicht (Linkage disequilibrium) zwischen dieser Mutation und anderen, bis jetzt unbekanntem, funktionellen Mutationen im VEGF-Gen sein. [83] Unter Linkage disequilibrium versteht man das gemeinsame Auftreten von zwei Allelen, bedingt durch einen engen räumlichen Zusammenhang am Chromosom (Kopplung). Diese Kopplung kann zur Überexpression verschiedener Allelkombinationen (Kopplungsungleichgewicht) führen.

Das RNA-Bindungsprotein HuR bindet an die 3' untranslated region der mRNA und reguliert die Transkriptionsstabilität sowie die Translation. [31] Da sich der +936 C>T Polymorphismus ebenfalls in der 3' UTR befindet könnte er möglicherweise die Bindung von HuR und damit die Stabilität der mRNA beziehungsweise deren Abbau durch die RNase beeinflussen.

VEGF +936 C>T Polymorphismus bei verschiedenen Tumorentitäten- Zusammenfassung bisheriger Studien:

Mammakarzinom:

Krippel et al stellten fest, dass Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe seltener das VEGF +936 T Allel trugen, woraus man schließen könnte dass diese genetische Variante einen protektiven Effekt auf die Krebsentstehung hat. [64]

Eine Studie von Balasubramanian und Kollegen konnte diese Assoziation nicht bestätigen. [7]

Lungenkarzinom:

Heist et al untersuchten die Beziehung zwischen dem VEGF Polymorphismus +936 C> T und dem Überleben von Patienten im frühem Stadium von NSCLC (non small cell lung cancer). Patienten, welche das T Allel trugen wiesen einen Trend zu besserem Überleben auf. [39]

Im Gegensatz dazu konnte eine Studie mit 126 Patienten aus Japan im fortgeschrittenen NSCLC-Stadium keine signifikante Korrelation zwischen VEGF +936 C> T und dem Überleben der Patienten feststellen. [73]

Ovarialkarzinom:

Schultheis et al konnten eine Assoziation zwischen dem VEGF +936 C>T Polymorphismus und dem „progression free survival“ (PFS) von 53 Ovarialkarzinom-Patientinnen, welche mit Cyclophosphamid und Bevacizumab behandelt wurden, feststellen. Patientinnen mit dem +936 C/T Genotyp konnten ein längeres progressionsfreies Überleben (11,8 Monate) im Vergleich zu Patienten mit den Genotypen C/C (PFS von 5,5 Monaten) und T/T (PFS von 3,2 Monaten) aufweisen. [96]

Eine australische Studie von Lose et al konnte den Zusammenhang zwischen diesem VEGF Polymorphismus und dem Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom nicht bestätigen. [72]

Ösophaguskarzinom:

Bradbury et al fanden bei Trägern des +936 C>T Polymorphismus Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS- overall survival) von

Ösophaguskarzinom-Patienten. Patienten mit dem heterozygoten Genotyp +936 C/T zeigten ein besseres OS als Patienten mit dem Wildtyp (C/C). [13]

Prostatakarzinom:

Hinsichtlich des VEGF +936 C>T Polymorphismus konnte bei Prostatakarzinomen bis dato kein signifikanter Zusammenhang dokumentiert werden. [97] [67]

Kolorektalkarzinom/ Kolonkarzinom:

Studien zum +936 T Allel und dem Risiko kolorektaler Karzinome sind uneinheitlich. Bae und Kollegen konnten bei Trägern dieses Allels ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome feststellen, während Hofmann et al eine protektive Wirkung auf die Krebsentstehung in Bezug auf das +936 T Allel nachweisen konnten. [6] [44]

1.11.5.2 VEGF 2578 C>A (rs699947)

Bei diesem Polymorphismus wird an Position 2578 des VEGF-A-Gens eine Cytosinbase gegen eine Adeninbase getauscht. TGCCAGCTGTAGGCCAGACCCTGGCA[A/C]GATCTGGGTGGATAATCAGACT GAC [100]

Es gibt vier Studien welche einen Zusammenhang zwischen VEGF Produktion und VEGF -2578 Polymorphismus untersuchten. Das -2578 C Allel ist mit signifikant höheren VEGF Serumspiegel beziehungsweise mit einer höheren VEGF Produktion vergesellschaftet. [98] [103] [58]

Schneider et al kamen zu ähnlichen Ergebnissen indem sie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, welche Träger des -2578 A/A Genotyps waren, einen Trend zu einer niedrigeren VEGF Expression im Vergleich zu den Genotypen C/A und C/C nachweisen konnten. [95]

Ein möglicher Mechanismus der für diese unterschiedliche VEGF Produktion verantwortlich ist, könnte folgender sein:

Brogan et al stellten fest, dass Träger des A Allels eine Insertion von 18 Nukleotiden mit der Sequenz 5'-TCCCCTCTTCCCACAGG-3' aufweisen, welche homozygote Träger des C/C Genotyps nicht enthalten. [14] Ob diese Insertion einen Einfluss auf die VEGF Expression hat, ist aber noch unklar.

VEGF 2578 C>A Polymorphismus bei verschiedenen Tumorentitäten- Zusammenfassung bisheriger Studien:

Lungenkarzinom:

2009 konnten Masago et al eine Assoziation zwischen VEGF Polymorphismen und fortgeschrittenen NSCLC nachweisen. Der -2578 A/A Genotyp zeigte im Vergleich zu anderen Genvarianten (C/C und C/A) ein geringeres Gesamtüberleben und war mit einer schlechteren Prognose verbunden. [73]

Hepatozelluläres Karzinom:

Kong und Kollegen untersuchten VEGF Polymorphismen in Hinsicht auf das Überleben von 416 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Der Genotyp -2578 A/A zeigte eine Assoziation zu größeren Tumoren und einen signifikanten Zusammenhang zum Gesamtüberleben. [62]

Orales Plattenepithelkarzinom:

In einer retrospektiven Studie wiesen Kämmerer et al nach, dass der -2578 C>A Polymorphismus signifikant häufiger bei Patienten mit OSCC (oral squamous cell carcinoma) vorkommt, als in einer gesunden Kontrollgruppe. [53]

Schilddrüsenkarzinom:

Eine Studie aus Taiwan analysierte VEGF Polymorphismen bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und einem gesunden Kontrollkollektiv und wies nach, dass das A Allel des -2578 C/A Polymorphismus das Risiko einer Tumorentstehung und regionaler Lymphknotenmetastasen erhöht. Allerdings konnte dieser Effekt nur bei Männern festgestellt werden. [47]

Nierenzellkarzinom:

2007 analysierten Kawai und Kollegen den VEGF -2578 Polymorphismus in Bezug auf Nierenzellkarzinome. Die C/A und C/A+A/A Genotypen von -2578 C>A waren mit einer geringeren Anzahl von Lymphknotenmetastasen und einem signifikant besserem Überleben assoziiert. [57]

Eine pakistanische Studie aus dem Jahr 2011 kam zu gegenteiligen Ergebnissen. Ajaz et al fanden heraus, dass das VEGF -2578 A Allel mit einem erhöhten Risiko

assoziiert ist. In Bezug auf histopathologische Parameter zeigte sich keine Korrelation zu VEGF -2578 C/A. [2]

Mammakarzinom:

Kidd und Kollegen untersuchten den -2578 Polymorphismus in Bezug auf Rezidivhäufigkeit und Überleben. Das VEGF -2578 C Allel war mit einem 1,3 bis 1,6-fach erhöhten Risiko für Rezidive und mit einer erhöhten krankheitsbezogenen Mortalität assoziiert. [58]

In einer anderen Studie konnten Jin et al eine ähnlich protektive Wirkung für das -2578 A Allel nachweisen. Sie zeigten dass der -2578 A/A Genotyp im Zusammenhang mit niedrigen histologischen Tumorgraden steht, während der Haplotyp -2578 / -634 CC mit höherer Tumoraggressivität assoziiert ist. [52]

Kolorektales Karzinom:

In Bezug auf kolorektale Karzinome gibt es nur eine Studie welche einen grenzwertig signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus -2578 C>A und Tumorentstehung feststellen konnte. Park et al wiesen einen signifikant protektiven Effekt für Kolonkarzinome für Träger der Genotypen A/A und A/C im Vergleich zu C/C nach, allerdings zeigte sich dieser Effekt nur bei weiblichen Patienten. [80]

Für Prostatakarzinome und Ovarialkarzinome konnte kein Zusammenhang zwischen dem VEGF -2578 Polymorphismus und Krebsrisiko oder Gesamtüberleben festgestellt werden. [67] [103]

1.11.5.3 VEGF 634 G>C = 405 G>C (rs2010963)

Bei diesem Einzelnukleotidpolymorphismus wird an der Position 634 des VEGF-A-Gens eine Guaninbase gegen eine Cytosinbase ausgetauscht. GCGCGCGGGCGTGCGAGCAGCGAAAG[C/G]GACAGGGGCAAAGTGAGTGACCTGC [100]

Die Auswirkung dieses Basenaustauschs ist nicht vollständig geklärt. Es gibt diverse Studien, welche einen Zusammenhang zwischen dem rs2010963 Polymorphismus und einer erhöhten oder verminderten VEGF Produktion

beziehungsweise einer veränderten VEGF-Gentranskription feststellen konnten. [110] [66] [103]

Folgender Mechanismus könnte für eine veränderte VEGF Produktion in Frage kommen:

Der +405 Polymorphismus liegt innerhalb einer potentiellen Bindungsstelle für das MZF1-Protein (myeloid zinc finger 1 protein). Durch Vorhandensein des C Allels kommt es möglicherweise zu einer Reduktion der Bindungsaffinität für dieses Protein. [110] Der MZF 1 Transkriptionsfaktor unterdrückt die Transkription nicht-hämatopoietischer Zellen und aktiviert die Transkription hämatopoietischer Zellen. [46]

Watson et al konnten für den +405 Polymorphismus eine signifikante Korrelation zwischen Genotyp und Lipopolysaccharid-stimulierte-PBMC (Peripheral blood mononuclear cell)-VEGF Produktion nachweisen. Die höchste VEGF Proteinproduktion wurde bei Trägern des G/G Genotyps beobachtet, eine mittlere Produktion bei G/C Genotypen und die niedrigste VEGF Produktion wies der homozygote C/C Genotyp auf.

Diese Korrelation könnte bedeuten, dass Lipopolysaccharide (LPS) erst durch den MZF1 Faktor wirken können und dass es aufgrund der veränderten MZF 1 Bindungsstelle durch Präsenz des C Allels, zu einer reduzierten VEGF Gentranskription und zu einer verminderten VEGF Proteinproduktion kommt. [110]

Eine weitere mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen rs2010963 Polymorphismus und VEGF Produktion lieferten Lambrechts und Kollegen.

Sie identifizierten eine spezifische VEGF Isoform namens Long VEGF (L-VEGF). [66] Die L-VEGF Isoform ist um 180 Aminosäuren länger als das gewöhnliche VEGF, ihre Funktion ist nicht genau bekannt aber man konnte zeigen dass L-VEGF ähnlich wie VEGF in Tumoren exprimiert wird. [86] Lambrechts et al beobachteten, dass das -634 G Allel die Produktion der L-VEGF Isoform beeinträchtigt. Sie schlossen aus ihren Studienergebnissen, dass die insuffiziente L-VEGF Produktion aufgrund des -634 G Allels eventuell zu der verminderten VEGF Expression beiträgt. [66]

VEGF -634 G>C Polymorphismus bei verschiedenen Tumorentitäten- Zusammenfassung bisheriger Studien:

Ovarialkarzinom:

Eine dänische Studie mit 143 Ovarialkarzinom-Patientinnen untersuchte den Zusammenhang zwischen VEGF Polymorphismen, VEGF Serumspiegel und dem progressionsfreien Überleben (PFS). Träger des +405 C Allels hatten im Gegensatz zu den Ergebnissen von Watson et al, im Vergleich zum Genotyp G/G signifikant höhere VEGF Serumlevel. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen VEGF SNP +405 G/C und PFS konnte nicht nachgewiesen werden. [103]

Lose und Kollegen konnten in einer australischen Studie mit 319 Ovarialkarzinom-Patientinnen ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben in Anwesenheit des rs2010963 C/C Genotyps nachweisen. [72]

Lungenkarzinom:

Heist et al untersuchten die Beziehung zwischen +405 G>C Polymorphismus und dem Überleben im frühen Stadium eines NSCLC. Träger des +405 C Allels zeigten ein signifikant längeres Überleben mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 61 Prozent für Träger des +405 C Allels und 51 Prozent für Träger der Wildtyp-Variante. [39]

Masago et al untersuchten ein Jahr später den gleichen Polymorphismus in 126 Patienten im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen rs2010936 und Gesamtüberleben feststellen. [73]

Lee et al konnten im Vergleich zum kombinierten Genotyp +405 C/C und G/C eine signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp +405 GG und einem verminderten Risiko für kleinzellige Lungenkarzinome nachweisen. [70]

Magenkarzinom:

Guan und Kollegen fanden heraus, dass im Vergleich zum VEGF Genotyp -634 G/G der Genotyp -634 C/G und die Kombination der Genotypen -634 C/G + C/C mit einem deutlich höheren Risiko für Magenkarzinome vergesellschaftet sind. [36]

Weiters konnten sie in einer anderen Studie mit 167 Magenkarzinom-Patienten, bei Trägern der -634 C/C und C/G Genotypen ein schlechteres Einjahresüberleben als bei Trägern des Genotypen G/G feststellen. [35]

Prostatakarzinom:

Sfar und Kollegen konnten ein signifikant höheres Risiko für Prostatakrebs in Assoziation mit dem kombinierten Genotyp VEGF -634 G/C+ C/C feststellen, außerdem steht das VEGF -634 C Allel in Verbindung mit aggressiven Phänotypen, definiert durch einen hohen histologischen Grad. [97]

2008 führten Langsenlehner et al eine ähnliche Studie mit 702 Prostatakarzinom-Patienten und 702 gesunden Kontrollpersonen durch. Sie konnten keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Prostatakarzinomentstehung nachweisen. [67]

Hepatozelluläres Karzinom:

Kong et al entdeckten einen Zusammenhang zwischen VEGF Polymorphismen und der Prognose eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Patienten mit dem homozygoten Genotyp -634 C/C wiesen ein erhöhtes Gesamtüberleben auf, zusätzlich zeigte dieser Genotyp ein besseres Überleben im mittleren und fortgeschrittenen Stadium des HCC, als Träger des -634 G/G oder G/C Genotyps. [62]

Gliome:

In einer großen chinesischen Studie mit 766 Gliompatienten und 824 Kontrollpersonen fanden Li und Kollegen heraus, dass der Einzelnukleotidpolymorphismus rs2010963 (G/C / C/C versus G/G) mit einem erhöhten Risiko für Gliome einhergeht. [71]

Mammakarzinom:

Jin et al zeigten in einer Studie mit 571 Brustkrebspatientinnen aus Polen und Deutschland sowie 974 Brustkrebspatientinnen aus Schweden, dass der -634 C/C Genotyp signifikant mit einer hohen Tumoraggressivität (definiert durch fortgeschrittene Tumorgröße und hohen histologischen Grad) assoziiert ist. [52]

Kolorektales Karzinom:

Kim und Kollegen stellten fest, dass das Gesamtüberleben der Patienten mit -634 G/C und C/C Genotypen signifikant besser ist, als bei Patienten mit dem -634 G/G Genotyp. [59]

Ein Zusammenhang zwischen -634 G>C Polymorphismus und Risiko einer Karzinomentstehung konnte nicht nachgewiesen werden. [44]

1.11.5.4 VEGF 7 C>T (rs25648)

An Stelle 7 des VEGF- Gens wird die Base Cytosin gegen Thymin ausgetauscht. AGCCGCGCCGGCCCCGGTTCGGGCCTC[C/T]GAAACCATGAACTTTCTGCTGTCTT [100]

Der Bereich des Basenaustauschs codiert für die Aminosäure Serin. Durch den Polymorphismus wird die Aminosäure aber nicht geändert. [74]

VEGF -7 C>T Polymorphismus bei verschiedenen Tumorentitäten- Zusammenfassung bisheriger Studien:

Harnblasenkarzinom:

Garcia-Closas und Kollegen fanden in einer großen Studie mit 1.086 Patienten und 1.033 gesunden Kontrollen ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen bei Patienten mit dem VEGF -7 C>T Polymorphismus. [29]

Prostatakarzinom:

Langsenlehner und Kollegen prüften einen eventuellen Zusammenhang zwischen VEGF -7 C>T Polymorphismus und Prostatakrebsrisiko. Es konnte allerdings keine signifikante Verbindung hergestellt werden. [67]

Mammakarzinom:

In einer großen Fall-Kontroll-Studie mit 804 Brustkrebspatientinnen und 804 Kontrollen fanden Langsenlehner und Kollegen heraus, dass der VEGF Polymorphismus -7 C>T in keinem Zusammenhang zur Krebsentstehung steht. [68]

Kolorektales Karzinom:

Es gibt keine Studien, welche einen signifikanten Zusammenhang zwischen -7 C>T Polymorphismus und Risiko für kolorektale Karzinome feststellen konnten.

1.11.5.5 VEGF 2489 C>T (rs1005230)

Der Polymorphismus 2489 C>T entsteht durch einen Basenaustausch an Stelle 2489 des VEGF-A-Gens.

TGGAAATAGCCAGGTCAGAAACCAGC[C/T]AGGAATTTTTCCAAGCTGCTTCC
TA [100]

Dieser Bereich codiert für die Promotorregion, es liegt daher Nahe, dass ein Polymorphismus in diesem Abschnitt zu veränderten VEGF Produktionen führen kann. Studien dazu sind jedoch sehr rar und es gibt keine Daten zu genauen Funktionen dieses Basenaustauschs.

VEGF -2489 C>T Polymorphismus bei verschiedenen Tumorentitäten- Zusammenfassung bisherige Studien:

Prostatakarzinom:

Langsenlehner und Kollegen untersuchten den Promotorpolymorphismus in Bezug auf das Risiko eines Prostatakarzinoms. Sie konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem -2489 C>T Polymorphismus und Auftreten eines Prostatakarzinoms feststellen. [67]

Mammakarzinom:

Eine andere Studie von Langsenlehner et al untersuchte den Polymorphismus in Verbindung mit der Entstehung von Brustkrebs. Auch hier konnten sie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VEGF -2489 C>T und Brustkrebsrisiko herstellen. [68]

Nach Durchsicht der aktuellen Literatur gibt es noch keine Studie, welche eine eventuelle Assoziation zwischen dem VEGF -2489 C>T Polymorphismus und Risiko für kolorektale Karzinome prüfte.

Obwohl VEGF Polymorphismen in Bezug auf das Tumorrisiko in verschiedenen Studien untersucht wurden, ist die Datenlage beim kolorektalen Karzinom derzeit noch nicht vollständig geklärt. In unserer Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir daher den Einfluss von fünf Polymorphismen im VEGF-Gen auf die Entstehung kolorektaler Karzinome.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollkollektiv

2.1.1 Patienten

Von Mai 2003 bis Juli 2009 wurden an der Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Blutproben von 586 Patienten mit histologisch bestätigtem kolorektalen Karzinom gesammelt. Die Dokumentation klinischer und tumorbezogener Daten erfolgte von November bis Dezember 2010.

Es wurden folgende Patientendaten erhoben:

- Alter und Geschlecht
- Familienanamnese in Bezug auf kolorektale Karzinome
- Tumorlokalisierung
- TNM
- Grading (G1 bis G4)
- Tumorstadium nach UICC
- Histologie

2.1.2 Kontrollgruppe

Für das Kontrollkollektiv konnten Blutproben von 464 Personen gesammelt werden, welche im Rahmen eines Grazer Diabetes Screening Programms entnommen wurden. Dabei wurden gesunde Probanden bezüglich des Auftretens von Diabetes mellitus überwacht. Klinische Daten betreffend Alter und Geschlecht konnten erhoben werden. Die Personen im Kontrollkollektiv hatten kein Tumorgeschehen in der Anamnese.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem österreichischen Gentechnikgesetz durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz überprüft und freigegeben. Alle Patienten haben schriftlich ihr Einverständnis gegeben.

2.2 DNA-Isolation und Genotypisierung

Für die genetischen Analysen wurde von allen Studienteilnehmern venöses Blut gesammelt und bei minus 20 Grad gelagert. Die DNA - Isolation wurde mittels GenElute™ Blood Genomic DNA Kits von Sigma, wie im Protokoll des Herstellers beschrieben, durchgeführt. Danach erfolgte die Genotypisierung der VEGF Polymorphismen -2489 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T und +936 C>T, mittels TaqMan (Applied Biosystems, Vienna, Austria) und 5' Nuclease Assays. Die Vervielfältigung erfolgte gemäß der Herstellerinstruktionen, mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR, polymerase chain reaction).

Unter PCR versteht man eine Technik mit der Nukleotidsequenzen in großen Mengen selektiv und schnell repliziert werden können. [3]

Bei jedem Zyklus der DNA- Isolierung wurde ein negatives Kontrollreagens mit Wasser an Stelle der DNA beigefügt um Störfaktoren, wie zum Beispiel eine Kontamination, auszuschließen. Im Gegenzug dazu enthielt jeder Zyklus ein positives Kontrollreagens mit bekanntem Genotyp.

2.3 Statistische Auswertung

Ziel der Studie war es Häufigkeiten bestimmter SNPs zwischen Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem gesunden Kontrollkollektiv in Bezug auf die Entstehung eines KRK zu vergleichen. Dieser Vergleich erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson. Als signifikant wurde ein P-Wert kleiner 0,05 angenommen. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS 14.0 statistical software package (SPSS Inc., Sunnyvale, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Stammdaten

In der Patientengruppe waren insgesamt 586 Studienteilnehmer, davon waren 344 männlich (58,7%) und 242 weiblich (41,3%). Der Altersdurchschnitt lag bei 66,49 Jahren, der jüngste Patient war 25 Jahre, der älteste 88.

Epidemiologie

Bei 38 (6,5%) von 586 Patienten konnte keine Anamnese bezüglich KRK erhoben werden. Bei 459 Studienteilnehmern (78,3%) war die Familienanamnese negativ. 64 Patienten (11%) hatten Verwandte ersten Grades, 22 (3,8%) Verwandte zweiten Grades und drei Patienten (0,5%) hatten Verwandte ersten und zweiten Grades mit kolorektalen Karzinomen.

Tumordaten

Daten zu Tumorgröße, Lymphknoten- und Metastasenstatus, UICC-Stadium, Grading, Tumorlokalisation und Histologie sind in Tabelle 3–1 ersichtlich.

Tabelle 3–1 Tumordaten

	Häufigkeit	Prozente
Tumorgröße		
Daten vorhanden	558	95,2
T1	17	3,0
T2	51	9,1
T3	377	67,6
T4	113	20,2
Fehlend	28	4,8
Lymphknoten-Status		
Daten vorhanden	550	93,9
N0	210	38,2

N1	208	37,8
N2	132	24,0
Fehlend	36	6,1
Metastasen-Status		
Daten vorhanden	553	94,4
M0	442	79,9
M1	111	20,1
Fehlend	33	5,6
UICC-Stadium		
Daten vorhanden	573	97,8
I	27	4,7
II	164	28,6
III	274	47,8
IV	108	18,8
Fehlend	13	2,2
Grading		
Daten vorhanden	578	98,6
G1	25	4,3
G2	401	69,4
G3	152	26,3
Fehlend	8	1,4
Tumorlokalisation		
Daten vorhanden	584	99,7
Colon	350	59,9
Rektum	208	35,6
Rektosigmoid	21	3,6
Appendix	2	0,3
Colon+Rektum	3	0,5
Fehlend	2	0,3
Histologie		
Daten vorhanden	582	99,3
Adenokarzinom	468	80,4
Muzinöses Adenokarzinom	105	18,0

Siegelringkarzinom	3	0,5
Neuroendokrines Karzinom	1	0,2
Adenosquamöses Karzinom	1	0,2
Muzinöses- + Siegelringkarzinom	4	0,7
Fehlend	4	0,7

3.2 Daten zur Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe waren insgesamt 464 gesichert gesunde Personen, davon waren 236 (50,9%) Frauen und 228 (49,1%) Männer. Die Studienteilnehmer hatten ein Alter zwischen 18 und 87 Jahren, wobei der Altersmittelwert bei 56,7 Jahren lag.

3.3 Daten zu SNPs im VEGF-Gen

Es konnte für keine der SNPs im VEGF-Gen, weder für -2489 C>T, noch für -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T, oder +936 C>T, eine signifikante Assoziation hinsichtlich des Risikos für kolorektale Karzinome festgestellt werden (siehe Tabelle 3–2).

Tabelle 3–2 SNP Häufigkeiten in der Kontrollgruppe und im Patientenkollektiv

SNPs im VEGF- Gen	Wildtyp Heterozygot Homozygot	Anzahl Kontrollen (%)	Anzahl Patienten (%)	P-Wert/ Signifikanz
Vegf -2489 rs1005230	C-C	112 (25,1%)	168 (29,7%)	0,205
	C-T	238 (53,2%)	292 (51,6%)	
	T-T	97 (21,7%)	106 (18,7%)	
Vegf -2578 rs699947	C-C	97 (21,6%)	105 (18,5%)	0.367
	C-A	240 (53,5%)	304 (53,6%)	
	A-A	112 (24,9%)	158 (27,9%)	
Vegf -634 rs2010963	G-G	209 (46,3%)	240 (42,9%)	0,524
	G-C	193 (42,8%)	258 (46,1%)	
	C-C	49 (10,9%)	62 (11,1%)	
Vegf -7 rs25648	C-C	304 (67,7%)	398 (72,0%)	0,196
	C-T	131 (29,2%)	134 (24,2%)	
	T-T	14 (3,1%)	21 (3,8%)	
Vegf +936 rs3025039	C-C	324 (71,8%)	427 (74,4%)	0,648
	C-T	115 (25,5%)	134 (23,3%)	
	T-T	12 (2,7%)	13 (2,3%)	

4 Diskussion

Die Entstehung kolorektaler Karzinome ist multifaktoriell, genetische Faktoren wie auch Umwelteinflüsse spielen eine große Rolle. [28] Die Bildung neuer Blutgefäße ist dabei Grundlage für Tumorwachstum und Metastasierung. Hauptregulatoren der Angiogenese sind die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren. [99] [51] In dieser Studie haben wir fünf SNPs im VEGF-Gen (+936 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T und -2489 C>T) bei 586 Patienten mit kolorektalen Karzinomen und 464 gesunden Kontrollindividuen in Bezug auf das Risiko für kolorektale Karzinome untersucht.

Einige dieser Genotypen zeigten bereits bei anderen Tumorentitäten einen Einfluss auf das Krebsrisiko. So fanden Garcia-Closas und Kollegen ein signifikant höheres Risiko für Harnblasenkarzinome hinsichtlich des VEGF -7 C>T Polymorphismus. [29]

Hsiao et al konnten bei männlichen Trägern des A Allels des -2578 C>A Polymorphismus eine signifikant höhere Entstehungsrate für Schilddrüsenkarzinome nachweisen. [47] Auch in Bezug auf die Entstehung von Nierenzellkarzinomen zeigte dieses Allel ein erhöhtes Risiko. [2] Der -634 G>C Polymorphismus konnte mit einem signifikant erhöhten Magenkarzinomrisiko und der +936 C>T Polymorphismus mit einem vermindertem Risiko für Mammakarzinome in Bezug gebracht werden. [36] [64]

In unserer Studie hatten die SNPs +936 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T und -2489 C>T keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Kolonkarzinoms oder eines Rektumkarzinoms.

Eine Untersuchung von Hofmann und Kollegen bestätigte unser Ergebnis bei 427 Kolorektalkarzinom-Patienten und 427 gesunden Kontrollen in Bezug auf die VEGF-Polymorphismen 634 G>C, +936 C>T und -2578 C>A. Es konnte keine Assoziation mit einem erhöhten Tumorrisiko festgestellt werden. [44]

Weitere Studien konnten im Gegensatz dazu, einen Zusammenhang zwischen den von uns untersuchten SNPs und Krebsrisiko, Prognose oder Tumorcharakteristika darstellen.

Bae und Kollegen untersuchten in einer Studie mit 262 Kolonkarzinom-Patienten und 229 gesunden Kontrollen den VEGF Polymorphismus +936 C>T in Bezug auf

das Krebsrisiko. Sie konnten bei Frauen und Patienten unter 55 Jahren, welche Träger des +936 T Allels waren, ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung von Kolonkarzinomen feststellen. [6] Chae et al untersuchten denselben Polymorphismus in Bezug auf prognostische Parameter. Sie konnten für den +936 T/T Genotyp signifikante Assoziationen zu fortgeschrittenen Tumorstadien, Fernmetastasen, CA 19-9 Serumspiegel und höhergradigen Tumoren nachweisen. Der +936 C>T Polymorphismus war bei Patienten und Kontrollgruppe annähernd gleichmäßig verteilt. [18] Auch Park und Kollegen konnten keine signifikante Häufung des SNPs bei Patienten oder Kontrollkollektiv nachweisen. Nachdem die Studienteilnehmer aber hinsichtlich des Geschlechts noch einmal untersucht wurden, konnten sie bei weiblichen Trägern der Genotypen A/A und C/A einen grenzwertig-signifikanten, protektiven Effekt für Kolonkarzinome darstellen. [80]

445 Patienten mit operiertem kolorektalem Karzinom wurden von Kim und Kollegen in Hinblick auf VEGF Polymorphismen und Prognose untersucht. Sie stellten fest, dass das Gesamtüberleben der Patienten mit -634 G/C und C/C Genotypen signifikant besser ist, als bei Patienten mit dem -634 G/G Genotyp. [59]

Der -7 C>T Polymorphismus wurde in zwei Studien von Yamamori und Mitarbeitern untersucht. 2004 zeigte die Forschungsgruppe dass der Einzelnukleotidpolymorphismus -7 C>T mit höheren VEGF mRNA-Spiegel assoziiert ist und schloss daraus dass -7 C>T ein Risikofaktor für die Entstehung von Lebermetastasen und für die Prognose von kolorektalen Karzinomen sein könnte. In einer weiteren Studie 2008 untersuchten sie den Zusammenhang zwischen VEGF -7 C>T, Differenzierungsgrad und Prognose. Sie konnten keine signifikante Verbindung feststellen. [113] [114]

Nach Durchsicht der aktuellen Literatur gibt es noch keine Studie welche den -2489 C>T Polymorphismus hinsichtlich der Entstehung für kolorektale Karzinome untersuchte. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und dem Risiko für kolorektale Karzinome darstellen. Auch in Bezug auf Mamma- und Prostatakarzinome konnte keine Verbindung zu einem erhöhten Krebsrisiko hergestellt werden. [67] [68]

Grund für die teils divergenten Studienergebnisse in Bezug auf VEGF Polymorphismen und Karzinomentstehung könnte eine ungleiche Verteilung der Allelhäufigkeiten in den unterschiedlichen Ethnien sein.

Eine weitere Erklärung wäre ein Kopplungsungleichgewicht zwischen den untersuchten und anderen bis jetzt unbekanntem, funktionellen SNPs im VEGF-Gen.

VEGF und seine Rezeptoren werden häufig in menschlichen Tumoren überexprimiert. [112] [23] [51] Es gibt zahlreiche Studien, welche unterschiedliche VEGF Polymorphismen in Bezug auf VEGF Plasmaspiegel untersucht haben. [83] [64] [110] [98] [103] [58]

Für Träger des +936 T Allels sind signifikant höhere VEGF Plasmaspiegel im Vergleich zum homozygoten Wildtyp +936 C/C, bekannt. [83] [64] Träger des Genotypen -2578 A/A weisen einen Trend zu einer niedrigeren VEGF Expression auf, während das -2578 C Allel mit höheren VEGF Serumspiegel vergesellschaftet ist. [98] Auch der -634 C>T Polymorphismus kann mit unterschiedlichen VEGF Leveln assoziiert werden. Die niedrigste VEGF Proteinproduktion wies der C/C Genotyp auf, die höchste VEGF Expression war beim homozygoten G/G Genotyp zu verzeichnen. [110]

Interessant ist, dass zum Beispiel das A Allel des -2578 C>A Polymorphismus in einigen Studien mit einem geringeren Gesamtüberleben, größeren Tumoren und erhöhtem Risiko einer Tumor- und Metastasenentstehung vergesellschaftet ist, obwohl Shabazi et al für den -2578 A/A Genotyp einen Trend zu niedrigeren VEGF Plasmaspiegel nachweisen konnten. [73] [47] [98]

Ähnliches gilt für den -634 G>C Polymorphismus. Le Voyer und Kollegen konnten für den -634 G/G Genotyp ein signifikant niedrigeres Risiko für kleinzellige Lungenkarzinome nachweisen, obwohl Watson und Kollegen bei diesem Genotyp im Vergleich zu den Genotypen C/C und G/C die höchste VEGF Expression nachweisen konnten. [69] [110]

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass möglicherweise nicht die Höhe des VEGF Plasmaspiegels entscheidend für ein höheres Karzinomrisiko ist.

Außerdem wurden die VEGF Plasmalevel vor allem in gesunden Menschen untersucht. [83] [64] Zukünftige Studien, welche die VEGF Plasmaspiegel in

Bezug auf die jeweiligen Polymorphismen, im Vergleich zwischen gesunden und krebserkrankten Personen untersuchen sind daher notwendig.

Stärken dieser Studie sind das große Kollektiv an Patienten und gesunden Kontrollen sowie detaillierte Informationen zu Patienten und Tumorcharakteristika. Es müssen aber auch Einschränkungen unserer Studie berücksichtigt werden. Wir untersuchten nur Kaukasier, die Studie kann daher nicht auf andere Ethnien übertragen werden. Zudem wurde die Kontrollgruppe nicht hinsichtlich des Geschlechts und Alters „gematched“, auch wenn SNPs genetisch festgelegt sind und im Laufe des Lebens konstant bleiben.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der aktuellen Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den VEGF Polymorphismen +936 C>T, -2578 C>A, -634 G>C, -7 C>T und -2489 C>T und dem Risiko für kolorektale Karzinome besteht. Zum jetzigen Zeitpunkt ist allerdings noch wenig über die genaue Funktion der einzelnen Polymorphismen bekannt. Mehr Information darüber würde eventuell die Widersprüchlichkeit der unterschiedlichen Studien erklären.

5 Literaturverzeichnis

- [1] ACO-ASSO | Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (2010). Online verfügbar unter http://www.aco-asso.at/publikationen/consens/bulletin/bull_k07.html, zuletzt aktualisiert am 21.10.2010, zuletzt geprüft am 14.06.2011.
- [2] Ajaz, S.; et al. (2011): Association of a Single-Nucleotide Polymorphism in the Promoter Region of the VEGF Gene with the Risk of Renal Cell Carcinoma. In: *Genetic testing and molecular biomarkers*.
- [3] Alberts, B.; et al. (2001): Lehrbuch der molekularen Zellbiologie. 2., korrigierte Aufl. Weinheim ;, Chichester: Wiley.
- [4] Ambion, Inc.-- VEGF Pathway Pathway. Online verfügbar unter <http://www5.appliedbiosystems.com/tools/pathway/pathway.php?pathway=VEGF%20Pathway>, zuletzt geprüft am 21.06.2011.
- [5] Austria, Statistik: STATISTIK AUSTRIA - Dickdarm, Enddarm. Statistik Austria. Online verfügbar unter http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html, zuletzt geprüft am 14.06.2011.
- [6] Bae, S. J.; et al. (2008): Gender-specific association between polymorphism of vascular endothelial growth factor (VEGF 936 CT) gene and colon cancer in Korea. In: *Anticancer Res* 28 (2B), S. 1271–1276.
- [7] Balasubramanian, S. P.; et al. (2002): Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis. In: *Br J Cancer* 87 (10), S. 1057–1065.
- [8] Barnert, J.; et al. (2004): Lehratlas der Koloskopie. Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation ; 51 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- [9] Becker, H.; et al. (2002): Chirurgische Onkologie. Stuttgart: Thieme.
- [10] Berger, D.; et al. (2006): Das rote Buch. Hämatologie und internistische Onkologie. 3., überarb. und erw. Landsberg am Lech: Ecomed Medizin.
- [11] Block, B.; et al. (2007): Innere Medizin - Leitlinien 2007/2008. Zusammenstellung evidenzbasierter Leitlinien und Empfehlungen. Stuttgart: Thieme.

- [12] Böcker, W.; et al. (2004): Pathologie. Mit 164 Tabellen. 3., völlig überarb. München [u.a.]: Urban & Fischer.
- [13] Bradbury, P. A.; et al. (2009): Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms and Esophageal Cancer Prognosis. In: *Clinical Cancer Research* 15 (14), S. 4680–4685.
- [14] Brogan, I. (1999): Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. In: *Human Immunology* 60 (12), S. 1245–1249.
- [15] Buddecke, E. (2002): Molekulare Medizin. Eine systematische Einführung. Landsberg/Lech: Ecomed.
- [16] Buhr, H.; et al. (1998): Operationskurs Kolorektales Karzinom. Heidelberg: Barth.
- [17] Buselmaier, W. (2006): Humangenetik. 4., neu bearb. Berlin: Springer.
- [18] Chae, Y. S.; et al. (2008): Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms with Susceptibility and Clinicopathologic Characteristics of Colorectal Cancer. In: *J Korean Med Sci* 23 (3), S. 421.
- [19] Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: Vollkorn & Co. in der Praxis: Nutzung der primärpräventiven Potenziale von Ballaststoffen | Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Online verfügbar unter <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1129>, zuletzt geprüft am 15.06.2011.
- [20] Efferth, T. (2006): Molekulare Pharmakologie und Toxikologie. Biologische Grundlagen von Arzneimitteln und Giften. Berlin ;, New York: Springer.
- [21] Eickhoff, A.; et al. (2002): Kolorektalkarzinom. Primärprävention, Screening und präventive Chirurgie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (127), S. 543–545.
- [22] Erbar, P. (2000): Onkologie. CompactLehrbuch Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren. 3., überarb. und. Stuttgart: Schattauer.
- [23] Ferrer, F.; et al (1998): Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angiogenesis factors by prostate cancer cells. In: *Urology* 51 (1), S. 161–167.

- [24] Fraisl, P.; et al. (2009): Regulation of Angiogenesis by Oxygen and Metabolism. In: *Developmental Cell* 16 (2), S. 167–179.
- [25] Fuchs, R.; et al. (2010): Gastrointestinale Tumore. 2011. Stolberg: Nora-Verlag.
- [26] Fießl, H.; et al. (2010): Anamnese und klinische Untersuchung. 4. überarb. und erw. Stuttgart: Thieme.
- [27] . [New York]: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- [28] Ganten, D.; et al. (2002): Molekularmedizinische Grundlagen von nicht-hereditären Tumorerkrankungen. Mit 53 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer.
- [29] García-Closas, M.; et al. (2007): Large-Scale Evaluation of Candidate Genes Identifies Associations between VEGF Polymorphisms and Bladder Cancer Risk. In: *PLoS Genet* 3 (2), S. e29.
- [30] Geissler, M. (2005): Das kolorektale Karzinom. Evidenzbasierte Leitlinien. Stuttgart: Thieme.
- [31] Ghosh, M.; et al. (2009): Essential role of the RNA-binding protein HuR in progenitor cell survival in mice. In: *J. Clin. Invest* 119 (12), S. 3530–3543.
- [32] Glimelius, B.; et al. (2010): Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5), S. v82.
- [33] GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Colorectal Cancer#INCIDENCE1#INCIDENCE1#INCIDENCE1#INCIDENCE1. Online verfügbar unter <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp#INCIDENCE1>, zuletzt geprüft am 14.06.2011.
- [34] Gnant, M. (2007): Chirurgische Onkologie. Strategien und Standards für die Praxis. 1. Aufl. Wien: Springer Wien.
- [35] Guan, X.; et al. (2009): Polymorphisms of TGFB1 and VEGF genes and survival of patients with gastric cancer. In: *J Exp Clin Cancer Res* 28 (1), S. 94.

- [36] Guan, X.; et al. (2009): The VEGF -634G>C promoter polymorphism is associated with risk of gastric cancer. In: *BMC Gastroenterol* 9 (1), S. 77.
- [37] Harmey, J. H. (2004): VEGF and cancer. Georgetown, Tex: Landes Bioscience/Eurekah.com; New York, N.Y. : Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- [38] Hauser, H.; et al. (März, 2010): Klinikmanual- Kolorektales Karzinom. Hg. v. ACO Österreichische Gesellschaft für chirurgische Onkologie. Online verfügbar unter <http://www.aco-asso.at/manual/aktuell/kolorekt/index.html>, zuletzt geprüft am 20.04.2011.
- [39] Heist, R. S.; et al. (2008): VEGF Polymorphisms and Survival in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (6), S. 856–862.
- [40] Herold, G. (2008): Innere Medizin. Herold. Köln.
- [41] Herold, G. (2010): Innere Medizin. Herold. Köln.
- [42] Hiddemann W.; et al. (2010): Die Onkologie. 2., aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer (Band 1).
- [43] Hillenkamp, F.; et al. (op. 2007): MALDI MS. Weinheim: Wiley-VCH.
- [44] Hofmann, G.; et al. (2008): Common single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and colorectal cancer risk. In: *J Cancer Res Clin Oncol* 134 (5), S. 591–595.
- [45] Horn, F.; et al. (2005): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium ; [Klinik, Stoffwechsel, Zellbiologie, Molekularbiologie, Signaltransduktion, Chemie]. 3., grundlegend überarb. und erw. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- [46] Hromas, R.; et al. (1996): Hematopoietic transcriptional regulation by the myeloid zinc finger gene, MZF-1. In: *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 211, S. 159–164.
- [47] Hsiao, P.-J.; et al. (2007): Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in thyroid cancer. In: *Journal of Endocrinology* 195 (2), S. 265–270.

- [48] Hu, Y. F.; et al. (1990): Transcription factor AP-4 contains multiple dimerization domains that regulate dimer specificity. In: *Genes & Development* 4 (10), S. 1741–1752.
- [49] Itamochi, H. (2010): Targeted therapies in epithelial ovarian cancer: Molecular mechanisms of action. In: *WJBC* 1 (7), S. 209.
- [50] Jahn, D. (2010): Genetik. 42 Tabellen. Hg. v. Katharina Munk. Stuttgart ;, New York, NY: Thieme.
- [51] Jain, L.; et al. (2009): The role of vascular endothelial growth factor SNPs as predictive and prognostic markers for major solid tumors. In: *Molecular Cancer Therapeutics* 8 (9), S. 2496–2508.
- [52] Jin, Q. (2005): Vascular Endothelial Growth Factor Polymorphisms in Relation to Breast Cancer Development and Prognosis. In: *Clinical Cancer Research* 11 (10), S. 3647–3653.
- [53] Kämmerer, P. W.; et al. (2010): Single nucleotide polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene associated with incidence of oral squamous cell carcinoma. In: *Journal of Oral Pathology & Medicine* 39 (10), S. 786–792.
- [54] Karkkainen, M. J.; et al. (2000): Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. In: *Oncogene* 19 (49), S. 5598–5605.
- [55] Karlson, P.; et al. (2005): Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. 15. komplett überarb. und neugestaltete Aufl. /. Stuttgart ;, New York: Thieme.
- [56] Kasper, H. (2009): Ernährungsmedizin und Diätetik: Urban & Fischer bei Elsev.
- [57] Kawai, Y.; et al. (2007): Associations of single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene with the characteristics and prognosis of renal cell carcinomas. In: *Eur. Urol* 52 (4), S. 1147–1155.
- [58] Kidd, R.; et al. (2010): Angiogenesis-associated sequence variants relative to breast cancer recurrence and survival. In: *Cancer Causes Control* 21 (10), S. 1545–1557.

- [59] Kim, J. G.; et al. (2008): Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms Associated with Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. In: *Clinical Cancer Research* 14 (1), S. 62–66.
- [60] Klagsbrun, M.; et al. (1996): Vascular endothelial growth factor and its receptors. In: *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7 (3), S. 259–270.
- [61] Knippers, R. (op. 2006): Molekulare Genetik. 9., komplett überarbeitete Aufl. Stuttgart ;, New York: G. Thieme.
- [62] Kong, S.; et al. (2007): Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and survival in hepatocellular carcinoma patients. In: *Hepatology* 46 (2), S. 446–455.
- [63] König, G.: Risikofaktoren für das Colitis ulcerosa-assoziierte kolorektale Karzinom. Universität Heidelberg, Heidelberg. Online verfügbar unter <http://www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/1898/>, zuletzt geprüft am 21.04.2011.
- [64] KRIPPL, P.; et al. (2003): A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. In: *Int. J. Cancer* 106 (4), S. 468–471.
- [65] Labianca, R.; et al. (2010): Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5), S. v70.
- [66] Lambrechts, D.; et al. (2003): VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. In: *Nat Genet* 34 (4), S. 383–394.
- [67] Langsenlehner, T.; et al. (2008): Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in the gene for vascular endothelial growth factor and risk of prostate cancer. In: *European Journal of Cancer* 44 (11), S. 1572–1576.
- [68] LANGSENLEHNER, U.; et al. (2008): Genetic polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and breast cancer risk. The Austrian “tumor of breast tissue: incidence, genetics, and environmental risk factors” study. In: *Breast Cancer Res Treat* 109 (2), S. 297–304.
- [69] Le Voyer, T.E (2003): Colon Cancer Survival Is Associated With Increasing Number of Lymph Nodes Analyzed: A Secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (15), S. 2912–2919.

- [70] Lee, S. J. (2005): Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Risk of Primary Lung Cancer. In: *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14 (3), S. 571–575.
- [71] Li, R.; et al. (2011): Possible association between polymorphisms of human vascular endothelial growth factor A gene and susceptibility to glioma in a Chinese population. In: *Int. J. Cancer* 128 (1), S. 166–175.
- [72] Lose, F.; et al. (2010): Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and ovarian cancer survival. In: *Gynecologic Oncology* 119 (3), S. 479–483.
- [73] Masago, K.; et al. (2009): Effect of vascular endothelial growth factor polymorphisms on survival in advanced-stage non-small-cell lung cancer. In: *Cancer Science* 100 (10), S. 1917–1922.
- [74] Mooney Lab - MutDB. Online verfügbar unter <http://www.mutdb.org/cgi-bin?id=VEGF&geneid=7422>, zuletzt geprüft am 12.07.2011.
- [75] Muniz, J.; et al. (2009): Interethnic Differences in the Distribution of Clinically Relevant Vascular Endothelial Growth Factor Genetic Polymorphisms. In: *DNA and Cell Biology* 28 (11), S. 567–572.
- [76] Murken, J. (2006): Taschenlehrbuch Humangenetik. 96 Tabellen. 7., vollst. überarb. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- [77] Mutation or polymorphism? | The Human Genome. Online verfügbar unter http://genome.wellcome.ac.uk/doc_wtd020780.html, zuletzt geprüft am 13.07.2011.
- [78] NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education. Online verfügbar unter <http://www.nccn.org/index.asp>, zuletzt geprüft am 18.07.2011.
- [79] Norman, K.; et al. (2011): Langzeiteffekte von ASS auf Kolonkarzinomrisiko und Mortalität. In: *Z Gastroenterol* 49 (04), S. 532–533.
- [80] Park, H. M.; et al. (2007): Gender-specific association of the VEGF -2578C A polymorphism in Korean patients with colon cancer. In: *Anticancer Res* 27 (4B), S. 2535–2539.
- [81] Pirker, R.; et al. (1996): Klinische Onkologie. Wien: Facultas Universitätsverlag.

- [82] Pschyrembel, W. (2002): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. [mit 280 Tabellen]. 259., neu bearb. Berlin ;, New York: De Gruyter.
- [83] Renner, W.; et al. (2000): A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. In: *J. Vasc. Res* 37 (6), S. 443–448.
- [84] Richman, S. D.; et al. (2009): KRAS and BRAF Mutations in Advanced Colorectal Cancer Are Associated With Poor Prognosis but Do Not Preclude Benefit From Oxaliplatin or Irinotecan: Results From the MRC FOCUS Trial. In: *Journal of Clinical Oncology* 27 (35), S. 5931–5937.
- [85] Rodeck B.; et al. (2008): Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Heidelberg: Springer Medizin.
- [86] Rosenbaum-Dekel, Y.; et al. (2005): Nuclear localization of long-VEGF is associated with hypoxia and tumor angiogenesis. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 332 (1), S. 271–278.
- [87] ROSKOSKI, R. (2007): Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 62 (3), S. 179–213.
- [88] Ruf, G.; et al. (2005): Kolorektales Karzinom. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 4. Auflage. Hg. v. Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer- Comprehensive Cancer Center Freiburg CCCF. Freiburg. Online verfügbar unter http://www.uniklinik-freiburg.de/tumorzentrum/live/Medizin-Info/Leitlinien/kolorektal_karzinom.pdf.
- [89] Sahm, S.; et al. (2003): Gastroenterologische Onkologie. Klinischer Leitfaden für Diagnostik und Therapie ; mit 13 Tabellen. 2., vollst. überarb. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- [90] Schachschal, G. (2009): Praktische Koloskopie: Methodik, Leitlinien, Tipps und Tricks. Stuttgart: Thieme Georg Verlag.
- [91] Scheithauer, W.; et al. (2009): Bevacizumab plus Oxaliplatin-Based Regimens for the Treatment of Colorectal Cancer. In: *Onkologie* 32 (7), S. 431–439.
- [92] Schmiegel, W.; et al. (2008): S3- Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar

- 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII).
In: *Z Gastroenterol* (46), S. 1–73.
- [93] Schmoll, H.J., et al. (Hg.) (2006): Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. 4. völlig überarbeitete Auflage, Band II. Heidelberg: Springer.
- [94] Schmoll, H.J.; et al. (Hg.) (1999): Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. 3., völlig überarbeitete Auflage, Band II. Berlin [u.a.]: Springer.
- [95] Schneider, B. P.; et al. (2008): Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. In: *J. Clin. Oncol* 26 (28), S. 4672–4678.
- [96] Schultheis, A. M.; et al. (2008): Polymorphisms and Clinical Outcome in Recurrent Ovarian Cancer Treated with Cyclophosphamide and Bevacizumab. In: *Clinical Cancer Research* 14 (22), S. 7554–7563.
- [97] SFAR, S.; et al. (2006): Association of VEGF genetic polymorphisms with prostate carcinoma risk and clinical outcome. In: *Cytokine* 35 (1-2), S. 21–28.
- [98] Shahbazi, M.; et al. (2002): Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. In: *J. Am. Soc. Nephrol* 13 (1), S. 260–264.
- [99] Siewert, J. (2010): Onkologische Chirurgie. 3. Aufl. Berlin: Springer.
- [100] snpdev (2011): dbSNP Home Page. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>, zuletzt aktualisiert am 09.06.2011, zuletzt geprüft am 21.06.2011.
- [101] Spies; C. (2011): EDISS - Molekulargenetische Untersuchungen zur präsymptomatischen Diagnostik einer Familie mit klinisch manifestem Lynch-Syndrom (HNPCC) - Spies, Christian. Online verfügbar unter <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/1999/161/>, zuletzt aktualisiert am 06.04.2011, zuletzt geprüft am 28.04.2011.
- [102] Stacker, S. A.; et al. (2001): VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. In: *Nat. Med* 7 (2), S. 186–191.

- [103] Steffensen, K.D; et al. (2010): The relationship of VEGF polymorphisms with serum VEGF levels and progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer. In: *Gynecologic Oncology* 117 (1), S. 109–116.
- [104] Stintzing, S.; et al. (2009): Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit monoklonalen Antikörpern: Bedeutung der KRAS-Mutationsanalyse und des EGFR-Status. The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies - The Importance of KRAS Mutation Analysis and EGFR Status. In: *Deutsches Ärzteblatt* 106, 20.03.2009 (Heft 12), S. 202–206.
- [105] Stöger H. (2004): Das kolorektale Karzinom- Möglichkeiten der palliativen Chemotherapie. In: *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2, 2004 (1), S. 10–14.
- [106] The Pharmacogenomics Knowledge Base [PharmGKB]. Online verfügbar unter <http://www.pharmgkb.org/index.jsp>, zuletzt geprüft am 21.06.2011.
- [107] Umar, A.; et al. (2004): Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. In: *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 96 (4), S. 261–268.
- [108] Vasen, H.; et al. (1999): New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. In: *Gastroenterology* 116 (6), S. 1453–1456.
- [109] Wagener, C.; et al. (2010): Molekulare Onkologie. Entstehung, Progression, klinische Aspekte ; 95 Tabellen. 3., komplett aktualisierte und erw. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- [110] Watson, C. (2000): Identification of Polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) Gene: Correlation with variation in VEGF protein production. In: *Cytokine* 12 (8), S. 1232–1235.
- [111] Woolard, J.; et al. (2009): Molecular Diversity of VEGF-A as a Regulator of Its Biological Activity. In: *Microcirculation* 16 (7), S. 572–592.

- [112] Yamaguchi, T.; et al (2007): Overexpression of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in colorectal cancer: Association with progression and prognosis. In: *Cancer Sci* 98 (3), S. 405–410.
- [113] YAMAMORI, M.; et al. (2004): Association of VEGF genotype with mRNA level in colorectal adenocarcinomas. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 325 (1), S. 144–150.
- [114] YAMAMORI, M.; et al. (2008): VEGF T-1498C polymorphism, a predictive marker of differentiation of colorectal adenocarcinomas in Japanese. In: *Int J Med Sci* 5 (2), S. 80–86.
- [115] Ylä-Herttua, S.; et al. (2007): Vascular Endothelial Growth Factors. In: *Journal of the American College of Cardiology* 49 (10), S. 1015–1026.