

Diplomarbeit

**Einfluss von CRP und Fibrinogen auf das klinische
Outcome bei PatientInnen mit Kolonkarzinom**

eingereicht von

Christina Finsterer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Ass. Dr. Angelika Bezan und Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med.

univ. et scient. med. Armin Gerger

Graz, am 28.10.2014

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 28.10.2014

Christina Finsterer eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen Diplomarbeitsbetreuern, Frau Ass. Dr. Angelika Bezan und Herrn Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Armin Gerger, ein herzliches Dankeschön aussprechen. Sie haben mich tatkräftig unterstützt, voller Geduld meine Fragen beantwortet und mir mit konstruktiver Kritik weitergeholfen. Ich weiß um mein Glück, Sie beide als Betreuer gehabt zu haben. Vielen Dank dafür!

Danke auch meinen Eltern, meiner Großmutter und meinen Geschwistern dafür, dass ihr immer für mich da seid und mich stets unterstützt und motiviert. Danke, dass ich mich auf euch verlassen kann!

Meiner Kommilitonin Martina danke ich von Herzen für ihre wertvolle Unterstützung und Freundschaft. Ohne dich wäre dieses Studium nicht dasselbe gewesen!

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	9
1 Einleitung	10
2 Kolonkarzinom – allgemeiner Teil	11
2.1 Anatomie des Kolon	11
2.1.1 Vaskularisation und Lymphabfluss	12
2.2 Epidemiologie.....	12
2.2.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms in Österreich	12
2.2.2 Geographische Variationen	13
2.2.3 Zeitliche Variationen	13
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	14
2.3.1 Alter	14
2.3.2 Genetische Faktoren	14
2.3.3 Risikoerkrankungen	17
2.3.4 Lebensstil	18
2.4 Pathogenese	21
2.4.1 Klassische Adenom-Karzinom-Sequenz.....	22
2.4.2 Serratiertes Karzinogeneseweg	23
2.5 Makroskopische und mikroskopische Pathologie.....	24
2.6 Tumorlokalisation und Metastasierung.....	24
2.6.1 Infiltration per continuitatem.....	24
2.6.2 Lymphogene Metastasierung	25
2.6.3 Hämatogene Metastasierung.....	25
2.7 TNM-Klassifikation	25
2.8 Stadieneinteilung.....	27
2.9 Vorsorge und Früherkennung	27
2.9.1 Endoskopische Verfahren.....	28
2.9.2 Fäkaler Okkultblut-Test (FOBT).....	29
2.9.3 Genetische Stuhltests.....	30

2.9.4	Radiologische Verfahren	31
2.9.5	Vorsorge und Früherkennung bei Risikopatienten.....	32
2.10	Klinische Präsentation	32
2.11	Präoperative Diagnostik.....	34
2.11.1	Digital-rektale Untersuchung	34
2.11.2	Koloskopie.....	34
2.11.3	„Virtuelle Koloskopie“	35
2.11.4	Bildgebende Verfahren.....	35
2.11.5	CEA.....	36
2.11.6	Ergänzende Diagnostik	36
2.12	Therapie.....	37
2.12.1	Chirurgische Therapie	37
2.12.2	Chemotherapie.....	39
2.13	Nachsorge.....	46
2.14	Prognose.....	46
3	Material und Methoden.....	47
3.1	Patienten	47
3.2	Statistische Auswertung	48
4	Ergebnisse – Resultate	49
4.1	Resultate CRP	51
4.1.1	Stadium II	51
4.1.2	Stadium III	52
4.2	Resultate Fibrinogen	53
4.2.1	Stadium II	53
4.2.2	Stadium III	53
5	Diskussion.....	54
6	Literaturverzeichnis	60

Glossar und Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
AFAP	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
APC	Adenomatous polyposis coli
ASS	Acetylsalicylsäure
CEA	carcino-embryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FDG	Fluorodesoxyglucose
FIT	Fecal immuno-chemical tests
FOBT	Fäkaler Okkultblut-Test
gFOBT	Guaiak fäkaler Okkultblut-Test
HNPCC	Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom, Lynch-Syndrom
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
iFOBT	Immunologischer Fäkaler Okkultblut-Test
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
miRNA	Mikro-RNA
MMR	Mismatch-Repair
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
PCI	Peritoneal cancer index
RIS	Radioimmunszintigraphie
TTR	Time to recurrence, Zeit bis zum Rezidiv
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bösartige Neubildungen des Darms im Zeitverlauf.....	14
Abbildung 2: Stadienadaptierter Therapie-Algorithmus für die Stadien I-III.....	43
Abbildung 3: CRP-Level abhängige TTR im Stadium II.....	51
Abbildung 4: CRP-Level abhängige TTR im Stadium III.....	52
Abbildung 5: Fibrinogen-Level abhängige TTR im Stadium II	53
Abbildung 6: Fibrinogen-Level abhängige TTR im Stadium III	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T - Primärtumor.....	26
Tabelle 2: N - Regionäre Lymphknoten.....	26
Tabelle 3: M - Fernmetastasen.....	26
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC und Dukes.....	27
Tabelle 5: Stadienabhängige 5-Jahresüberlebensraten bei Kolonkarzinom.....	46
Tabelle 6: Klinisch-pathologische Merkmale	49

Zusammenfassung

Das Kolonkarzinom ist eines der häufigsten Malignome in Europa. Seine Prognose wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. CRP und Fibrinogen sind bei verschiedenen Tumorentitäten in der Entstehung und Progression der Krankheit von Bedeutung. In dieser Studie soll deren Einfluss auf das Outcome bei Kolonkarzinomen untersucht werden.

Die Kohorte besteht aus 401 PatientInnen im klinischen Stadium II oder III, die zwischen 1996 und 2013 im routinemäßigen Nachsorgeprogramm der onkologischen Abteilung der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin teilnahmen. Die klinisch-pathologischen Merkmale wurden retrospektiv ermittelt, die präoperativen CRP- und Fibrinogenspiegel wurden Routineblutuntersuchungen entnommen. Primärer Endpunkt war die time to recurrence (TTR), sekundärer Endpunkt das overall survival (OS). Die statistische Auswertung erfolgte mittels χ^2 -Test, Kaplan-Meier-Kurve, Log-Rank-Test und Cox-Regressions-Analyse.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei 67 Jahren. Insgesamt 24,4% der PatientInnenkohorte erlitten ein Rezidiv, 17,7% verstarben. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen CRP- bzw. Fibrinogenspiegel und Geschlecht, klinischem Stadium sowie Grading. Erhöhte CRP-Spiegel und erhöhte Fibrinogenspiegel waren im Stadium III signifikant mit einer geringeren TTR assoziiert (HR 2.29, 95%CI 1.35-3.88, $p=0.002$ bzw. HR 1.91, 95%CI 1.08-3.36, $p=0.026$). Im Stadium II und bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

In dieser Studie war der Zusammenhang nur im Stadium III für TTR signifikant und da zu diesem Thema in der Literatur ebenfalls Uneinigkeit herrscht, sind weitere, vorzugsweise prospektive Studien zur Klärung der prognostischen Relevanz von erhöhten CRP- und Fibrinogenlevels erforderlich.

Abstract

Colon cancer belongs to the most common cancer types in Europe and its prognosis is determined by many factors. In various cancers, CRP and fibrinogen influence development and progression of the tumour. The aim of this study was to investigate the influence of these inflammation markers on the outcome of patients with colon cancer.

The study cohort comprises a total number of 401 patients with clinical stage II or III colon cancer, who participated in the surveillance program at the Division of Clinical Oncology, Medical University of Graz, between 1996 and 2013. Clinical and pathological features were obtained retrospectively from the patients' history, preoperative CRP and fibrinogen levels were obtained from routine blood draws. Primary endpoint was the time to recurrence (TTR), secondary endpoint was the overall survival (OS). For statistical analysis, χ^2 -test, Kaplan-Meier curves, log-rank test and Cox-regression analysis were used.

The median age at time of diagnosis was 67 years. In total, 24.4% of the patients relapsed and death occurred in 17.7%. There was no significant association between CRP or fibrinogen level and sex, clinical stage or histological grading. Elevated preoperative CRP and fibrinogen levels were associated with decreased TTR in stage III (HR 2.29, 95%CI 1.35-3.88, $p=0.002$; HR 1.91, 95%CI 1.08-3.36, $p=0.026$, respectively). There was no correlation in stage II, and in terms of OS, there was no association at all.

In this study, the correlation was only significant in stage III colon cancer for TTR. Therefore and because of the varying results of other studies, further, particularly prospective investigations are warranted.

1 Einleitung

Die Prognose des Kolonkarzinoms, einer der häufigsten Tumorerkrankungen in Europa, hängt von zahlreichen Faktoren ab und weist eine große Varianzbreite auf. Am wichtigsten zur Einschätzung der Prognose ist das Tumorstadium, charakterisiert durch Eindringtiefe, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung (Fuchs, et al., 2013). Anhand der TNM-Klassifikation wird das Kolonkarzinom in klinische Stadien eingeteilt, nach denen sich Therapie und Prognose richten. Doch selbst innerhalb dieser Stadien treten Differenzen bis über 30% im 5-Jahresüberleben auf (Herold, 2012). Die Identifikation von weiteren Risikofaktoren zur genaueren Einschätzung der Prognose und zur Klärung, welche PatientInnen von einer adjuvanten Therapie nach kurativer Resektion profitieren, stellt somit eine klinische Herausforderung dar. In der bestehenden Literatur gibt es Hinweise darauf, dass CRP und Fibrinogen Aussagekraft bezüglich der Prognose bei Kolonkarzinomen haben könnten.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein phylogenetisch hoch konserviertes Plasmaprotein und gilt als das klassische „Akute-Phase-Protein“. Es wird als unspezifische, systemische Antwort auf Entzündungen und Tumoren gebildet. (Moneer & Nihaya, 2012). Der normale CRP-Plasmaspiegel liegt unter 5 mg/l. Durch Interleukin-6 und Interleukin-1 β wird die CRP-Bildung in der Leber induziert. Es wird auch von extrahepatischer CRP-Bildung in Neuronen, atherosklerotischen Plaques, Monozyten und Lymphozyten berichtet, ob diese jedoch einen Einfluss auf den Plasmaspiegel hat, ist unklar. Leicht erhöhte Spiegel können ohne klinische Konsequenz bei Adipositas, verschiedenen Diäten und genetischen Polymorphismen des CRP auftreten. CRP bindet an verschiedene Phospholipide, die für das Protein allerdings nur in beschädigten oder apoptotischen, nicht jedoch in gesunden Zellen zugänglich sind. Das gebundene CRP ist ein Aktivator des klassischen Complement-Pathways. Darüber hinaus hat das CRP einen Effekt auf die Funktion von Phagozyten. Es kann, abhängig vom Kontext, entweder pro- oder anti-inflammatorisch wirken. (Black, et al., 2004) Epidemiologische Studien zeigen, dass erhöhte CRP-Plasmaspiegel von gesunden Personen mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Tumoren jedweder Art assoziiert sind, bzw. dass PatientInnen mit verschiedenen Tumorentitäten (u.a. Darmkrebs, Lungenkrebs) bei gleichzeitig erhöhtem CRP-Level eine schlechtere Prognose haben. Als Grün-

de für diese Kausalität kommen infrage, dass hohe CRP-Spiegel das Krebsrisiko erhöhen, dass okkulte Tumore den CRP-Spiegel erhöhen, oder dass ein dritter Faktor, beispielsweise eine Entzündung, sowohl den CRP-Level als auch das Krebsrisiko erhöht. (Allin & Nordestgaard, 2011)

Fibrinogen, der Vorläufer des Fibrin und ebenfalls ein Akute-Phase-Protein, ist ein komplexes Glykoprotein mit einer Länge von 45nm, das in der Leber gebildet und ins Blutplasma ausgeschüttet wird (Danesh, et al., 2005). Der Normalwert liegt zwischen 160 und 400 mg/dl, in der Schwangerschaft höher (Herold, 2012). Neben seiner wichtigen Rolle als Bestandteil der Hämostase-Reaktion hat Fibrinogen über spezifische Interaktionen mit anderen Zellen noch wichtige adhäsive und inflammatorische Funktionen (Weisel, 2005). Tumorzellen sind in der Lage, selbst Fibrinogen zu synthetisieren und sekretieren und dadurch ihr Wachstum zu unterstützen (Sahni, et al., 2008). Ähnlich wie in einer heilenden Wunde, dient Fibrinogen in Tumoren zusammen mit anderen Adhäsions-Glykoproteinen als Gerüst, das die Bindung von Wachstumsfaktoren unterstützt und somit Angiogenese und Tumorzellwachstum fördert (Simpson-Haidris & Rybarczyk, 2001) (Sahni, et al., 2008). Hämostatische Faktoren wie das Fibrinogen behindern die natürlichen Killerzellen in der Elimination von Tumorzellen. Darüber hinaus fördert die Aktivierung von Blutplättchen, zum Beispiel durch Fibrinogen, das Überleben von embolisierten Tumorzellen im Gefäßsystem und trägt damit zur Bildung von Metastasen bei. (Palumbo, et al., 2005)

In dieser Studie wird der Einfluss von präoperativem CRP- bzw. Fibrinogenserumspiegel auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und auf das Gesamtüberleben bei PatientInnen mit klinischem Stadium II und III Kolonkarzinomen untersucht.

2 Kolonkarzinom – allgemeiner Teil

2.1 Anatomie des Kolon

Der Dickdarm erstreckt sich über eine Länge von etwa 1,5 Metern. Er liegt teilweise intraperitoneal, teilweise durch Verwachsungen mit der Hinterwand der Peritonealhöhle sekundär retroperitoneal. Er besteht aus Zökum mit Appendix vermiformis, den vier Kolon-Abschnitten, Rektum und Analkanal. Das Colon ascendens, welches an der Valva ileocaecalis beginnt, geht an der rechten Flexur in das Co-

lon transversum über, das wiederum an der linken Flexur vom Colon descendens abgelöst wird. In der linken Fossa iliaca mündet dieses in das Colon sigmoideum. Auf Höhe des 2.-3. Sakralwirbels geht es in das Rektum über. (Aumüller, et al., 2007)

2.1.1 Vaskularisation und Lymphabfluss

Die arterielle Gefäßversorgung entstammt vom Zökum bis zur linken Flexur der A. mesenterica superior, die weiter aboral gelegenen Kolonabschnitte werden aus der A. mesenterica inferior versorgt. Die A. ileocolica führt ihr Blut dem Ileokolischen Winkel zu. Die arterielle Versorgung von Colon ascendens und Colon transversum geschieht über die A. colica dextra und die A. colica media. Die A. mesenterica inferior entlässt ihre Äste A. colica sinistra und A. rectalis superior in Richtung Colon descendens und Colon sigmoideum. Die A. colica media bildet mit der A. colica sinistra die sogenannten Riolan-Anastomosen aus. Dadurch werden die Stromgebiete von A. mesenterica superior und inferior miteinander verbunden. Die Venen des Kolon verlaufen wie Arterien und tragen auch die gleichen Namen. Die V. mesenterica superior und die V. mesenterica inferior bilden zusammen mit der V. splenica die V. portae hepatis.

Der Lymphabfluss aus dem Colon ascendens und dem Colon transversum erfolgt zu den Nodi lymphoidei colici dextri und medii bzw. die Nodi lymphoidei mesenterici superiores und von dort weiter in den Truncus intestinalis. Die distalen Kolonabschnitte werden über die Nodi lymphoidei colici sinistri und sigmoidei sowie die Nodi lymphoidei mesenterici inferiores in den Truncus lumbalis sinister drainiert. (Aumüller, et al., 2007)

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms in Österreich

Als eines der häufigsten Malignome in Österreich weist das kolorektale Karzinom eine Inzidenz von derzeit 26,8 pro 100 000 EinwohnerInnen pro Jahr auf. Es ist nach dem Prostata- und dem Bronchialkarzinom das dritthäufigste Malignom beim Mann, bei Frauen steht es nach dem Mammakarzinom sogar an zweiter Stelle. Von allen österreichischen Bundesländern wiesen in den Diagnosejahren 2009-2011 die Steiermark und Niederösterreich die höchsten Inzidenzraten auf, Salzburg und das Burgenland die niedrigsten.

Die Mortalitätsrate ist bei Männern mit 16,2 Krebstodesfällen pro 100 000 Personen pro Jahr um das 1,8 fache höher als bei Frauen mit 8,9.

In über der Hälfte aller Fälle wird die Diagnose erst gestellt, wenn der Tumor die Organgrenzen bereits überschritten bzw. Metastasen gebildet hat. (Statistik Austria, 2013)

2.2.2 Geographische Variationen

Im internationalen Vergleich zeigt sich eine Variation der Inzidenz in unterschiedlichen Kulturkreisen. In Ländern mit westlichem Lebensstil wie Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland tritt das kolorektale Karzinom häufiger auf. Insgesamt entfallen über 63% aller registrierten Fälle auf diese Regionen, die teilweise bis zu zehnmal so hohe Inzidenzraten aufweisen wie Länder mit geringem Risiko. Die niedrigsten Inzidenzraten findet man in China, Indien, sowie Teilen von Afrika und Südamerika. (Layer & Riemann, 2008) (Haggard & Boushey, 2009)

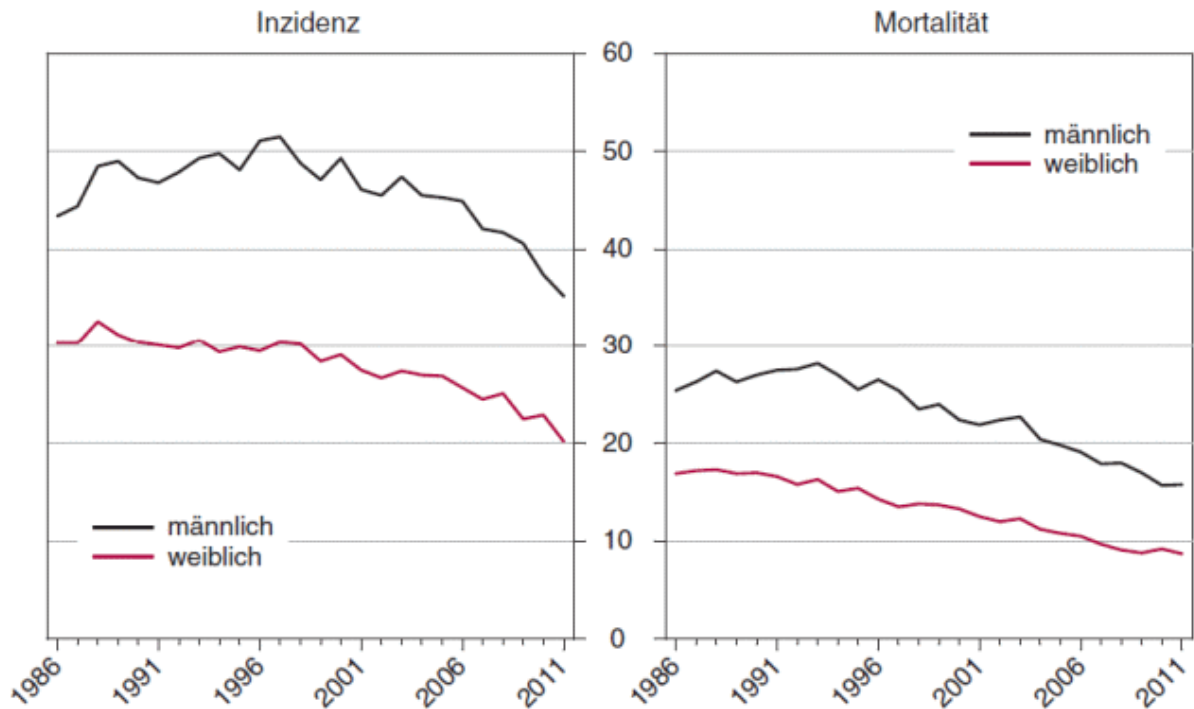
2.2.3 Zeitliche Variationen

Tendenziell zeigen sowohl die Neuerkrankungs- wie auch die Sterberate in den letzten Jahren österreichweit einen deutlichen Rückgang (Statistik Austria, 2013) bzw. bleiben die Raten in weiten Teilen Europas und Nordamerikas zumindest stabil (Haggard & Boushey, 2009).

Jedoch steigt einer Studie aus den USA zufolge die Inzidenzrate bei jungen PatientInnen von 20-40 Jahren seit 1973 signifikant an. Des Weiteren sind die Karzinome dieser jungen Patienten weiter fortgeschritten und niedriger differenziert als jene der Vergleichsgruppe. Als mögliche Ursache hierfür wird gesehen, dass Vorsorgemaßnahmen vor allem auf ältere Menschen abzielen und dass bei jungen Patienten seltener ein Karzinom als Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen wird (O'Connell, et al., 2003).

In Gebieten wie Japan, Singapur und Osteuropa, die in den letzten Jahren einen wirtschaftlichen Wandel von einkommensschwachen zu einkommensstarken Ländern durchgemacht haben, steigt die Inzidenzrate ebenfalls stark an (Haggard & Boushey, 2009).

Bösartige Neubildungen des Darms im Zeitverlauf
 altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen
 (WHO-Weltbevölkerung, 2001)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 17.10.2013) und Todesursachenstatistik.
 Erstellt am 25.10.2013.

Abbildung 1: Bösartige Neubildungen des Darms im Zeitverlauf

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

2.3.1 Alter

Die Wahrscheinlichkeit, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter. Während vor dem 40. Lebensjahr kolorektale Karzinome nur gelegentlich auftreten, steigt das Risiko nach dem 50. Lebensjahr deutlich an. 90% aller Fälle werden in dieser Altersgruppe diagnostiziert. Bei über 40-jährigen verdoppelt sich die Inzidenzrate alle zehn Lebensjahre. (Herold, 2012)

2.3.2 Genetische Faktoren

Obwohl die meisten Kolorektalkarzinome bei Personen ohne positiver Familienanamnese entstehen, haben bis zu 20% aller PatientInnen Familienmitglieder, die ebenfalls von dieser Erkrankung betroffen sind.

Wurde bei Verwandten 1. Grades ein kolorektales Karzinom diagnostiziert, liegt das individuelle Risiko, im Laufe des Lebens selbst ein Karzinom zu entwickeln, nahezu doppelt so hoch wie in der über 40-jährigen Normalbevölkerung. War der

Verwandte bei Diagnosestellung jünger als 60 Jahre, erhöht sich das Risiko nochmals. Einer prospektiven Studie zufolge, besteht vor allem für Menschen unter 45 Jahren mit einem oder mehreren betroffenen Verwandten 1. Grades im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe ein deutlich erhöhtes Risiko. Die genauen Gründe für diesen Zusammenhang sind nicht geklärt, vermutlich sind jedoch vererbte Gene und gemeinsame Umweltfaktoren bzw. eine Kombination dieser beiden Faktoren dafür verantwortlich. (Fuchs, et al., 1994) (Herold, 2012) (Haggard & Boushey, 2009)

In rund 5-10% der Fälle entsteht das kolorektale Karzinom auf Basis von hereditären Erkrankungen. Dazu zählen das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (Lynch-Syndrom, HNPCC), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die attenuierte FAP (AFAP), das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis, die juvenile Polyposis des Kindesalters, das Cowden-Syndrom, die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), das Cronkhite-Canada-Syndrom und das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom. Mit 5% bzw. 1% aller Kolorektalkarzinomfälle sind das HNPCC und die FAP am häufigsten. (Herold, 2012)

2.3.2.1 Lynch-Syndrom, HNPCC

Das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom oder auch Lynch-Syndrom ist die häufigste Ursache hereditärer Kolorektalkarzinome, welche bei Vorliegen dieses Syndroms zu 80% auftreten. Die Vererbung geschieht autosomal dominant. Für das Lynch-Syndrom sind Mutationen verschiedener DNS-Reparatur-Gene – in fast 90% der Fälle MLH1 auf Chromosom 3p oder MSH2 auf Chromosom 2p – und das Auftreten von Mikrosatelliteninstabilität typisch. Das mittlere Alter bei erstmaligem Auftreten eines Kolorektalkarzinoms liegt bei etwa 45 Jahren, selten manifestiert sich die Erkrankung bereits vor dem 25. Lebensjahr. In mehr als der Hälfte aller Fälle tritt das Karzinom proximal der linken Flexur auf. Zusätzlich zum massiv erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome besteht bei den Betroffenen auch ein hohes Risiko für extrakolonische Karzinome. Die betroffenen Organe sind das Endometrium mit einem Risiko von 60%, sowie Ovar, Magen, Ureter, Dünndarm und Hepatobiliärtrakt. Ist das Gehirn mitbetroffen, spricht man vom Turcot-Syndrom, bei einer Kombination mit Talgdrüsentumoren vom Muir-Torre-Syndrom.

Ein erhärteter Verdacht auf Lynch-Syndrom besteht, wenn alle Amsterdam II-Kriterien erfüllt sind. Diese beinhalten, dass a) mindestens drei Verwandte HNPCC assoziierte Karzinome aufweisen, b) zumindest einer davon 1. Grades mit den anderen beiden verwandt ist, c) mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen sind und d) mindestens ein Familienmitglied vor dem 50. Lebensjahr ein Karzinom entwickelt hat.

Im Vergleich zu sporadisch auftretenden Kolorektalkarzinomen zeigen Tumoren bei HNPCC öfter ein niedriges Grading, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, Crohn's like lesions und infiltrierende Lymphozyten. Der Progress von Adenomen zu Karzinomen geht deutlich schneller vonstatten, weshalb bei PatientInnen mit Lynch-Syndrom jährliche Koloskopien empfohlen sind. Außerdem treten häufig Zweitneoplasien im Kolon oder Tumore in anderen HNPCC-assoziierten Organen auf. (Lynch & de la Chapelle, 2003) (Herold, 2012)

2.3.2.2 Familiäre adenomatöse Polyposis

Bei Personen, die von FAP betroffen sind, treten schon früh, manchmal bereits vor dem 15. Lebensjahr, multiple kolorektale Adenome auf. Ursache dafür sind Mutationen des APC-Tumorsuppressorgens auf Chromosom 5q. Diese werden autosomal dominant vererbt, in 25% der Fälle handelt es sich jedoch um Neumutationen.

Die FAP ist eine obligate Präkanzerose mit einem sehr hohen Entartungsrisiko schon in der Adoleszenz, weshalb Koloskopien bei betroffenen Familienmitgliedern ab dem 12. Lebensjahr empfohlen werden. Im Alter von 40 Jahren hat sich bei nahezu allen Betroffenen die Transformation zumindest eines Polypen zu einem Karzinom vollzogen. Durch das Fortschreiten der Erkrankung weist das Kolon mitunter bereits um das 20. Lebensjahr herum so viele (mehrere 100) Polypen auf, dass eine endoskopische Entfernung nicht mehr zielführend ist und die Indikation zur subtotalen Kolektomie, gefolgt von jährlichen endoskopischen Kontrollen des zurückbleibenden Rektums, besteht.

Da bei der FAP in 80% Adenome des Magens und in 10% Duodenalkarzinome auftreten, sind regelmäßige Endoskopien auch des oberen Gastrointestinaltraktes dringend zu empfehlen. Treten, wie auch beim Lynch-Syndrom, zusätzlich Hirntumore auf, so handelt es sich um das Turcot-Syndrom. Häufiger ist das Gardner-Syndrom, bei dem außer den kolorektalen Läsionen auch Epidermoidzysten und

Osteome bestehen. Weitere Tumore, die im Zusammenhang mit der FAP auftreten können, sind papilläre Schilddrüsenkarzinome, Sarkome, Hepatoblastome und Pankreaskarzinome. (Lynch & de la Chapelle, 2003) (Herold, 2012) (Hagggar & Boushey, 2009)

2.3.3 Risikoerkrankungen

2.3.3.1 Kolorektale Adenome

Da fast alle kolorektalen Karzinome aus Adenomen über die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz entstehen, stellen diese einen wichtigen Risikofaktor dar, auch wenn nur ein geringer Prozentsatz aller Adenome eine maligne Transformation erfährt. Näheres dazu im Kapitel Pathogenese.

In einer österreichischen Kohortenstudie wurde bei TeilnehmerInnen eines Koloskopie-Screening-Programms bei einem mittleren Alter von etwa 60 Jahren eine Adenomprävalenz von rund 20% festgestellt (Ferlitsch, et al., 2011). In bis zu 30% findet sich bei einer Person mehr als ein Adenom. Im rechtsseitigen Kolon sind die Polypen oft flach, linksseitig hingegen eher polypoid-gestielt. Über die Hälfte der Polypen finden sich im Rektum.

Histologisch kann das klassische Adenom in tubulär, tubulovillös und rein villös unterteilt werden. Eine weitere Form ist das serratierte Adenom, welches polypoid oder sessil auftritt. Daneben gibt es Mischformen. (Herold, 2012) (Leslie, et al., 2002)

2.3.3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Begriff Chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zusammengefasst. Während sich bei Colitis ulcerosa die Entzündung auf die Mukosa von Kolon und Rektum beschränkt, treten entzündliche Läsionen bei Morbus Crohn transmural auf und es können Stellen des gesamten Gastrointestinaltraktes vom Mund bis zum Anus betroffen sein. Beide Erkrankungen erhöhen bei langjährigem Verlauf und korrelierend mit dem Ausmaß der Kolonbeteiligung das relative Risiko ein Karzinom zu entwickeln 4 bis 20-fach, wobei das Risiko bei Colitis ulcerosa höher ist als bei Morbus Crohn. Bei Colitis ulcerosa-PatientInnen mit über 15-jähriger Krankheitsdauer tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 15% im Laufe ihres Lebens ein kolorektales Karzinom auf. Da-

her sind Vorsorgemaßnahmen unabhängig vom Alter in dieser PatientInnengruppe besonders wichtig. (Haggard & Boushey, 2009) (Herold, 2012)

2.3.3.3 Zustand nach Ureterosigmoidostomie

Das Risiko für PatientInnen, nach einer Ureterosigmoidostomie ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, liegt zwischen 2 und 15% und ist damit deutlich höher als in der Normalpopulation. Meist entstehen die Karzinome 20 bis 26 Jahre postoperativ. Als Ursache wird der Kontakt der Mukosa mit Urin und Faeces gesehen. In der Pathogenese spielen Nitrosamine, die von Bakterien im Urin produziert werden, und DNS-Schäden infolge von Sauerstoffradikalbildung durch neutrophile Granulozyten an der heilenden Anastomosenstelle eine wichtige Rolle. (Azimuddin, et al., 1999)

2.3.4 Lebensstil

Etlliche epidemiologische Studien legen den Schluss nahe, dass Umweltfaktoren bzw. der individuelle Lebensstil einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Kolorektalkarzinomen haben. MigrantInnen, die von Ländern mit geringem Risiko in den industrialisierten Westen ziehen, erreichen oft innerhalb einer Generation das im Immigrationsland übliche Risiko. Ein weiteres Beispiel ist Japan, das mit steigendem Lebensstandard auch eine der höchsten Inzidenzraten weltweit entwickelte. (Johnson & Lund, 2007)

2.3.4.1 Ernährungsgewohnheiten

Eine fettreiche Diät und dabei vor allem tierische Fette gelten als Risikofaktor für die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms. Dadurch soll die Entwicklung einer bakteriellen Darmflora, welche Gallensalze zu potentiell karzinogenen N-Nitroso-Verbindungen degradieren kann, gefördert werden (Haggard & Boushey, 2009). Hursting et al. konnten diesen Zusammenhang in ihrer Studie bestätigen. Die Kalorienzufuhr scheint dabei weniger eine Rolle zu spielen als die Menge an Fetten und deren Sättigung. Während für gesättigte Fettsäuren und der Inzidenz von Kolonkarzinomen eine positive Assoziation gefunden wurde, gab es keinen Zusammenhang bei ein- oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Hursting, et al., 1990). In einem Review-Artikel von Johnson und Lund hingegen wird fettreiche Ernährung als Risikofaktor in Frage gestellt. Sie beziehen sich dabei auf Kohortenstudien, bei denen sehrwohl eine Reduktion der Fettzufuhr, jedoch kein

verringertes Risiko für Kolorektalkarzinome erreicht wurde (Johnson & Lund, 2007).

Ein weiterer Risikofaktor ist der übermäßige Konsum von rotem Fleisch und Fleischprodukten. Dieser Zusammenhang scheint für das Kolonkarzinom stärker zu sein als für das Rektumkarzinom. Der Mechanismus dahinter ist noch nicht vollständig geklärt. Infrage kommen sowohl die bei Fleischkonsum erhöhte Zufuhr von im Tierversuch bestätigten karzinogenen Substanzen wie heterozyklischen Aminen und aromatischen Kohlenwasserstoffen, als auch der hohe Nitrat- und Nitritgehalt in industriell gefertigten Fleischprodukten und das in rotem Fleisch reichlich vorkommende Häm-Eisen, welches als Pro-Oxidans wirkt. Obwohl die Assoziation von Fleischkonsum und Karzinomentstehung durch etliche Studien bestätigt scheint, weisen Vegetarier in Europa und den USA keine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf. (Hagggar & Boushey, 2009) (Johnson & Lund, 2007)

2.3.4.2 Übergewicht und sportliche Betätigung

Als zwei beeinflussbare Risikofaktoren spielen körperliche Inaktivität und Adipositas eine entscheidende Rolle in der Karzinomentwicklung bei 25-30% aller Fälle. Mehrere Studien belegten, dass körperliche Aktivität mit einem verminderten Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln, verbunden ist und dass auch eine Art Dosis-Wirkungsbeziehung im Sinne von zeitlichem Abstand und Intensität der sportlichen Betätigung mit dementsprechend geringeren Inzidenzraten in den Studiengruppen besteht. Gründe dafür sind unter anderem, dass sich bei regelmäßiger Bewegung die metabolische Effizienz und Kapazität erhöhen, der Blutdruck und die Insulinresistenz sinken und die Darmmotilität zunimmt.

Bewegungsmangel ist oft mit Übergewicht oder Adipositas vergesellschaftet, welche einen eigenständigen Risikofaktor darstellen. Besonders vermehrtes Viszeralfett führt zu einer Steigerung zirkulierender Östrogene und einer verminderten Insulinsensitivität, die wiederum die Karzinogenese fördern.

Der Zusammenhang zwischen Adipositas bzw. mangelnder Bewegung und erhöhtem Karzinomrisiko ist bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen und betrifft das Kolon mehr als das Rektum. (Hagggar & Boushey, 2009) (Johnson & Lund, 2007)

2.3.4.3 Nikotinabusus

Auch auf Kolon und Rektum übt Nikotinabusus einen negativen Einfluss aus. Es spielt eine Rolle in der Bildung und der Wachstumsrate von Adenomen. Schätzungsweise 20% aller bei kolorektalen Tumoren aufgetretenen Mikrosatelliteninstabilitäten (MSI) sind auf Zigarettenrauch zurückzuführen. Slattery et al. fanden in ihrer Studie einen engen Zusammenhang zwischen MSI und positiver Raucheranamnese. Diese Assoziation war am stärksten bei Personen, die in einem frühen Alter anfangen, länger als 35 Jahre rauchten und weniger als 15 Jahre vor Diagnosestellung oder überhaupt nicht aufgehört hatten zu rauchen. Es bestand außerdem eine Tendenz zu erhöhtem Risiko für MSI-Tumore mit zunehmender Tabakmenge. (Slattery, et al., 2000) (Haggard & Boushey, 2009)

2.3.4.4 Alkoholkonsum

Regelmäßiger Verzehr von Alkohol spielt eine größere Rolle bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, darf jedoch auch bei Kolorektalkarzinomen nicht außer Acht gelassen werden. Alkoholkonsum ist unter anderem ein Faktor bei jüngeren PatientInnen, bei denen ein Karzinom diagnostiziert wurde. Schon kleine Alkoholmengen können bei täglichem Konsum die Karzinogenese vorantreiben. Äthanol selbst ist zwar nicht karzinogen, kann aber unter bestimmten Umständen als Ko-Karzinogen oder Tumorpromoter wirken. Beim Abbau entstehen Acetaldehyd und freie Radikale, welche hauptverantwortlich für die tumorfördernde Wirkung von Alkohol sind. (Pöschl & Seitz, 2004) (Haggard & Boushey, 2009)

2.3.4.5 Hormonersatztherapie

Es gibt zunehmend mehr Hinweise darauf, dass eine Hormonersatztherapie (HRT) mit einem reduzierten Risiko für kolorektale Karzinome einhergeht. Am geringsten scheint das Risiko bei langjähriger HRT zu sein. Nach 5-10-jähriger Gabe ist es etwa halbiert (Boyle & Langman, 2000). In einer Metaanalyse von Nanda et al. war eine zum Zeitpunkt der Bewertung oder innerhalb des vorhergehenden Jahres stattfindende HRT mit einer 33%igen Reduktion des Risikos für Kolonkarzinome assoziiert. Bezüglich des Rektumkarzinoms gab es keinen Zusammenhang (Nanda, et al., 1999). Green et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie weisen jedoch darauf hin, dass der Benefit bezüglich gastrointestinaler Tumore gegenüber dem erhöhten Risiko für Mammakarzinome abgewogen werden muss

(Green, et al., 2011). Andere Nebenwirkungen der Therapie mit weiblichen Sexualhormonen, vor allem das Risiko für venöse Thromboembolien, sprechen ebenfalls gegen einen Einsatz der HRT zur Prophylaxe. (Pox, et al., 2013)

2.3.4.6 Acetylsalicylsäure

Rothwell et al. verglichen in einem 20-jährigen Follow-Up die Ergebnisse von fünf randomisierten Studien hinsichtlich dem Effekt von Aspirin auf Kolorektalkarzinominzidenz und –mortalität. Dabei konnten sie zeigen, dass niedrigdosiertes Aspirin über einen Zeitraum von mehreren Jahren täglich eingenommen, sowohl Inzidenz als auch Mortalität im Vergleich zu den Kontrollgruppen statistisch signifikant senkt. Am größten war der Benefit bei Tumoren des proximalen Kolon. Eine Erhöhung der Dosis über 75 mg täglich brachte keine zusätzlichen Vorteile (Rothwell, et al., 2010). In den S3-Leitlinien zum kolorektalen Karzinom wird jedoch vom Einsatz von Acetylsalicylsäure zur Primärprophylaxe bei der asymptomatischen Bevölkerung abgeraten, da unter ASS gehäuft gastrointestinale Blutungen auftreten und eine Bewertung der Nutzen/Risiko-Relation noch nicht erfolgt ist. (Pox, et al., 2013)

2.4 Pathogenese

Über 90% aller Karzinome entwickeln sich aus Adenomen, Ausnahme bilden hier nur die „De-novo-Karzinome“, welche ohne Vorläuferläsion auf normaler Schleimhaut entstehen. (Böcker, et al., 2008) (Herold, 2012)

In der deutlich überwiegenden Mehrzahl der Fälle bilden sich invasive Karzinome schrittweise aus klassischen Adenomen mit normalem Epithel über Adenome mit geringer intraepithelialer Neoplasie (low grade IEN) und Adenome mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (high grade IEN), was die sog. „Adenom-Karzinom-Sequenz“ darstellt. Mit zunehmender Größe und villöser Histologie steigt das Risiko einer Dysplasie. Die high grade IEN gilt als Vorstufe des Karzinoms. Sobald die Muscularis mucosae überschritten wird, kann eine Metastasierung erfolgen und es handelt sich somit um ein invasives Karzinom. (Herold, 2012) Die zugrundeliegenden genetischen Mechanismen der Karzinomentstehung sind in 80-85% der Fälle chromosomale Instabilität und in 10-15% Mikrosatelliteninstabilität (MSI). (Böcker, et al., 2008)

Die Adenom-Karzinom-Sequenz wurde zwar nicht direkt bewiesen, Ergebnisse aus epidemiologischen, klinischen, histopathologischen und genetischen Studien

liefern jedoch indirekte Beweise für diese These. So liegt der Altersgipfel mit der höchsten Adenomprävalenz mindestens 5 Jahre vor jenem der höchsten Karzinomprävalenz. Außerdem korreliert regional die Prävalenz von Adenomen mit der Inzidenz der Karzinome. PatientInnen, die neben einem Karzinom noch Adenome aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für syn- oder metachrone Karzinome verglichen mit PatientInnen ohne zusätzliche Adenome. Ein weiterer klinischer Anhaltspunkt ist die Tatsache, dass die endoskopische Entfernung von Polypen das Langzeitrisiko für Kolorektalkarzinome senkt. (Leslie, et al., 2002) Die genetischen Beweise werden nachstehend erläutert.

2.4.1 Klassische Adenom-Karzinom-Sequenz

Unter chromosomaler Instabilität versteht man genetische Aberrationen in Form von Amplifikationen, Translokationen, Aneuploidie und Verlust von Allelen. (Böcker, et al., 2008)

Eine häufige Mutation betrifft das Tumor-Suppressor-Gen adenomatous polyposis coli (APC). Keimbahnmutationen dieses Gens sind verantwortlich für die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). In sporadischen Tumoren tritt die Mutation des APC-Gens sehr früh in der Adenom-Karzinom-Sequenz auf. Sie wird bei 40-80% sowohl der kolorektalen Karzinome wie auch Adenome gefunden. Zu den Funktionen des APC-Proteins gehört die Regulation des intrazellulären β -Catenin-Spiegels. Dieses Protein aktiviert als Komponente eines Transkriptionsfaktors die Gentranskription und häuft sich bei Mutationen des APC-Gens in der Zelle an. Das APC-Protein bindet darüber hinaus während der Chromosomenteilung an die Mikrotubuli des Spindelapparates. Bei APC-Mutationen kann das zu gestörter Chromosomenteilung und chromosomaler Instabilität führen.

Mutationen, welche das Onkogen K-RAS aktivieren, treten ebenfalls schon früh in der Tumorgenese auf. Etwa 35-42% der Karzinome und großen Adenome sind davon betroffen, bei kleinen Adenomen ist die Häufigkeit geringer. Das Protein, für welches K-RAS kodiert, spielt eine zentrale Rolle in Signaltransduktionswegen, die an Proliferation und Differenzierung beteiligt sind. Da alle K-RAS mutierten Dysplasien zusätzlich Veränderungen des APC-Gens aufwiesen, wird vermutet, dass K-RAS alleine für die Entstehung einer intraepithelialen Neoplasie nicht ausreicht. Ein Verlust des langen Arms von Chromosom 18 tritt in 70% der Karzinomfälle auf, ist bei kleinen Adenomen jedoch deutlich seltener. In dieser Region befinden

sich die Tumorsuppressorgene SMAD2 und SMAD4. Die Proteine dieser Gene sind Mediatoren im TGF- β -Signalweg, welcher unter anderem Zellwachstum, Differenzierung, Matrixproduktion und Apoptose reguliert.

p53, der „Wächter des Genoms“, stellt auch bei kolorektalen Tumoren eine häufige genetische Veränderung dar. Das Protein ermöglicht bei DNA-Schäden, welche nicht repariert werden können, einen Stopp der Proliferation und fördert den Eintritt in die Apoptose. Die Inaktivierung von p53 ist oft Folge von Missense-Mutationen der DNA-Bindungsdomäne bzw. viraler oder zellulärer Proteinwechselwirkungen. Da sich p53-Mutationen in 50-75% der Karzinome aber nur bei wenigen Adenomen finden, wird vermutet, dass diese Mutation den Übergang zu invasiven Karzinomen bewirkt. (Leslie, et al., 2002)

2.4.2 Serratiertes Karzinogeneseweg

Neben der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz gibt es noch den „serratierten Karzinogeneseweg“. 20-30% der Karzinome entstehen so aus serratierten Adenomen. Diese wachsen schneller als klassische Adenome, was eine Erklärung für die sog. Intervallkarzinome bietet, die nach unauffälliger Koloskopie innerhalb von 10 Jahren entstehen. Bei diesem pathogenetischen Mechanismus liegen andere genetische Befunde als bei der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz vor (Herold, 2012), anhand derer nochmals zwei verschiedene serratierte Karzinogenesewege unterschieden werden: Der MSI-H Weg mit hoher Mikrosatelliteninstabilität und der MSI-L Weg mit niedriger Mikrosatelliteninstabilität. Ersterer hat das sessile serratierte Adenom als Vorläuferläsion und zeichnet sich durch eine bessere Prognose aus, während beim MSI-L Weg mit dem traditionellen serratierten Adenom als Ausgangspunkt die Tumore meist distal lokalisiert sind und eine schlechtere Prognose aufweisen. Zusätzlich zu MSI treten hier auch chromosomale Instabilität und vermehrte Methylierung auf. (Baretton, 2010)

Bei Mikrosatelliten handelt es sich um sich viele Male wiederholende kurze DNA-Abschnitte, die dadurch sehr anfällig für Fehler bei der Replikation sind. Normalerweise werden solche Fehler durch Mismatch-Reparatur-Proteine korrigiert. Die dafür verantwortlichen Gene sind im Rahmen eines HNPCC-Syndroms in der Keimbahn mutiert. Bei sporadischen Tumoren hingegen liegt die Ursache meist in einer epigenetischen Hypermethylierung der Promoterregion solcher Mismatch-

Reparatur-Gene und dem dadurch bedingten Expressionsverlust. (Böcker, et al., 2008) (Leslie, et al., 2002) (Murken, et al., 2006)

2.5 Makroskopische und mikroskopische Pathologie

Kolorektaltumore präsentieren sich makroskopisch mit einem polypoiden (exophytischen), ulzerierenden (endophytischen) oder diffus infiltrierendem Wachstum. Häufig besteht eine Mischform. Histologisch liegt meist ein Adenokarzinom vor, selten ein adenosquamöses, kleinzelliges, medulläres oder Plattenepithelkarzinom. Nach dem Ausmaß der Drüsenbildung wird der Tumor in hoch (G1), mäßig (G2) und niedrigdifferenzierte (G3) Adenokarzinome graduiert. Als G4 wird das undifferenzierte Karzinom bezeichnet. In den Drüsenverbänden findet sich häufig nekrotisches Material. Neben den Tumorzellen können noch Paneth-Zellen oder neuroendokrine Zellen zu finden sein. Als muzinöse Karzinome werden Tumore mit reichlich extrazellulärem Schleim bezeichnet. Weisen über 50% der Tumorzellen intrazellulären Schleim auf, handelt es sich um ein siegelringzelliges Karzinom. Beide Typen gehören zur niedrigdifferenzierten Gradierung (G3). (Böcker, et al., 2008)

2.6 Tumorlokalisation und Metastasierung

In der Hälfte aller Kolorektalkarzinomfälle ist der Tumor im Rektum lokalisiert, gefolgt vom Sigmoid mit einer Häufigkeit von 30%. In 10% der Fälle ist der Tumor im Zökum bzw. dem ascendierenden Kolon zu finden, die restlichen 10% verteilen sich auf das übrige Kolon. (Herold, 2012) In den letzten Jahren wird eine Zunahme der Tumore im proximalen Kolonabschnitt beobachtet. (Böcker, et al., 2008)

Die Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms geschieht über drei verschiedene Wege: Lokale Infiltration von Nachbarorganen, Einbruch in Lymphgefäße mit konsekutiven Lymphknotenmetastasen und Einbruch in Blutgefäße mit der Folge von Fernmetastasen. Die betroffenen Organe variieren ja nach Sitz des Primärtumors.

2.6.1 Infiltration per continuitatem

Das kolorektale Karzinom kann per continuitatem das perikolische bzw. perirektale Fettgewebe infiltrieren. Bei weit fortgeschrittenem Karzinom können die Nachbarorgane betroffen sein, je nach Lokalisation des Primärtumors sind das vor allem Magen, Pankreas, Uterus und Harnblase. (Böcker, et al., 2008)

2.6.2 Lymphogene Metastasierung

Die Häufigkeit und das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung stehen in direkter Korrelation mit der Infiltrationstiefe. (Böcker, et al., 2008)

Die Metastasierung findet zunächst in die parakolischen Lymphknoten statt, weiter über die intermediären Lymphknoten entlang der radiären Arterien und schließlich hin zu den zentralen Lymphknoten am Stamm der versorgenden Arterien. Bei Tumorsitz im Colon transversum erfolgt die lymphogene Metastasierung auch über das Omentum majus zur großen Magenkurvatur sowie zum Pankreaskopf. Bei fortgeschrittenen Tumoren der linken Flexur können die Lymphknoten am Pankreasunterrand betroffen sein. (Pox, et al., 2013)

Im Rektum erfolgt die lymphogene Metastasierung über drei verschiedene Metastasenstraßen in Abhängigkeit vom Tumorsitz. Karzinome des oberen Rektumdrittels streuen in die paraaortalen Lymphknoten. Im mittleren und unteren Rektumdrittel erfolgt die lymphogene Metastasierung zusätzlich in die Beckenwandlymphknoten bzw. die inguinalen Lymphknoten. (Herold, 2012)

2.6.3 Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Metastasierung erfolgt vor allem nach dem Pfortadertyp in die Leber. In einem Viertel der Fälle sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lebermetastasen vorhanden und über die Hälfte aller KRK-Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankungen Metastasen in der Leber. Bei Tumoren des distalen Rektums verläuft die hämatogene Metastasierung über die V. cava inferior und somit ist hier die Lunge als erstes Organ von Fernmetastasen betroffen (Herold, 2012). Im Verlauf der Erkrankung kann eine hämatogene Metastasierungskaskade entstehen, bei der Metastasen zunächst nach dem Pfortadertyp in der Leber entstehen, die Tumorzellen sich weiter über den Cava-Typ auf die Lunge ausbreiten und von dort schließlich zu einer Generalisation der Erkrankung führen. (Böcker, et al., 2008)

2.7 TNM-Klassifikation

In der TNM-Klassifikation von 2010 sind die aktuellen, international vereinbarten Standards für die Beschreibung und Charakterisierung von Krebserkrankungen enthalten. T steht dabei für den Primärtumor und beschreibt im Fall des Kolorektalkarzinoms die Invasionstiefe, N steht für eventuelle regionäre Lymphknotenme-

tastasen, M für Fernmetastasen. Es existiert eine Reihe von Präfixen mit festgelegter Bedeutung. Das Präfix p wird verwendet, um das Stadium nach histologischer Untersuchung zu beschreiben, c steht für das klinische Stadium, r für Rezidiv, u für Ultraschalldiagnostik und y für die Klassifikation nach neoadjuvanter Therapie. (Fuchs, et al., 2013)

Tabelle 1: T - Primärtumor

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ. Tumorzellen innerhalb der Basalmembran (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös)	
T1	Infiltration der Submucosa	
T2	Infiltration der Muscularis propria	
T3	Infiltration der Subserosa oder des nicht peritonealen perikolischen oder perirektalen Gewebes	
T4	T4a	Perforation des viszeralen Peritoneums
	T4b	Infiltration direkt in andere Organe oder Strukturen

Tabelle 2: N - Regionale Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten	
	N1a	ein Lymphknoten betroffen
	N1b	2 oder 3 Lymphknoten betroffen
	N1c	Tumorknötchen (Satelliten) im Fettgewebe der Subserosa oder im perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten	
	N2a	4-6 Lymphknoten betroffen
	N2b	7 oder mehr Lymphknoten betroffen

Tabelle 3: M - Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
	M1a	Ein Organ bzw. nicht regionärer Lymphknoten betroffen

	M1b	Mehr als 1 Organ oder Peritoneum betroffen
--	-----	--

2.8 Stadieneinteilung

Anhand der TNM-Klassifikation kann das kolorektale Karzinom in verschiedene klinische Stadien eingeteilt werden. Am gebräuchlichsten ist die UICC-Klassifikation, die von der „Union Internationale Contre le Cancer“ eingeführt wurde. Daneben existiert noch die Einteilung des britischen Pathologen Cuthbert Duques. (Hofheinz, et al., 2012) (Fuchs, et al., 2013)

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC und Duques

UICC	Dukes	TNM		
0	A	Tis	N0	M0
I		T1, T2		
II A	B	T3		
II B		T4a		
II C		T4b		
III A	C	T1, T2		
		T1	N2a	
III B		T3, T4a	N1	
		T2, T3	N2a	
III C		T1, T2	N2b	
		T4a	N2a	
		T3, T4b	N2b	
		T4b	N1, N2	
IV A	D	Jedes T	Jedes N	M1a
IV B		Jedes T	Jedes N	M1b

2.9 Vorsorge und Früherkennung

Die lange Latenzzeit vom Auftreten eines Adenoms bis zum invasiven Karzinom ermöglicht es, die maligne Progression frühzeitig zu erkennen bzw. durch Entfernung der Vorstufen überhaupt zu verhindern. Bei den zur Verfügung stehenden Screening-Verfahren eignen sich Tests auf okkultes Blut im Stuhl, genetische Stuhltests und Testung auf Pyruvatkinase M2 (M2-PK) hauptsächlich zur (Früh-) Erkennung von Karzinomen. Endoskopische und mitunter auch radiologische Ver-

fahren können bereits zur Erkennung von Adenomen und somit zur Vorsorge eingesetzt werden.

Für die asymptomatische Bevölkerung ohne zusätzliche Risikoerkrankungen oder genetische Vorbelastung wird empfohlen, ab dem 50. Lebensjahr mit Screeningmaßnahmen zu beginnen. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der mit dem Alter zunehmenden Inzidenz kolorektaler Neoplasien kann in der S3-Leitlinie keine obere Altersgrenze für die Vorsorge bzw. Früherkennung gesetzt werden, obwohl solche Empfehlungen in manchen Ländern existieren. Der Nutzen einer Fortführung von Screeningmaßnahmen im hohen Alter sollte individuell und unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen geprüft werden. (Pox, et al., 2013)

2.9.1 Endoskopische Verfahren

Die Koloskopie ist mit der höchsten Sensitivität und Spezifität aller Screeningverfahren der Goldstandard in der Vorsorge und Früherkennung kolorektaler Neoplasien. Die Endoskopie ist zudem das einzige Verfahren, das zugleich auch therapeutisch zur Abtragung von Polypen eingesetzt werden kann. Bei unauffälligem Befund und fehlenden Risikofaktoren werden Wiederholungen im Abstand von 10 Jahren empfohlen. Für Personen, die beim Koloskopie-Screening teilnehmen, erübrigt sich die Durchführung eines FOBT. Trotz sorgfältiger und regelmäßig durchgeführter Koloskopie können sogenannte Intervallkarzinome entstehen. Das sind kolorektale Karzinome, die innerhalb von 3 Jahren nach einer Polypenabtragung oder innerhalb von 10 Jahren nach unauffälliger Koloskopie auftreten. (Herold, 2012) (Pox, et al., 2013)

In einer prospektiven Studie wurde die Kolorektalkarzinom-Mortalität von initial asymptomatischen PatientInnen, denen zwischen 1980 und 1990 bei einer Koloskopie adenomatöse und nicht-adenomatöse Polypen entfernt wurden, in einem 23-jährigen Follow-up mit der inzidenzbasierten, erwarteten Mortalität der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine 53%ige Reduktion der Mortalität in der Studiengruppe gegenüber der Allgemeinbevölkerung, was die These, dass Polypektomie die Mortalität reduziert, unterstützt. (Zauber, et al., 2012) In der Literatur wird von einer Reduktion der Kolorektalkarzinom-Inzidenz von 26-90% unter denjenigen Personen, die sich einer Koloskopie und Polypektomie unterziehen, berichtet. (Young & Womeldorph, 2013)

Trotz der Effektivität der Koloskopie nimmt nur etwa ein Drittel der Zielgruppe an diesem Screeningprogramm teil. Mögliche Ursachen dafür sind unter anderem Ablehnung der für eine Koloskopie nötigen Vorbereitung des Darms, Ängste vor invasiven Verfahren, frühere negative Erfahrungen, Skepsis gegenüber Screening und psychosoziale Barrieren. (Young & Womeldorph, 2013)

Als invasives Verfahren birgt die Koloskopie das Risiko einer Reihe von möglichen Komplikationen. Dazu gehören beispielsweise Darmperforation, Blutungen, Infektionen, kardiopulmonale Komplikationen und das Post-Polypektomie-Syndrom. Nichtsdestotrotz sind schwere Komplikationen selten und treten hauptsächlich bei oder nach vorgenommener Polypektomie auf (Young & Womeldorph, 2013). Die meisten Komplikationen, die in Zusammenhang mit Koloskopien stehen, sind außerdem durch den Einsatz von Medikamenten und die dadurch verursachten Nebenwirkungen wie vasovagale Reaktionen bedingt (Sieg, et al., 2001) (Eckardt, et al., 1999). Die Koloskopie-spezifische Mortalität liegt bei 0,07‰ (Young & Womeldorph, 2013).

Als Alternative kann PatientInnen, die eine Koloskopie ablehnen, die Sigmoidoskopie als Screeningmethode angeboten werden. Um auch mögliche proximal gelegene Tumore detektieren zu können, sollte in dem Fall zusätzlich jährlich ein FOBT durchgeführt werden. (Pox, et al., 2013)

2.9.2 Fäkaler Okkultblut-Test (FOBT)

Da Karzinome vulnerabler sind als normale Darmmukosa und daher häufiger bluten, kann im Stuhl mit freiem Auge sichtbares oder mithilfe verschiedener Testverfahren nachgewiesenes Blut ein Hinweis auf das Vorliegen einer intestinalen Neoplasie sein. In aktuellen Leitlinien wird für die asymptomatische Bevölkerung in Österreich die Testung auf okkultes Blut im Stuhl ab dem 40. Lebensjahr jährlich empfohlen, in Deutschland ab dem 50. Lebensjahr (Hofheinz, et al., 2012). Bei positivem Ergebnis ist eine Koloskopie erforderlich (Pox, et al., 2013).

Der Guaiak-Test (gFOBT), die gebräuchlichste Variante des FOBT, basiert auf dem Nachweis einer Pseudoperoxidasereaktion, welche bei Vorhandensein von Hämoglobin im Stuhl aktiviert wird und einen Farbumschlag des Testfeldes bewirkt. Der häufig verwendete Hämoccult®-Test zeigt bei Blutverlusten von 20-40 ml pro Tag in 50% eine positive Reaktion. Karzinome und Adenome, deren Blutverlust geringer ist, werden daher mit dieser Methode nicht erfasst. Bei wie-

derholter Testung kann die Sensitivität des FOBT erhöht werden, weil Tumore nur intermittierend bluten und daher bei einmaliger Testung das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses größer ist. Die Einnahme von Vitamin C kann ebenfalls zu falsch negativen Resultaten führen. Das Gegenteil bewirkt eine Ernährung mit peroxidasehaltiger Kost wie zum Beispiel rotem Fleisch im Zeitraum der Testung. Hier besteht ein erhöhtes Risiko für falsch positive Resultate. Weiters können alle Erkrankungen, die zu einem Blutverlust ins Darmlumen führen, ein falsch positives Ergebnis bewirken. Sensitivität und Spezifität des gFOBT sind also gering, er wird aber aufgrund der niedrigen Kosten und des in Studien bestätigten Benefit in Bezug auf die Kolorektalkarzinom-Mortalität zur Früherkennung routinemäßig eingesetzt (Herold, 2012) (Pox, et al., 2013). Laut Layer und Riemann kann durch die Anwendung des FOBT bei 45-80jährigen die Mortalität um 14% gesenkt werden (Layer & Riemann, 2008). In einer dänischen Studie liegt das relative Risiko bei Anwenden des FOBT im Vergleich zu jener Gruppe, die ein Screening verweigert hat, bei 0,82. Nach sieben Screeningrunden senkte sich das relative Risiko weiter auf 0,7 (Jørgensen, et al., 2002).

Eine andere Möglichkeit, okkultes Blut im Stuhl nachzuweisen, besteht über immunologische Testverfahren (iFOBT oder FIT), welche spezifisch humanes Hämoglobin nachweisen. Es besteht außerdem die Möglichkeit, Hämoglobingrenzwerte, ab welchen der Test positiv bewertet wird, automatisiert auszuwerten und zu verändern. Verschiedene Studien deuten auf eine Überlegenheit des iFOBT gegenüber des gFOBT in der Detektionsrate von Karzinomen hin. (Pox, et al., 2013) In einer in Spanien durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie mit einer großen Kohorte an ProbandInnen wurde die alle zwei Jahre durchgeführte immunologische Stuhltestung mit einmalig durchgeführter Koloskopie verglichen. Die Teilnehmerate am Screening war in der iFOBT-Gruppe deutlich größer. In den beiden Studiengruppen wurden annähernd gleich viele Karzinome entdeckt, mehr Adenome wurden jedoch in der Gruppe detektiert, die sich der Koloskopie unterzog. (Quintero, et al., 2012)

2.9.3 Genetische Stuhltests

Diese Testverfahren gründen auf der Tatsache, dass Karzinomzellen mit ihren charakteristischen genetischen Veränderungen aus einer Stuhlprobe isoliert und

analysiert werden können. So können ohne invasive Screeningmaßnahmen auch Neoplasien entdeckt werden, welche nicht bluten. (Pox, et al., 2013)

In einer amerikanischen Studie wurden die Ergebnisse einer Testung auf abnorme DNA im Stuhl mit der eines herkömmlichen FOBT verglichen. Die DNA-Testung schnitt dabei signifikant besser ab, wenngleich auch hier die Sensitivität für die Detektion invasiver Karzinome nur knapp über 50% lag. Die Spezifität beider Test war annähernd identisch. (Imperiale, et al., 2004)

Micro-RNA (miRNA) spielt bei vielen biologischen Prozessen eine wichtige Rolle und ist bei Neoplasien oft dysreguliert. Link et al. untersuchten, ob sich die Testung auf fäkale miRNA als Screeningmethode eignet. Aus Stuhlproben gesunder ProbandInnen konnte miRNA einfach und reproduzierbar gewonnen werden, jene der ProbandInnen mit Adenomen und Karzinomen zeigten einzigartige und identifizierbare miRNA Muster. Somit scheint miRNA zur Entwicklung eines nicht-invasiven Screeningtests geeignet. (Link, et al., 2010) Limitation dieser Studie war allerdings die geringe Teilnehmerzahl.

In den aktuellen Leitlinien wird der Einsatz genetischer Stuhltestung bei asymptomatischen PatientInnen zurzeit noch nicht empfohlen, da die Ergebnisse in Anbetracht des Aufwands und der Kosten einen routinemäßigen Einsatz nicht rechtfertigen. (Pox, et al., 2013)

2.9.4 Radiologische Verfahren

Der Einsatz von CT- oder MR-Kolonographie zum Screening asymptomatischer Personen wird derzeit nicht empfohlen, kann jedoch bei Patienten, bei denen eine komplette Koloskopie nicht möglich ist, angewandt werden. (Pox, et al., 2013)

In einer deutschen Studie wurden 100 PatientInnen direkt nach einer MR-Kolonographie einer konventionellen Koloskopie unterzogen und die Ergebnisse verglichen. Mithilfe der MR-Kolonographie konnten 100% der Karzinome und Adenome mit mindestens 10mm Durchmesser identifiziert werden. Bei Polypen mit einem Durchmesser zwischen 1 und 5 mm lag die Sensitivität bei 9,1%, von den mittelgroßen Polypen wurden 78% detektiert. Insgesamt lag die Sensitivität bei 89%, die Spezifität bei 96%. Somit scheint die MR-Kolonographie eine vielversprechende Methode zur Detektion von Polypen größer als 5mm. (Hartmann, et al., 2006) Die Datenlage reicht insgesamt jedoch nicht aus, um einen routinemäßigen Einsatz im Screening zu empfehlen. (Pox, et al., 2013)

Zur CT-Kolonographie existieren mehr Studien, welche für Karzinome eine Sensitivität von 100% und für große Adenome über 10mm von rund 88% verheißen. Da jede CT-Untersuchung mit einer Strahlenbelastung verbunden ist, soll sie in Anbetracht der alternativen Screeningmöglichkeiten vermieden werden. (Pox, et al., 2013)

2.9.5 Vorsorge und Früherkennung bei Risikopatienten

Für Personen, die einer Risikogruppe angehören, gelten gesonderte Screening-Richtlinien.

Verwandte 1. Grades von Karzinom- und AdenompatientInnen sollten die erste Koloskopie 10 Jahre vor dem Alter der Diagnosestellung beim Verwandten, spätestens aber mit 50 Jahren durchführen lassen und die Untersuchung bei unauffälligem Befund alle 5-10 Jahre wiederholen. (Hofheinz, et al., 2012) (Herold, 2012)

Für PatientInnen mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) gilt die Empfehlung, sich ab dem 10. Lebensjahr jährlich bis zur prophylaktischen Proktokolektomie in der Adoleszenz einer Koloskopie zu unterziehen. Bei HNPCC-PatientInnen sollten die Vorsorgemaßnahmen mit dem 25. Lebensjahr starten und ebenfalls jährlich stattfinden. Zusätzlich sollte bei diesen hereditären Erkrankungen auf eventuelle extrakolonische Tumore untersucht werden. (Herold, 2012) (Pox, et al., 2013)

Für PatientInnen mit Colitis ulcerosa werden ab dem 8. Erkrankungsjahr 1-2jährlich Koloskopien empfohlen. Morbus Crohn-PatientInnen haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung zwar ein erhöhtes Kolorektalkarzinomrisiko, der Nutzen einer intensivierten Überwachung ist jedoch noch ungeklärt. (Pox, et al., 2013)

2.10 Klinische Präsentation

Die meisten Fälle von Kolorektalkarzinomen werden nach wie vor über die Abklärung von Symptomen diagnostiziert, da Screeningmaßnahmen trotz ihrer Effektivität nur von einem Bruchteil der Bevölkerung genutzt werden. Leider sind diese Symptome von geringer Spezifität und Sensitivität und treten oft erst in späteren Erkrankungsstadien auf. Einzelne vorliegende Symptome haben dabei geringere Aussagekraft im Hinblick auf das Vorliegen eines Karzinoms als Symptomgruppen oder -cluster. Beispielsweise besteht eine signifikante Korrelation zwischen Rektalblutungen in Kombination mit Änderungen der Stuhlgewohnheit und der

Diagnose eines Karzinoms. (Herold, 2012) (Smith, et al., 2006) (Majumdar, et al., 1999) (Robertson, et al., 2006)

Eines der häufigsten Symptome ist mit einem Auftreten in 34-87% aller Fälle Blutbeimengung zum Stuhl. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Karzinom Ursache der Blutbeimengung ist, größer, wenn dunkles oder mit dem Stuhl vermischtes Blut vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit steigt außerdem mit zunehmendem Alter. Bei hellroten Blutauflagerungen und gleichzeitig vorhandenen Hämorrhoiden ist die Wahrscheinlichkeit eines Malignoms als Ursache gering, darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, da die Hälfte aller KolonkarzinompatientInnen auch an Hämorrhoiden leidet bzw. anders betrachtet, in der Studie von Robertson et al. bei 2% aller PatientInnen mit diesem Symptom ein Kolonkarzinom diagnostiziert wurde. (Robertson, et al., 2006) (Herold, 2012)

Etwa gleich häufig tritt eine Änderung der Stuhlgewohnheit auf. Gemeint sind damit die Frequenz des Stuhlgangs, die Konsistenz und Form des Stuhls, sowie eventuelle Probleme bei der Defäkation. Meist klagen die betroffenen PatientInnen über Diarrhoe bzw. erhöhte Frequenz. (Courtney, et al., 2012)

Als weiteres abdominelles Symptom können Schmerzen auftreten. Manchmal, besonders bei rechtsseitigem Auftreten, ist der Tumor durch die Bauchdecke tastbar. Mögliche systemische Symptome sind Gewichtsabnahme und Appetitminderung bis zur Anorexie, Müdigkeit, Leistungsminderung, Fieber und chronische Blutungsanämie. Als Spätsymptom können ein Ileus oder eine Perforation auftreten. (Herold, 2012)

Die mittlere Dauer zwischen Auftreten der Symptome und Diagnosestellung liegt etwa bei 14 Wochen (Majumdar, et al., 1999). Ein möglicher Grund für diese lange Zeitspanne ist, dass die vorliegenden Symptome oft nicht als schwerwiegend empfunden werden und daher gar nicht oder erst spät abgeklärt werden. Laut Courtney et al. schwankt die Anzahl der Personen, die trotz oben genannter Symptome keinen Arzt aufsucht, in verschiedenen Ländern und Studien zwischen 18% und 82%, wobei sie eher im oberen Bereich liegt. Männer und Personen, die von medizinischem Fachpersonal über die gegebenen Screeningmöglichkeiten informiert wurden, tendieren eher dazu, einen Arzt zu konsultieren. (Courtney, et al., 2012)

2.11 Präoperative Diagnostik

Zur präoperativen Stagingdiagnostik des Kolonkarzinoms werden die Anamnese mit besonderer Berücksichtigung einer familiären Häufung, die körperliche Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung, ein Routinelabor mit CEA- sowie Leberenzymmessung und Blutgruppenbestimmung, eine vollständige Koloskopie und eine abdominelle Sonographie bzw. ein CT oder MR des Abdomens empfohlen. (Fuchs, et al., 2013) (Labianca, et al., 2013)

2.11.1 Digital-rektale Untersuchung

Die rektale Austastung gehört zu den Standarduntersuchungen bei Verdacht auf das Vorliegen eines Tumors im Dickdarm. Dadurch lässt sich die Sphinkterfunktion orientierend bestimmen, sowie eine grobe Abschätzung der Tiefeninfiltration bei Rektumkarzinomen vornehmen (Pox, et al., 2013). Etwa 10% aller kolorektalen Tumore sind abhängig vom Untersucher auf diese Weise tastbar (Herold, 2012). In der Studie von Beynon et al. lag die Sensitivität, eine Tumordinvasion jenseits der Muscularis propria mittels digital-rektaler Untersuchung zu erkennen, bei 68% und war somit geringer als jene von CT bzw. Endosonographie (Beynon, et al., 1986). Eine andere Studie gelangte beim Vergleich von rektaler Austastung, Endosonographie und MRT zu einem ähnlichen Ergebnis (Brown, et al., 2004).

2.11.2 Koloskopie

Die komplette Koloskopie mit entsprechender Vorbereitung stellt mit einer Sensitivität von etwa 95% das zuverlässigste Verfahren zur Detektion von Polypen und Karzinomen dar und sollte bei positivem FOBT, Tumorverdacht oder sigmoidoskopisch nachgewiesenen Polypen durchgeführt werden. Bei optimaler Vorbereitung sind keine oder kaum Stuhlreste im Darmlumen vorhanden, die die Detektion vor allem flacher Polypen erschweren können. Die Spiegelung sollte bis zum Zökum erfolgen. Im Rückzug wird die Schleimhaut sorgfältig betrachtet. Die Detektionsrate von Läsionen steht in direktem Zusammenhang mit der Rückzugszeit, die zumindest sechs Minuten betragen sollte. Bei der Koloskopie besteht des Weiteren die Möglichkeit, Biopsien zur histologischen Aufarbeitung zu entnehmen, bzw. stellt die Polypektomie gleichzeitig eine therapeutische Intervention dar. (Pox, et al., 2013)

2.11.3 „Virtuelle Koloskopie“

Im Fall eines stenosierenden Tumors, der eine komplette Koloskopie unmöglich macht, oder bei einem Passagehindernis anderer Ursache (z.B. Adhäsionen) kommt die CT- oder MR-Kolonographie zur Anwendung. Drei bis sechs Monate nach der Resektion sollte dann eine erneute Koloskopie versucht werden. (Pox, et al., 2013)

In einem Review-Artikel zum Vergleich zwischen optischer und virtueller Koloskopie lag die Sensitivität der CT-Kolonographie bei 96,1% und war somit höher als jene der Koloskopie mit 94,7%. Von jenen Karzinomen, die mit der virtuellen Koloskopie nicht erfasst wurden, lagen 62% im Rektosigmoid und 38% proximal der linken Flexur. Es gab keine falsch negativen Resultate bei Patienten, die sowohl mit Laxantien als auch durch orale Kontrastmitteleinnahme zu den Mahlzeiten innerhalb der letzten zwei Tage vor der Untersuchung (sog. „fecal tagging“) auf die Kolonographie vorbereitet wurden. (Pickhardt, et al., 2011)

2.11.4 Bildgebende Verfahren

In 25% der Fälle liegen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vor, am häufigsten in der Leber. Im präoperativen Staging wird vielfach die Abdomensonographie zur Detektion dieser Metastasen eingesetzt. Die Sensitivität ist stark untersucherabhängig und liegt zwischen 63% und 86%, bei Einsatz von Kontrastmitteln höher. (Pox, et al., 2013)

In der Regel ist ein CT besser geeignet, um metastatische Herde in der Leber zu erkennen. Gleichzeitig kann eine Zuordnung der Metastasen zu den Lebervenen erfolgen, was für die Resektabilität von Bedeutung ist (Pox, et al., 2013). Außerdem lassen sich mithilfe des CTs auch mit dem Tumor assoziierte Komplikationen wie Perforation, Fistelbildung oder Obstruktion erkennen. In der Detektion von Peritonealmetastasen allerdings ist die Sensitivität des CT in Abhängigkeit von der Größe der Herde relativ gering. Die MRT ist vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren nützlich und kann auch als Erstuntersuchung zur Evaluation von Lebermetastasen bevorzugt werden (Labianca, et al., 2013).

Leufkens et al. untersuchten in einem systematischen Review die Genauigkeit des CT im Staging und kamen zu dem Ergebnis, dass es sich zur Feststellung der Tiefeninfiltration der Darmwand und des Lymphknotenstatus nur mäßig eignet, für die

Diagnostik von Fernmetastasen hingegen eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist (Leufkens, et al., 2011).

2.11.5 CEA

Präoperativ wird routinemäßig der Serumspiegel des carcino-embryonalen Antigens (CEA) bestimmt. Der Tumormarker ist insgesamt bei etwa einem Drittel der PatientInnen bei Erstdiagnose erhöht, im klinischen Stadium IV bereits in über 90% der Fälle. Das CEA ist weder tumorspezifisch, noch eignet es sich als Früherkennungstest. Es hat vor allem in der Nachsorge seinen Stellenwert, da präoperativ erhöhte CEA-Werte sich nach kompletter Tumorentfernung normalisieren und im Fall eines Rezidivs wieder ansteigen können. (Herold, 2012) (Pox, et al., 2013)

2.11.6 Ergänzende Diagnostik

Zusätzlich zur oben genannten Standarddiagnostik können noch andere Verfahren für spezielle Fragestellungen eingesetzt werden.

In der Ausbreitungsdiagnostik ist bei Verdacht auf Blaseninfiltration die Zystoskopie angezeigt, bei fraglicher Infiltration von Vagina, Uterus oder Adnexen eine gynäkologische Untersuchung. (Herold, 2012)

Zur Feststellung der lokalen Ausbreitung bei Erstdiagnose hat die Positron-Emissions-Tomographie (PET) oder PET-CT keinen gesicherten Stellenwert (Pox, et al., 2013). Bei fortgeschrittenem Karzinom eignet sich die Fluorodeoxyglukose-PET (FDG-PET) zur Dignitätsklärung von tumoralen Läsionen, besonders in Kombination mit dem CT oder wenn bei erhöhten CEA-Werten ein möglicher Tumor mittels CT nicht identifiziert werden kann. Die FDG-PET kann zur Charakterisierung des Metastasierungsausmaßes sowie zur Suche nach extrahepatischen Herden eingesetzt werden, sofern die Metastasen potentiell resektabel sind. (Van Cutsem, et al., 2014)

Neben CEA eignet sich auch die Bestimmung des Membranprotein HL-6, das in Tumoren ungehemmt exprimiert wird, als Tumormarker. Dabei wird HL-6 indirekt über dessen mRNA nachgewiesen. Dieser Tumormarker ist sensitiver als CEA, ist jedoch nicht Teil der Routinediagnostik. (Herold, 2012)

Zur Detektion von Patienten mit Lynch-Syndrom wird die Bestimmung von defekten Mismatch-Repair-Genen (MMR) und von Mikrosatelliteninstabilität (MSI) vorgenommen. Ein positives Ergebnis ist allerdings nicht spezifisch für diese Erkrankung, da solche Veränderungen auch in 12-17% aller spontanen Kolorektalkarzi-

nome auftreten (Duffy, et al., 2013). Die Bestimmung des MMR erfolgt im Stadium II. Liegt ein defektes MMR vor, sollte in der adjuvanten Therapie kein 5-FU verabreicht werden, da sich das negativ auf die Prognose auswirkt. (Fuchs, et al., 2013) Wird bei metastasiertem Tumor eine Therapie mit EGFR-Antikörpern geplant, sollte zuvor eine Bestimmung des KRAS-Status erfolgen, da nur Patienten mit KRAS-Wildtyp von dieser Therapie profitieren. (Fuchs, et al., 2013) Zusätzlich sollte dann der NRAS-Mutationsstatus bestimmt werden, da auch Patienten mit Mutationen in diesem Gen ein schlechtes Ansprechen auf die Anti-EGFR-Therapie zeigen. (Recondo, et al., 2014)

2.12 Therapie

2.12.1 Chirurgische Therapie

In der kurativen Therapie des Kolonkarzinoms ist die vollständige Resektion des Primärtumors ein wichtiger Grundsatz. Dabei ist auf eine ausreichende Sicherheitszone normalen Gewebes zu achten, die mindestens 10 cm vom mikroskopischen Tumorrand betragen sollte. Nach Gefäßligatur des zu entfernenden regionalen Lymphabflussgebietes sollten zumindest 12 Lymphknoten exzidiert werden, was zum Ziel hat, lymphogene Lokalrezidive zu vermeiden bzw. durch Lymphknotenanalyse zwischen den klinischen Stadien II und III zu differenzieren, die sich in Therapie und Prognose unterscheiden. Zur Minimierung des Risikos einer intraoperativen Tumorzellverschleppung wird in der sogenannten „no touch“ Technik der tumortragende Kolonabschnitt und das Mesenterium En-Bloc reseziert.

Das tatsächliche Ausmaß der Resektion orientiert sich an der Gefäßversorgung und den Lymphabflusswegen, was je nach Tumorlokalisierung beim Kolonkarzinom in einer Hemikolektomie links oder rechts, einer Transversum-Resektion oder einer Sigma-Resektion resultiert. Bei Tumorsitz in der linken oder rechten Flexur, bzw. im proximalen oder distalen Kolon transversum kommt die erweiterte Hemikolektomie zum Tragen.

Die Operation kann offen oder laparoskopisch erfolgen. Der Vorteil der offenen Operation ist die kürzere Eingriffsdauer, während beim laparoskopischen Zugang das kosmetische Ergebnis, der geringere Blutverlust und die mitunter schnellere postoperative Regeneration hervorzuheben sind. Bei entsprechender Expertise kann bei laparoskopischer Resektion mit gleichwertigen Ergebnissen zur offenen Operation gerechnet werden. (Fuchs, et al., 2013) (Herold, 2012)

Bei Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor erfolgt eine Notfalloperation. Es wird dabei entsprechend der vorliegenden Situation vorgegangen, nach Möglichkeit eine radikale Resektion entsprechend einer elektiven Operation. (Pox, et al., 2013)

Die Indikationsstellung zur Resektion von Lungenmetastasen ist abhängig von Anzahl und Lokalisation vorhandener Metastasen, eventueller pulmonaler Vorschädigung und dem erwarteten Residualvolumen nach Resektion.

Lebermetastasen sind prinzipiell resektabel, wenn unter 70% des Leberparenchyms sowie weniger als 3 Lebervenen bzw. 7 Segmente betroffen sind und des Weiteren keine Leberinsuffizienz, Leberzirrhose oder schwere Begleiterkrankungen vorliegen. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Resektion liegt zwischen 25 und 40%. (Pox, et al., 2013)

Bei auf Metastasen verdächtigen Läsionen der Leber erfolgt dann eine histologische Abklärung, wenn die Läsion mit bildgebenden Verfahren nicht eindeutig zugeordnet werden kann. Resektable Leber- oder Lungenmetastasen können mit kurativer Zielsetzung entfernt werden, eventuell nach neoadjuvanter Chemotherapie. Ob eine simultane Resektion oder ein zweizeitiges Vorgehen erfolgt, hat keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben des Patienten. Bei Komorbidität oder Alter über 70 Jahren führt jedoch die simultane Entfernung der Metastasen zu einer höheren postoperativen Letalität. Liegen multiple synchrone Lebermetastasen vor, sollte zweizeitig und multimodal therapiert werden. (Fuchs, et al., 2013) (Herold, 2012)

Bei limitierter Peritonealkarzinose kann in spezialisierten Zentren eine radikale Peritonealoperation in Kombination mit hyperthermer, intraperitonealer Chemotherapie versucht werden, wenn der PCI (peritoneal cancer index) unter 20 beträgt und keine extraabdominellen Metastasen vorliegen. (Pox, et al., 2013)

In palliativer Situation bei lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom und entsprechender Symptomatik, z.B. Auftreten eines Ileus, besteht die chirurgische Therapie in Umgehungsanastomosen oder der Anlage eines Anus praeter.

Des Weiteren können zur lokalen Therapie Sonographie-, MRT- oder CT-gezielte Verfahren eingesetzt werden, z.B. RFA (Radiofrequenzablation), SIRT (selective

internal radiation therapy), Kryotherapie, TACE (transarterielle Chemoembolisation), usw. (Herold, 2012)

2.12.2 Chemotherapie

Unter Chemotherapie versteht man die medikamentöse Tumortherapie, die durch Eingriff in den zellulären Stoffwechsel und die Zellteilung entweder zytostatisch oder zytotoxisch wirkt. Grundsätzlich entfalten Chemotherapeutika ihre Wirkung an allen Zellen des Körpers, maligne Zellen reagieren jedoch empfindlicher, da sie eine höhere Proliferationsrate als gesundes Gewebe aufweisen. (Universität Jena, kein Datum)

2.12.2.1 Verwendete Substanzen

Es existieren verschiedene Therapieregime zur medikamentösen Behandlung von PatientInnen mit Kolonkarzinom. Das FOLFOX- (Kombination aus 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin) bzw. XELOX-Schema (Capecitabin und Oxaliplatin) findet in der adjuvanten Situation Anwendung finden. Im metastasierten Setting sind FOLFOX bzw. XELOX oder das FOLFIRI- (Folinsäure, 5-FU und Irinotecan) bzw. XELIRI-Schema (Capecitabin und Irinotecan) mögliche Therapieoptionen. Rezent kommen vermehrt sog. „Biologicals“ in der zielgerichteten medikamentösen Therapie zum Einsatz. Diese sind: Bevacizumab, Cetuximab, Aflibercept, Panitumumab und Regorafenib. (Berman, et al., 2014) (Fuchs, et al., 2013)

2.12.2.1.1 5-Fluorouracil

5-FU, das erste Chemotherapeutikum zur Behandlung des Kolonkarzinoms, ist ein Analogon des natürlich vorkommenden Uracil und greift aufgrund der ähnlichen Struktur in den Nukleosidstoffwechsel ein. Es kann an Stelle von Uracil in die RNA eingebaut werden, was zu Zytotoxizität und letztlich zum Zelltod führt. Darüber hinaus hemmt 5-FU das für die DNA-Synthese benötigte Enzym Thymidylat-Synthase. Die Ansprechrate auf 5-FU liegt jedoch nur bei 10-15%. Daher wird es oft mit Folinsäure (Leucovorin) kombiniert, einem reduzierten Folat, das die Affinität von 5-FU für die Thymidylat-Synthase erhöht (Zhang, et al., 2008) (Saltz, et al., 2000). Mit 5-FU assoziierte mögliche Nebenwirkungen sind Stomatitis, Ösophagopharyngitis, Diarrhoe, dermatologische Veränderungen, Alopezie, Blutbildungsstörungen, Fieber, Neurotoxizität, Kardiotoxizität und pseudomembranöse Kolitis (Kennedy, 1999).

2.12.2.1.2 Capecitabin

Capecitabin ist ein oral verwendetes enzymaktiviertes Fluoropyrimidin-Carbamat, das als Vorstufe für hohe 5-FU-Spiegel in Tumorzellen sorgen soll. Der letzte Schritt zur Aktivierung von 5-FU wird durch die Thymidin-Phosphorylase katalysiert, welche ein tumorassoziierter angiogenetischer Wachstumsfaktor ist. Da der Thymidin-Phosphorylase Spiegel in Tumorzellen höher ist als in gesundem Gewebe, soll durch die schrittweise Metabolisierung zur aktiven Substanz die Toxizität im Normalgewebe herabgesetzt werden (Schilsky, 2000). Capecitabin selbst ist nicht toxisch, es kommt erst durch Umwandlung in 5-FU zu potentiell auftretenden Nebenwirkungen, die daher auch oben genannten ähneln. Im Vordergrund stehen dermatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen. Die Inzidenz einer hochgradigen Myelotoxizität ist deutlich niedriger als bei intravenöser Applikation von 5-FU (Saif, et al., 2008).

2.12.2.1.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin ist ein Platin-Analogon, das seine anti-tumorösen Effekte durch Addukt-Formationen, Bindung an zelluläre Proteine und Eingriff in die RNA-Synthese entfaltet. Verschiedene zelluläre Abwehrmechanismen wie z.B. die Glutathion-S-Transferase verhindern die Platinaddukt-Bildung, beziehungsweise werden die bereits gebildeten und an der DNA abgelagerten Addukte, wo sie normalerweise letal für die Zelle wirken, durch Nucleotid-Exzision und andere Reparaturmechanismen entfernt. Je nach Aktivität der dafür nötigen Enzyme variiert die Wirkung von Oxaliplatin interindividuell (Kweekel, et al., 2005). Zu den möglichen Nebenwirkungen einer Oxaliplatin haltigen Therapie gehören periphere Neuropathie, gastrointestinale Toxizität, Neutropenie sowie hepatozelluläre und hepatovaskuläre Schädigung (Viator & George, 2012).

2.12.2.1.4 Irinotecan

Irinotecan ist ein Inhibitor der Topoisomerase I. Dabei handelt es sich um ein im Zellkern vorkommendes Enzym, das bei der Änderung der räumlichen Struktur der DNA während der Replikation beteiligt ist. Irinotecan zeigt sowohl als First-Line- als auch als Second-Line-Therapie eine statistisch signifikante antitumoröse Wirkung (Saltz, et al., 2000). Irinotecan kann zu schweren, mitunter tödlichen Nebenwirkungen führen. Häufig wirkt die Substanz toxisch auf das Knochenmark, was in

einer gefährlichen Neutropenie resultieren kann. Typisch für Irinotecan ist außerdem eine Ileokolitis mit konsekutiver ausgeprägter Diarrhoe, die zu Elektrolytverlust und Exsikkose führen kann (Kweekel, et al., 2008).

2.12.2.1.5 Bevacizumab

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen monoklonalen, rekombinanten, humanisierten IgG-Antikörper gegen humanen VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF, der die Angiogenese fördert, ist in Tumorzellen im Vergleich zu normalem Gewebe stark hochreguliert und wird durch den gebundenen Antikörper in seiner Bindung an Endothelzell-Rezeptoren gestört. Somit unterbleibt die Aktivierung der Rezeptor-Tyrosin-Kinase und der nachfolgenden Signalkaskade. Die Tumorprogression wird gehemmt und die Kapillarpermeabilität reduziert (Marzoll, 2006). Für den Einsatz von Bevacizumab in der adjuvanten Therapie besteht keine Indikation (Fuchs, et al., 2013), bei metastasiertem Karzinom jedoch ist die Anwendung gerechtfertigt (Galfrascoli, et al., 2011). Als Nebenwirkungen können unter Bevacizumab-Therapie unter anderem eine blutdrucksteigernde Wirkung, Wundheilungsstörungen, erhöhtes Thromboembolierisiko und vermehrt tumorassoziierte Blutungen auftreten (Marzoll, 2006).

2.12.2.1.6 Cetuximab

Der chimäre Antikörper Cetuximab richtet sich spezifisch gegen EGFR (epidermal growth factor receptor), welcher ebenfalls oft in Karzinomzellen hochreguliert ist. Durch die Bindung an die Außendomäne des EGFR wird der nachfolgende Signalweg blockiert und das Tumorzell-Wachstum moduliert. Cetuximab kann auch zur immunmedierten antitumorösen Aktivität wie der antikörperabhängigen zellmedierten Zytotoxizität beitragen. Wird Cetuximab zusammen mit Irinotecan oder Oxaliplatin verabreicht, kann sogar ein Ansprechen von therapieresistenten Tumoren erreicht werden (Jonker, et al., 2007). Cetuximab wird nur im Stadium IV und bei KRAS/NRAS-Wildtyp angewendet (Recondo, et al., 2014). Unter Cetuximab-Therapie treten gehäuft Exantheme, Hypomagnesiämie, Reaktionen auf die Infusion, Verwirrtheit, Infektionen und Schmerzen auf (Jonker, et al., 2007).

2.12.2.1.7 Panitumumab

Panitumumab ist der erste, vollständig humanisierte monoklonale Antikörper gegen EGFR. Er blockiert diesen und induziert die Aufnahme des Rezeptors in die

Zelle. Wie bei Cetuximab führt die fehlende Aktivierung des EGFR zu verminderter Proliferation und Angiogenese sowie gesteigerter Apoptose, was Tumorwachstum und Metastasierung unterbindet (Dubois & Cohen, 2009). Auch Panitumumab ist nur im metastasierten Setting und nur bei KRAS/NRAS-Wildtyp indiziert (Recondo, et al., 2014). Die möglichen Nebenwirkungen von Panitumumab ähneln ebenfalls jenen von Cetuximab mit Exanthemen, Infusionsreaktionen, Hypomagnesiämie, Infektionen, Lungenfibrose, Abdominalschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe (Giusti, et al., 2007). Da es sich bei Panitumumab um ein voll humanisiertes Agens handelt, sind Hypersensitivitätsreaktionen deutlich seltener als bei Cetuximab (Saif, et al., 2008).

2.12.2.1.8 Aflibercept

Aflibercept ist ein rekombinantes Rezeptor-Fusionsprotein, das entwickelt wurde, um nicht nur VEGF-A sondern auch VEGF-B zu inhibieren. In präklinischen Modellen hemmt das Protein die VEGF-induzierte Angiogenese, in Tumormodellen führt es zur Reduktion von Tumorgröße und –vaskularisierung. Aflibercept plus FOLFIRI zeigte im Vergleich zu Placebo plus FOLFIRI bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ein verbessertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (Gaya & Tse, 2012). Wie beim VEGF-Antikörper Bevacizumab gehören Hypertonie, Proteinurie, Thrombosen und Hämorrhagien zu den potentiellen Nebenwirkungen einer Therapie mit Aflibercept (Jin, et al., 2010).

2.12.2.1.9 Regorafenib

Bei Regorafenib handelt es sich um einen oral verfügbaren Multikinase-Inhibitor, der ein potenter Inhibitor des VEGF-Rezeptors, des PDGF (platelet-derived growth factor)-Rezeptors, des FGF (fibroblast growth factor)-Rezeptors sowie von Raf, TIE-2 und der Kinasen KIT, RET und BRAF 1 ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören dermale Hand-Fuß-Reaktionen, Müdigkeit, Diarrhoe, Hypertension, Exanthem und Desquamation. (Festino, et al., 2013)

2.12.2.2 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms ist grundsätzlich im UICC-Stadium III und im Stadium II bei zusätzlichen Risikofaktoren indiziert. Voraussetzung ist eine R0-Resektion des Primärtumors.

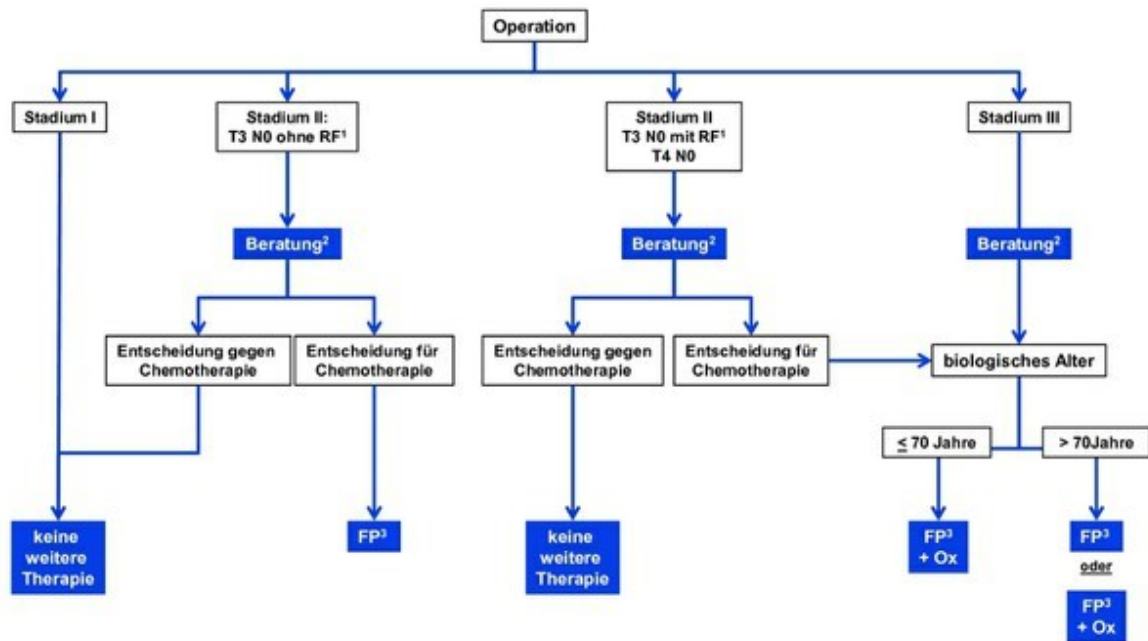


Abbildung 2: Stadienadaptierter Therapie-Algorithmus für die Stadien I-III (Hofheinz, et al., 2012)

Legende: ¹ RF – Risikofaktoren, siehe Kapitel 2.12.2.1

² Beratung über möglichen Nutzen, ggf. unter Berücksichtigung des MSI Status

³ FP - Fluoropyrimidin: infusionelles 5-FU / Folinsäure oder Capecitabin

Die adjuvante Therapie sollte nach der Operation so bald als möglich beginnen, da eine Verzögerung mit einem verringerten Gesamtüberleben einhergeht. Jedoch zeigt auch eine Therapie, die bis zu 12 Wochen postoperativ startet, noch einen Überlebensvorteil gegenüber gar keiner adjuvanten Therapie. (Fuchs, et al., 2013)

2.12.2.2.1 Indikationen und Kontraindikationen

Die pathohistologische Stadienbestimmung und dabei vor allem die Bestimmung des Lymphknotenstatus durch Untersuchung von 12 oder mehr regionären Lymphknoten, bildet die Grundlage der Indikationsstellung.

Bei PatientInnen mit R0-reseziertem Kolonkarzinom im Stadium III besteht die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie.

Im Stadium II kann die adjuvante Therapie gegeben werden, der absolute Nutzen liegt in diesen Fällen zwischen 2 und 5%. Bestehen zusätzliche Risikofaktoren, sollte die Therapie erwogen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen organüberschreitendes Wachstum (T4), weniger als 12 entfernte regionäre Lymphknoten, Ileus, Tumorperforation sowie generell Operation unter Notfallbedingungen. Weitere Parameter wie Grading, Lymphgefäßeinbruch des Tumors (L1), Veneneinbruch

(V1) und perineurale Invasion (Pn1) können zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie herangezogen werden.

Zu den Kontraindikationen einer adjuvanten Chemotherapie zählen ein Allgemeinzustand schlechter als 2 nach WHO, eine unkontrollierte Infektion, eine Leberzirrhose in den Stadien Child B und C, eine schwere koronare Herzkrankheit oder eine Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien III und IV, eine (prä-)terminale Niereninsuffizienz, eine eingeschränkte Knochenmarksfunktion, andere Komorbiditäten, die die Lebenserwartung einschränken, sowie das Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen.

Eine generelle Altersbeschränkung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht. Mit Oxaliplatin-haltigen Präparaten sollte man bei PatientInnen über 70 Jahren zurückhaltend umgehen, da in aktuellen Studien eine erhöhte Mortalität beobachtet wurde. (Fuchs, et al., 2013)

2.12.2.2.2 Stadium II

Sollte bei PatientInnen im Stadium II eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, kann diese als Fluoropyrimidin-Monotherapie erfolgen. Eine zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zeigte bei diesen Patienten keinen gesicherten Überlebensvorteil. Im Vergleich von 5-FU plus Folinsäure und dem FOLFOX-Schema konnte weder eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens noch des krankheitsfreien Überlebens erreicht werden. Bei PatientInnen im Stadium II mit zusätzlichen Risikofaktoren (T4, Tumorperforation, Ileus, schlechte Differenzierung, Gefäßinvasion, wenige entfernte Lymphknoten) hingegen zeigte in der MOSAIC-Studie die Therapie nach dem FOLFOX-Schema eine tendenzielle Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Auf das Gesamtüberleben hatte die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin auch hier keinen Einfluss.

Weil der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II nicht ausgeschlossen werden kann, sollten gemeinsam mit dem Patienten/der Patientin Nutzen und Risiken abgewogen und individuell entschieden werden. (Pox, et al., 2013)

2.12.2.2.3 Stadium III

Die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium III sollte Oxaliplatin beinhalten, z.B. nach dem FOLFOX-Schema mit

- Folinsäure 200mg/m² als 2-Stunden-Infusion an Tag 1 und 2,

- 5-FU 400mg/m² als Bolus und 600 mg/m² als 22-Stunden-Infusion an Tag 1 und 2, und
- Oxaliplatin 85 mg/m² als 2-Stunden-Infusion an Tag 1.

Ein Zyklus umfasst zwei Wochen, somit wiederholt sich die oben angeführte Therapie am 15. Tag. Insgesamt werden 12 Zyklen verabreicht.

In mehreren Studien konnte durch die Kombination von 5-FU und Folinsäure eine Senkung der Rezidivrate und der Gesamtmortalität nachgewiesen werden. In der MOSAIC-Studie mit über 2000 teilnehmenden PatientInnen wurde die Therapie mit 5-FU plus Folinsäure mit einer Therapie nach dem FOLFOX-Schema verglichen. Dabei zeigte die Studiengruppe, die nach dem FOLFOX-Schema therapiert wurde, ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben und auch die Gesamtmortalität wurde positiv beeinflusst.

Besteht eine Kontraindikation für eine Oxaliplatin-haltige adjuvante Chemotherapie, kann auch eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden. Geeignet ist zum Beispiel

- Capecitabin 2x1250 mg/m² p.o. an Tag 1-14

Dieses Schema wird alle drei Wochen acht Zyklen hindurch wiederholt.

Das Mayo-Clinic-Schema mit Bolusgaben von Fluoropyrimidinen wurde verlassen, da die orale Gabe bzw. verschiedene infusionale Applikationsformen gegenüber einer Bolustherapie bei gleich gutem Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben eine deutlich geringere Toxizität aufweisen. (Pox, et al., 2013)

2.12.2.3 Palliative Therapie

Mithilfe einer Polychemotherapie und einem EGFR- oder VEGF-Antikörper konnte in einer rezenten Studie bei RAS-Wildtyp PatientInnen ein medianes Gesamtüberleben von über 31 Monaten gezeigt werden (ESMO, 2014). Für eine zufriedenstellende palliative Therapie müssen unbedingt die Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Chemotherapeutika beachtet werden (Herold, 2012). Begleitend zu den klassischen Chemotherapeutika kommen monoklonale Antikörper zum Einsatz. Bevacizumab ist unabhängig von einer RAS-Mutation wirksam. Ob PatientInnen mit RAS-Wildtyp mehr von Anti-VEGFR- oder Anti-EGFR-Therapie profitieren, wird derzeit erforscht. (Recondo, et al., 2014)

Während der systemischen Chemotherapie sollte regelmäßig die Resektabilität von primär irresektablen Metastasen evaluiert werden, um diese bei ausreichender Remission operativ zu entfernen und somit potentiell kurativ zu therapieren. (Pox, et al., 2013)

2.13 Nachsorge

Abhängig von Tumorstadium und Therapie treten in 10-30% der Fälle nach primär kurativer Resektion lokoregionäre Tumorrezeidive auf, davon die meisten in den beiden ersten postoperativen Jahren. (Herold, 2012) Daher ist eine entsprechende Nachsorge der PatientInnen unerlässlich.

Aufgrund des geringen Rezidivrisikos ist im klinischen Stadium I die Koloskopie ein Jahr postoperativ und danach alle 5 Jahre zur Nachsorge ausreichend (Pox, et al., 2013). In den UICC-Stadien II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen alle 3-6 Monate in den ersten 3 Jahren nach der Resektion sowie alle 6-12 Monate im 4. und 5. postoperativen Jahr indiziert. Diese sollten eine symptomorientierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine CEA-Bestimmung enthalten. Koloskopien sollten auch in diesen Stadien nach einem Jahr und danach alle 3-5 Jahre stattfinden. Bei PatientInnen mit einem höheren Rezidivrisiko sollte ein Abdomen- und Thorax-CT alle 6-12 Monate in den ersten 3 Jahren erwogen werden. Als mögliche Alternative zum Abdomen-CT kann die kontrastmittelverstärkte Sonographie eingesetzt werden. (Labianca, et al., 2013)

2.14 Prognose

Die Prognose des Kolonkarzinoms wird durch viele Faktoren bestimmt, von denen das TNM-Stadium am wichtigsten ist. (Fuchs, et al., 2013)

Tabelle 5: Stadienabhängige 5-Jahresüberlebensraten bei Kolonkarzinom

UICC-Stadium	5-Jahresüberlebensrate
I	97,1%
IIA	87,5%
IIB und IIC	71,5%
IIIA	87,7%
IIIB	68,7% (T3, N1) 75% (T1/2, N2b)
IIIC	47,3% (T3, N2)

	50,5% (T4, N1)
	27,1% (T4, N2)
IVA	8,1%

Neben dem TNM-Stadium gibt es eine Reihe weiterer Faktoren, deren Einfluss auf die Prognose gesichert ist. Dazu zählen Blut- oder Lymphgefäßinvasion, die residuale Tumormasse und eine eventuelle präoperative CEA-Erhöhung. Die histologische Gradierung ist ein Faktor, der zwar einen starken Konsens aufweist, aber letztlich noch statistisch bewiesen werden muss (Compton, et al., 2000). Weitere sich in verschiedenen Studien als vielversprechende Prognosefaktoren präsentierende Merkmale sind der histologische Typ, Tumorperforation in die freie Bauchhöhle, die Entfernung von weniger als 12 Lymphknoten, perineurale Invasion und Operation unter Notfallbedingungen wie z.B. Ileus (Fuchs, et al., 2013). PatientInnen mit rektalen Blutungen scheinen eine bessere Prognose zu haben als jene der Vergleichsgruppe, ein obstruktiver Tumor hingegen ist unabhängig vom klinischen Stadium mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Steinberg, et al., 1986). Ebenfalls ungünstig wirkt sich der Verlust des Tumorsuppressorgens SMAD4 aus. Hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) weist im Vergleich zu niedriger MSI eine bessere Prognose sowohl im rezidivfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben auf. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigt eine Mutation im BRAF-Gen ein schlechteres Outcome. Auf das rezidivfreie Überleben hat der BRAF-Mutationsstatus keinen statistisch signifikanten Einfluss. (Roth, et al., 2012)

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 401 PatientInnen eingeschlossen. Voraussetzung war ein histologisch verifiziertes Kolonkarzinom in den UICC-Stadien II oder III. Alle PatientInnen wurden zwischen 1996 und 2013 nach primär kurativer Tumorresektion in das Nachsorgeprogramm der Abteilung für Klinische Onkologie der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin aufgenommen. Die Nachsorge war in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung in 3-Monatsintervallen, im 4. und 5. Jahr in 6-Monatsintervallen und danach bis 10 Jahre nach Diagnosestellung alle 12 Monate geplant. Im Nachsorgeprogramm waren

die körperliche Untersuchung, eine Blutuntersuchung inklusive CEA und CA 19-9, radiologische Untersuchungen mit Sonographie und/ oder CT der Leber und Thorax-Röntgen alle 6 Monate innerhalb der ersten 3 Jahre, sowie eine Koloskopie alle 2 Jahre enthalten.

Die klinischen und histopathologischen Charakteristika aller PatientInnen wurden retrospektiv anhand der Krankenakte und der Patientenhistorie erhoben. Die präoperativen CRP- und Fibrinogenwerte wurden Routineblutuntersuchungen, die innerhalb von 14 Tagen vor der Operation durchgeführt wurden, entnommen. Die Auswertung der CRP- und Fibrinogenspiegel wurde in Routinelaboren durchgeführt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

3.2 Statistische Auswertung

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (time to recurrence, TTR). Sie wurde vom Tag der Diagnosestellung bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Metastasen berechnet. Bei Rezidivfreiheit wurde die TTR durch das letzte Follow-Up oder den Tod des Patienten/der Patientin zensiert. Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das vom Datum der Diagnosestellung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert wurde.

Die optimalen Cut-Off-Werte von CRP und Fibrinogen wurden mithilfe der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve ermittelt. Die CRP- und Fibrinogenwerte wurden durch den Chi-Quadrat (χ^2) Test mit den klinisch-pathologischen Merkmalen assoziiert. Der Zusammenhang zwischen den klinisch-pathologischen Merkmalen und den CRP- und Fibrinogenwerten mit TTR und OS wurde durch Anwendung der Kaplan-Meier-Kurve analysiert und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Die durch die Cox-Regressions-Analyse ermittelten Hazard-Ratios (HRs) wurden als relative Risiken mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen angegeben.

Für alle statistischen Analysen wurde das Statistical Package for Social Sciences Version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Ein zweiseitiger P-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse – Resultate

Die klinisch-pathologischen PatientInnenmerkmale sind in Tabelle 6 angeführt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 67 Jahren (Spannbreite 27-90 Jahre). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 48 Monate (Spannbreite 4-184 Monate). Bei 98 PatientInnen (24,4%) trat innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv oder eine Metastase auf, 71 PatientInnen (17,7%) starben. Der präoperative CRP-Wert fehlte bei 53 PatientInnen (13,22%), der Fibrinogenwert bei 102 PatientInnen (25,44%). Die durch die ROC-Analyse ermittelten optimalen Cut-Off-Werte für CRP und Fibrinogen lagen bei 15 mg/l bzw. 441 mg/dl.

Tabelle 6: Klinisch-pathologische Merkmale

Parameter	n	%	TTR		OS	
			HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht						
Männlich	231	57.6	1 (Referenz)	0.561	1 (Referenz)	0.981
Weiblich	170	42.4	1.13 (0.76-1.68)		0.99 (0.62-1.6)	
Tumorinvasi- onstiefe						
T1	6	1.5	1 (Referenz)	0.014	Nicht verfügbar aufgrund der ge- ringen Fallzahl von T1 und T2	Nicht ver- fügbar
T2	17	4.2	0.59 (0.05-.6.53)			
T3	283	70.6	1.21 (0.17-8.77)			
T4	95	23.7	2.32 (0.32-17)			
Lymphknoten- beteiligung						
N0	165	41.1	1 (Referenz)	<0.001	1 (Referenz)	<0.001
N1	149	37.2	1.16 (0.7-1.94)		1.21 (0.66-2.19)	
N2	87	21.7	4.02 (2.04-5.35)		3.09 (1.74-5.48)	
Tumorgrading						
G1	24	6.	1 (Referenz)	0.747	1 (Referenz)	0.167
G2	260	64.8	1.41 (0.51-3.86)		0.8 (0.29-2.25)	
G3	117	29.9	1.5 (0.53-4.26)		1.29 (0.45-3.69)	
Klinisches Stadium						

II	163	40.6	1 (Referenz)	0.003	1 (Referenz)	0.024
III	238	59.4	1.94 (1.25-3)		1.8 (1.08-3)	
Adjuvante Chemotherapie						
Nein	134	33.4	1 (Referenz)	0.368	1 (Referenz)	0.444
Ja	267	66.6	1.22 (0.79-1.881)		0.83 (0.51-1.34)	

Bei Anwendung des Chi-Quadrat-Test nach Pearson fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRP-Level und Geschlecht ($p=0,456$), klinischem Stadium ($p=0,487$) bzw. histologischem Grading ($p=0,740$). Selbiges gilt für Fibrinogenlevel und Geschlecht ($p=0,521$), klinisches Stadium ($p=0,590$) bzw. Grading ($p=0,475$).

4.1 Resultate CRP

4.1.1 Stadium II

Im UICC-Stadium II hatten insgesamt 101 PatientInnen (70,14%) einen CRP-Spiegel kleiner oder gleich 15 mg/l. Von diesen traten bei 16 PatientInnen (15,84%) ein Rezidiv oder Metastasen auf und 10 PatientInnen (9,90%) verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes. 43 PatientInnen (29,86%) hatten im Stadium II einen CRP-Wert >15, davon erlitten 9 PatientInnen (20,93%) ein Rezidiv bzw. Metastasen und bei 7 PatientInnen (16,78%) trat der Tod ein. Für das Stadium II besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten präoperativen CRP-Werten und der TTR (HR 1.66, 95%CI 0.73-3.77, $p=0.230$) (Abb. 2) bzw. dem OS (HR 2.51, 95%CI 0.95-6.63, $p=0.063$).

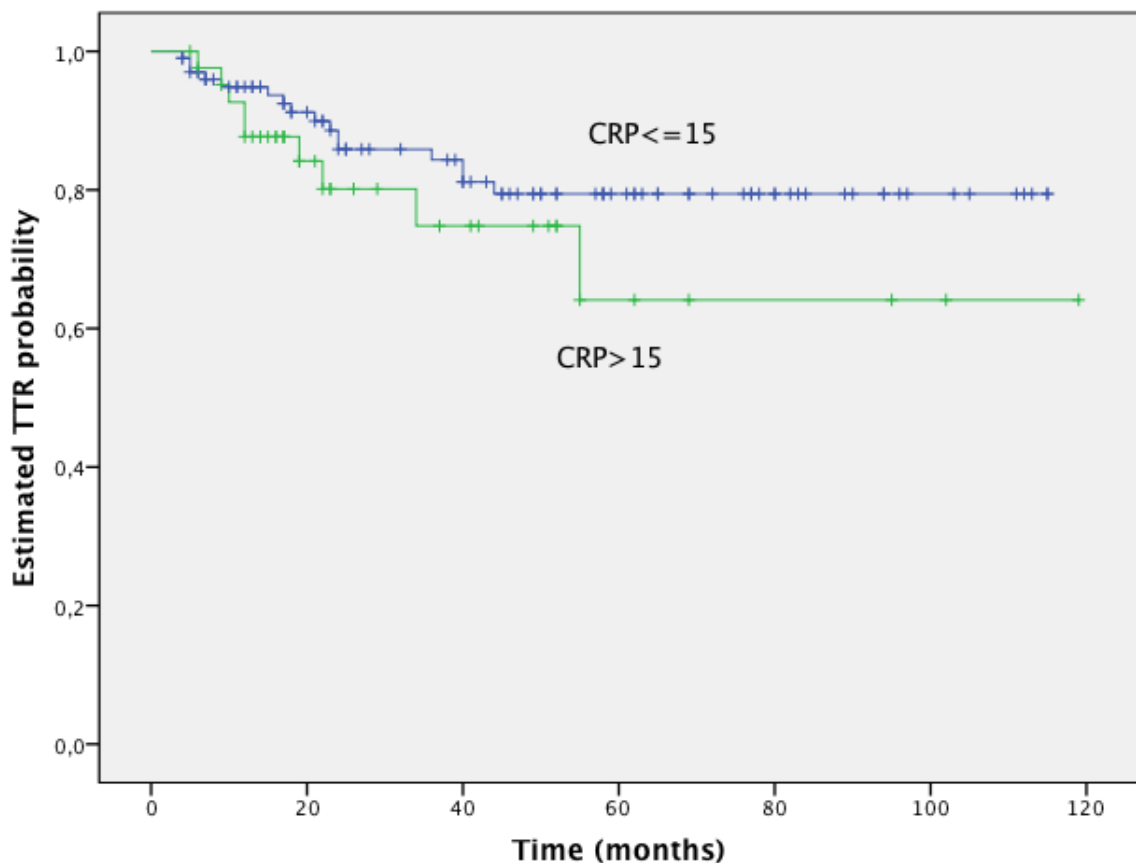


Abbildung 3: CRP-Level abhängige TTR im Stadium II

4.1.2 Stadium III

150 PatientInnen (73,53%) der Studienkohorte im UICC-Stadium III hatten einen präoperativen CRP-Wert ≤ 15 mg/l. Bei 34 PatientInnen (22,67%) rezidierte das Karzinom, bei 22 (14,67%) trat der Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein. Von jenen 54 PatientInnen (26,47%), die im Stadium III erhöhte CRP-Level aufwiesen, hatten 23 (42,59%) ein Rezidiv und 14 (25,93%) verstarben. In der statistischen Analyse ist ein präoperativ über 15 mg/l erhöhter CRP-Level signifikant mit einer verminderten TTR assoziiert ist (HR 2.29, 95%CI 1.35-3.88, $p=0.002$) (Abb. 4). Keine Signifikanz ergab sich hingegen bei CRP-Level und OS (HR 1.8, 95%CI 0.92-3.52, $p=0.086$).

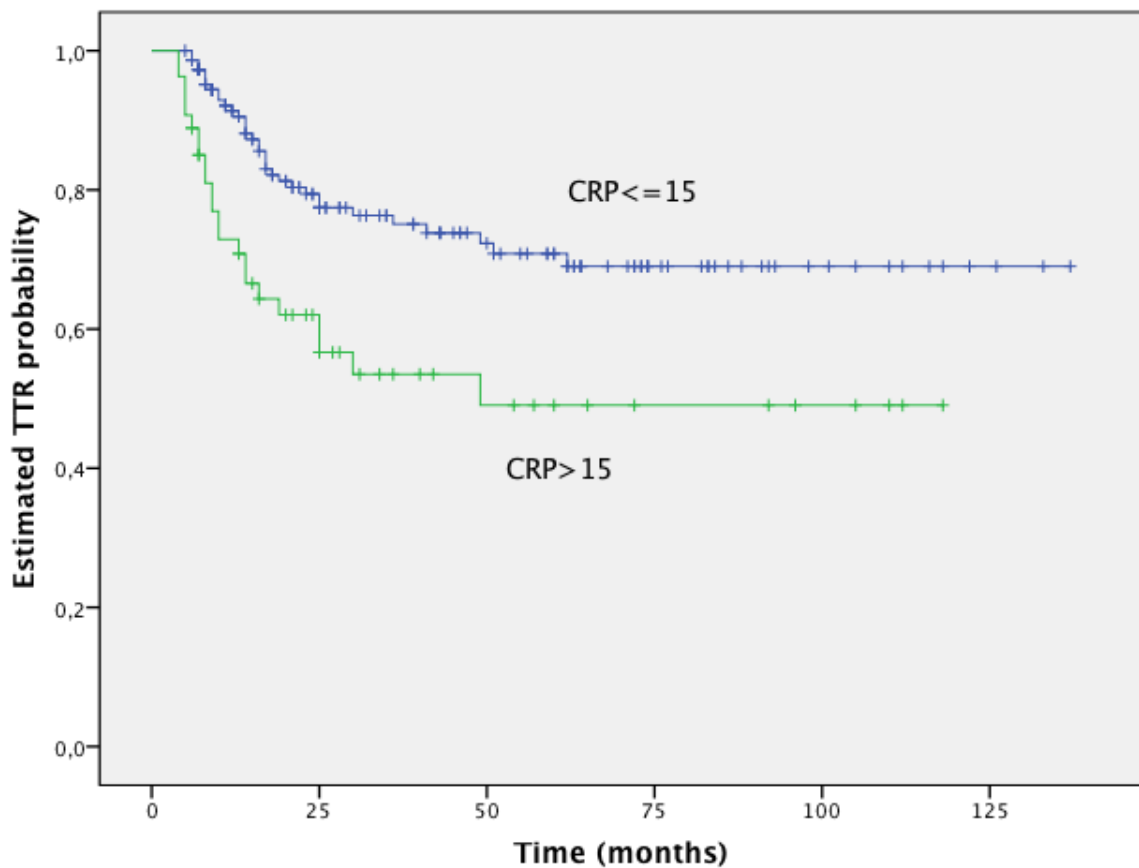


Abbildung 4: CRP-Level abhängige TTR im Stadium III

4.2 Resultate Fibrinogen

4.2.1 Stadium II

Im klinischen Stadium II zeigten von den 65 PatientInnen (50,39%), die einen Fibrinogenwert ≤ 441 mg/dl aufwiesen, 8 (12,31%) ein Rezidiv bzw. Metastasen und 7 (10,78%) verstarben. Bei 64 Stadium II-PatientInnen (49,61%) war das Fibrinogen präoperativ erhöht. Bei 12 dieser PatientInnen (18,75%) entwickelte sich ein Rezidiv, 9 (14,06%) verstarben. Die Assoziation zwischen erhöhten präoperativen Fibrinogenwerten und der TTR ist für das Stadium II ebenfalls nicht signifikant (HR 1.63, 95%CI 0.67-4, $p=0.285$) (Abb. 3). Selbiges gilt für das Gesamtüberleben (HR 1.42, 95%CI 0.52-3.85, $p=0.491$).

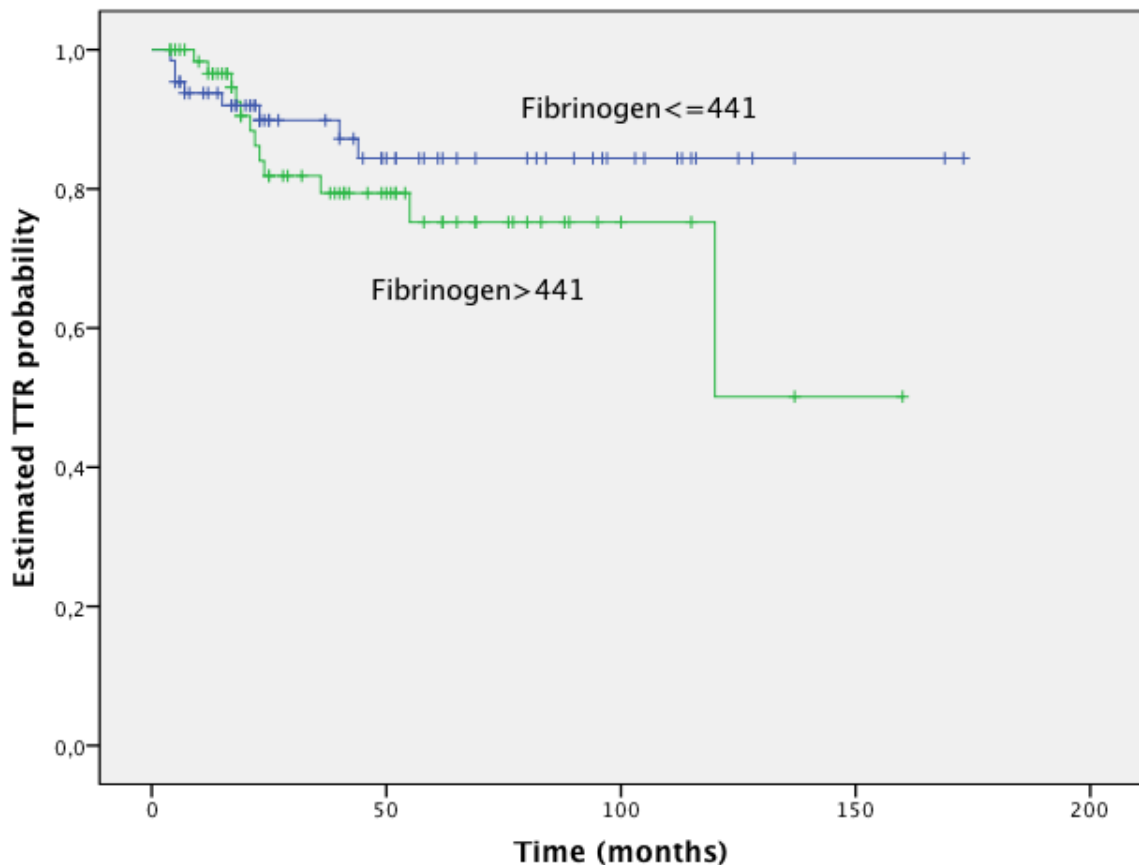


Abbildung 5: Fibrinogen-Level abhängige TTR im Stadium II

4.2.2 Stadium III

Von allen PatientInnen im klinischen Stadium III wiesen 91 Personen (53,53%) einen präoperativen Fibrinogenspiegel ≤ 441 mg/dl auf. 20 dieser PatientInnen

(21,98%) hatten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv, bei 14 PatientInnen (15,38%) trat der Tod ein. Insgesamt 79 PatientInnen (46,47%) hatten präoperativ erhöhte Fibrinogenspiegel, davon entwickelten 30 (37,97%) ein Rezidiv oder Metastasen und 20 (25,32%) verstarben. Erhöhte präoperative Fibrinogenlevel sind signifikant mit einer geringeren TTR assoziiert (HR 1.91, 95%CI 1.08-3.36, $p=0.026$) (Abb. 5). Der Einfluss von hohen Fibrinogenspiegeln auf das Gesamtüberleben ist wiederum nicht signifikant (HR 1.91, 95%CI 0.98-3.75, $p=0.059$).

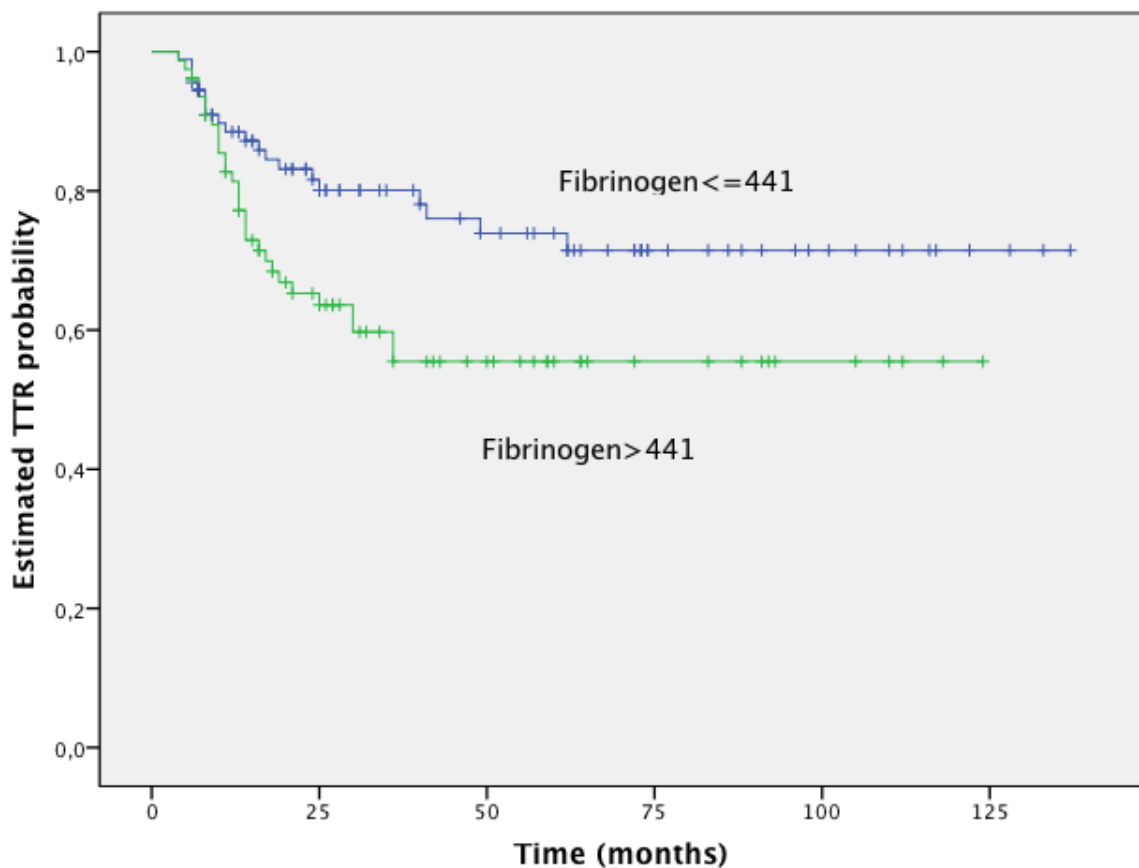


Abbildung 6: Fibrinogen-Level abhängige TTR im Stadium III

5 Diskussion

In dieser Studie wurden bei einer großen Kohorte von PatientInnen mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium II und III die präoperativen Blutspiegel von CRP und Fibrinogen untersucht und mit der krankheitsfreien Zeit bzw. dem Gesamtüberleben in Beziehung gesetzt. Als Resultat zeigte sich, dass sowohl CRP als auch Fibrinogen im Stadium III für die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs von prognostischer

Relevanz sind. Im Stadium II und für das Gesamtüberleben in allen Stadien war die Assoziation nicht signifikant, allerdings zeigte ein hoher CRP-Spiegel sowohl in Stadium II als auch in Stadium III eine Tendenz zu einem schlechteren Gesamtüberleben (p-Wert 0,063 bzw 0,086). Selbiges gilt für die Assoziation von erhöhtem Fibrinogen und Gesamtüberleben im Stadium III bei einem p-Wert von 0,059.

CRP und Fibrinogen sind Akute-Phase-Proteine und könnten daher als Marker von entzündlichen Prozessen indirekt Einfluss auf die Prognose haben. In der Mikroumgebung fast aller Neoplasien, auch solcher, die nicht in kausalem Zusammenhang mit einer Entzündung stehen, ist eine inflammatorische Komponente vorhanden. Es konnten zwei Wege für die Assoziation zwischen Entzündung und Krebs identifiziert werden: Im intrinsischen Pathway initiieren verschiedene Klassen von Onkogenen die Expression inflammatorischer Programme und führen dadurch zur Bildung eines entzündlichen Mikromilieus; im extrinsischen Pathway fördern inflammatorische Prozesse, z.B. chronische Infektionen oder Autoimmunerkrankungen, die Entwicklung von Malignomen (Colotta, et al., 2009). Die in der Mikroumgebung des Tumors vorhandenen Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems kommunizieren untereinander durch direkten Kontakt oder Zytokin- und Chemokinproduktion (Grivennikov, et al., 2010). Diese Entzündungsmediatoren können direkt oder indirekt DNA-Reparaturpfade und Kontrollpunkte des Zellzyklus herunterregulieren, was zur Anhäufung zufälliger genetischer Alterationen und zur Destabilisierung des Genoms beiträgt (Colotta, et al., 2009). Die am häufigsten in der Mikroumgebung von Tumoren gefundenen Immunzellen sind die tumorassoziierten Makrophagen (TAMs), welche sowohl Tumorstromwachstum als auch Angiogenese, Invasion und Metastasierung fördern. Sie sind wichtige Produzenten von Zytokinen, von denen manche antitumoröse (IL-12, TRAIL, IFN γ), andere protumoröse (IL-6, IL-17, IL-23) Aktivität aufweisen. Darüber hinaus fungieren aktivierte Immunzellen als Quelle von Sauerstoffradikalen (reactive oxygen species, ROS) und reaktiven Stickstoffverbindungen (reactive nitrogen intermediates, RNI), die DNA-Schäden und Instabilität von Genomen verursachen können. In der Metastasierung spielt eine Inflammation dahingehend eine Rolle, dass Entzündungszellen wichtige Quellen von Proteasen sind, die die extrazelluläre Matrix degradieren und den Tumorzellen so die Invasion ins Gewebe erleichtern. Außerdem können durch Erhöhung der Gefäßpermeabilität die Tumorzellen

leichter in Blut- und Lymphgefäße eindringen. Verschiedene proinflammatorische Zytokine fördern das Überleben von Tumorzellen und regulieren die Expression von Adhäsionsmolekülen am Endothel hoch, sodass die Wahrscheinlichkeit, dass zirkulierende Tumorzellen daran anhaften, steigt. Entzündungsreaktionen können jedoch auch antitumoröse Aktivität entfalten. Je nach Expression der verschiedenen Immunmediatoren und Vorhandensein bzw. Aktivitätsstatus der verschiedenen Zelltypen überwiegt entweder die tumorfördernde Wirkung oder die antitumoröse Aktivität der Inflammation. (Grivennikov, et al., 2010)

Fibrinogen hat neben seiner Funktion als Akute-Phase-Protein noch eine wichtige Rolle in der Gerinnungskaskade inne. Hohe präoperative Fibrinogenlevel könnten daher auch durch Einleiten thrombembolischer Geschehen die Prognose der Patienten mit Kolonkarzinom verschlechtern. (Pichler, et al., 2013) Da jedoch hohe Fibrinogenspiegel in dieser Studie lediglich mit der Zeit bis zum Rezidiv assoziiert sind, scheint diese Rolle als Initiator von Thromboembolien hier von keiner großen Relevanz zu sein.

Bei anderen Tumorentitäten konnte in verschiedenen Studien der prognostisch ungünstige Einfluss von hohen CRP-Spiegeln bereits nachgewiesen werden. Beim gastroösophagealen Karzinom fanden Crumley et al. eine Assoziation zwischen erhöhtem präoperativem CRP und reduziertem krankheitsspezifischem Überleben (Crumley, et al., 2006). Selbiges konnten O'Dowd et al. beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zeigen (O'Dowd, et al., 2010). Beim Nierenzellkarzinom besteht ebenfalls ein prognostischer Einfluss von erhöhten CRP-Spiegeln (Sim, et al., 2012) (Steffens, et al., 2012). Hohe CRP-Level zum Zeitpunkt der Diagnose waren in der Studie von Allin et al. beim Mammakarzinom mit einem verminderten Gesamt- und krankheitsfreien Überleben assoziiert (Allin, et al., 2011). Im palliativen Setting bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom war der prätherapeutisch erhobene Plasma-CRP-Level von prognostischer Relevanz bezüglich der Zeit bis zur Progression der Erkrankung und dem Gesamtüberleben (Haas, et al., 2013). Ein hohes CRP wirkte sich bei Hong et al. auch negativ auf die Prognose bei kleinzelligem Lungenkarzinom aus (Hong, et al., 2012)

Ähnliche Zusammenhänge sind auch für den Einfluss von Fibrinogen auf die Prognose bei verschiedenen Tumoren nachgewiesen. So war in einer Grazer Studie beim Nierenzellkarzinom ein Plasma-Fibrinogenlevel über 466 mg/dl hochsig-

nifikant mit dem krebsspezifischen, dem metastasenfreien sowie dem Gesamtüberleben assoziiert (Pichler, et al., 2013). Bei Weichteilsarkomen wurde ein erhöhter präoperativer Fibrinogenspiegel ebenfalls als unabhängiger prognostischer Faktor beschrieben (Szkandera, et al., 2014). Eine Studie zu nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Fibrinogen wies darauf hin, dass PatientInnen mit Hyperfibrinogenämie ein größeres Risiko für Tumorprogression und Tod haben (Sheng, et al., 2013). Auch bei Patientinnen mit Cervixkarzinom konnte eine Assoziation zwischen krankheitsfreiem Überleben bzw. Gesamtüberleben und hohen Fibrinogenspiegeln nachgewiesen werden. Hyperfibrinogenämie stand außerdem mit höheren Tumorstadien, größeren Tumoren, tieferer Stromainvasion und höherem Alter in Verbindung (Zhao, et al., 2014). Beim Endometriumkarzinom ist das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ebenfalls bei höheren Fibrinogenlevels herabgesetzt. Darüber hinaus besteht eine Assoziation zwischen Hyperfibrinogenämie und fortgeschrittenem Tumorstadium, ungünstigem histologischem Subtyp und höherem Patientinnenalter (Seebacher, et al., 2010). Patientinnen mit Ovariakarzinom und Hyperfibrinogenämie zeigten bei Qiu et al. ein schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie und ein geringeres Gesamtüberleben (Qiu, et al., 2012).

In vorausgegangenen Studien zum Thema CRP und Prognose bei Kolonkarzinom bzw. kolorektalem Karzinom fanden sich teilweise Ergebnisse, die die theoretischen Überlegungen stützen, teilweise Ergebnisse, die mit diesen nicht konform sind. Kwon et al. untersuchten neben anderen Faktoren auch den prognostischen Wert des C-reaktiven Proteins beim kolorektalen Karzinom. Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen maximal 7 Tage präoperativem CRP-Level und klinisch pathologischen Merkmalen. Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführten Studie überein. Kwon et al. konnten allerdings auch keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und TTR bzw. OS herstellen, was sich somit teilweise von den Ergebnissen dieser im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführten Studie unterscheidet. Die Ursache hierfür könnte unter anderem in den deutlich unterschiedlichen Cut-Off-Levels liegen (1,85 mg/l vs 15 mg/l) sowie darin, dass keine stadienabhängige Auswertung durchgeführt wurde (Kwon, et al., 2010). Eine andere Studie fand ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem CRP und schlechter Prognose

(Lee, et al., 2013). Fujii et al. analysierten den Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP über 10 mg/L und der Rezidivrate für kolorektale Karzinome in den Stadien II und III. Für kein Stadium war die Assoziation signifikant, was nicht mit den Ergebnissen dieser Studie übereinstimmt (Fujii, et al., 2013). In einer weiteren Studie wurde unter anderem der Einfluss von postoperativ erhöhtem CRP auf die Prognose bei Kolorektalkarzinom untersucht. Dabei war die Assoziation hochsignifikant (Cooney, et al., 2013). Zwei weitere Studien zeigten, dass präoperativ erhöhte CRP-Spiegel mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Nielsen, et al., 2000) (Nozoe, et al., 1998). In einer multizentrischen nordeuropäischen Studie wurde der prognostische Wert von präoperativ erhöhtem CRP auf das krankheitsspezifische Überleben (DSS) untersucht. Der CRP-Spiegel wurde in Kategorien von ≤ 10 , 11-30 bzw. >30 mg/l ausgewertet. Dabei wurde eine signifikante Assoziation zwischen Alter, TNM-Stadium, Differenzierungsgrad bzw. rechtsseitiger Tumorlokalisierung und erhöhtem CRP-Level festgestellt. In der stadienabhängigen Auswertung waren alle klinischen Stadien (I-IV) mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Deutliche Unterschiede zwischen den Studien sind einerseits die verschieden definierten Endpunkte und andererseits wieder die Cut-Off-Werte von CRP, welche für die voneinander abweichenden Ergebnisse verantwortlich sein könnten (Kersten, et al., 2013). In einer anderen Studie wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ gemessenes CRP mit dem Gesamtüberleben und dem krankheitsspezifischen Überleben in Beziehung gesetzt. Das Ergebnis zeigte wieder, dass erhöhte CRP-Werte mit einem schlechteren Outcome einhergehen (McMillan, et al., 2003). Eine andere Publikation berichtet davon, dass erhöhtes CRP mit dem Überleben der PatientInnen korrelierte, aber selbst keinen unabhängigen Prognosefaktor darstellte (Chung & Chang, 2003). Shiu et al. wiederum proklamierten CRP als unabhängigen Prognosefaktor und stützten sich dabei auf die präoperativ ermittelten CRP-Spiegel in Korrelation mit dem krankheitsfreien Überleben (Shiu, et al., 2008).

Bezüglich Fibrinogen untersuchten Tang et al. den prognostischen Wert von präoperativen Levels auf die Prognose bei kolorektalem Karzinom. Erhöhte Fibrinogenwerte waren dabei nicht nur mit schlechteren klinisch-pathologischen Merkmalen assoziiert, sondern auch mit dem Auftreten von Fernmetastasen und einem kürzeren krankheitsspezifischen Überleben, was nur teilweise mit den Ergebnissen dieser im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführten Studie übereinstimmt

(Tang, et al., 2010). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch drei andere Studien (Son, et al., 2013) (Wang, et al., 2013) (Wojtukiewicz, et al., 1992). Sun et al. werteten die Assoziation von Fibrinogenspiegel und 5-jährigem krankheitsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben auch stadienabhängig aus. Sie fanden für beide Endpunkte einen statistisch signifikanten Zusammenhang in Stadium II und III, nicht jedoch in Stadium I. Wieder decken sich die Ergebnisse nur teilweise (Sun, et al., 2014). In einer japanischen Studie wurde Fibrinogen in Abhängigkeit von CRP auf ihren prognostischen Wert bei kolorektalem Karzinom untersucht. Der Plasmafibrinogenspiegel war mit verschiedenen klinisch-pathologischen Merkmalen assoziiert. Bei PatientInnen mit normalen CRP-Spiegeln war die Hyperfibrinogenämie mit Tumorrezidiven und rezidivfreiem Überleben assoziiert, nicht so jedoch bei jenen mit erhöhten CRP-Werten, woraus die Autoren schließen, dass sich Fibrinogen in Abwesenheit einer systemischen Inflammation als Prognosefaktor eignet (Yamashita, et al., 2009).

Als Limitation dieser Studie ist unter anderem das retrospektive Studiendesign zu nennen, aufgrund dessen ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Weil die CRP- und Fibrinogenwerte im Rahmen von Routineblutuntersuchungen bestimmt wurden, wurden keine speziellen qualitätssichernden Kontrollen durchgeführt. Darüber hinaus wurden Komorbiditäten wie beispielsweise eine systemische Infektion, welche den CRP- oder Fibrinogenspiegel beeinflussen können, nicht berücksichtigt.

In dieser Studie bestand bei erhöhten Fibrinogen- bzw. CRP-Spiegeln nur mit der TTR im Stadium III eine signifikante Assoziation. Aufgrund der stark variierenden Ergebnisse in der zu diesem Thema verfügbaren Literatur sind zur Klärung der prognostischen Relevanz von präoperativen CRP- und Fibrinogenspiegeln bei Kolonkarzinom weitere, vorzugsweise prospektive Studien mit langer Nachbeobachtungszeit angezeigt.

6 Literaturverzeichnis

- Allin, K. H. & Nordestgaard, B. G., 2011. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48 (4), pp. 155-170.
- Allin, K. H., Nordestgaard, B. G., Flyger, H. & Bojesen, S. E., 2011. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Research*, 13:R55.
- Aumüller, G. et al., 2007. Dickdarm (Intestinum crassum). In: A. Bob & K. Bob, Hrsg. *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, pp. 699-718.
- Azimuddin, K. et al., 1999. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Diseases of the Colon and Rectum*, 42 (12), pp. 1632-1638.
- Baretton, G. B., 2010. Der serratierte Karzinogeneseweg im Kolorektum. *Der Pathologe*, 31 (1), pp. 9-15.
- Berman, R. S., Faris, J. E., Ryan, D. P. & Wo, J., 2014. *National Cancer Institute*. [Online] Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page9> [Zugriff am 14 Juni 2014].
- Beynon, J. et al., 1986. Pre-Operative assessment of local invasion in rectal cancer: Digital examination, endoluminal sonography or computed tomography?. *British Journal of Surgery*, 73 (12), p. 1015–1017.
- Black, S., Kushner, I. & Samols, D., 2004. C-reactive Protein. *J. Biol. Chem.*, 279, pp. 48487-48490.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. & Moch, H., 2008. Kolorektale Tumoren. In: *Pathologie*. München: Elsevier GmbH, pp. 759-764.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U. & Moch, H., 2008. Invasion und Metastasierung. In: *Pathologie*. München: Elsevier GmbH, pp. 193-196.
- Boyle, P. & Langman, J. S., 2000. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *British Medical Journal*, 321 (7264), pp. 805-808.
- Brown, G. et al., 2004. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?. *British Journal of Cancer*, 91, pp. 23-29.

- Chung, Y.-C. & Chang, Y.-F., 2003. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 15 (4), pp. 369-373.
- Colotta, F. et al., 2009. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30 (7), p. 073–1081.
- Compton, C. C. et al., 2000. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124 (7), pp. 979-994.
- Cooney, R. V. et al., 2013. Elevated plasma C-Reactive Protein (CRP) and low carotenoid levels are associated with increased mortality in colorectal cancer patients. *The FASEB Journal*, 27 (615.22).
- Courtney, R. J. et al., 2012. Factors associated with consultation behaviour for primary symptoms potentially indicating colorectal cancer: A cross-sectional study on response to symptoms. *BMC Gastroenterology*, 12 (100).
- Coussens, L. M. & Werb, Z., 2002. Inflammation and cancer. *Nature*, 420, pp. 860-867.
- Crumley, A. et al., 2006. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *British Journal of Cancer*, 94, p. 1568–1571.
- Danesh, J. et al., 2005. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality - An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA*, 294 (14), pp. 1799-1809.
- Dubois, E. A. & Cohen, A. F., 2009. Panitumumab. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68 (4), p. 482–483.
- Duffy, M. et al., 2013. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *International Journal of Cancer*, 134 (11), p. 2513–2522.
- Eckardt, V. F. et al., 1999. Complications and adverse effects of colonoscopy with selective sedation. *Gastrointestinal Endoscopy*, 49 (5), pp. 560-565.
- ESMO, 2014. *ESMO - European Society for Medical Oncology*. [Online] Available at: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Results-From-the-CALGB-SWOG-80405-and->

FIRE-3-AIO-KRK-0306-Studies-In-All-RAS-Wild-Type-Population

[Zugriff am 18 Oktober 2014].

- Ferlitsch, M. et al., 2011. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*, 306 (12), pp. 1352-1358.
- Festino, L. et al., 2013. Critical appraisal of the use of regorafenib in the management of colorectal cancer. *Cancer Manag Res*, 5, pp. 49-55.
- Fuchs, C. F. et al., 1994. A Prospektive Study Of Family History And The Risk Of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 331 (25), pp. 1669-1674.
- Fuchs, R., Guggenberger, D., Neumann, U. & Trautwein, C., 2013. Kolonkarzinom. In: *GI-Tumore*. Stolberg: Nora-Verlag, pp. 176-211.
- Fujii, T. et al., 2013. Elevated C-reactive protein is associated with the tumor depth of invasion but not with disease recurrence in stage II and III colorectal cancer.. *Hepato-gastroenterology*, 60 (126), pp. 1343-1347.
- Galfrascoli, E. et al., 2011. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, 43 (4), p. 286–294.
- Gaya, A. & Tse, V., 2012. A preclinical and clinical review of aflibercept for the management of cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 38 (5), p. 484–493.
- Gilbert, J., Vaizey, C., Cassell, P. & Holden, J., 2001. Feasibility study of colonoscopy as the primary screening investigation in relatives of patients with colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl.*, 83 (6), p. 415–419.
- Giusti, R. M. et al., 2007. FDA Drug Approval Summary: Panitumumab (Vectibix™). *The Oncologist*, 12 (5), pp. 577-583.
- Green, J. et al., 2011. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: Nested case–control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 130 (10), p. 2387–2396.
- Grivennikov, S. I., Greten, F. F. & Karin, M., 2010. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140, p. 883–899.
- Haas, M. et al., 2013. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139 (4), pp. 681-689.

- Haggar, F. A. & Boushey, R. P., 2009. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22 (4), pp. 191-197.
- Hartmann, D. et al., 2006. Colorectal Polyps: Detection with Dark-Lumen MR Colonography versus Conventional Colonoscopy. *Radiology*, 238 (1), pp. 143-149.
- Herold, G., 2012. Colitis ulcerosa. In: *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, pp. 472-476.
- Herold, G., 2012. Klinisch-chemische und hämatologische Laborparameter und ihre Referenzbereiche. In: *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, pp. 928-938.
- Herold, G., 2012. Kolorektales Karzinom. In: *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, pp. 481-487.
- Herold, G., 2012. Polypen des Kolon. In: *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, pp. 479-481.
- Hofheinz, R. D. et al., 2012. OeGHO - Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie. [Online] Available at: <http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/solide-tumore/kolonkarzinom.html> [Zugriff am 22 April 2014].
- Hong, S., Kang, Y. A., Cho, B. C. & Kim, D. J., 2012. Elevated Serum C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Small Cell Lung Cancer. *Yonsei Med J*, 53 (1), pp. 111-117.
- Hursting, S. D., Thornquist, M. & Henderson, M. M., 1990. Types of dietary fat and the incidence of cancer at five sites. *Preventive Medicine*, 19 (3), pp. 242-253.
- Imperiale, T. et al., 2004. Fecal DNA versus Fecal Occult Blood for Colorectal-Cancer Screening in an Average-Risk Population. *The New England Journal of Medicine*, 351, pp. 2704-2714.
- Jin, K. et al., 2010. Aflibercept (VEGF Trap): one more double-edged sword of anti-VEGF therapy for cancer?. *Clinical and Translational Oncology*, 12 (8), pp. 526-532.
- Johnson, I. & Lund, E., 2007. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26 (2), pp. 161-181.

- Jonker, D. J. et al., 2007. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 357, pp. 2040-2048.
- Jørgensen, O., Kronborg, O. & Fenger, C., 2002. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*, 50 (1), pp. 29-32.
- Junginger, T. & Lorenz, W., 2004. *Onkodin*. [Online]
Available at: <http://www.onkodin.de/e2/e22972/e23955/e24083/>
[Zugriff am 13 Juni 2014].
- Kennedy, B. J., 1999. 5-Fluorouracil toxicity. *Cancer*, 86 (7), pp. 1099-1100.
- Kersten, C. et al., 2013. Increased C-reactive protein implies a poorer stage-specific prognosis in colon cancer. *Acta Oncologica*, 52, p. 1691–1698.
- Kweekel, D., Guchelaar, H.-J. & Gelderblom, H., 2008. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treatment Reviews*, 34 (7), p. 656–669.
- Kweekel, D. M., Gelderblom, H. & Guchelaar, H.-J., 2005. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 31 (2), pp. 90-105.
- Kwon, K. A. et al., 2010. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer. *BMC Cancer*, 10 (203).
- Labianca, R. et al., 2013. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 24 (6), p. vi64–vi72.
- Lang, T. et al., 2009. The Effects of Fibrinogen Levels on Thromboelastometric. *Anesthesia & Analgesia*, 108 (3), pp. 751-758.
- Layer, G. & Riemann, J., 2008. Screening des kolorektalen Karzinoms. *Der Radiologe*, 48 (1), pp. 26-32.
- Lee, W.-S., Baek, J.-H., You, D. H. & Nam, M. J., 2013. Prognostic value of circulating cytokines for stage III colon cancer. *Journal of Surgical Research*, 182 (1), pp. 49-54.
- Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R. & Steele, R. J. C., 2002. The colorectal adenoma-carcinoma-sequence. *British Journal of Surgery*, 89, pp. 845-860.
- Leufkens, A., van den Bosch, M., van Leeuwen, M. & Siersema, P., 2011. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: A

- systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46 (7-8), pp. 887-894.
- Link, A. et al., 2010. Fecal MicroRNAs as Novel Biomarkers for Colon Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19 (7), pp. 1766-1774.
- Lynch, H. & de la Chapelle, A., 2003. Hereditary Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348 (10), pp. 919-932.
- Majumdar, S., Fletcher, R. & Evans, A., 1999. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American Journal of Gastroenterology*, 94 (10), pp. 3039-3045.
- Marzoll, A., 2006. Bevacizumab. *Apothekenmagazin*, 24 (05), pp. 110-111.
- McMillan, D. C., Canna, K. & McArdle, C. S., 2003. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 90 (2), pp. 215-219.
- Miura, K. et al., 2014. *Informa Healthcare*. [Online]
Available at:
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/17460441.2014.924923>
[Zugriff am 15 Juni 2014].
- Moneer, F. & Nihaya, S., 2012. *InTech: C-Reactive Protein, Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology*. [Online]
Available at: <http://www.intechopen.com/books/blood-cell-an-overview-of-studies-in-hematology/c-reactive-protein>
[Zugriff am 10 Juni 2014].
- Mosesson, M. W., 2005. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3 (8), pp. 1894-1904.
- Murken, J., Grimm, T. & Holinski-Feder, E., 2006. *Humangenetik*. 7. Auflage Hrsg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Nanda, K. M., Bastian, L. A., Hasselblad, V. & Simel, D. L., 1999. Hormone Replacement Therapy and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 95 (5), pp. 880-888.
- Nielsen, H. J. et al., 2000. Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 7 (8), pp. 617-623.

- Nozoe, T., Matsumata, T., Kitamura, M. & Sugimachi, K., 1998. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *The American Journal of Surgery*, 176 (4), pp. 335-338.
- O'Connell, J. et al., 2003. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *The American Surgeon*, 69 (10), pp. 866-872.
- O'Dowd, C. et al., 2010. Elevated Preoperative C-reactive Protein Predicts Poor Cancer Specific Survival in Patients Undergoing Resection for Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 5 (7), pp. 988-992.
- Palumbo, J. S. et al., 2005. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*, 105 (1), pp. 178-185.
- Pichler, M. et al., 2013. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *British Journal of Cancer*, 109, p. 1123–1129.
- Pickhardt, P., Hassan, C., Halligan, S. & Marmo, R., 2011. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 259 (2), p. 393–405.
- Pöschl, G. & Seitz, H. K., 2004. ALCOHOL AND CANCER. *Alcohol & Alcoholism*, 39 (3), pp. 155-165.
- Pox, C. et al., 2013. *AWMF Online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin*. [Online]
Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
[Zugriff am 23 April 2014].
- Puli, S. et al., 2009. How Good is Endoscopic Ultrasound in Differentiating Various T Stages of Rectal Cancer? Meta-Analysis and Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology*, 16 (2), pp. 254-265.
- Qiu, J. et al., 2012. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 38 (4), p. 651–657.
- Quintero, E. et al., 2012. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*, 366, pp. 697-706.

- Recondo, G. et al., 2014. Advances and new perspectives in the treatment of metastatic colon cancer. *World J Gastrointest Oncol*, 6 (7), pp. 211-224.
- Robertson, R., Campbell, C., Weller, D. P. & Elton, R., 2006. Predicting colorectal cancer risk in patients with rectal bleeding. *The British Journal of General Practice*, 56 (531), p. 763–767.
- Roth, A. D. et al., 2012. Integrated Analysis of Molecular and Clinical Prognostic Factors in Stage II/III Colon Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 104 (21), pp. 1635-1646.
- Rothwell, P. M. et al., 2010. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*, 376 (9754), pp. 1741-1750.
- Sahni, A. et al., 2008. Fibrinogen synthesized by cancer cells augments the proliferative effect of fibroblast growth factor-2 (FGF-2). *J Thromb Haemost*, 6, p. 176–83.
- Saif, M. W., Katirtzoglou, N. A. & Syrigos, K. N., 2008. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anti-Cancer Drugs*, 19 (5), pp. 447-464.
- Saif, M. W., Peccerillo, J. & Potter, V., 2008. Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 63 (6), pp. 1017-1022.
- Saltz, L. et al., 2000. Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 343, pp. 905-914.
- Schetter, A. J., Heegaard, N. H. H. & Harris, C. C., 2010. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53. *Carcinogenesis*, 31 (1), pp. 37-49.
- Schilsky, R. L., 2000. Pharmacology and Clinical Status of Capecitabine. *ONCOLOGY*, 14 (9), pp. 1297-1306.
- Seebacher, V. et al., 2010. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial. *British Journal of Cancer*, 102, p. 952–956.
- Sheng, L. et al., 2013. Serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable nonsmall cell lung cancer. *International Journal of Cancer*, 133 (11), p. 2720–2725.

- Shiu, Y.-C. et al., 2008. Is C-Reactive Protein a Prognostic Factor of Colorectal Cancer?. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51 (4), pp. 443-449.
- Sieg, A., Hachmoeller-Eisenbach, U. & Eisenbach, T., 2001. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among German gastroenterologists. *Gastrointestinal Endoscopy*, 53 (6), pp. 620-626.
- Simpson-Haidris, P. & Rybarczyk, B., 2001. Tumors and Fibrinogen. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, p. 406–425.
- Sim, S. H. et al., 2012. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 107, p. 1131–1137.
- Slattery, M. L. et al., 2000. Associations Between Cigarette Smoking, Lifestyle Factors, and Microsatellite Instability in Colon Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 92 (22), pp. 1831-1836.
- Smith, D. et al., 2006. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. *The Royal College of Surgeons of England*, 88, p. 185–190.
- Son, H.-J. et al., 2013. Preoperative Plasma Hyperfibrinogenemia is Predictive of Poor Prognosis in Patients with Nonmetastatic Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2 (9), pp. 2908-2913.
- Statistik Austria, 2013. *Statistik Austria- Die Informationsmanager*. [Online] Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/index.html [Zugriff am 14 April 2014].
- Steffens, S. et al., 2012. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *BMC Cancer*, 12 (399).
- Steinberg, S. M., Barkin, J. S., Kaplan, R. S. & Stablein, D. M., 1986. Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer*, 57 (9), p. 1866–1870.
- Sun, Z.-Q. et al., 2014. Prognostic significance of preoperative fibrinogen in patients with colon cancer. *World J Gastroenterol*, 20 (26), pp. 8583-8591.
- Szkandera, J. et al., 2014. The Elevated Pre-Operative Plasma Fibrinogen Level is An Independent Negative Prognostic Factor for Cancer-Specific, Disease-

- Free and Overall Survival in Soft-Tissue Sarcoma Patients. *Journal of Surgical Oncology*, 109, p. 139–144.
- Tang, L. et al., 2010. High preoperative plasma fibrinogen levels are associated with distant metastases and impaired prognosis after curative resection in patients with colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 102 (5), pp. 428-432.
- Terzić, J., Grivennikov, S., Karin, E. & Karin, M., 2010. Inflammation and Colon Cancer. *Gastroenterology*, 138 (6), p. 2101–2114.
- Universität Jena, kein Datum *Chemotherapie*. [Online]
Available at: <http://www2.uni-jena.de/ufk/cdVorlesung/chemo.htm>
[Zugriff am 13 Juni 2014].
- Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B. & Arnold, D., 2014. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25 (3), p. iii1–iii9.
- Vietor, N. O. & George, B. J., 2012. Oxaliplatin-induced hepatocellular injury and ototoxicity: A review of the literature and report of unusual side effects of a commonly used chemotherapeutic agent. *J Oncol Pharm Pract*, 18 (3), pp. 355-359 .
- Wang, J. et al., 2013. Prognostic associations of preoperative plasma levels of fibrinogen and D-dimer after curative resection in patients with colorectal cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 93 (12), pp. 906-909.
- Weisel, J. W., 2005. Fibrinogen and Fibrin. *Advances in Protein Chemistry*, 70, p. 247–299.
- Wojtukiewicz, M. Z. et al., 1992. Prognostic significance of blood coagulation tests in carcinoma of the lung and colon.. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 3 (4).
- Yamashita, H., Kitayama, J., Taguri, M. & Nagawa, H., 2009. Effect of Preoperative Hyperfibrinogenemia on Recurrence of Colorectal Cancer Without a Systemic Inflammatory Response. *World Journal of Surgery*, 33 (6), pp. 1298-1305.
- Young, P. E. & Womeldorph, C. M., 2013. Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening. *Journal of Cancer*, 4 (3), pp. 217-226.
- Zauber, A. et al., 2012. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*, 366, pp. 687-696.

Zhang, N., Yin, Y., Xu, S.-J. & Chen, W.-S., 2008. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Resistance and Reversal Strategies. *Molecules*, 13, pp. 1551-1569.

Zhao, K. et al., 2014. Prognostic Significance of Pretreatment Plasma Fibrinogen and Platelet Levels in Patients with Early-Stage Cervical Cancer.

Gynecologic and Obstetric Investigation, 0 (0).