

Diplomarbeit

**Erhebung der Gesamtüberlebenszeit von PatientInnen
mit metastasiertem kolorektalem Karzinom am Standort
LKH-Fürstenfeld mit Schwerpunkt für
Hämatologie/Onkologie**

**Eine retrospektive vollständige Datenanalyse über einen Zeitraum von drei
Jahren, inkludierend aller therapeutischer Interventionen, sowie der
relevanten PatientInnencharakteristika**

eingereicht von

Christopher Roßmann

Mat.Nr.: 0433416

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Medizinischen Abteilung, LKH-Fürstenfeld

(mit Schwerpunkt für Hämatologie/Onkologie)

unter der Anleitung von

Univ.- Doz. Prim. Dr. Peter Krippel

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Marija Balic

Hainersdorf, am 28.02.2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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.

Hainersdorf, am 28.02.2012

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mich bei der Durchführung der Studie und Verfassung dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Ein besonderes „Dankeschön“ gilt Herrn Univ.-Doz. Prim. Dr. Peter Krippel für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Ausarbeitung und Umsetzung der Studie sowie für zahlreiche Diskussionen und die Hilfe bei fachspezifischen Fragestellungen und Unklarheiten. Ein weiterer Dank gilt Herrn Univ.-Doz. Dr. Wilfried Renner für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Marija Balic für die Übernahme der Betreuung von Seiten der Medizinischen Universität Graz.

Weiters möchte ich meiner gesamten Familie danken, insbesondere meinen Eltern Herbert und Christa, meinem Bruder Philipp und meiner Großmutter Hedwig. Sie haben mir dieses Studium ermöglicht, und sorgten für die nötige Motivation und Unterstützung.

Ich möchte auch all meinen Verwandten, FreundInnen und nicht zuletzt meinen StudienkollegInnen danken, die mich durch die Studienzeit begleitet haben, und die mir vor allem auch außerhalb des Studiums eine unvergessliche und frohe Zeit beschert haben.

Einen letzten Dank möchte ich an zwei weitere wichtige Personen in meinem Leben richten: an meinen Großvater Herbert Roßmann und Willibald Sokoll.

Glossar und Abkürzungen

5-FU, 5FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ANOVA	analysis of variance
APC	Adenomatous polyposis coli
BMI	Bodymass-Index
bzw.	beziehungsweise
CIN	hier: chromosomale Instabilität
CDCC	complement-dependent cell-mediated cytotoxicity
COX 2	Cyclooxygenase 2
CRC	Colorectal Cancer
DALM	dysplasia-associated mass
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	EGF-Rezeptor
EPIC	European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition
FAO	Food and Agriculture of the UN
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
HNPC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HPS	Hamartoma-Polyposis-Syndrome

IARC	International Agency for Research on Cancer
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom, Kolon-Rektum-Karzinom
LV	hier: Leucovorin®
MET-hours/week	„metabolic equivalent task“-hours per week
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCI	National Cancer Institute
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSAR	Nicht-steroidale Anti-Rheumatika
PDGF	Platelet Derieved Growth Factor
RNA	Ribonukleinsäure
TNF	Tumornekrosefaktor
u.ä.	und ähnliches
u.a.	und andere(s)
u.v.m.	und viele(s) mehr
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Klassifikation.....	2
1.1.3	Lokalisation.....	8
1.1.4	Epidemiologie	9
1.1.4.1	Inzidenz und Mortalität.....	9
1.1.4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	10
1.1.4.3	Internationaler Vergleich.....	11
1.1.5	Ätiologie.....	12
1.1.5.1	Risikofaktoren.....	14
1.1.5.1.1	Fleisch, Fett und Zubereitungsmethoden	14
1.1.5.1.2	Alkohol	15
1.1.5.1.3	Rauchen.....	15
1.1.5.1.4	Übergewicht und fehlende körperliche Aktivität	15
1.1.5.1.5	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	15
1.1.5.1.6	Genetische Risikofaktoren.....	16
1.1.5.1.7	Alter und Geschlecht	16
1.1.5.2	Protektive Faktoren.....	17
1.1.5.2.1	Körperliche Aktivität.....	17
1.1.5.2.2	Ballaststoffe	17
1.1.5.2.3	Obst, Gemüse und Getreide.....	17
1.1.5.2.4	Essentielle Aminosäuren, Spurenelemente und Vitamine	17
1.1.5.2.5	Hormonsubstitution	18
1.1.5.2.6	Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) und Chemoprävention.....	18
1.1.5.2.7	Screening als protektiver Faktor.....	18
1.1.6	Prävention und Screening-Maßnahmen	19

1.2	Prinzipien der Tumorbilogie.....	22
1.2.1	Einleitung.....	22
1.2.1.1	Der Zellzyklus.....	23
1.2.1.1.1	Phasen des Zellzyklus.....	23
1.2.1.1.2	Proliferation und Einflussfaktoren.....	26
1.2.1.2	Formen genetischer Veränderungen in der Tumorgenese.....	27
1.2.1.2.1	Eigenschaften und Funktionen der DNA und RNA.....	27
1.2.1.2.2	Deletion, Insertion und Substitution.....	30
1.2.1.2.3	Tumorsuppressorgene.....	31
1.2.1.2.4	Onkogene.....	31
1.2.2	Adenom-Karzinom-Sequenz und Mutationen beim KRK.....	32
1.2.3	Hereditäres KRK.....	34
1.2.4	Therapie des KRK.....	36
1.2.4.1	Chirurgische und radiologische Interventionsmöglichkeiten.....	36
1.2.4.2	Systemische Chemotherapie beim KRK.....	37
1.2.4.2.1	5-Fluorouracil und ähnliche Substanzen:.....	38
1.2.4.2.2	Folinsäure/Calciumfolinat (Leucovorin®):.....	39
1.2.4.2.3	Oxaliplatin (Eloxatin®):.....	40
1.2.4.2.4	Irinotecan (Campto®):.....	40
1.2.4.2.5	Antikörpertherapie.....	42
1.3	Studienziele.....	45
2	Methoden.....	47
2.1	Studiendesign.....	47
2.2	Erfassung des PatientInnenkollektivs.....	47
2.3	Datenerhebung.....	48
2.4	Statistische Auswertung.....	49
3	Ergebnisse.....	50

3.1	PatientInnen-Charakteristika	50
3.1.1	Anzahl, Geschlecht und Alter bei Diagnose	50
3.1.2	Stadium bei Erstdiagnose	51
3.1.3	Lokalisation des Primärtumors und Erstmetastasierung:	52
3.2	Gesamtüberleben und Einflussfaktoren	53
3.1.1	Adjuvante und palliative Chemotherapie	53
3.1.2	Antikörpertherapie (Ergebnisse)	55
4	Diskussion	57
5	Lebenslauf	62
6	Abbildungsverzeichnis	64
7	Tabellenverzeichnis	67
8	Literaturliste	68

Zusammenfassung

Einleitung: Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt eine der häufigsten Tumorentitäten der westlichen Welt, mit einer jährlichen Inzidenz von circa 50 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern, dar. In den letzten Jahrzehnten gab es einen großen Fortschritt in der Behandlung von PatientInnen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. In prospektiv randomisierten Phase-III-Studien beträgt das mediane Gesamtüberleben dieser PatientInnen ab dem Metastasierungszeitpunkt maximal 21 Monate, unabhängig von Subgruppen-Analysen. Die aktuelle Studie untersucht ob in der täglichen Praxis, also nicht unter Studienbedingungen, ein ähnliches Ergebnis erzielt werden kann.

Methoden: Zwischen Februar 2007 und Jänner 2010 wurden insgesamt 243 PatientInnen mit KRK an der Medizinischen Abteilung des LKH-Fürstenfeld behandelt. In diesem Zeitraum verstarben 58 PatientInnen mit metastasiertem KRK an dieser Erkrankung. Diese PatientInnen wurden in die Studie eingeschlossen. Neben den PatientInnencharakteristika und Tumordaten wurden alle therapeutischen Modalitäten, sowie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben analysiert. Statistische Analysen wurden unter Verwendung der Software „SPSS 18.0“ durchgeführt. Vergleichsanalysen erfolgten durch geeignete statistische Verfahren („student´s test“, „rank sum test“, „chi quadrat test“, „ANOVA“, „cox regression“).

Ergebnisse: Das mediane Gesamtüberleben lag bei 22,0 Monaten (95% Konfidenzintervall: 21,2 – 33,4) ab Metastasierungszeitpunkt.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend wird festgehalten, dass in der täglichen Praxis ein zumindest gleich hohes Gesamtüberleben bei PatientInnen mit metastasiertem KRK erzielt werden kann. Anhand dieser, beziehungsweise ähnliche aufgebaute Untersuchungen könnte zukünftig die Qualität einer onkologischen Versorgung mit dem Endpunkt Gesamtüberleben außerhalb von Studien evaluiert und dokumentiert werden. Lebensqualitätsdaten sollten in prospektiv durchgeführten Qualitätskontrollen einer onkologischen Behandlung zusätzlich angeschlossen werden.

ABSTRACT

„COMPARISON OF OVERALL SURVIVAL IN METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS – DAILY PRACTICE VERSUS RANDOMIZED TRIALS“

PURPOSE: Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequently diagnosed cancer in the Western Societies, with an incidence of about 50 per 100.000 per year. In the last decade dramatic improvements have been obtained in the treatment of metastatic CRC. In the palliative setting of these patients the median overall survival in randomized trials is about 21 month. The present study was done to review overall survival in daily clinical practice.

METHODS: Between February 2007 and January 2010 a total of 58 patients who died on metastatic CRC were recruited at the Regional Hospital of Fuerstenfeld, Austria of 243 patients treated for CRC. Time to tumor progression, progression free survival, overall survival, patients and tumor characteristics and treatment modalities were analyzed. Statistical analyses were performed by using the „SPSS 18.0“ software. Analyses were done with appropriate statistical tests (student's test, rank sum test, chi quadrat test, ANOVA, cox regression).

RESULTS: The median overall survival was 22,0 month (95% confidence interval: 21,2 – 33,4).

CONCLUSION: We conclude that the overall survival of the investigated patients is comparable to these in randomized trials. This seems to be a good quality indicator in the treatment of colorectal cancer.

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Definition

Unter dem Begriff „Kolorektales Karzinom (KRK)“ werden bösartige Neubildungen, ausgehend vom Schleimhautepithel des Kolons und Rektums zusammengefasst. Im deutschen Sprachraum werden synonym die Begriffe Kolonkarzinom, Kolon-Rektum-Karzinom oder landläufig Darmkrebs für diese Tumorentität verwendet, obwohl hinsichtlich der Therapie und Krankheitsausbreitung gewisse Unterschiede bestehen, und somit klinisch eine Unterscheidung zwischen Kolon- und Rektumkarzinom zu erfolgen hat. Eine weltweit einheitliche Abgrenzung existiert derzeit nicht. Gemäß den Richtlinien der „Union for International Cancer Control“ (UICC) von 2003 wurde in Europa eine Distanz von 16cm oberhalb der Anokutanlinie als Grenze zwischen Rektum- und Kolonkarzinom festgelegt.(1)

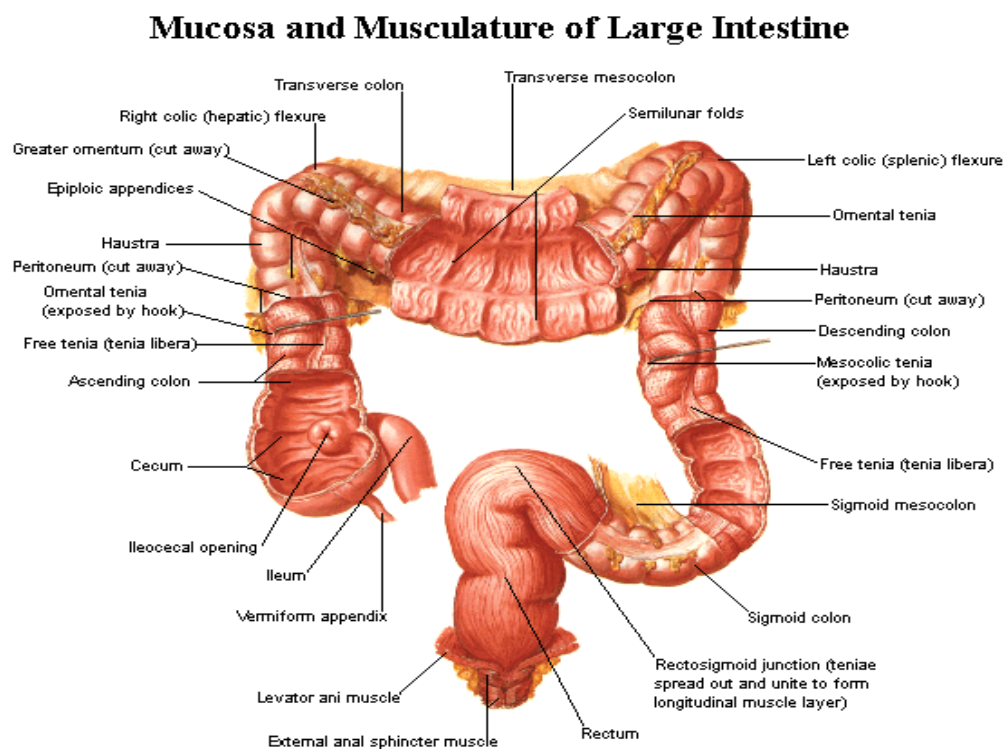


Abbildung 1: Anatomische Übersicht zu Kolon und Rektum

1.1.2 Klassifikation

Makroskopisch zeigen sich 3 verschiedene Wachstumsformen:

- schüsselförmig ulzerierend
- polypoid
- diffus infiltrierend

Je nachdem können verschiedene Symptome und Beschwerden auftreten, wie zum Beispiel Blutungen, Stenosen mit Ileussyptomatik, unspezifische Bauchbeschwerden, Tenesmen (Schmerzhafter Stuhldrang) und Veränderungen des Stuhlgang-Verhaltens.(2)

Histologisch wird das kolorektale Karzinom laut World Health Organisation (WHO) in folgende Subtypen unterteilt:(3)

Histologischer Typ	Häufigkeit
Adenokarzinom	85-90%
Muzinöses Adenokarzinom	5-10%
Siegelringkarzinom	1%
Undifferenziertes Karzinom	<1%
Plattenepithelkarzinom	<0,5%
Adenosquamöses Karzinom	<0,5%
Kleinzelliges Karzinom	<0,5%

Tabelle 1: Histologische Verteilung beim kolorektalen Karzinom

Am weitaus häufigsten finden sich Adenokarzinome bzw. (vermehrt schleimproduzierende) muzinöse Adenokarzinome. Andere Tumortypen kommen nur selten vor. In neueren Publikationen wird zusätzlich das „medulläre Karzinom“ mit ebenso äußerst geringer Häufigkeit (<0,5%) angegeben.(4)

Zusätzlich zur Feststellung des Tumortyps erfolgt eine Beurteilung des Differenzierungsgrades („Grading“):

Grading	Differenzierungsgrad
GX	Kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 2: Histologisches Grading beim kolorektalen Karzinom

Die Grade 1 und 2 werden als „low-grade“ und die Grade 3 und 4 als „high-grade“ eingestuft, da sie mit unterschiedlicher Prognose einhergehen. Für eine umfassende Beurteilung der Krankheitsausbreitung müssen weitere Charakteristika in Betracht gezogen werden. (4)

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Klassifikationen zur Stadieneinteilung beim kolorektalen Karzinom eingesetzt (siehe Abbildung 2). Da ältere Klassifikationen heute als überholt gelten, sollte nur noch die „TNM-Klassifikation“ der UICC und des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) von 2002 verwendet werden. Hierbei erfolgt eine genaue Untersuchung des Primärtumors („T“), der Lymphknotenbeteiligung („N“) und des Vorliegens möglicher Fernmetastasen („M“).(5,6)

Um eine korrekte Prognose der Erkrankung zu erstellen sind folgende Kriterien wichtig:

- Qualitativ hochwertige bildgebende Verfahren zur Beurteilung des M-Stadiums (Fernmetastasierung), sowie der lokalen Ausbreitung im klinischen Sinn (N-Stadium, T-Stadium).(1,7)
- Gute pathologische Beurteilung zur Prognoseabschätzung bei primär resektablen Tumoren ohne Metastasierung: T-Stadium, N-Stadium (wobei mindestens 12 Lymphknoten untersucht werden sollten), Grading, Lymphgefäß- / Veneninfiltration und Resektionsrand (R0,1,2).(1,8,9)

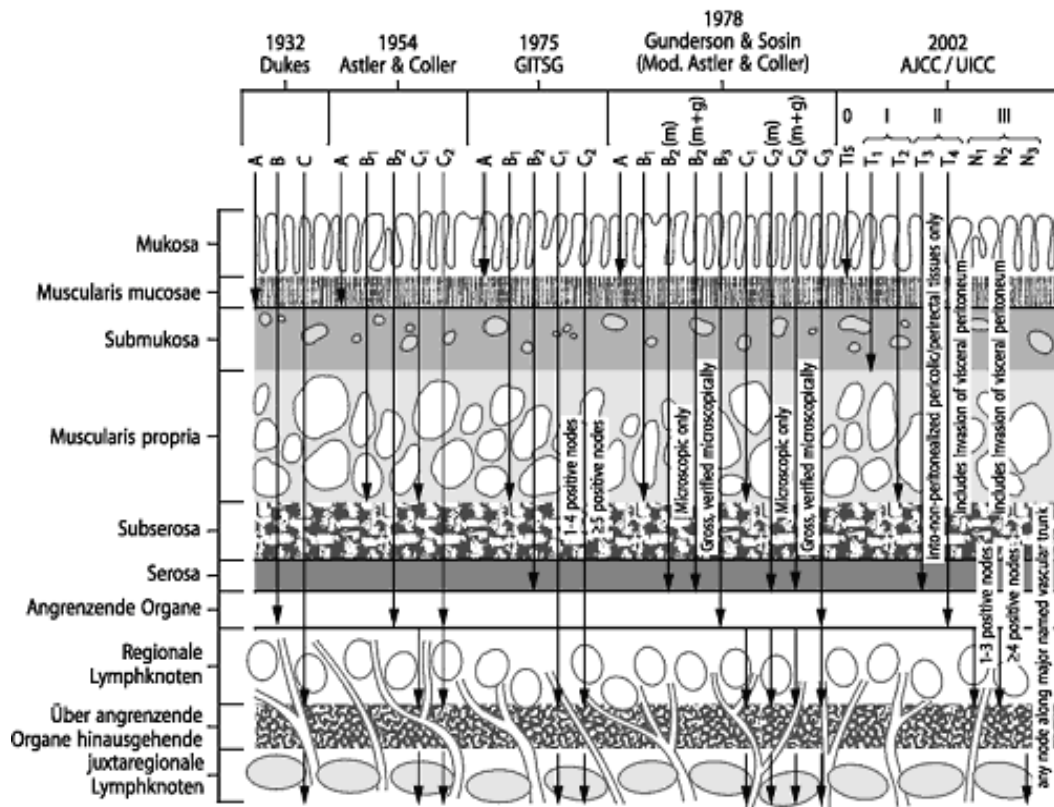


Abbildung 2: Alte und neue Klassifikationen beim kolorektalen Karzinom

Die Klassifikation der UICC von 2002 umfasst folgende Kriterien:(6,10)

- **Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium):**

T-Stadium	Eigenschaft
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Tumorzellen nur intraepithelial oder in der Lamina propria nachweisbar, infiltrieren jedoch noch nicht in die Submukosa
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert bis in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

Tabelle 3: T-Stadium beim kolorektalen Karzinom

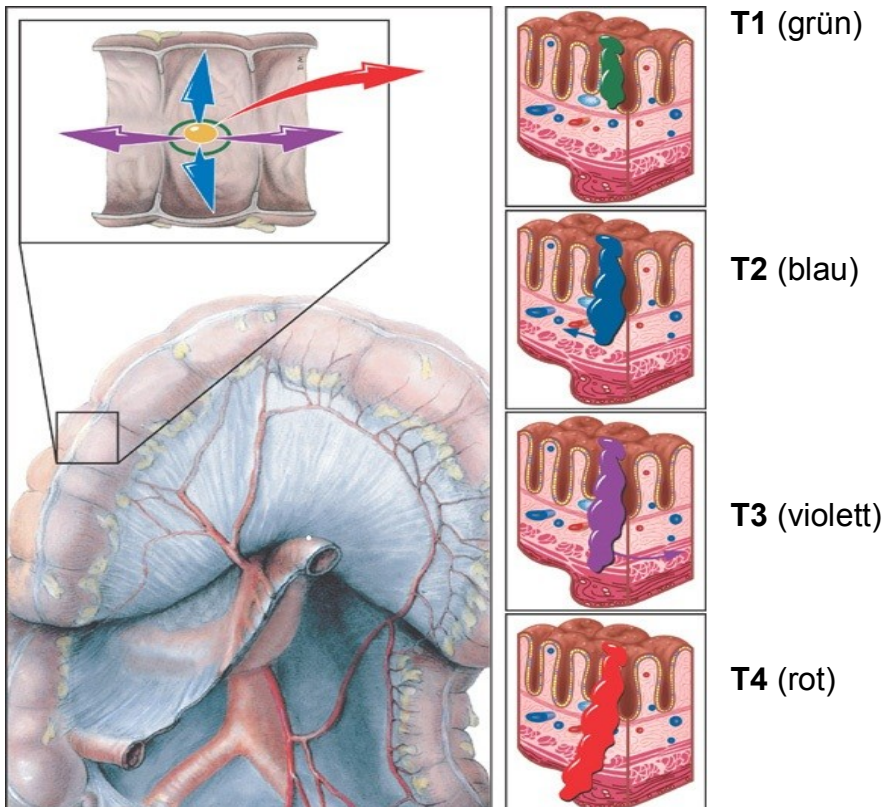


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Invasionstiefe/Tumorausbreitung

- **Lymphknotenbeteiligung (N-Stadium):**

N-Stadium	Eigenschaft
NX	Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	Keine Tumorzellen in regionären Lymphknoten nachweisbar
N1	Tumorzellen in 1-3 regionären Lymphknoten nachweisbar
N2	Tumorzellen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten nachweisbar

Tabelle 4: N-Stadium beim kolorektalen Karzinom

- **Fernmetastasen (M-Stadium):**

M-Stadium	Eigenschaft
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 5: M-Stadium beim kolorektalen Karzinom

Anschließend werden die T-, N-, und M-Stadien in Gruppen zusammengefasst (siehe auch **Abbildung 5**):

UICC-Stadium	Eigenschaft		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T 1,2	N0	M0
Stadium II A	T 3	N0	M0
Stadium II B	T 4	N0	M0
Stadium III A	T 1,2	N1	M0
Stadium III B	T 3,4	N1	M0
Stadium III C	Jedes T	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6: UICC-Stadien beim kolorektalen Karzinom

Bemerkenswert ist hier, dass erst im Stadium IV von „metastasiertem kolorektalen Karzinom“ gesprochen wird – Tumorausbreitung über lokale Lymphknoten und Infiltration in benachbarte Strukturen gilt nicht als Fernmetastasierung im weiteren Sinn.

Als Überblick zeigt Abbildung 4 regionale Lymphknoten im Einzugsgebiet der oberen (blau) und unteren (rot) Mesenterial-Arterie, sowie paraaortale (grau) Lymphknoten.(10)

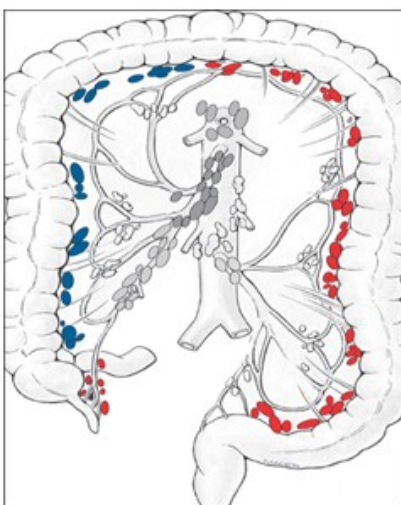


Abbildung 4: Regionale Lymphknoten des Kolons

DEFINITION OF TNM		STAGE GROUPINGS	
<p>T1 Tumor invades submucosa</p> <p>T2 Tumor invades muscularis externa</p> <p>N0 No regional lymph node metastasis</p>			<p>Stage I</p> <p>T1 N0 M0 T2 N0 M0</p>
<p>T3 Tumor invades through the muscularis externa into the subserosa, or into the non-peritonealized pericolic or perirectal tissues</p> <p>T4 Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum</p> <p>N0 No regional lymph node metastasis</p>			<p>Stage IIA</p> <p>T3 N0 M0</p> <p>Stage IIB</p> <p>T4 N0 M0</p>
<p>N1 Metastasis in 1–3 regional lymph nodes</p>			<p>Stage IIIA</p> <p>T1–T2 N1 M0</p> <p>Stage IIIB</p> <p>T3–T4 N2 M0</p>
<p>N2 Metastasis in ≥ 4 regional lymph nodes</p>			<p>Stage IIIC</p> <p>Any T N2 M0</p>
<p>M1 Distant metastasis</p>			<p>Stage IV</p> <p>Any T Any N M1</p>

Abbildung 5: Schematische Übersicht der UICC-Stadien

1.1.3 Lokalisation

Das kolorektale Karzinom lässt sich in 2 große Gruppen unterteilen:

- 1) **Kolonkarzinome** (Bezeichnung der Darmabschnitte siehe Abbildung 1)
- 2) **Rektumkarzinome** (des oberen, mittleren, unteren Rektum-Drittels)

Eine Unterteilung in diese beiden Gruppen ist notwendig, da vor allem in den Metastasierungswegen erhebliche Unterschiede bestehen (beim Kolonkarzinom treten in erster Linie Lymphknoten-, Leber- und Lungenmetastasen auf – beim Rektumkarzinom hingegen kommt es vermehrt zu lokalen Rezidiven mit Kreuzbeininfiltration und/oder Peritonealkarzinose und erst an 2.Stelle zu Leber- und Lungenmetastasen). Vor allem in der Chirurgie beziehungsweise Radiologie müssen daher, je nach Lokalisation, unterschiedliche Interventionen in Betracht gezogen werden.

Wie bereits erwähnt existieren verschiedene Definitionen, ab welcher Distanz, ausgehend von der „linea anocutanea“ (Anokutanlinie), von einem Kolon- oder Rektumkarzinom gesprochen wird. Da bei uns die Richtlinien der UICC (2003) am stärksten Vertretung finden, gilt hier eine Distanz von 16cm oder weniger, als dem Rektum zugehörig – alle Karzinome, die weiter als 16cm (gemessen mit dem starren Rektoskop) von der Anokutanlinie entfernt sind, gelten als Kolonkarzinome.(11)

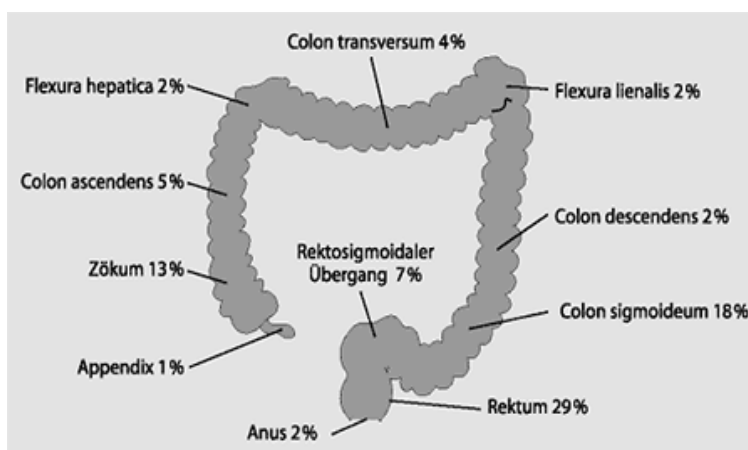


Abbildung 6: Lokalisation kolorektaler Karzinome

Nach dieser Unterteilung kommen ~60% des KRK im Kolon und ~40% im Rektum vor.

1.1.4 Epidemiologie

1.1.4.1 Inzidenz und Mortalität

In Österreich ist das kolorektale Karzinom nach wie vor eine der häufigsten Tumorerkrankungen. Mit insgesamt 4.600 bis 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr steht diese Tumorentität bei Frauen an 2.Stelle und bei Männern an 3.Stelle der häufigsten malignen Tumorerkrankungen.(12).

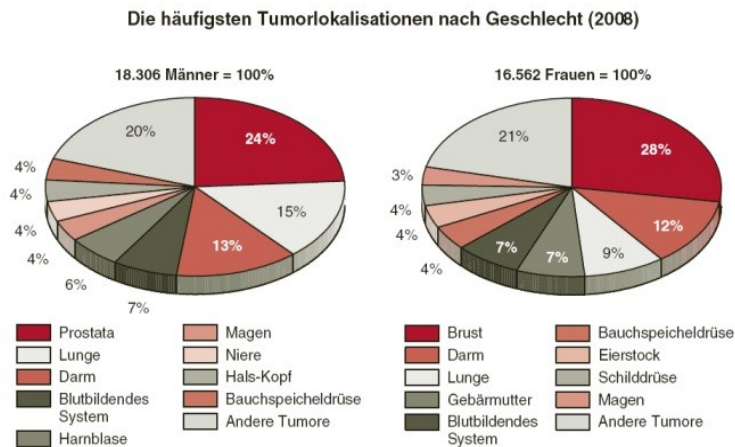


Abbildung 7: Die häufigsten Malignome nach Geschlecht (2008)

Erfreulicher Weise zeigt sich in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Inzidenz und Mortalität beider Geschlechter. Am Wahrscheinlichsten sind Screening-Maßnahmen dafür verantwortlich, bei denen Vorstufen und frühe Stadien der Erkrankung entdeckt und behandelt werden können.(12).

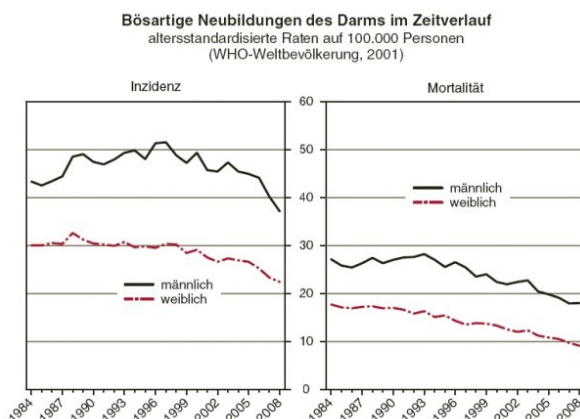


Abbildung 8: Inzidenz und Mortalität im Zeitverlauf

2008 lag die Inzidenz der Neuerkrankungen bei ~29 pro 100.000 pro Jahr (geschlechts- und altersstandardisiert).(12,13)

1.1.4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie bei vielen anderen Tumorerkrankungen nimmt die Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms mit dem Alter ständig zu. Ab dem 45. Lebensjahr beginnt ein steiler Anstieg der altersspezifischen Inzidenz. Ebenso steigt die Mortalität dieser Erkrankung im höheren Alter stark an.

Männer haben in Österreich ein höheres Erkrankungsrisiko als Frauen. In den Jahren 2005 bis 2007 waren bei 55% aller bösartigen Neubildungen des Darms Männer betroffen. Andere Quellen geben deutlich höhere Zahlen an, wobei beim Rektumkarzinom allein ein Verhältnis von 60:40 (Männer : Frauen) gelten soll.(13,14)

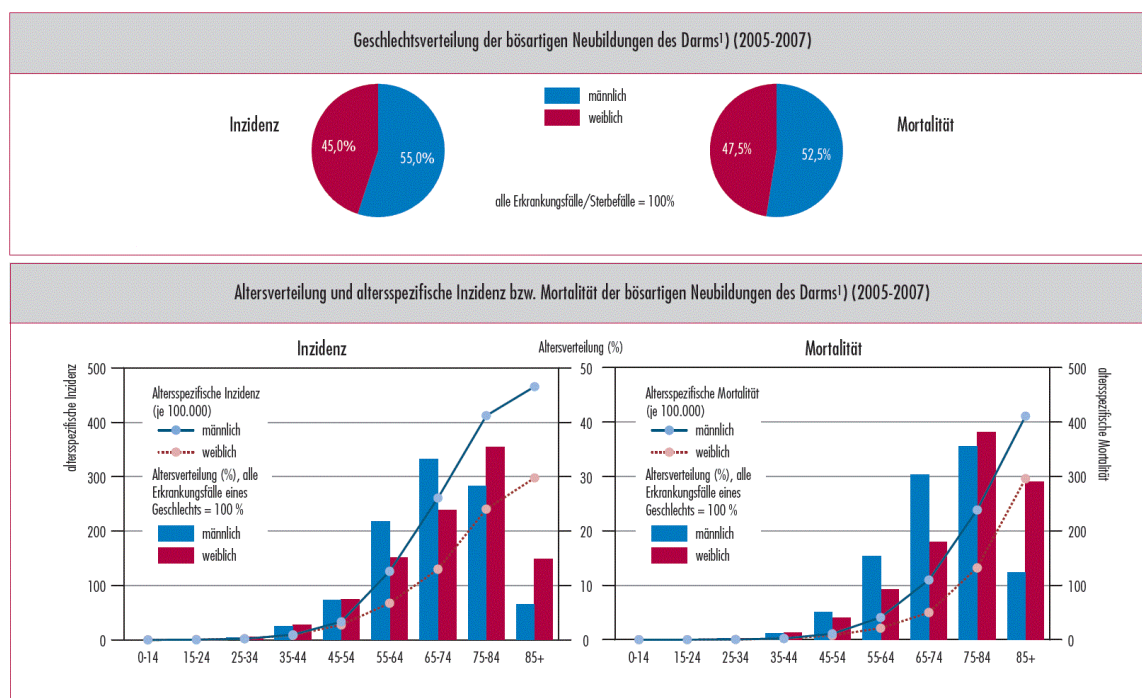


Abbildung 9: Alters- und Geschlechtsverteilung beim KRK

Zusätzlich zeigte eine Untersuchung durch „Statistik Austria“ deutliche regionale Unterschiede, wobei bei einem errechneten Jahresdurchschnitt von 2007/2009, die Inzidenz bei Männern in der Steiermark bei 45,9 gegenüber Frauen mit nur 26,8 lag (dieser Region entstammt der Großteil des untersuchten PatientInnenkollektivs im Rahmen dieser Diplomarbeit).(15)

1.1.4.3 Internationaler Vergleich

Obwohl in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Inzidenz in Österreich zu verzeichnen war, liegen wir nach wie vor im „Spitzenfeld“ der jährlichen Neuerkrankungen. Der Grund dafür dürften der „ungesunde“ Lebensstil und die Ess-Gewohnheiten in Österreich und den anderen „höher entwickelten Ländern“ sein, da nur ein geringer Prozentsatz der Karzinome auf eine erbliche Disposition zurückzuführen ist, und zusätzlich Studien zeigten, dass Frauen und Männer mit Migrationshintergrund, innerhalb kurzer Zeit das Risiko des Gastlandes erreichen konnten, was höchstwahrscheinlich auf die Anpassung an den dortigen Lebensstil zurückzuführen ist.(16,17)

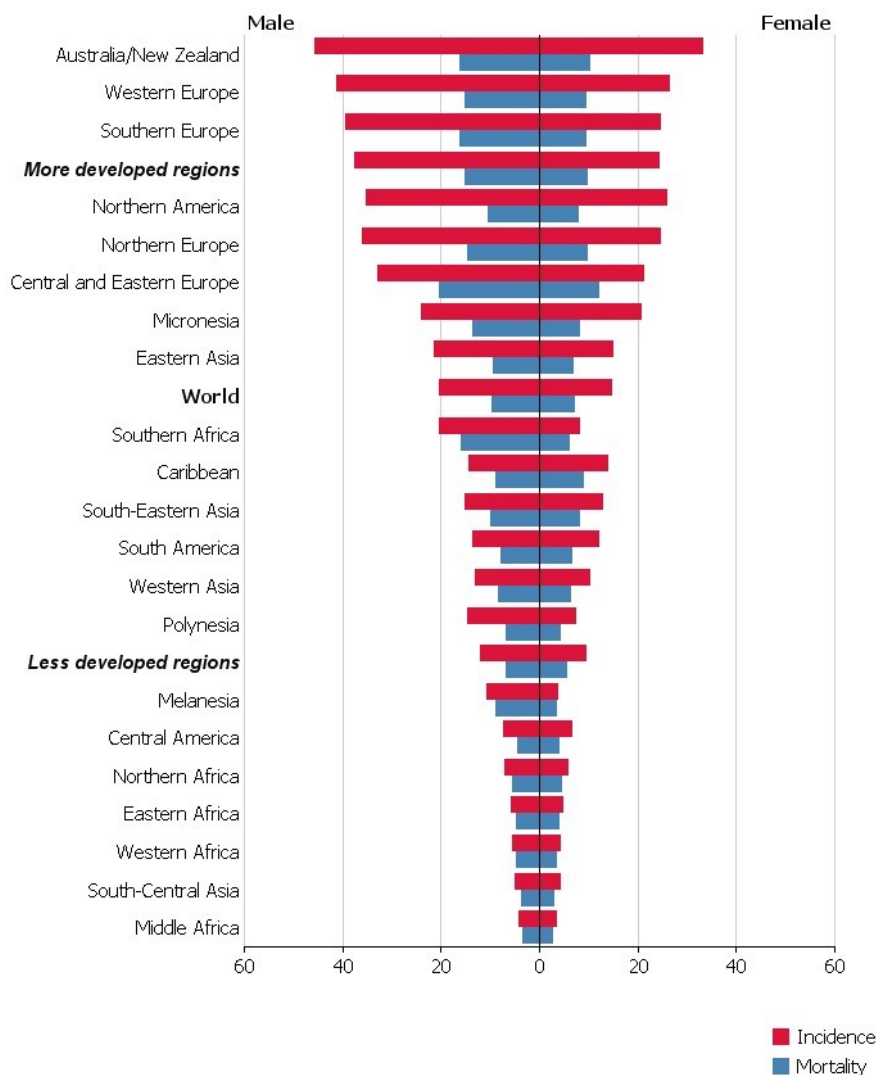


Abbildung 10: Inzidenz des KRK im internationalen Vergleich

1.1.5 Ätiologie

Man geht davon aus, dass sich fast alle kolorektalen Karzinome aus so genannten Adenomen (Polypen) entwickeln, welche ihrerseits vermutlich aus den Stammzellen der kolorektalen Schleimhaut entstehen. Dieser Vorgang wird als „Adenom-Karzinom-Sequenz“ bezeichnet und geht mit einer Reihe verschiedener Mutationen einher, welche durch exogene und endogene Faktoren beeinflusst werden. Beim Adenom besteht bereits ein geringerer Differenzierungsgrad gegenüber dem unveränderten Schleimhautepithel - bis sich daraus ein Karzinom entwickelt, kann es jedoch viele Jahre dauern (bis zu 15-20 Jahre).

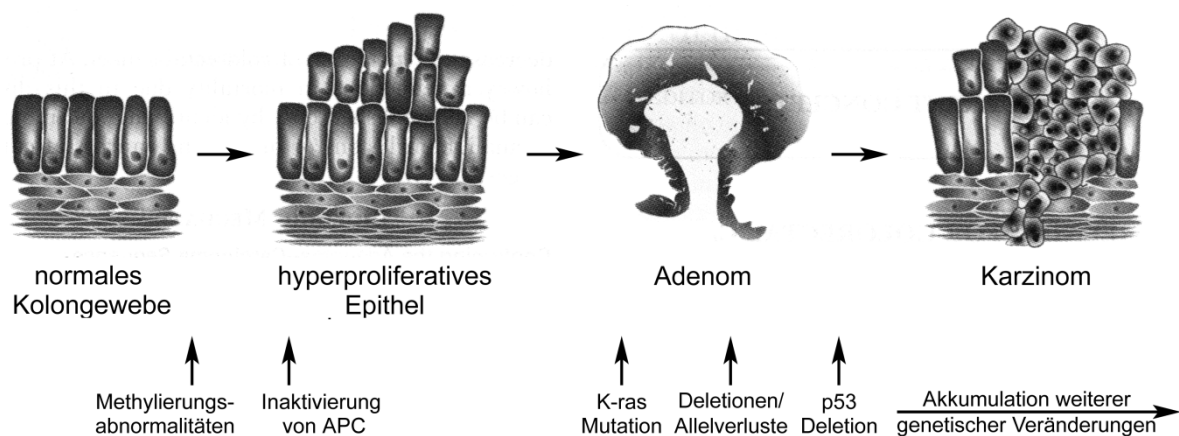


Abbildung 11: Adenom-Karzinom-Sequenz Überblick

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus einem Adenom, größer als 1 cm im Durchmesser, innerhalb von 10 Jahren ein Karzinom entwickelt, wird auf 15% geschätzt. Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass sich das Karzinomrisiko von Patientinnen und Patienten nach totaler Adenom-Exzision auf das Risiko von „Nicht-Adenom-Trägern“ senken lässt, wogegen Patientinnen und Patienten mit „belassenen“ Adenomen ein 8-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms aufwiesen(18).

Nach der Ätiologie lässt sich das KRK in 2 Gruppen unterteilen:

- Sporadische Tumore
- Hereditäre Tumore

Der Großteil der Karzinome entsteht im Laufe des Lebens aufgrund zahlreicher Ursachen, die in Summe zu einer „Entartung“ der Zellen, und somit zum Tumorwachstum führen. Diese gelten als „sporadische Tumore“, da sie ohne bekannte genetische Prädisposition entstehen. Auf die genauen Mechanismen und einzelnen „entschlüsselten“ Mutationen wird im Kapitel „1.2.2 Adenom-Karzinom-Sequenz und Mutationen beim KRK“ näher eingegangen.

Bei ungefähr 10% der kolorektalen Karzinome liegt eine Schädigung des Erbgutes von Geburt an vor, wobei äußere Einflüsse eher zu einer Entartung führen können, als bei Patientinnen und Patienten ohne vorbestehende DNA-Schädigung. Hier spricht man von so genannten „hereditären Tumoren“ (siehe auch „1.2.3 Hereditäres KRK“). Andere Quellen gehen von lediglich 5% dieser erblich bedingten Karzinome aus.(19,20)

1.1.5.1 Risikofaktoren

Aufgrund zahlreicher epidemiologischer Studien und genetischer Untersuchungen wird vermutet, dass bei der Entstehung von kolorektalen Karzinomen, genetische Risikofaktoren und Umweltfaktoren komplex miteinander verbunden sind, und die Progression der Adenom-Karzinom-Sequenz vor allem durch Ernährungsfaktoren und andere Umwelteinflüsse vorangetrieben wird.(21)

Die einzelnen untersuchten, potentiell karzinogenen Faktoren, gehen allerdings mit einer relativ geringen Erhöhung des Karzinomrisikos einher, wodurch es schwierig wird präventive Maßnahmen zu entwickeln, beziehungsweise den Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Karzinogenese nachzuweisen. Offensichtlich spielt die Summe dieser Einflüsse eine größere Rolle als einzelne Faktoren, wie beispielsweise Rauchen bei Lungenkrebs.

1.1.5.1.1 Fleisch, Fett und Zubereitungsmethoden

Studien haben gezeigt, dass weniger die Gesamtmenge an Fleisch, sondern der Anteil an „rotem Fleisch“ und der Fettanteil eine wichtige Rolle spielen. Zusätzlich entstehen durch hohe Temperaturen beim Grillen oder Braten weitere karzinogene Substanzen aus den tierischen Proteinen. Bei der Verdauung kommt es durch den Abbau der Nahrung zu einer Konzentrationssteigerung sekundärer toxischer Gallensäuren und anderer karzinogener Substanzen.

Trotz dieser großen Anzahl an Karzinogenen und deutlicher geografischer Unterschiede in der Inzidenz des KRK, die offensichtlich mit dem „Pro-Kopf-Verbrauch“ an rotem Fleisch und Fett im Zusammenhang stehen, kommen die einzelnen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Im Gegensatz dazu hat sich der Verzehr von Fisch gegenüber rotem Fleisch also protektiver Faktor herausgestellt.

Derzeit gilt laut WHO und FAO (Food and Agriculture of the UN) dieser Zusammenhang mit verarbeiteten Fleischwaren nur als „wahrscheinlich“. (18,21)

1.1.5.1.2 Alkohol

Die weltweit zahlreichen Studien weisen leider unterschiedliche Ergebnisse auf. Viele davon zeigen jedoch ein steigendes Risiko für KRK bei steigendem Alkoholkonsum. Zusätzlich scheinen gewisse genetische Polymorphismen der metabolischen Enzyme eine Rolle zu spielen.(18,22)

1.1.5.1.3 Rauchen

Auch zum Thema Rauchen gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Relativ eindeutig ist eine 2-3fache Risikoerhöhung für Adenome – bei Karzinomen zeigt sich teilweise nur eine geringe Erhöhung des Risikos bis hin zu Ergebnissen mit 50% erhöhtem Risiko für Raucher, die vor allem sehr lange und viel geraucht hatten (mehr als 10 „pack-years“ bzw. mehr als 35 Raucher-Jahre).(21,23–26)

1.1.5.1.4 Übergewicht und fehlende körperliche Aktivität

Eine Erhöhung des Risikos für ein KRK durch Übergewicht wurde in zahlreichen Studien belegt. Es zeigte sich ein knapp 2fach erhöhtes Risiko für Männer mit einem Body-Mass-Index (BMI) >32,5 gegenüber Männern mit Normalgewicht. Bei Frauen wird ein deutlich geringerer Zusammenhang festgestellt und eine hormonelle Beeinflussung durch Östrogen, Insulin und andere Hormone wird angenommen und in prospektiven Studien untersucht. Zusätzlich wurde gezeigt, dass fehlende körperliche Aktivität ebenfalls mit einer Risikoerhöhung verbunden ist, wobei unklar ist, inwiefern Übergewicht und körperliche Aktivität einander beeinflussende Faktoren darstellen.(21,25,27)

1.1.5.1.5 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen gehen mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. Durch die entzündungsbedingte Zerstörung der Darmepithelien und das hyperproliferative Epithel mit einer erhöhten Anfälligkeit für Mutationen, kommt es vor allem bei der „colitis ulcerosa“ vermehrt zur Karzinomentstehung. Beim „Morbus Crohn“ sind die Daten leider nur eingeschränkt bewertbar, da aufgrund häufiger Operationen mit Resektion großer

Darmabschnitte, eine exakte Erfassung der Karzinomhäufigkeit nicht möglich ist.(28,29)

1.1.5.1.6 Genetische Risikofaktoren

Auf die einzelnen Mutationen und Syndrome wird im Kapitel „1.2.2 Adenom-Karzinom-Sequenz und Mutationen beim KRK“ sowie im Kapitel „1.2.3 Hereditäres KRK“. Es sei an dieser Stelle nur erwähnt, dass allein die „positive Familienanamnese“, ohne genaue Betrachtung der genetischen Komponente, bereits mit einem erhöhten Risiko für ein kolorektales Karzinom einher geht.(25)

1.1.5.1.7 Alter und Geschlecht

Als „größter Risikofaktor“ für ein kolorektales Karzinom steht nach wie vor das Alter an erster Stelle (siehe auch Kapitel 1.1.4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung). Diese Tatsache macht „Vorsorge-Untersuchungen“ ab einem gewissen Alter sinnvoll und wirksam (siehe 1.1.6 Prävention und Screening-Maßnahmen).

Als weiterer Risikofaktor zählt das „männliche Geschlecht“, da kolorektale Karzinome deutlich häufiger bei Männern als Frauen auftreten. Höchstwahrscheinlich sind hormonelle Unterschiede die Ursache, da eine Östrogen/Gestagen-Substitution bei Frauen in zahlreichen Studien mit einem geringeren Karzinomrisiko einherging.(13,25)

1.1.5.2 Protektive Faktoren

1.1.5.2.1 Körperliche Aktivität

In der groß angelegten „Nurses´ Health Study“ (hier von 1980 bis 2004) zeigte sich eine deutlich verringertes Karzinomrisiko von –49% bei Leuten mit hoher körperlicher Aktivität (21 metabolic equivalent task (MET)-hours/week) gegenüber solchen mit 2 MET-hours/week oder weniger. Auch bei bereits bestehendem KHK zeigen Studien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Krebs-spezifischen Mortalität durch erhöhte körperliche Aktivität.(25,30,31)

1.1.5.2.2 Ballaststoffe

Ballaststoffe können im Darmlumen über Bindung karzinogener Substanzen und Verdünnung beziehungsweise durch deren Abbau und Umwandlung im Darmlumen einen protektiven Effekt erzielen. Dennoch lässt sich anhand von Studien eine Verringerung des Karzinom-Risikos nicht eindeutig feststellen, betrachtet man zusätzlich andere prognostische Faktoren.

In der europäischen „EPIC-Studie“ mit über 500.000 Patientinnen und Patienten wurde zwar eine Risikoreduktion von bis zu 50% bei konsequenter Erhöhung der Ballaststoffzufuhr aufgezeigt, jedoch lieferten zahlreiche andere Studien widersprüchliche Ergebnisse. Laut Expertengremium der WHO und FAO gilt derzeit die Verringerung des Karzinomrisikos durch ballaststoffreiche Nahrung als „möglich“, jedoch nicht eindeutig bewiesen.(21,32)

1.1.5.2.3 Obst, Gemüse und Getreide

In der zuvor genannten „EPIC-Studie“ zeigte sich eine geringe präventive Wirkung von Obst, Gemüse und Getreide im Zusammenhang mit der täglich zugeführten Menge an Ballaststoffen.(18)

1.1.5.2.4 Essentielle Aminosäuren, Spurenelemente und Vitamine

Leider ist auch hierzu die Datenlage recht unterschiedlich und es existieren derzeit noch keine Empfehlungen bezüglich einer Substitution von bestimmten

Substanzen in Nahrungsmitteln als protektiven Faktor. Vermutlich verursachen Substanzen wie Selen, Calcium, Folsäure und Methionin in erhöhter Konzentration einen gewissen protektiven Effekt.(18)

1.1.5.2.5 Hormonsubstitution

Es ist derzeit noch nicht klar, in welcher Weise die Entstehung kolorektaler Karzinome durch Östrogen, Gestagen und andere weibliche Hormone beeinflusst wird. Es zeigte sich jedoch in vielen durchgeführten Studien ein deutlich verringertes Karzinomrisiko bei Frauen, die vormals unter Hormonersatztherapie standen, und/oder weiterhin erhalten haben.(25,33,34)

1.1.5.2.6 Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) und Chemoprävention

NSAR, wie Acetylsalicylsäure und selektive Cyclooxygenase 2 (COX2)-Inhibitoren gehen bei länger andauernder Einnahme mit einem verringerten Risiko für ein kolorektales Karzinom einher. Auch eine Verringerung der Anzahl an Adenomen konnte beobachtet werden. Aufgrund der relativ gefährlichen Nebenwirkungen bei länger andauernder Einnahme bestehen derzeit noch keine Empfehlungen für eine eventuelle Chemoprävention bei Risikopatienten. Manche Studien zeigten sogar eine Risikoerhöhung für andere maligne Erkrankungen (Hämatologische Malignome und Brustkrebs) bei der langfristigen Einnahme von COX-2 Inhibitoren. Für mögliche zukünftige chemopräventive Maßnahmen werden verschiedene Substanzen (u.a. auch Statine) in klinischen Studien getestet, um potentielle protektive Eigenschaften in Zukunft nutzen zu können.(25,35–37)

1.1.5.2.7 Screening als protektiver Faktor

Aus statistischen Auswertungen und auch anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit durchgeführten Screening-Untersuchungen ein verringertes Karzinomrisiko aufweisen. Der Grund darin liegt in der Entfernung von Adenomen, welche ohne ihre Entdeckung im Laufe der Zeit entarten könnten.(12,18,25)

1.1.6 Prävention und Screening-Maßnahmen

In Anlehnung an die oben genannten Risikofaktoren und protektiven Faktoren wurden zahlreiche Empfehlungen publiziert, welche zur Senkung des Karzinomrisikos beitragen sollen. Allgemein gelten gesunde Ernährung, körperliche Aktivität und Normalgewicht als wichtige Elemente in der Krebsvorbeugung. Übergewicht, fehlende körperliche Aktivität, Alkohol, Nikotin und übermäßiger Fleischkonsum sollten auf jeden Fall vermieden werden.

Im deutschen Sprachraum finden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) große Anerkennung. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) wurden in Form der so genannten „S3-Leitlinien“ die aktuellsten Daten im Konsens mit zahlreichen anderen Disziplinen (Onkologie, Viszeralchirurgie, Radiologie, u.v.m.) veröffentlicht.

Diese sehr umfangreiche Ausarbeitung beinhaltet Empfehlungen für alle klinischen Bereiche, patientenbezogenen Vorsorge-Untersuchungen und mögliche präventive Maßnahmen.

Die wichtigsten Punkte zur Früherkennung seien hier kurz angeführt:

- ab dem 50. Lebensjahr alle 10 Jahre Kolonoskopie bei „Gesunden“
- bei Risikogruppen vorzeitige Kolonoskopie und eventuell genetische Abklärung (siehe „1.2.3 Hereditäres KRK“)
- Nachsorgerichtlinien bei Adenom-Entfernung sind einzuhalten

Es stehen zahlreiche andere Screening-Methoden, wie fäkale okkulte Bluttestung (FOBT), flexible Sigmoidoskopie, immunologische und genanalytische Stuhltests, oder CT/MRT-Kolographie zur Verfügung. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollte jedoch die Kolonoskopie an erster Stelle stehen, und andere Methoden nur in Studien untersucht, oder als Alternative angeboten werden, da die „komplette“ Kolonoskopie anderen Methoden nach wie vor in Spezifität und Sensitivität überlegen ist (100% Spezifität für Adenome/Karzinome und bis zu 95% Sensitivität).(8,21)

Des Weiteren wird versucht, neue Kolonoskopie-Methoden durchzusetzen, die durch Verbesserung der Bildqualität, wie z.B.: „high definition narrow band imaging“ (HD-NBI), „monochromatic charge-coupled device video“ (CCD) oder „cap-assisted colonoscopy“ (CAC), noch besser kleinste Läsionen detektieren können.(38,39)

Eine weitere präventive Maßnahme stellt die adäquate Nachsorge bei Patientinnen und Patienten mit operiertem KRK dar. Dadurch können rezidive und eventuelle Metastasen frühzeitig entdeckt werden. Eine Übersicht über die nötigen Maßnahmen geben Abbildung 12 und Abbildung 13.

Es hat sich herausgestellt, dass in gewissen Fällen (v.a. bei Lebermetastasen) so genannte „Tumor-Marker“ eine Metastasierung früher detektieren können als die empfohlenen bildgebenden Verfahren (in bestimmten Intervallen). Somit hat die Untersuchung von CEA (Carcinoembryonic Antigen), v.a. nach erfolgter Operation, ein großer Stellenwert in der Verlaufskontrolle zu – als Screening Methode ist CEA jedoch nicht geeignet, aufgrund mangelnder Spezifität und Sensitivität (zusätzlich kann CA-19.9 bei „CEA-stummen“ Rezidiven verwendet werden).(40–43)

Nachsorge – Standard intensiviert - Empfehlungen
Kooperatives Darmzentrum
 (unter Berücksichtigung von S3-Leitlinie+ASCO Guidelines 2005)
Kolonkarzinom – Hochrisiko-Patient
(G3/4, T4, N+, L1, V1, Pn1, M1 nach R0)

Untersuchung	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese/ Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA, CA-19-9 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen	X		X			X						X		
CT-Thorax/ Abdomen/ Becken		X		X				X		X				X
Koloskopie	X ²									X ⁴				

Abbildung 12: Nachsorge bei Hochrisiko-Patientinnen und Patienten

Nachsorge – Standard - Empfehlungen Kooperatives Darmzentrum

(unter Berücksichtigung von S3-Leitlinie+ASCO Guidelines 2005)

Kolonkarzinom – Niedrigrisiko-Patient (T3 N0)

Untersuchung	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
	6 Monat	12 Monat	18 Monat	24 Monat	36 Monat	48 Monat	60 Monat
Anamnese/ Status	X	X	X	X	X	X	X
CEA/ CA-19-9 ¹	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen	X	X	X	X	X	X	X
CT – Abdomen/ Thorax	CT-Untersuchungen nur bei Besonderheiten o. unzureichender Befundung Sono ²						
Koloskopie	X ³				X ⁴		

Abbildung 13: Nachsorge bei Niedrigrisiko-Patientinnen und Patienten

1.2 Prinzipien der Tumorbilogie

1.2.1 Einleitung

Unser heutiges Verständnis über Zellwachstum, Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zelltod basiert auf der Theorie, dass die DNA sämtliche genetische Information dieser Mechanismen beinhaltet und diese von Zelle zu Zelle weitergegeben wird. Zusätzlich sind unsere Zellen der stetigen Einwirkung von äußeren (exogenen) und inneren (endogenen) Einflüssen ausgesetzt, welche diese Funktionen zusätzlich beeinflussen können.

Im gesunden Gewebe unterliegen diese hochkomplex gesteuerten Vorgänge einem exakt geregelten Gleichgewicht aus wachstumsfördernden und wachstumshemmenden Faktoren, welche genau an den Bedarf des betreffenden Organs angepasst sind. So werden beispielsweise in unserem Darm so viele Zellen „nachproduziert“, wie durch Verdauungsvorgänge und schädliche Einflüsse (Entzündungen, toxische und kanzerogene Substanzen, ionisierende Strahlen, u.v.m.), oder auch durch den „programmierten Zelltod“, die so genannte Apoptose verloren gehen.

Kommt es aufgrund von chemischen Kanzerogenen, Strahlen, entzündlichen oder verletzungsbedingten Prozessen, Vererbung oder durch Viren zu Schäden (Mutationen) in bestimmten Abschnitten der DNA, können diese Regulationsmechanismen in ihrer Funktion verändert werden, oder sogar komplett verloren gehen.

Nach heutigem Wissen ist eine einzelne Mutation zur Krebsentstehung nicht ausreichend, da unsere Zellen über viele weitere Mechanismen verfügen, die Schäden „reparieren“ können, oder den programmierten Zelltod einleiten. Somit bedarf es weiterer Mutationen und/oder zusätzlicher Tumorpromotoren, die das Wachstum von entarteten Zellen begünstigen, damit aus einer einzelnen Krebszelle durch ungezügelter Zellteilung und unter „Umgehung der körpereigenen Immunabwehr“, ein Karzinom entstehen kann.(44)

1.2.1.1 Der Zellzyklus

1.2.1.1.1 Phasen des Zellzyklus

Jede Zelle in unserem Körper ist im Stande, Grundfunktionen unseres Organismus, wie Stoffwechsel, Wachstum, Vermehrung, Vererbung und spezielle andere Funktionen durchzuführen. Damit dies möglich wird, durchlaufen die Zellen verschiedene Phasen, in denen sie der jeweiligen Aufgabe nachkommen können.

Die Steuerung dieser Phasen erfolgt vor allem durch so genannte Cykline (zyklusphasenspezifische Proteine), welche einen Komplex mit einer Proteinkinase (cdc2 oder p34^{cdc2}) eingehen, die ihrerseits verschiedene andere Proteine phosphorylieren kann und damit eine Signalkaskade in Gang setzt, die die Zelle in die nächste Phase übertreten lässt (44)(Übersicht siehe **Fehler! erweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Gewisse Zellen in unserem Körper haben zusätzlich die Möglichkeit, aus diesem Zyklus „auszutreten“ und in eine so genannte „G0-Phase“ überzugehen, wodurch keine weitere Teilung erfolgt. Alle anderen Zellen durchlaufen abwechselnd Interphase (bestehen aus G1-, S- und G2-Phase) und Mitose-Phase.(44)

G1-Phase:

Während dieser Phase erfolgen das Wachstum und die Differenzierung der Zelle, um dann der jeweiligen Aufgabe nachzukommen. Zusätzlich werden Zellorganellen und andere Zellinhalte (ausgenommen der Chromosomen) verdoppelt.

S-Phase:

In der Synthese-Phase erfolgt die Verdoppelung der Chromosomen beziehungsweise der DNA (=Replikation). Somit kann in der Mitose-Phase das Erbgut an die Tochterzelle weitergegeben werden.

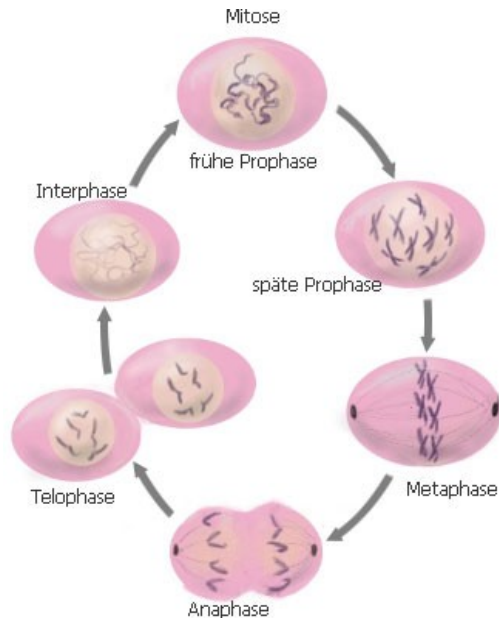
G2-Phase:

Hier erfolgt vor allem eine Energiespeicherung für die bevorstehende Zellteilung und der Spindelapparat beginnt sich auszubilden.(44)

✚ M-Phase:

Die M(itose)-Phase umfasst insgesamt 5 Teilschritte:

Abbildung 14: Phasen der Mitose



In der frühen *Prophase* beginnen sich die einzelnen Chromatinfäden durch Faltung und Verdrehung zu verdichten (Chromosomen entstehen), und die Kernhülle beginnt sich aufzulösen. In der späten Prophase (*Prometaphase*) heften sich die Mikrotubuli an die Chromosomen, wodurch diese zur Äquatorialebene geleitet werden. In der *Metaphase* befinden sich schließlich sämtliche Chromosomen in der so genannten Metaphasenplatte oder

Äquatorialebene. In der *Anaphase* kommt es dann zu einer abrupten Trennung der beiden Chromatiden, die anschließend Richtung Zellpol bewegt werden. Während der *Telophase* bildet sich schließlich der neue Zellkern aus und die Chromosomen werden durch Entfaltung wieder zum „Interphasenchromatin“ umgewandelt.(45)

Synchron zum beschriebenen Zellzyklus beginnt bereits in der Anaphase die so genannte Zytokinese (Teilung des Zytoplasmas), welche durch Einschnürung mittels Aktin- und Myosinfilamenten schließlich zu einer vollständigen Trennung der beiden Zellen (Mutter- und Tochterzelle) führt.

✚ G0-Phase:

Wie erwähnt können gewisse Zellen (Endothelzellen, Parenchymzellen der Leber und Niere, u.a.) nach erfolgter Mitose in die G0-Phase übertreten. Dadurch erfolgt keine weitere Zellteilung. Erst durch äußere Einwirkungen, wie Organverletzung, Einfluss von Wachstumsfaktoren, Wachstumshormonen oder Steroidhormonen, können diese Zellen wieder in die G1-Phase und damit in den Zellzyklus eintreten.(44)

✚ Meiose:

Im Gegensatz zu allen anderen Zellen in unserem Körper mit diploidem (doppeltem) Chromosomensatz, durchlaufen unsere Keimzellen anstatt der Mitose die so genannte Meiose. Hier erfolgt vorerst ebenfalls eine Verdoppelung der Chromosomen, anschließend werden diese jedoch rekombiniert und halbiert, und es entstehen die einzigen menschlichen Zellen mit haploidem (einfachen) Chromosomensatz, die so genannten Gameten (entspricht Ei- und Samenzelle).(45)

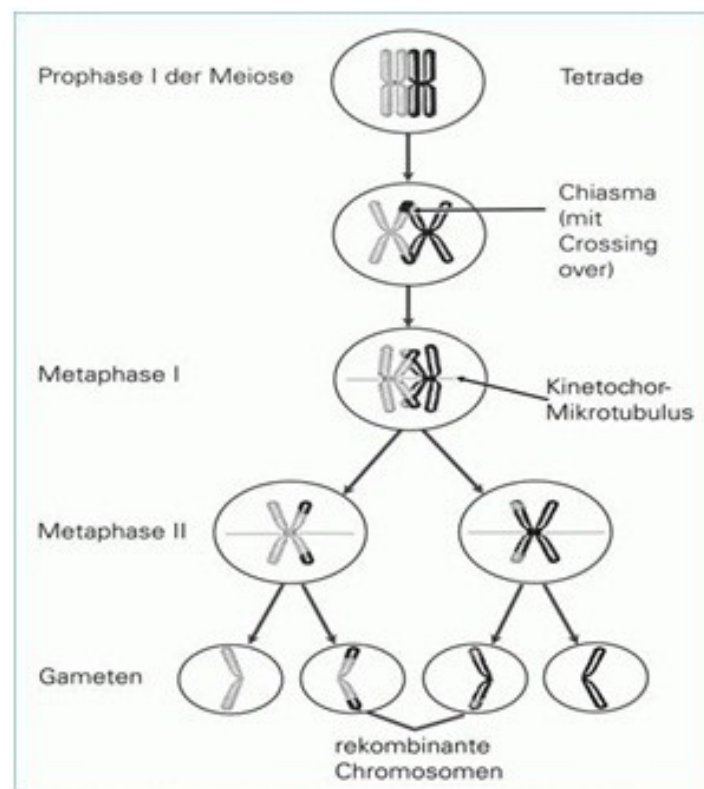


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Meiose

1.2.1.1.2 Proliferation und Einflussfaktoren

In Bezug auf die Karzinom-Entstehung stellt sich die Frage inwiefern dieses Gleichgewicht aus wachstumshemmenden und wachstumsfördernden Einflüssen auf unsere Zellen gestört werden muss, damit körpereigene Reparatur-Mechanismen und die Immunabwehr nicht mehr ausreichen, um eine weitere Entartung und ungezügelte Zellteilung zu unterbinden. Im Folgenden werden die wichtigsten Einflüsse auf die Proliferation beschrieben:

- Wachstumsfördernde Hormone (z.B.: Insulin)
- Wachstumsfaktoren (z.B.: EGF, PDGF, TNF, u.v.m.)
- Steroidhormone

Durch Bindung der jeweiligen Moleküle an die passenden Rezeptoren wird entweder durch diese selbst, oder über so genannte Tyrosinkinase eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die über Transkriptionsfaktoren (z.B.: Fos, Jun, Myc;) die Proteinsynthese beeinflussen. Es kann bei Mutationen der DNA-Abschnitte, die für diese Proteinen kodieren, zu einer ungezügelten Aktivität kommen, ohne dass ein äußerer Reiz vorliegt. Man spricht dann von so genannten Onkoproteinen (siehe 1.2.1.2.4 Onkogene).

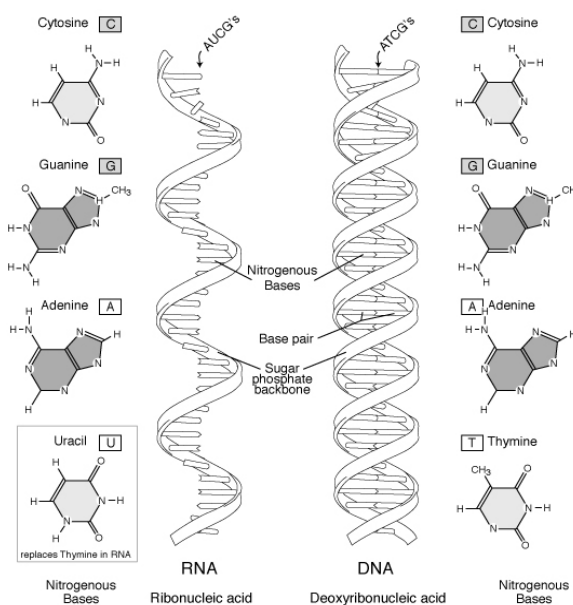
Dem gegenüber stehen wachstumshemmende Faktoren, wie zum Beispiel das Retinoblastom-Protein (Rb), p53 und p21; jedoch können auch andere Zellen und der Entzug gewisser Wachstumsfaktoren die Proliferation der Zellen stoppen. Die genannten hemmenden Faktoren treten vor allem in Kraft, wenn DNA-Schäden bei den Zellen festgestellt werden. Wenn die Zelle nicht mehr in der Lage ist diese Schäden zu reparieren, wird z.B.: das p53-Protein verstärkt exprimiert und die Zelle geht in die Apoptose über. Somit liegt es nahe, dass Mutationen in DNA-Abschnitten für eben diese Proteine zu einem fehlenden Schutzmechanismus führen, und somit zur Krebsentstehung einen wichtigen Beitrag leisten (siehe auch „1.2.1.2.3 Tumorsuppressorgene“).(44)

1.2.1.2 Formen genetischer Veränderungen in der Tumorgenese

1.2.1.2.1 Eigenschaften und Funktionen der DNA und RNA

🚦 Struktur:

Die DNA besteht aus einer Doppelhelix-Struktur, deren konstanter Teil aus Desoxyribose-Molekülen besteht, die untereinander durch Phosphodiesterbrücken miteinander verbunden sind. Der innere, variable Teil dieser Doppelhelix besteht aus den Basenpaaren Adenin/Thymin und Cytosin/Guanin, welche durch zwei,



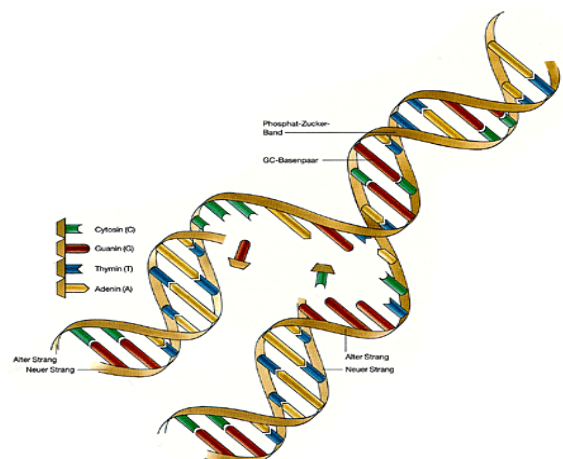
beziehungsweise drei Wasserstoff-Brücken miteinander verbunden sind. Bei der Transkription wird in der gebildeten mRNA Thymin durch Uracil ersetzt (46)

Abbildung 16: Struktur der DNA und RNA

🚦 Replikation:

Der Begriff „Replikation“, oder auch „Reduplikation“ genannt, definiert die identische Verdoppelung der menschlichen DNA. Dieser Vorgang findet in der sogenannten S-Phase des Zellzyklus statt und ist notwendig für die Weitergabe des Erbguts bei der Zellteilung (siehe 1.2.1.1 Der Zellzyklus).

Abbildung 17: Replikation der DNA



Eine entscheidende Rolle für die Überprüfung der Replikation spielen so genannte „mismatch-repair-(MMR)“-Proteine. Diese sind imstande, Fehler während der Replikation zu korrigieren. Bei Mutationen in kodierenden Abschnitten der DNA für diese Proteine (z.B.: die Gene hMLH1, hMSH2) können Fehler in der Replikation bestehen bleiben. Dies betrifft vor allem kurze repetitive Sequenzen und man spricht hier von so genannter „Mikrosatelliten-Instabilität“ (MSI), siehe auch „1.2.2 Adenom-Karzinom-Sequenz und Mutationen beim KRK“.

Des Weiteren kann durch Hypermethylierung gewisser Promotoren, die Aktivität der MMR-Gene verringert werden, was häufig eine Ursache für MSI bei sporadischen Tumoren darstellt.(47,48)

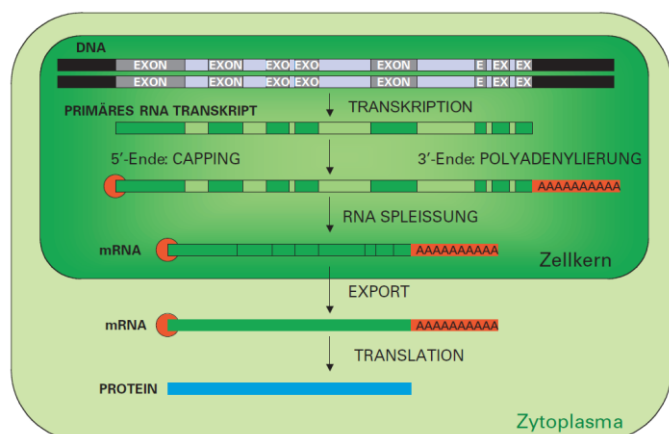
✚ Transkription:

Als „Transkription“ wird jener Vorgang bezeichnet, während dem von der DNA abgelesene Gene in so genannte RNA „umgeschrieben“ (transkribiert) werden, um später in der Proteinsynthese ihre Verwendung zu finden. Diese entstandene RNA besitzt anstelle von Desoxyribose nur Ribose als Zuckerskelett, und die Base Thymin wird von der RNA-Polymerase durch Uracil ersetzt.

Nach Fertigstellung eines solchen RNA-Fragments wird zur Stabilisierung ein Methylguanodin am 5'-Ende angefügt, und am 3'-Ende erfolgt eine Verlängerung um einige hundert Adenosine, auch Polyadenylierung genannt.

Da in dieser Form kodierende und nicht kodierende Abschnitte der DNA, so genannte Exons (kodierend) und Introns (nicht kodierend) vorhanden sind, wird das RNA-Fragment vor Verlassen des Zellkerns gespleisst – das heißt nicht kodierende Abschnitte werden entfernt und das fertige mRNA-Fragment kann den Zellkern verlassen.(49)

Abbildung 18: Schritte der Transkription



✚ Translation:

Die Translation beschreibt schließlich die endgültige Umwandlung des abgelesenen Erbgutes in fertige Proteine. Dies wird möglich, indem so genannte „messenger“-RNA (mRNA) den Zellkern verlässt, und in den Ribosomen der Zellen zu fertigen Proteinen umgewandelt wird.

Ribosomen sind riesige (4,2 Millionen dalton Molekulargewicht) Multiprotein-Komplexe in denen mittels Nukleotid-Aminosäuren-Hybriden, der so genannten „transfer“-RNA, die einzelnen Aminosäuren aneinander gereiht werden, und somit nach Abschluss des Vorgangs die fertigen Proteine entstehen.

Die tRNA ist nur ungefähr 80 Nukleotide lang und hat eine kleeblattartige Form. An deren Stiel trägt sie die einzelnen Aminosäuren, und am mittleren „Blatt“ befinden sich die so genannten „Anticodons“ (siehe Abb. 21). Somit wird gewährleistet, dass die einzelnen Aminosäuren ihre richtige Position im Protein einnehmen.

Aminosäure	Variante 1	Variante 2	Codons
Asparaginsäure	Asp	D	GAC GAU
Glutaminsäure	Glu	E	GAA GAG
Arginin	Arg	R	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
Lysin	Lys	K	AAA AAG
Histidin	His	H	CAC CAU
Asparagin	Asn	N	AAC AAU
Glutamin	Gln	Q	CAA CAG
Serin	Ser	S	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
Threonin	Thr	T	ACA ACC ACG ACU
Tyrosin	Tyr	Y	UAC UAU
Alanin	Ala	A	GCA GCC GCG GCU
Glycin	Gly	G	GGA GGC GGG GGU
Valin	Val	V	GUA GUC GUG GUU
Leucin	Leu	L	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
Isoleucin	Ile	I	AUA AUC AUU
Prolin	Pro	P	CCA CCC CCG CCU
Phenylalanin	Phe	F	UUC UUU
Methionin = START	Met	M	AUG
Tryptophan	Trp	W	UGG
Cystein	Cys	C	UGC UGU
STOP			UAA UAG UGA

Jeweils drei Basen der mRNA kodieren als „Basentriplet“ für eine Aminosäure, beziehungsweise tRNA mit passendem komplementärem Anticodon.

Abbildung 19: Aminosäuren und Basentriplets

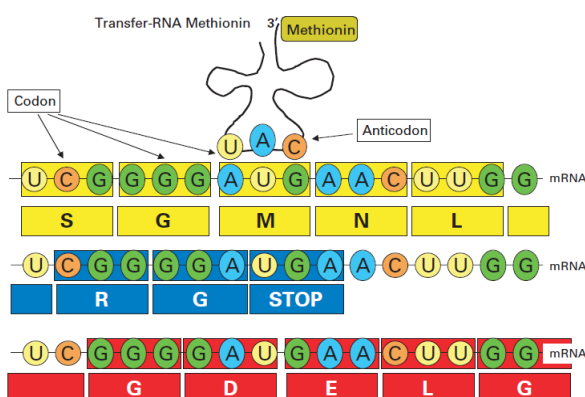


Abbildung 20: tRNA/Anticodon

Das Ende der jeweiligen mRNA ist durch ein so genanntes „Stop-Codon“ gekennzeichnet, wodurch sich das Protein vom Ribosom löst und für den weiteren Gebrauch zur Verfügung steht.

1.2.1.2.2 Deletion, Insertion und Substitution

Wie im Punkt „1.2.1.2.1 Funktionen und Eigenschaften der DNA“ beschrieben, können im Zuge der Replikation gewisse Fehler unterlaufen. Werden diese Fehler nicht korrigiert und das veränderte Erbgut wird weitergegeben, spricht man von Mutationen.

Normalerweise besitzt jede Zelle jeweils 2 Gene (je eines von Mutter und Vater vererbt) für eine bestimmte Information im Erbgut. Diese beiden Gene werden als „Allele“ bezeichnet und können entweder dieselbe Information beinhalten (homozygot), oder auch unterschiedliche (heterozygot). Dem gleich kann eine Mutation entweder in einem Allel oder in beiden vorkommen, und es resultieren unterschiedliche Ausprägungen der einzelnen Mutationen, je nachdem, ob ein Allel oder beide Allele betroffen sind (siehe auch „1.2.1.2.3 Tumorsuppressorgene“ und „1.2.1.2.4 Onkogene“).

Im Folgenden werden die Arten der Mutation beschrieben, die zu fehlerhaften Funktionen der Zellen und deren Bestandteile führen können:

- **Deletion:**

Deletion bedeutet den Verlust eines DNA-Fragments. Dies kann sogar dazu führen, dass große Bestandteile der DNA innerhalb der Chromosomen verschoben werden, und bereits im Lichtmikroskop strukturelle Veränderungen sichtbar werden.

- **Insertion:**

Insertion beschreibt den Einbau eines DNA-Fragments an einer „falschen“ Stelle im Chromosom beziehungsweise in kleineren Abschnitten der DNA.

- **Substitution:**

Bei der Substitution werden entweder eines oder mehrere Basenpaare ausgetauscht. Dies kann bewirken, dass dennoch für dieselbe Aminosäure kodiert wird (stumme Mutation), aber auch zu fehlerhaften Proteinen führen.(46)

1.2.1.2.3 Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene haben eine entscheidende Rolle für den Verlauf des Zellzyklus. Einerseits üben sie eine Kontrollfunktion aus um unkontrollierte Zellteilung zu verhindern, andererseits besitzen sie auch die Möglichkeit bei entdeckten Schäden einzugreifen, und die jeweilige Zelle in den Zellzyklus-Arrest zu zwingen, wo vorerst keine weitere Zellteilung erfolgt, oder sie können bei irreparablen Schäden auch den programmierten Zelltod, die Apoptose einleiten.

Im Gegensatz zu den (Proto-)Onkogenen wurde erkannt, dass bei Tumorsuppressorgen stets beide Allele defekt sein müssen, um eine unkontrollierte Zellteilung zu ermöglichen. Außerdem müssen sie zu ihrer „Aktivierung“ deaktiviert werden:

Im ersten Schritt mutiert nur ein Allel des betreffenden Gens, wobei das zweite Allel intakt bleibt und weiterhin eine schützende Funktion ausüben kann. Kommt es nun zu einer weiteren Mutation im korrespondierenden „Wildtyp-Allel“, spricht man von so genanntem „loss of heterogosity“ (LOH) oder Allelverlust, wobei die Schutzfunktion des betreffenden Gens vollständig verloren geht. Die betroffenen Tumorsuppressorgene beim KRK sind in Abbildung 22 aufgelistet.

1.2.1.2.4 Onkogene

Onkogene liegen in ihrer inaktiven Form als Proto-Onkogene in unseren Zellen vor. Im Gegensatz zu den Tumorsuppressorgen bedarf es lediglich einer Mutation der Proto-Onkogene zu ihrer Aktivierung, und sie produzieren dann als Onkogene so genannte Onkoproteine. Diese besitzen die Eigenschaften von Wachstumsfaktoren, Signalübermittlern, Transkriptionsfaktoren oder Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, welche die Zelle übermäßig zur Zellteilung und zum Wachstum anregen.

Mit Ausnahme des „RET-Onkogens“ finden die Mutationen der Proto-Onkogene erst im Laufe des Lebens (somatische Mutationen) statt, wohingegen Tumorsuppressorgene bereits von Geburt an mutiert sein können und somit eine vererbte Tumorneigung bedingen können.(46)

1.2.2 Adenom-Karzinom-Sequenz und Mutationen beim KRK

Abbildung 21 zeigt unterschiedliche Mutationen, die für die Entstehung kolorektaler Karzinome verantwortlich sind. Abgesehen von gewissen vererbten Mutationen, die im Kapitel „1.2.3 Hereditäres KRK“ näher beschrieben werden, kommen in der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz zahlreiche exogene und endogene Einflüsse als Ursache der Mutationen bei sporadischen Tumoren in Frage. (siehe auch 1.1.5 Ätiologie)

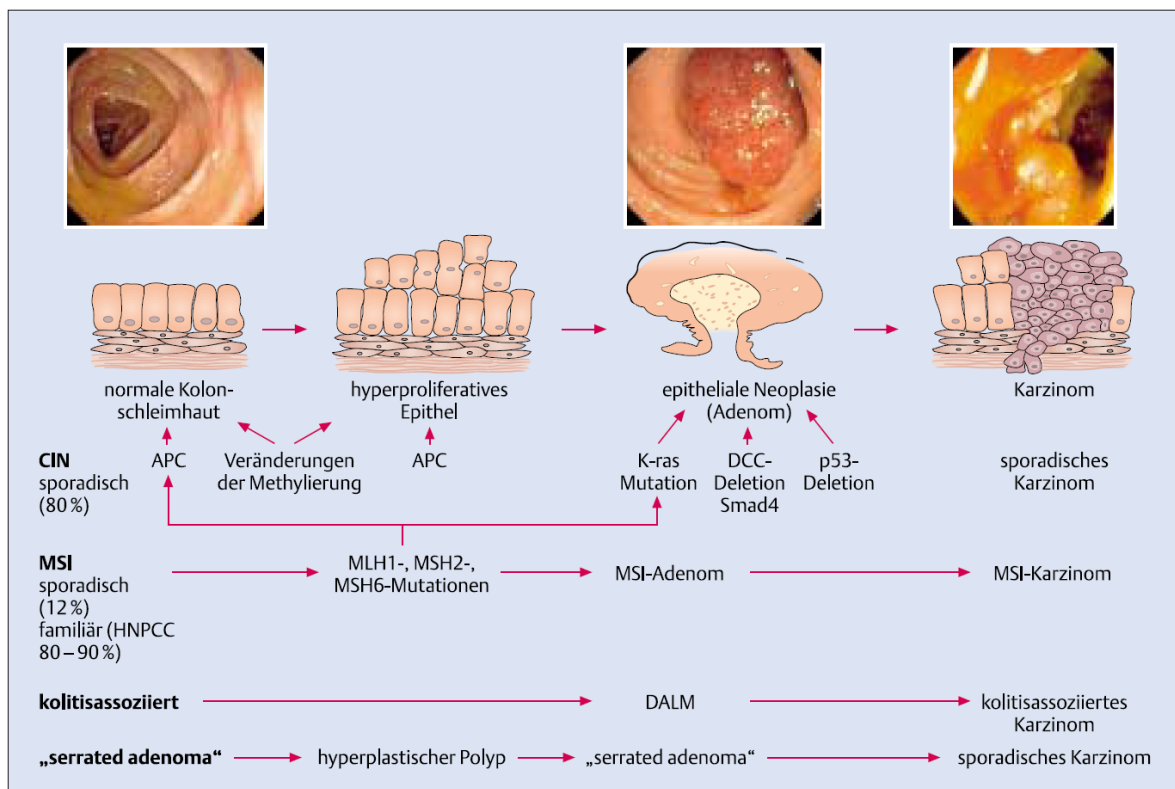


Abbildung 21: Verschiedene „Wege“ der Adenom-Karzinom-Sequenz

Die klassische Adenom-Karzinom-Sequenz (bereits 1988 von Vogelstein und Fearon beschrieben) hat bis heute noch immer ihre Gültigkeit und der Großteil der kolorektalen Karzinome entsteht über diesen Weg. Zusätzlich zu Mutationen im APC-Gen und anderen Einflussfaktoren, führen vor allem Defekte der Tumorsuppressorgene (z.B.: DCC, p53) und Onkogene wie K-ras, schließlich zu einer weiteren Entartung der Zellen (Karzinogenese), wobei die einzelnen Tumore unterschiedliche Mutationen aufweisen können. Eine Übersicht der bekannten Mutationen beim KRK gibt Abbildung 22.(21)

Somatische Mutationen bei Onkogenen und Tumorsuppressorgenen - sporadische Tumoren		
Onkogene		
K-ras	Punktmutation (Codons 12, 13, 61)	48% (>75% auf Codon 12)
N-ras	Punktmutation (Codons 12, 13, 61)	<5%
beta-Catenin	Punktmutation und In-frame-Deletion am aminoterminalen GSK3-Phosphorylierungsort	ca. 2-5%
neu (Her2/ErbB2)	Amplifikation	<5%
c-myc	Amplifikation	<5%
myb	Amplifikation	<5%
Tumorsuppressorgene (und potenzielle Tumorsuppressorgene)		
p53	Punktmutation, LOH	>60%; >95% der Punktmutationen sind Missense
APC	Kleine Insertion oder Deletion	>70%; >95% der Mutationen bedingten Frameshift oder Nonsense mit prämaturer Einschränkung der Proteinsynthese
DPC4/SMAD4	Punktmutation, LOH	LOH in ca. 60%; Missense- und Nonsensemutationen in ca. 10-15%; homozygote Deletionen in ca. 2%
SMAD2/JV18-1	Punktmutation oder kleine Deletion, LOH	LOH in ca. 60%; Missensemutationen oder kleine Deletionen in <5%
NF-1	Punktmutation	Unbekannt; nur ein Fall beschrieben
TGF-beta RII	Kleine Insertion oder Deletion, Punktmutation	10-15%; nur Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität zeigen Mutationen in einem Mononukleotidantwortkomplex, der eine prämaturre Einschränkung der Proteinsynthese bedingt
DCC	Insertion, Deletion, LOH	LOH in ca. 60%; Mikrosatelliteninsertionen im Intron in ca. 10-15%; homozygote Deletionen in ca. 2%
MCC	Punktmutation, LOH	LOH in ca. 50%; lokalisierte Inaktivierungsmutationen in ca. 5%
LOH: Loss of heterozygosity		

Abbildung 22: Somatische Mutationen beim KRK

Abb. 22 zeigt die betroffenen Onkogene und Tumorsuppressorgene mit den jeweiligen Mutationen und deren Häufigkeit in kolorektalen Karzinomen.

1.2.3 Hereditäres KRK

Laut einer großen Studie in den USA haben rund 20% der Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom ein familiäres Risiko (zwei oder mehr Verwandte ersten oder zweiten Grades mit KRK) an einem KRK zu erkranken, wobei jedoch kein Gen-Defekt festgestellt werden konnte. Circa 5-10% weisen jedoch eine autosomal-dominante erbliche Disposition auf.(50)

Abb. 24 gibt eine Übersicht über die Erkrankungen und Syndrome, die mit einem hohen Risiko für ein KRK einher gehen.

Anteil hereditärer kolorektaler Karzinome - nach [Mendelsohn J 2001]				
	Kolon-polypen	Extrakolische Manifestationen	für Kolonkarzinom	Anteil an allen Kolonkarzinomen
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	>100	Dünndarmadenome und -karzinome, Magenadenome und -karzinome, Schilddrüsenkarzinome	>70%	0,5%
Gardner-Syndrom	>100	Epidermoidzysten, Desmoidtumoren, Osteome, Fibrome	?	<0,5%
Turcot-Syndrom	>100	Hirntumoren	Ca. 40%	<0,5%
Peutz-Jeghers-Syndrom	1 bis >100	(Medulloblastom, Glioblastom)	?	<0,5%
Familiäre juvenile Polyposis	50-200	Angeborene Herzfehler, Hydrozephalus, Malrotation der Eingeweide	?	<0,5%
Familiäres (hereditäres) nicht-polypöses kolorektales Krebsyndrom (HNNPCC) (Lynch-Syndrom I + II)	1-10	Endometrium-, Magen-, Gallengang-, Dünndarm- und Transitionalzellkarzinom (gilt für Lynch-II-, nicht für Lynch-I-Syndrom)	80-90%	10-15%

Abbildung 23: Häufigkeit hereditärer kolorektaler Karzinome

Die Grundlage für die Entstehung des hereditären KRK ergibt sich einerseits aus einer bereits bestehenden, vererbten Mutation, die beispielsweise zu so genannter „Mikrosatelliteninstabilität“ (MSI) führen kann, und andererseits einer damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit für eine zusätzliche Mutation von verbleibenden gesunden Allelen.

Die MSI resultiert aus Defekten der „mismatch-repair“-Gene, die für die Reparatur defekter DNA-Sequenzen verantwortlich sind, und begünstigt somit die

Entstehung neuer Mutationen. Bemerkenswert ist, dass bei Patientinnen und Patienten mit HNPCC (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer) in 80-90% der Fälle eine MSI vorliegt.(21)

Deshalb kann eine Untersuchung der Gene (vor allem MSH2 und MLH1) auf Mutationen zur Diagnostik herangezogen werden, und eine Früherkennung bei Verwandten ist möglich, sollte jedoch nur im Rahmen einer ausführlichen Beratung und mit Zustimmung der/des Betroffenen erfolgen.

Zur Erfassung der Risikopatienten, bei denen eine genauere genetische Untersuchung notwendig ist, wurden die so genannten „Bethesda-Kriterien“ entwickelt.

Wenn einer der folgenden Punkte erfüllt ist, wird eine genetische Untersuchung auf MSI empfohlen:

- 1) Auftreten eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50.Lebensjahr
- 2) Diagnose eines anderen HNPCC-assoziierten Tumors
- 3) Auftreten eines KRK mit Histologie verdächtig auf MSI-H-Tumor vor dem 60.Lebensjahr
- 4) Auftreten eines KRK bei erstgradigen Verwandten mit HNPCC-assoziiertem Tumor (davon einer vor dem 50.Lebensjahr)
- 5) Auftreten eines KRK bei \geq zwei erstgradigen Verwandten mit HNPCC-assoziiertem Tumor(21,51)

1.2.4 Therapie des KRK

Je nach Stadium der Erkrankung (siehe 1.1.2 Klassifikation) kann die Therapie des KRK von einfachen Maßnahmen, wie der Entfernung einer kleinen, suspekten Läsion im Rahmen einer Kolonoskopie, bis hin zu hoch spezialisierten interdisziplinären Behandlungsstrategien führen. Die ausführliche Beschreibung sämtlicher Therapieoptionen und deren Wirkung auf das KRK, würde den Rahmen dieser Arbeit bei Weitem übersteigen. Deshalb wird an dieser Stelle lediglich im Überblick auf die einzelnen Therapieformen eingegangen, und vor allem die Relevanz, bezogen auf das metastasierte KRK, beschrieben.

1.2.4.1 Chirurgische und radiologische Interventionsmöglichkeiten

Zweifelsfrei stellt die chirurgische Disziplin in der Behandlung vieler Tumorerkrankungen eine wichtige Funktion dar. Wie bereits erwähnt ist beim KRK vor allem die R0-Resektion von Primärtumoren und Metastasen von entscheidender Bedeutung, ebenso wie eine adäquate Entfernung benachbarter Lymphknoten. Andererseits kann im Falle eines akuten Ileus-Geschehens eine Operation lebensrettend sein, ebenso in anderen Fällen, wo die erwähnte R0-Resektion von Metastasen in Zusammenhang mit systemischer Chemotherapie sogar eine sekundäre Heilung bewirken kann.(52)

Weitere Interventionsmöglichkeiten bestehen in Form von Chemoembolisation, Kryotherapie, Laserablation, Radiofrequenzablation und Äthanolinstillation. Alle diese Verfahren sind geeignete Methoden zur lokoregionären Behandlung von Metastasen und werden meist unter CT-gezielter Punktion oder anderen radiologisch - gestützten Techniken durchgeführt.

Dadurch ist auch die Radiologie bzw. Radioonkologie - einerseits in der Bildgebung zur Diagnostik und andererseits in der Strahlentherapie - ein wichtiges Element in der Karzinombehandlung, wobei einzelne Methoden teilweise derart spezialisiert sind, dass beispielsweise die „perkutane stereotaktische Radiotherapie“ bei inoperablen Metastasen nur in wenigen Zentren erfolgt.(21)

1.2.4.2 Systemische Chemotherapie beim KRK

Eine Vielzahl an Studien zeigte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, des progressions-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens, bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem KRK (ebenso in einem weniger fortgeschrittenen Krankheits-Stadium), durch den Einsatz der verschiedenen Chemotherapeutika. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass durch eine aggressive Therapie, primär nicht-resektable Metastasen nach gutem Ansprechen operabel wurden, und somit ein sekundär kurativer Heilerfolg potentiell möglich wurde.(53–68)

Aufgrund verschiedener Komorbiditäten, hohen Alters oder individueller PatientInnen-Wünsche, fällt die Therapieplanung oft sehr unterschiedlich aus, wodurch beispielsweise sehr „robuste“, relativ junge Patientinnen und Patienten, eine weitaus aggressivere Chemotherapie erhalten können, als andere Patientinnen und Patienten mit etwaigen limitierenden Faktoren. Dies resultiert einerseits aus den genannten Komorbiditäten, andererseits jedoch aus gewissen Mutationen, beziehungsweise Enzymdefekten, die eine Unverträglichkeit oder auch einen Wirkungsverlust der Chemotherapie bewirken können. Auf derartige Besonderheiten wird in der Beschreibung der einzelnen Substanzen näher eingegangen.

Heute erfolgt in Österreich die individuelle Gestaltung der Therapie oft in Form so genannter „Tumor-Boards“, bei denen die Vertreter der unterschiedlichen Disziplinen, Risiken und Nutzen der jeweiligen Maßnahmen diskutieren, um so eine bestmögliche Behandlung und Betreuung der Patientin / des Patienten zu gewährleisten – selbstverständlich unter Berücksichtigung der eigenen Wünsche der Patientin oder des Patienten.

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Substanzen der systemischen Chemotherapie (respektive derzeitiger Zulassungen in Österreich und ihrer Verwendung in der durchgeführten Studie) aufgelistet:

1.2.4.2.1 5-Fluorouracil und ähnliche Substanzen:

➔ 5-Fluorouracil (5FU, 5-FU):

„5-FU“ ist wohl das älteste und am meisten untersuchte Medikament zur Behandlung des KRK. Über intrazelluläre Metabolisierung hemmt es einerseits die Thymidylat-Synthase, wodurch die DNA-Synthese gehemmt wird – andererseits werden die Metabolite in DNA und RNA eingebaut, und bewirken somit Transkriptionsfehler. In Kombination mit Folsäure kommt 5-FU heute beinahe in allen Therapie-Schemata des kolorektalen Karzinoms vor (zieht man in Betracht, dass das orale Capecitabin ebenfalls als 5-FU in den Zellen wirksam wird).

Wichtige Nebenwirkungen sind - neben Neutropenie, Hand-Fuß-Syndrom und Schleimhautentzündungen - Koronarspasmen, die unter 5-FU-Therapie auftreten können. Hier besteht die Möglichkeit auf Raltitrexed zu wechseln. Außerdem können Übelkeit und Erbrechen auftreten, und in seltenen Fällen kann es aufgrund eines Defektes der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) zu potentiell tödlichen Reaktionen auf 5-FU kommen. Ebenso können Virostatika die DPD irreversibel hemmen und sind daher während 5-FU-Therapie absolut kontraindiziert.(21)

➔ Capecitabin (Xeloda®):

Capecitabin ist eine so genannte Pro-Drug des 5-FU. Durch metabolische Umwandlung von Capecitabin in einem 3-Schritt-Mechanismus, wird schließlich durch die Thymidinphosphorylase, welche vermehrt in Tumorgewebe exprimiert wird, 5-FU freigesetzt. Daher wird vermutet, dass Capecitabin eine selektive Aktivität in Tumorzellen besitzt.

In Studien zeigte sich eine etwa gleiche Wirkung wie bei 5-FU, wobei Capecitabin eine bessere Verträglichkeit aufwies (lediglich das Hand-Fuß-Syndrom und Hyperbilirubinämie traten unter Capecitabin häufiger auf).

Anders als bei 5-FU zeigte eine zusätzliche Gabe von Folsäure keine Steigerung der Remissionsrate, sondern führte sogar zu erhöhter Toxizität.

Seit der Einführung dieses Medikaments, ist es möglich, Patienten „zu Hause“ einer Therapie zu unterziehen - dies stellt in vielen Fällen einen großen Benefit an

Lebensqualität dar. Capecitabin (Xeloda®) wird beim metastasierten KRK mittlerweile häufig eingesetzt und erbrachte durchwegs gute Ergebnisse im Vergleich zu den bis dato üblichen 5-FU-Schemata.(21,53,61,62,69,70)

➔ **Tegafur (UFT®):**

Diese Substanz ist ebenfalls eine Pro-Drug des 5-FU und wird im Gegensatz zu Capecitabin in Kombination mit Calciumfolinat verabreicht. Aufgrund der eher komplizierten Tabletteneinnahme und keiner signifikanten Verbesserungen gegenüber anderen Substanzen, konnte sich dieses Präparat in Deutschland sowie in Österreich nicht durchsetzen.(21)

➔ **Raltitrexed (Tomudex®):**

Raltitrexed wurde als spezifischer Hemmstoff der Thymidylatsynthase entwickelt und sollte einen gewissen Vorteil, oder zumindest die Vergleichbarkeit mit herkömmlichen 5-FU-Regimen zeigen. In Studien wurden diese Ziele jedoch nicht erreicht und behandlungsbedingte Todesfälle unter Raltitrexed-Therapie waren deutlich höher als in den Vergleichs-Armen. Die Kumulation im Gewebe und lange Halbwertszeit erfordert eine äußerst exakte Dosis-Anpassung, vor allem bei verringerter Kreatinin-Clearance.

Trotzdem ist Raltitrexed ein wichtiges Medikament in der Behandlung bei PatientInnen mit 5-FU-Unverträglichkeit oder Koronarspasmen, da diese Symptome unter Raltitrexed-Therapie nicht auftraten.(21,71)

1.2.4.2.2 Folinsäure/Calciumfolinat (Leucovorin®):

Eine große Meta-Analyse über insgesamt 77 klinische Studien zeigte (bereits 1991) eine deutliche Verbesserung der Ansprechrate bei 5-FU-Therapie unter Zugabe von Leucovorin® gegenüber 5-FU alleine („...*median response rate 31% as compared with a 12% figure with 5FU alone.*“).(72) Aufgrund dieser Aktivitätssteigerung ist Leucovorin® (LV) heute ein fester Bestandteil sämtlicher infusionaler 5-FU-Therapien.

1.2.4.2.3 Oxaliplatin (Eloxatin®):

Oxaliplatin zählt zu den Platinderivaten. Die Wirkung in Tumorzellen erfolgt über die Bindung an Guanin-reiche DNA-Sequenzen, wodurch Querverbindungen entstehen und eine „Verklumpung“ der DNA-Fragmente erfolgt.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, die durch Antiemetika und Dosis-Anpassung einigermaßen beherrschbar sind. Leider treten als Nebenwirkung häufig neuropathische Symptome auf, wodurch eine Dosis-Reduktion erfolgen muss, oder gar ein Therapie-Abbruch nötig wird.(21)

Durch die Zugabe von Oxaliplatin zu Therapien mit 5FU und LV konnte eine deutliche Verbesserung des Progressions-freien Überlebens (PFS) und des „Tumor-Ansprechens“ erreicht werden. Auch in sehr aggressiven Therapieformen mit 5FU, LV, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) zeigte sich ein Benefit im Gesamtüberleben, Progressions-freien Überlebens und der Resektabilität von Metastasen durch erhöhtes „Ansprechen“, wobei jedoch deutlich mehr toxische Nebenwirkungen auftraten. In einigen Studien zeigte sich auch eine gewisse Überlegenheit von Oxaliplatin-Kombinationen gegenüber Irinotecan-Kombinationen.(65,68,73–76)

1.2.4.2.4 Irinotecan (Campto®):

Irinotecan ist ein Topoisomerase-1-Inhibitor, der irreversible Strangbrüche der DNA während der Replikation der Zelle verursacht, und somit die DNA-Replikation und die Bildung von mRNA hemmt.

Aufgrund häufig auftretender cholinergischer Symptome nach Applikation muss eine prophylaktische Gabe von Atropin (0,25mg subkutan) erfolgen, wodurch die Symptome deutlich gelindert werden. Dennoch kann akute und verzögerte Übelkeit auftreten, und vor allem eine verzögerte Diarrhoe kann mitunter lebensbedrohlich werden.(21)

Heute ist Irinotecan ein wichtiger Bestandteil in kombinierten Therapie-Schemata wobei, je nach Zielsetzung und Verträglichkeit, entweder Oxaliplatin oder Irinotecan in Kombination mit 5FU/LV oder Capecitabin einen Vorteil

aufweisen können. Ebenso in der Kombination mit Antikörper-Therapien zeigte die zusätzliche Anwendung von Irinotecan einen gewissen Benefit.

Zur so genannten „Konversionstherapie“, in welcher durch aggressive Chemotherapie eine R0-Resektion der Metastasen bzw. des Primärtumors angestrebt wird, war Oxaliplatin im Vergleich besser, wobei die Kombination aller Substanzen (FOLFOXIRI), die besten Ergebnisse erzielte.(57,63,76,77)

1.2.4.2.5 Antikörpertherapie

Mit der so genannten Antikörper-Therapie erfolgte ein weiterer Fortschritt in der Behandlung des KRK. Die Entwicklung selektiver Antikörper gegen - vor allem in Tumorzellen exprimierte - Rezeptoren und deren Hormone, führte zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenszeit und des Fortschreitens der Erkrankung. Im Folgenden werden die derzeit einsetzbaren Antikörper in Österreich beschrieben:

■ Bevacizumab (Avastin®):

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF stimuliert die Angiogenese und ist in vielen Tumoren, u.a. auch beim KRK, hochreguliert. Durch Bindung und Inaktivierung des VEGF wird das Gefäßwachstum, und damit die Gefäßversorgung neu entstandenen Tumorgewebes gehemmt. Studien zeigten eine deutliche Besserung des Ansprechens und des Gesamtüberlebens bei Verabreichung von Bevacizumab, zusätzlich zu gängigen Therapien. Außerdem wurde gezeigt, dass Avastin unabhängig vom K-RAS-Mutationsstatus wirksam ist, im Gegensatz zu den, gegen den EGFR-Rezeptor gerichteten Antikörpern, Cetuximab und Panitumumab. Somit kann eine Therapie auch ohne Untersuchung des Mutationsstatus durchgeführt werden.(56,58,59,78)

Aufgrund der Hemmung der Angiogenese ist vor und nach chirurgischen Eingriffen besondere Vorsicht geboten – ein ausreichender Zeitabstand zwischen Absetzen der Therapie und darauffolgendem Eingriff ist unbedingt einzuhalten. Des Weiteren können Nebenwirkungen wie Kiefernekrosen, arterielle Hypertonie, Anaphylaxie u.a. auftreten.

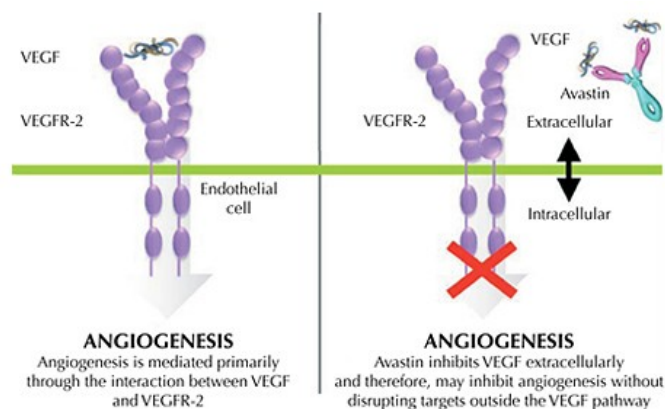


Abbildung 24:
Wirkmechanismus von Bevacizumab

■ **Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®):**

Cetuximab und Panitumumab sind Antikörper gegen EGFR (epidermal growth factor receptor). EGFR stimuliert, unter anderem über das K-RAS-Protein die Gentranskription und Proliferation der Tumorzellen und ist in ~80% der Fälle beim KRK überexprimiert. Zusätzlich bewirkt die Bindung des Antikörpers, dass die Tumorzellen von der körpereigenen Abwehr angegriffen werden können.

Ein Problem in diesem Mechanismus stellen Mutationen des K-RAS-Gens dar, wodurch das veränderte K-RAS-Protein auch ohne Stimulus von außen ständig aktiv bleibt, und somit die Blockade des vorgeschalteten Rezeptors keinen Einfluss hat.

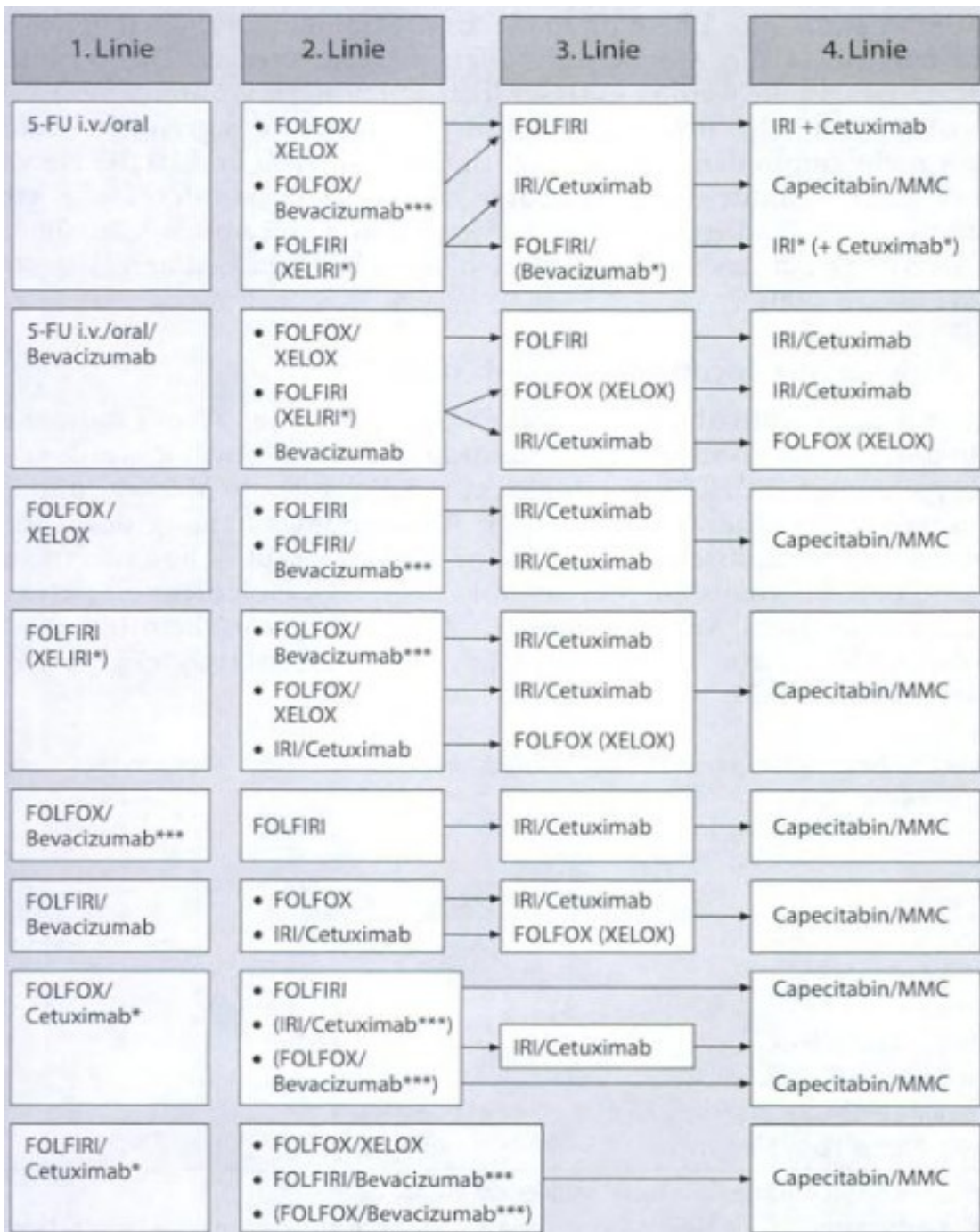
Hauptnebenwirkung der EGFR-Antikörper sind so genannte „akneiforme Hautveränderungen“, welche unter lokaler Therapie gut beherrschbar sind, und vor allem bei PatientInnen mit gutem Ansprechen verstärkt auftreten.

Eine weitere wichtige Nebenwirkung sind mögliche allergische Reaktionen auf den nicht-humanen Anteil des Antikörpers Cetuximab. Durch die Anwendung des voll-humanisierten Antikörpers Panitumumab können eben diese Nebenwirkungen vermieden werden.

Da sich vor allem bei EGFR-exprimierenden Tumoren mit K-RAS-Wildtyp - dies ist in ungefähr 40% der PatientInnen mit metastasiertem KRK - gute Resultate im Tumoransprechen und in der Verträglichkeit zeigten, existiert derzeit nur eine Zulassung dieser Antikörper bei so genannten K-RAS-Wildtyp-Tumoren.(21)

Mittlerweile wird bereits an neuen Substanzen, wie z.B.: Tyrosinkinase-Inhibitoren geforscht, die im Zellzytoplasma aktiv werden, und somit auch bei Mutationen des K-RAS-Gens beziehungsweise bei Tumoren die EGFR nicht exprimieren aktiv werden. Für die Zukunft stellen solche neuen Anti-Körper ein großes Potenzial zur Verbesserung der Krebstherapie dar, müssen jedoch noch weiter erforscht und in Studien getestet werden.

Abbildung 25: Übersicht über eine mögliche Therapie-Sequenz beim KRK



1.3 Studienziele

Seit Ende der 60er-Jahre, und somit der Einführung der ersten Chemotherapeutika in der klinischen Praxis, wurden Studien bei PatientInnen mit metastasiertem KRK durchgeführt (79). In den 90er-Jahren beginnend stieg die Anzahl der großen, gut durchgeführten, doppelblind-randomisierten Phase-III-Studien dieses PatientInnengutes, vor allem mit den Fragestellungen: Ansprechraten, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. (80)

Eine der wohl bekanntesten und auch größten, sowie in guter Qualität durchgeführten Phase-III-Studien zum Thema „metastasiertes KRK“, war die im „New England Journal of Medicine“ publizierte Studie aus dem Jahr 2004 von Hurwitz et al. (59).

In dieser Studie wurde ein großes Kollektiv von insgesamt 813 PatientInnen mit metastasiertem KRK in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe wurde ein Standard-Chemotherapieschema als Erstlinie mit 5FU, Leukovorin, Irinotecan und Placebo angewendet; im zweiten Arm erfolgte die Zugabe des VEGF-Antikörpers Bevacizumab anstelle des Placebos. Aufgrund der erhobenen Daten dieser Studie wurde Bevacizumab als erster Antikörper in der Therapie des metastasierten KRK zugelassen.

Das mediane Gesamtüberleben in dem Arm, in welchem die Antikörpertherapie plus der Chemotherapie verabreicht wurde, betrug 20,3 Monate.

Für unsere durchgeführte Studie ist dies eine der repräsentativsten Studien, da in der Nachfolge die meisten Studien-PatientInnen auch einen EGFR-Antikörper, sowie Folge-Chemotherapien erhalten haben. Weiters zeigte lediglich eine große durchgeführte Phase-III-Studie von Saltz et al., publiziert im Jahr 2008, ein besseres Ergebnis von 21,3 Monaten bezüglich des Gesamtüberlebens ab Metastasierung (81). Hier sei angemerkt, dass neuere Studien die gezielt PatientInnen mit K-RAS-Wildtyp untersuchen zwar deutlich bessere Ergebnisse lieferten (82), diese jedoch nicht vergleichbar sind, da unser Kollektiv unabhängig vom Mutationsstatus alle PatientInnen inkludieren sollte.

Ziel unserer Studie war es nun zu untersuchen, ob dieses mediane Gesamtüberleben von (maximal) 21,3 Monaten unter Studienbedingungen auch im klinischen Alltag reproduzierbar ist, da unter Studienbedingungen vor allem PatientInnen in einem guten Allgemeinzustand, sowie dementsprechend guten Organfunktionswerten ohne gravierende Begleiterkrankungen eingebracht werden. In der täglichen Praxis können derartige Begleitumstände, oder teilweise auch PatientInnenwünsche zu einem Therapie-Abbruch beziehungsweise zu einem nicht durchführen der Therapie führen.

Da sich in der Literatur keine derartige Studie finden lässt, die tatsächlich alle PatientInnen mit metastasiertem KRK inkludiert, unabhängig davon ob eine Therapie (welcher Art auch immer) durchgeführt werden konnte oder nicht, wurde eben diese am LKH Fürstenfeld, einem Krankenhaus mit Schwerpunkt für Hämatologie/Onkologie, durchgeführt.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- ***Wie hoch ist das durchschnittliche bzw. mediane Gesamtüberleben der PatientInnen mit metastasiertem KRK am LKH Fürstenfeld, unabhängig davon, ob ab dem Metastasierungszeitpunkt eine Therapie, welcher Art auch immer, erfolgt war oder nicht?***

- ***In welchem Verhältnis steht dieses Gesamtüberleben zu den in Chemotherapie-Studien erzielten Werten?***

- ***Wie beeinflussen therapeutische Maßnahmen (Chemotherapien, Antikörpertherapien) das Outcome der PatientInnen?***

- ***Wie sind die PatientInnen-Charakteristika bei PatientInnen mit metastasiertem KRK am LKH Fürstenfeld?***

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt, inkludierend aller PatientInnen mit metastasiertem KRK, die am LKH-Fürstenfeld mit Schwerpunkt für Hämatologie/Onkologie in Behandlung waren, und im Zeitraum zwischen 1.2.2007 und 31.1.2010 an dieser Erkrankung verstorben waren.

2.2 Erfassung des PatientInnenkollektivs

Zu Beginn wurden, computerunterstützt mittels „MEDOCS“ und „MEDCONTROL“, insgesamt 243 PatientInnen mit KRK an der medizinischen Abteilung des LKH Fürstenfeld selektiert, die im Zeitraum zwischen 1.2.2007 und 31.1.2010 in Behandlung bzw. Observanz waren. Von diesem Kollektiv wurden anhand der Dokumentationen in Form von Arztbriefen insgesamt 64 PatientInnen mit metastasiertem KRK verifiziert.

Wiederum aus diesem Kollektiv wurden 6 PatientInnen (9,4%) ausgeschlossen, da diese zwar im metastasierten Krankheitsstadium waren, aber durch kombinierte Chemotherapie, Antikörpertherapie und Operation sekundär geheilt wurden. Der Ausschluss dieser PatientInnen erfolgte vor allem aufgrund dessen, da durch den kurativen Ansatz die Überlebenszeiträume in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit störend beeinflusst worden wären. Dieser Selektions-Bias wird im Kapitel „4 Diskussion“ noch ausreichend beschrieben.

Die Erhebung des Todeszeitpunkts bei PatientInnen die außerhalb des Krankenhauses verstorben waren, beziehungsweise die Feststellung, dass die oben genannten 6 PatientInnen nach wie vor unter Observanz der onkologischen Ambulanz standen, erfolgte über Rücksprache mit dem „Mobilen Palliativteam Fürstenfeld“ und Recherche in den Sterberegistern der jeweiligen Gemeinden.

Letztendlich ergab sich eine Gesamtanzahl von insgesamt 58 PatientInnen mit metastasiertem KRK, die in die Studie inkludiert wurden und im Untersuchungszeitraum verstorben waren.

2.3 Datenerhebung

Nach erfolgreichem Einschluss der PatientInnen in die Studie wurde mit der Erhebung der krankheitsrelevanten und patienten-/patientinnenbezogenen Daten durch Recherche in den PatientInnenakten und über Einsichtnahme im PatientInnenverwaltungssystem „MEDOCS“ begonnen. Zur Vereinheitlichung der Daten und zur späteren statistischen Auswertung wurde eine Tabelle mittels „Microsoft®-Excel“ erstellt, wobei folgende Charakteristika der Patientinnen und Patienten erhoben und eingetragen wurden:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Diagnosezeitpunkt (Erstdiagnose)
- Metastasierungszeitpunkt
- Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (T,N,M,G bzw. UICC)
- Histologischer Tumortyp
- Tumor-Lokalisation
- Erstmetastase (Lokalisation)
- Metastasen gesamt (nach Lokalisation)
- Zweitkarzinome?
- Adjuvante Therapien:
 - Chemotherapie (welche Substanzen?)*
 - Radiatio (ja/nein)
 - Chirurgischer Eingriff
- Palliative Therapien:
 - Chemotherapie (einzelne Substanzen erhalten, ja/nein?)*
 - Antikörper-Therapie (einzelne Substanzen erhalten, ja/nein?)**
 - Anzahl der Therapie-Linien
 - Palliative Radiation (ja/nein?)
 - Palliative oder Notfalls-Operation (ja/nein)
- Zeitpunkt des Todes

* 5FU/LV/Capecitabin/Tegafur, Oxaliplatin, Irinotecan, Raltitrexed, andere?.

** Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab.

2.4 Statistische Auswertung

Statistische Analysen wurden unter Verwendung der Software „SPSS 18.0“ durchgeführt. Vergleichsanalysen erfolgten durch geeignete statistische Verfahren („student´s test“, „rank sum test“, „chi quadrat test“, „ANOVA“, „cox regression“).

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnen-Charakteristika

3.1.1 Anzahl, Geschlecht und Alter bei Diagnose

Die Gesamtanzahl der inkludierten PatientInnen betrug 58 (100%), im Speziellen 14 (24,1%) Frauen und 44 (75,9%) Männer.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosezeitpunkt lag (für Männer und Frauen) bei ~64,7 Jahren (min.: 31; max.: 82 Jahre).

Das durchschnittliche Alter zum Metastasierungszeitpunkt lag bei ~65,5 Jahren. Daraus resultierte ein durchschnittlicher Zeitraum von ~0,8 Jahren zwischen Diagnosezeitpunkt und Metastasierungszeitpunkt.

Anzahl gesamt		n = 58 (100%)	
Geschlecht	m: 44 (75,9%)	w: 14 (24,1%)	
Alter bei Diagnose	~64,7 Jahre		
Alter bei Metastasierung	~65,5 Jahre		

Tabelle 7: Anzahl, Geschlecht und Alter der PatientInnen

3.1.2 Stadium bei Erstdiagnose

T-Stadium	Anzahl (n=58)	Prozentuelle Verteilung (100%)
T1	2	3,45%
T2	5	8,62%
T3	25	43,10%
T4	19	32,76%
Tx	7	12,07%

Tabelle 8: T-Stadium bei Erstdiagnose

N-Stadium	Anzahl (n=58)	Prozentuelle Verteilung (100%)
N0	6	10,34%
N1	18	31,03%
N2	24	41,38%
Nx	10	17,24%

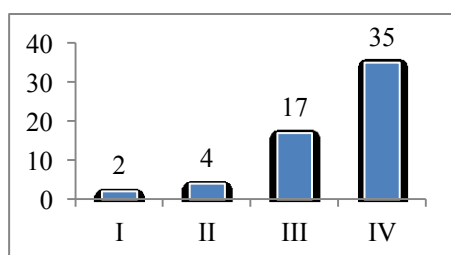
Tabelle 9: Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

Grading	Anzahl (n=58)	Prozentuelle Verteilung (100%)
G1	1	1,72%
G2	37	63,80%
G3	20	34,48%
G4	0	0%

Tabelle 10: Histologisches Grading bei Erstdiagnose

Am häufigsten zeigten sich fortgeschrittene T-Stadien, vermehrt „positive Lymphknoten“, und bemerkenswerter Weise ein höherer Anteil an „Low-Grade-Karzinomen“ (~65%) gegenüber „High-Grade-Karzinomen“ (~35%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (respektive primär nicht-metastasierter Tumore).

Abbildung 26: UICC-Stadium bei Diagnosezeitpunkt



Der Großteil der PatientInnen wies zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf. Knapp 60% der PatientInnen befand sich bei Diagnose bereits im UICC-Stadium IV der Erkrankung.

3.1.3 Lokalisation des Primärtumors und Erstmetastasierung:

37 (64%) Primärtumore waren im Kolon lokalisiert, 19 (33%) im Rektum, und 2 (3%) der Tumore im Übergangsbereich.

Tumolokalisation	Anzahl (n=58)	Prozentueller Anteil (100%)
Kolon	37	64%
Rektum	19	33%
Übergangsbereich	2	3%

Tabelle 11: Lokalisation des Primärtumors

In Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors zeigte sich folgende Verteilung der Erstmetastasen:

	Lokalisation der Erstmetastase			
	Leber	Peritoneum	Multipel	Lunge
Kolon	20	8	9	0
Rektum	7	6	3	3
Übergang	1	0	1	0
Gesamt	28 (48%)	14 (24%)	13 (22%)	3 (5%)

Tabelle 12: Lokalisation der Erstmetastase

Ein Großteil der Tumore metastasierte primär in Leber (48%) oder in das Peritoneum (24%), bei 13 (22%) PatientInnen lagen bei Diagnosestellung bereits multiple Metastasen vor, und bei 3 (5%) PatientInnen traten in erster Linie Lungenmetastasen auf.

3.2 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren

Das mediane Gesamtüberleben aller PatientInnen ab Metastasierung betrug **22,0 Monate** (95% KI: 21,2 / 33,4)

	Statistic	Std. Error	
Gesamtüberleben	Mean	27,2931	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	21,2348
		Upper Bound	33,3514
	5% Trimmed Mean	24,9598	
	Median	22,0000	
	Variance	530,877	
	Std. Deviation	23,04078	
	Minimum	1,00	
	Maximum	109,00	
	Range	108,00	
	Interquartile Range	22,75	
	Skewness	1,674	,314
	Kurtosis	2,969	,618

Abbildung 27: Berechnung des Gesamtüberlebens

3.1.1 Adjuvante und palliative Chemotherapie

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Substanzen der adjuvanten und/oder palliativen Chemotherapie und dem Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden. Es wurde jedoch eine hochsignifikante ($p < 0,0001$) Verlängerung des Gesamtüberlebens, in Abhängigkeit der insgesamt erhaltenen Therapielinien festgestellt (inklusive gesamter adjuvanter und palliativer Therapie, inkludierend Antikörpertherapie). Siehe auch Tabelle 13, nächste Seite.

21 (36%) PatientInnen hatten vor Metastasierung bereits eine adjuvante Chemotherapie erhalten (größtenteils 5 FU/LV oder Capecitabin, bei 3 Patienten zusätzlich Oxaliplatin, bei einem Patienten Raltitrexed Monotherapie und bei einem Patienten wurde zu Beginn Mitomycin C verabreicht).

In Bezug auf die gesamte palliative Chemotherapie erhielten lediglich 2 Patienten (~3%) keine Chemotherapie, wobei jedoch in beiden Fällen eine Operation erfolgt war, und die weitere Behandlung im Sinne von „best supportive care“ durchgeführt wurde.

Eine Übersicht über die eingesetzten Substanzen in der palliativen Therapie, sowie die Anzahl der damit behandelten PatientInnen, zeigt Tabelle 14 auf der nächsten Seite.

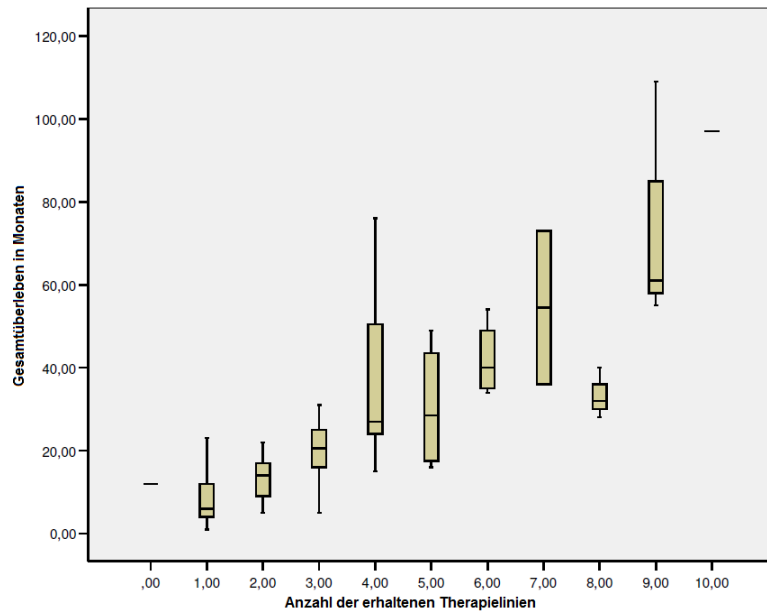


Tabelle 13: Gesamtüberleben in Bezug auf erhaltene Therapielinien

Tab. 13 zeigt den Zusammenhang zwischen insgesamt erhaltenen Therapielinien, inkludierend der gesamten adjuvanten, palliativen und Antikörper-Therapie.

	5FU/LV oder Capecitabin	Oxaliplatin	Irinotecan	Raltitrexed	Andere
Anzahl	55	51	29	13	3
Prozentueller Anteil	(95%)	(88%)	(50%)	(22%)	(5%)

Tabelle 14: Gesamte Palliative Chemotherapie (exklusive Antikörper)

Tab. 14 gibt eine Übersicht über die einzelnen Substanzen und deren Einsatz in der palliativen Chemotherapie. Da der Einsatz von Antikörper-Therapien mit einer signifikanten Lebenszeitverlängerung einherging, werden diese im folgenden Kapitel separat beschrieben, wobei die Therapie meist in Kombination mit den anderen Chemotherapeutika erfolgt war.

3.1.2 Antikörpertherapie (Ergebnisse)

3 verschiedene Antikörper kamen in der Therapie der inkludierten PatientInnen zum Einsatz: Bevacizumab (Avastin®), Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®).

Es zeigte sich eine signifikante ($p < 0,033$) Verlängerung des Gesamtüberlebens bei PatientInnen die eine Antikörpertherapie erhalten hatten, gegenüber PatientInnen ohne Antikörpertherapie (30,6 vs. 15,6 Monate. 95%-Konfidenzintervall: 23,2–38,0 vs. 9,7-21,5).

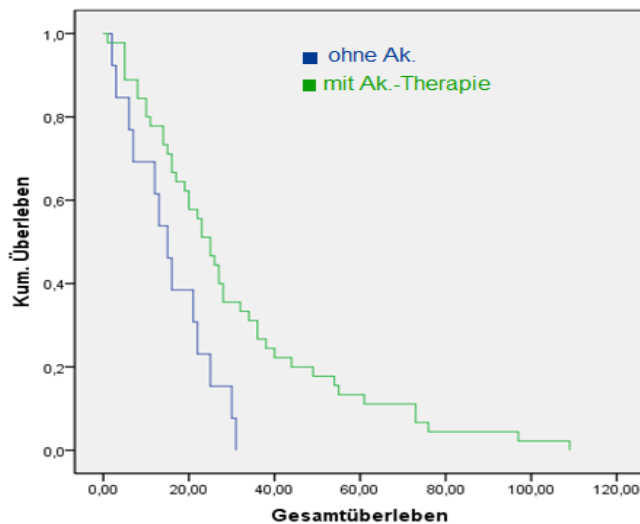


Tabelle 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Antikörper-Therapie

Weiters zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Anzahl der eingesetzten Antikörper.

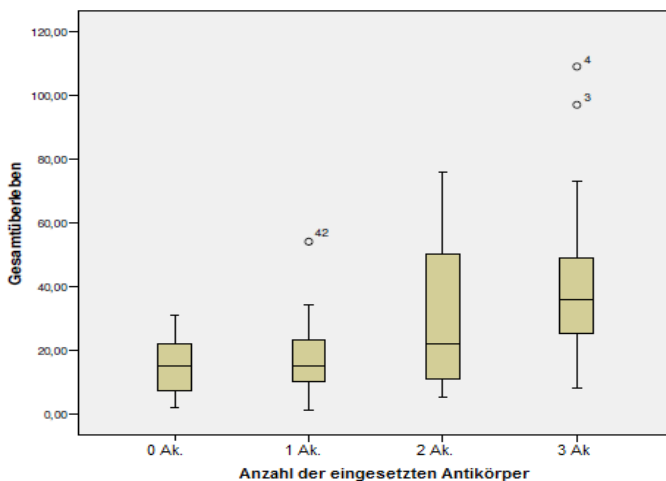


Tabelle 16: Gesamtüberleben in Bezug auf Anzahl der Antikörper

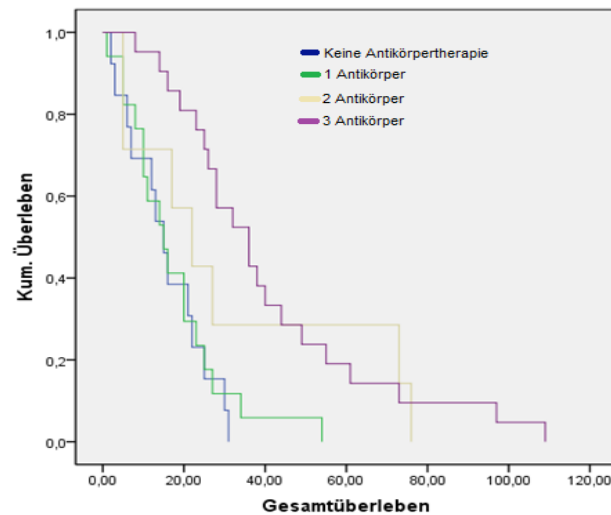


Abbildung 28: Überlebensverteilung in Bezug auf Anzahl der Antikörper

Für die einzelnen Präparate konnte, wie Tabelle 17 zeigt, ebenfalls ein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden, wobei lediglich für Cetuximab ein hoch signifikanter Zusammenhang festzustellen war. Die Gründe dafür werden noch im Kapitel „4 Diskussion“ beschrieben.

		Medianes Gesamtüberleben	p-Wert	Anzahl der PatientInnen
Bevacizumab	mit Ak.	25,0	0,076	38 (65%)
(Avastin®)	ohne Ak.	16,5		
Cetuximab	mit Ak.	30,0	0,001	24 (41%)
(Erbix®)	ohne Ak.	16,0		
Panitumumab	mit Ak.	26,5	0,242	8 (14%)
(Vectibix®)	ohne Ak.	21,5		

Tabelle 17: Die einzelnen Antikörper im Vergleich

4 Diskussion

Das kolorektale Karzinom stellt in Österreich eine der häufigsten Tumorerkrankungen dar. Durchschnittlich sind pro Jahr zwischen 4.500 und 5.000 Neuerkrankungen zu verzeichnen.(12) Im Versorgungsgebiet des LKH-Fürstenfeld mit Schwerpunkt für hämatologische und onkologische Erkrankungen, welches die Bezirke Fürstenfeld, Feldbach, Weiz und Teile von Bad Radkersburg einschließt, werden pro Jahr circa 100 PatientInnen mit neu diagnostiziertem KRK behandelt.

Aus Untersuchungen der „Statistik Austria“ (siehe auch „1.1.4.1 Inzidenz und Mortalität“) zeigte sich in den letzten 20 Jahren ein Rückgang der Inzidenz dieser Erkrankung. Dies basiert vor allem auf einer Änderung der Lebensgewohnheiten, wodurch die Risikofaktoren sinken, und die heute besser etablierten Vorsorgeuntersuchungen. Dies sind in erster Linie die Vorsorge-Kolonoskopie ab dem 50. Lebensjahr, sowie die im Vorsorgeprogramm beinhaltete jährliche Untersuchung auf Blut im Stuhl.(1)

Ebenso ist die Mortalität bei PatientInnen mit KRK in den letzten Jahren gesunken. Die wichtigsten Gründe dafür sind die genannten Vorsorgeuntersuchungen, wodurch die Erkrankung in früheren Stadien entdeckt werden kann, sowie die bessere adjuvante sowie palliative onkologische Therapie.

Groß angelegte Phase-III-Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, des progressionsfreien Überlebens, sowie des Gesamtüberlebens bei PatientInnen in der palliativen Situation dieser Erkrankung. Nicht nur die Weiterentwicklung der Chemotherapieschemata in diesem Gebiet, sondern auch neue zielgerichtete Therapien haben zu einem weiteren Fortschritt in der Behandlung dieser Erkrankung geführt.(59,80,81,82)

In der palliativen Situation stehen heute neben chirurgischen und strahlentherapeutischen Möglichkeiten, welche in den letzten 20 Jahren ebenfalls enorm verbessert wurden, zusätzliche Systemtherapien zur Verfügung (1).

In den 80er Jahren standen lediglich die Substanzen 5-Fluorouracil und Leukovorin zur Verfügung, wodurch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens

von 6 Monaten ohne tumorspezifische Therapie auf ca. 12 Monate verlängert werden konnte. Durch Weiterentwicklung der Applikationsform und unter Zuhilfenahme der beiden weiteren Chemotherapeutika Oxaliplatin und Irinotecan, konnte das Gesamtüberleben bereits auf 15-18 Monate gesteigert werden (63,84).

Nach Einführung der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab, beziehungsweise des seit 3 Jahren auf dem Markt befindlichen Antikörpers Panitumumab, wird heute unter Studienbedingungen ein Gesamtüberleben von (maximal) 21,3 Monaten erreicht (59,81). Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens der einzelnen Tumore (siehe auch „1.2.4.2.5 Antikörpertherapie“) zeigte sich bei PatientInnen mit K-RAS-Wiltyp sogar ein Gesamtüberleben von bis zu 27 Monaten in dieser Subgruppe (82), was jedoch nicht mit unserer Studie vergleichbar ist, da hier alle PatientInnen unabhängig vom Mutationsstatus inkludiert wurden.

Unter Studienbedingungen wird in der Regel nur ein sehr selektiertes Kollektiv von PatientInnen eingebracht. Die Selektion schließt vor allem das Alter, den Allgemeinzustand, die Compliance und Komorbiditäten mit ein. Dadurch werden PatientInnen, die gewisse Therapien nicht erhalten können, oder bei denen ein Therapie-Abbruch (aufgrund von Nebenwirkungen oder einer drastischen Zustandsverschlechterung) notwendig ist, nicht in diese Chemotherapie-Studien mit eingeschlossen (85).

Da es bis dato keine groß angelegten Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit dieses (maximal) 21-monatigen Gesamtüberlebens unter Studienbedingungen in der täglichen Praxis gibt, wurde eben diese an der Medizinischen Abteilung des LKH-Fürstenfeld durchgeführt.

Diese Untersuchung, welche vor allem auch als Qualitätskontrolle der onkologischen Versorgung von PatientInnen mit metastasiertem KRK dienen soll, beinhaltet alle PatientInnen, die am LKH-Fürstenfeld behandelt wurden, und im Zeitraum von 1.2.2007 und 31.1.2010 verstarben. Als wichtigen ethischen Aspekt sei angemerkt, dass abgesehen von einer Verlängerung des Gesamtüberlebens eine gute adäquate onkologische Therapie immer auch die Lebensqualität der

PatientInnen berücksichtigen muss. Somit sollte durch eine gute onkologische Therapie stets auch eine Linderung von tumorbedingten Beschwerden beziehungsweise eine gewisse Verbesserung der Lebensqualität gegenüber PatientInnen die keine Therapie erhalten haben bestehen (86,87).

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie konnte leider kein objektiver Vergleich der PatientInnen durchgeführt werden, da die Lebensqualität nur insuffizient in Form des Karnofsky-Index dokumentiert wurde. Dadurch hätte man feststellen können, ob PatientInnen mit mehr Therapielinien und nachweislich längerem Gesamtüberleben (siehe Tabelle 13) auch bezüglich der Schmerzsymptomatik und anderen tumorbedingten Beschwerden profitierten, oder aufgrund von Nebenwirkungen der Therapie darunter zu leiden hatten.

Von den in die Untersuchung eingebrachten 58 PatientInnen, waren 75% männlichen Geschlechts. Im „Österreich-Vergleich“ sind an diesem Krankenhaus etwas mehr männliche Patienten behandelt worden. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt mit 64,7 Jahren exakt im erwarteten Bereich. Auch die Lokalisation der Tumore auf in den einzelnen Darmabschnitte (Kolon $\frac{2}{3}$ und Rektum $\frac{1}{3}$) entspricht dem erwarteten Verteilungsmuster.

Bezüglich des Stadiums bei Erstdiagnose zeigt sich, dass sich 35 PatientInnen im Stadium IV, 17 PatientInnen im Stadium III, 4 PatientInnen im Stadium II und 2 Patienten im Stadium I der Erkrankung befanden. Dies entspricht in keinsten Weise einer durchschnittlichen Stadienverteilung beim KRK in Österreich, Europa oder Amerika (13,88). Diese Verteilung wird jedoch eindeutig erklärbar, dass sich sämtliche inkludierten PatientInnen in der Palliativsituation befanden und im genannten Untersuchungszeitraum an dieser Erkrankung verstorben waren. Somit sind sämtliche PatientInnen, die durch Operation bzw. Chemotherapie geheilt wurden, nicht in der Studie miteingefasst worden.

Das mediane Gesamtüberleben aller PatientInnen ab Metastasierung betrug median 22,0 Monate sowie im Mittel 27,3 Monate. Diese Daten sind sehr zufriedenstellend, vergleicht man dieses Ergebnis mit den beiden besten Studienergebnissen bezüglich Standardchemotherapie plus Antikörpertherapie von Hurwitz und Saltz (59,81) mit median 20,6 bzw. 21,3 Monaten, abgesehen von diversen Subgruppen-Untersuchungen.

In der durchgeführten Studie wurden auch sekundäre Endpunkte definiert. Aufgrund der Tatsache, dass das gesamte Kollektiv nur 58 PatientInnen umfasst, müssen die folgenden Subgruppenauswertungen in erster Linie als hypothesengenerierende Annahmen interpretiert werden. Zwei Teilergebnisse müssen besonders hervorgehoben werden: Dies ist erstens die statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei PatientInnen, die mindestens einen oder mehr Antikörper erhalten hatten. Bei diesen PatientInnen zeigte sich ein beeindruckendes (medianes) Gesamtüberleben von 30,7 Monaten versus 15,6 Monaten bei Jenen, die keine Antikörpertherapie erhalten hatten (siehe auch „3.1.2 Antikörpertherapie (Ergebnisse)“). Weiters zeigt „Tabelle 16“, dass je nach Anzahl der verschiedenen Antikörpertherapien das Gesamtüberleben positiv beeinflusst werden kann.

Ein weiterer hoch-signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen dem Gesamtüberleben und den insgesamt erhaltenen Therapielinien. Wie in Tabelle 13 ersichtlich, lebten PatientInnen mit dieser Erkrankung umso länger, je mehr Therapielinien sie erhalten hatten, beziehungsweise je mehr unterschiedliche Therapeutika eingesetzt worden waren. Einschränkend zu dieser Feststellung muss jedoch diskutiert werden, dass vor allem PatientInnen, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden und wenige Komorbiditäten aufweisen, mehrere Therapielinien über einen längeren Zeitraum gut tolerieren.

Im Kapitel „2.2 Erfassung des PatientInnenkollektivs“ wurde bereits erwähnt, dass 6 PatientInnen aus der Studie und den Berechnungen des Gesamtüberlebens ausgeschlossen wurden. Jene PatientInnen wiesen zwar allesamt ein metastasiertes Krankheitsstadium und somit eine Palliativsituation auf, konnten jedoch durch kombinierte Chemotherapie und anschließende

Operation(en) – alle 6 PatientInnen wurden einer Leberteilresektion unterzogen, 2 weitere erhielten zusätzlich Lungenteilresektionen – offensichtlich geheilt werden (zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung – Ende August 2011 – zeigte sich erfreulicher Weise bei allen 6 PatientInnen „no evidenc of disease“).

Wären diese genannten PatientInnen in die Studie mit eingeschlossen worden, hätte sich das Ergebnis des Gesamtüberlebens noch deutlich verbessert. Da jedoch vor allem aufgrund der Nachbeobachtungszeiträume ein gewisser Selektionsbias entstehen würde, wurden in die Studie nur jene PatientInnen inkludiert, die im Beobachtungszeitraum tatsächlich verstorben waren. Somit wurden sekundär kurativ behandelte PatientInnen ausgeschlossen, obwohl sie das Ergebnis weiter verbessert hätten.

Abschließend kann gesagt werden, dass PatientInnen der Medizinischen Abteilung des LKH-Fürstenfeld mit Schwerpunkt für Hämatologie/Onkologie, welche an einem metastasierten KRK erkrankt sind und medikamentös bzw. gelegentlich auch nur durch „best supportive care“ behandelt werden, um durchschnittlich 1-2 Monate länger lebten als vergleichbare PatientInnen unter Studienbedingungen (59,81). Dieser Vergleich ist aufgrund der geringen PatientInnenzahl nicht statistisch signifikant.

Als Qualitätskontrolle sind derartige Untersuchungen für eine Abteilung unerlässlich und sollten in regelmäßigen Abständen für diese Tumorentität, ebenso für andere Erkrankungen durchgeführt werden. Bei einer möglichen zukünftigen Untersuchung sollten zusätzlich neue molekulare Marker, wie z.B. der K-RAS-Status mit einbezogen werden und zusätzlich objektivierte Erhebungen der Lebensqualität durchgeführt werden. Aufgrund der Tatsache, dass im Jahre 2007 und davor eine Untersuchung des Mutationsstatus noch nicht durchgeführt wurde, konnte dies in der Studie nicht mit einbezogen werden.

5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christopher Roßmann
Geburtsdatum	13. April 1985 in Fürstenfeld
Staatsbürgerschaft	Österreich
Adresse	8264 Hainersdorf 54
E-Mail	ChristopherR@gmx.at

Schulische Ausbildung

1991 - 1995	Volksschule Hainersdorf
1995 – 2003	BG/BRG Fürstenfeld
07/2004	Reifeprüfung

Universitäre Ausbildung

2004 – 2011	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz (Abschluss voraussichtlich März 2012)
--------------------	--

Weitere Ausbildungen

2003/2004	Ausbildung zum Rettungssanitäter und Zivildienst beim Roten Kreuz Fürstenfeld
2008	Ausbildung zum Einsatzfahrer und Abschluss des Berufsmoduls beim Roten Kreuz.
2010	Ausbildung zum Notfallsanitäter und Fahrer am Notarztwagen beim Roten Kreuz Fürstenfeld/Laubegg

Sonstiges

- Seit 2004** Freiwilliger Mitarbeiter beim Roten Kreuz
- Seit 2008** Hauptamtlicher Mitarbeiter beim Roten Kreuz in der Studienfreien Zeit als „Urlaubsvertretung“
- Seit 2010** Freiwilliger Einsatzfahrer und Notfallsanitäter am Notarztwagen in Fürstenfeld

- Famulaturen:**
- 3 Wochen Plastische Chirurgie (LKH Graz)
 - 2 Wochen Unfallchirurgie (LKH Graz)
 - 11 Wochen Innere Medizin (LKH Fürstenfeld)

- Praktisches Studienjahr:**
- 5 Wochen Neonatologie (LKH Graz)
 - 5 Wochen Allgemeinmedizin (Dr. Peter Zechner)
 - 10 Wochen Anästhesie (LKH Graz)
 - 10 Wochen Innere Medizin (LKH Fürstenfeld)

Soziales Engagement und andere Ausbildungen:

Mitglied und Ausbildungen der Freiwilligen Feuerwehr, Mitglied der Landjugend und des Musikvereins Hainersdorf.

Gastdienste beim Roten Kreuz Graz.

Externistenprüfung am BORG Dreierschützengasse in Graz über „Latein“, im September 2005.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Anatomische Übersicht zu Kolon und Rektum..... 1
http://www.aboutcancer.com/anatomy_colon.gif [23.02.2012]
- Abbildung 2:** Alte und neue Klassifikationen beim kolorektalen Karzinom..... 4
Modifiziert nach: Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005
- Abbildung 3:** Schematische Darstellung der Invasionstiefe/Tumorausbreitung 5
Modifiziert nach: Rubin P, Hansen JT. TNM Staging Atlas. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Abbildung 4:** Regionäre Lymphknoten des Kolons 6
Modifiziert nach: Rubin P, Hansen JT. TNM Staging Atlas. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Abbildung 5:** Schematische Übersicht der UICC-Stadien 7
Modifiziert nach: Rubin P, Hansen JT. TNM Staging Atlas. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Abbildung 6:** Lokalisation kolorektaler Karzinome 8
Modifiziert nach: Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005
- Abbildung 7:** Die häufigsten Malignome nach Geschlecht (2008) 9
http://www.statistik.at/web_de/wcmsprod/groups/b/documents/webobj/020524.gif
[23.02.2012] (modifiziert)
- Abbildung 8:** Inzidenz und Mortalität im Zeitverlauf 9
http://www.statistik.at/web_de/wcmsprod/groups/b/documents/webobj/020512.gif
[23.02.2012] (modifiziert)
- Abbildung 9:** Alters- und Geschlechtsverteilung beim KRK 10
http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/publdetail?id=95&listid=95&detail=574 [23.02.2012]
(modifiziert)

Abbildung 10: Inzidenz des KRK im internationalen Vergleich	11
http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/Colorectal-bar.png [23.02.2012]	
(modifiziert)	
Abbildung 11: Adenom-Karzinom-Sequenz Überblick	12
http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/1999/161/html/Abb%201_1.gif	
[23.02.2012] (modifiziert)	
Abbildung 12: Nachsorge bei Hochrisiko-Patientinnen und Patienten	20
http://www.sanktgeorg.de/index.php?id=1120 [23.02.2012]	
Abbildung 13: Nachsorge bei Niedrigrisiko-Patientinnen und Patienten	21
http://www.sanktgeorg.de/typo3temp/pics/ecd3227de6.gif [23.02.2012]	
Abbildung 14: Phasen der Mitose	24
http://www.zytologie-online.net/images/mitose.jpg [23.02.2012]	
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Meiose	2525
Modifiziert nach: Binkert F. Journal für Fertilität und Reproduktion 2006; 16 (4)	
(Ausgabe für Schweiz): 7-12	
Abbildung 16: Struktur der DNA und RNA	27
http://www.joergresag.privat.t-online.de/mybk4htm/rnaform.gif [23.02.2012]	
Abbildung 17: Replikation der DNA	27
http://www.cgg.at/www.cgg.at/chemie/schuelerdaten_alt/berufswettbewerb_2000_01/3a/gt-dna1kl.gif	
Abbildung 18: Schritte der Transkription	288
Modifiziert nach: Biedermann BC. Das Molekular-Medizinische Teleskop. 1. Aufl.	
Schwabe; 2005.	
Abbildung 19: Aminosäuren und Basentriplets	29
Modifiziert nach: Biedermann BC. Das Molekular-Medizinische Teleskop. 1. Aufl.	
Schwabe; 2005.	
Abbildung 20: tRNA/Anticodon	29
Modifiziert nach: Biedermann BC. Das Molekular-Medizinische Teleskop. 1. Aufl.	
Schwabe; 2005.	

Abbildung 21: Verschiedene „Wege“ der Adenom-Karzinom-Sequenz	32
Modifiziert nach: Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 9. Aufl. Thieme, Stuttgart; 2006.	
Abbildung 22: Somatische Mutationen beim KRK	33
Modifiziert nach: Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005	
Abbildung 23: Häufigkeit hereditärer kolorektaler Karzinome	3434
Modifiziert nach: Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005	
Abbildung 24: Wirkmechanismus von Bevacizumab	42
http://newsmw.com/wp-content/uploads/2011/06/1309395042-25.jpg [23.02.2012]	
Abbildung 25: Übersicht über eine mögliche Therapie-Sequenz beim KRK	44
Modifiziert nach: Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005.	
Abbildung 26: UICC-Stadium bei Diagnosezeitpunkt.....	51
(eigenhändig angefertigt)	
Abbildung 27: Berechnung des Gesamtüberlebens	53
(eigenhändig angefertigt)	
Abbildung 28: Überlebensverteilung in Bezug auf Anzahl der Antikörper.....	56
(eigenhändig angefertigt)	

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Verteilung beim kolorektalen Karzinom.....	2
Tabelle 2: Histologisches Grading beim kolorektalen Karzinom	3
Tabelle 3: T-Stadium beim kolorektalen Karzinom	4
Tabelle 4: N-Stadium beim kolorektalen Karzinom	5
Tabelle 5: M-Stadium beim kolorektalen Karzinom.....	5
Tabelle 6: UICC-Stadien beim kolorektalen Karzinom.....	6
Tabelle 7: Anzahl, Geschlecht und Alter der PatientInnen.....	50
Tabelle 8: T-Stadium bei Erstdiagnose.....	51
Tabelle 9: Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose	51
Tabelle 10: Histologisches Grading bei Erstdiagnose.....	51
Tabelle 11: Lokalisation des Primärtumors	52
Tabelle 12: Lokalisation der Ersmetastase	52
Tabelle 13: Gesamtüberleben in Bezug auf erhaltene Therapielinien	54
Tabelle 14: Gesamte Palliative Chemotherapie (exklusive Antikörper).....	54
Tabelle 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Antikörper-Therapie	55
Tabelle 16: Gesamtüberleben in Bezug auf Anzahl der Antikörper	55
Tabelle 17: Die einzelnen Antkörper im Vergleich	56

8 Literaturliste

1. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch U, u. a. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). *Z Gastroenterol.* 2008;46:1–73.
2. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie.* 4. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008. p. 744-753.
3. Schmoll H-J. *Kompodium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie.* Springer; 2005. p. 3812-3816.
4. Schmoll H-J. *Kompodium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie.* Springer; 2005. p. 3809-3811.
5. Rubin P, Hansen JT. *TNM Staging Atlas.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 260-263.
6. Wittekind C, Bootz F. *TNM. Klassifikation maligner Tumoren.* 6. Aufl. Springer, Berlin; 2002. p. 66-76.
7. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, u. a. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J. Clin. Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2912–9.
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2000;124(7):979–94.
9. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, u. a. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet.* 2001 Feb 17;357(9255):497–504.

10. Rubin P, Hansen JT. TNM Staging Atlas. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 263-287
11. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J. Gastroenterol. Hepatol. 1991 Aug;6(4):325–44.
12. STATISTIK AUSTRIA - Dickdarm, Enddarm [Internet]. [22.11.2011]; http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html
13. Zielonke N, Hackl M, Baldaszi E. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2010 [Internet]. Wien: 2010 [20.11.2011]. 143 p. http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/publdetail?id=95&listid=95&detail=574 (Quelle: STATISTIK AUSTRIA)
14. Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005. p.3787-3789.
15. STATISTIK AUSTRIA - Dickdarm, Enddarm [Internet]. [23.10.2011]; http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/021703.html
16. Lee J, Demissie K, Lu S, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. Cancer Control. 2007;14(1):78.
17. Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control. 2000 Mai;11(5):403–11.
18. Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005. p.3791.
19. Schmoll H-J. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Springer; 2005. p.3791-3805.

20. Schulmann K, Stemmler S. Hereditäres Kolonkarzinom. *Der Gastroenterologe*. 2008 März 2;3:112–8.
21. Fuchs R, Guggenberger D, Neumann U., Trautwein C. *Gastrointestinale Tumore*. 10. Aufl. Neuss: Nora-Verlag; 2010. p. 212-292
22. Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer*. 1992;18(2):97–111.
23. Giovannucci E. An Updated Review of the Epidemiological Evidence that Cigarette Smoking Increases Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001 Juli 1;10(7):725–31.
24. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, u. a. Association Between Cigarette Smoking and Colorectal Cancer in the Women's Health Initiative. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Nov 21;99(22):1729–35.
25. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. Cumulative Risk of Colon Cancer up to Age 70 Years by Risk Factor Status Using Data From the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2009 Okt 1;170(7):863–72.
26. Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The Association between Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Cancer in a Large Prospective Cohort from the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009 Dez 1;18(12):3362–7.
27. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am. J. Epidemiol*. 2000 Nov 1;152(9):847–54.
28. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and Cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004 Juli 1;287(1):G7–17.

29. Allgayer H, Holtmeier W, Dietrich CF. Morbus Crohn und Malignomrisiko. *Medizinische Klinik*. 2007 Sep;102:727–33.
30. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, u. a. Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer: Findings From CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(22):3535–41.
31. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, u. a. Physical Activity and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(22):3527–34.
32. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, u. a. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005 Dez 14;294(22):2849–57.
33. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Estrogen Replacement Therapy and Risk of Fatal Colon Cancer in a Prospective Cohort of Postmenopausal Women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995 Apr 5;87(7):517–23.
34. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4542–7.
35. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to cyclooxygenase-2 inhibitors and risk of cancer: nested case-control studies. *Br. J. Cancer*. 2011 Juli 26;105(3):452–9.
36. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, u. a. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Juni;14(32):1–206.
37. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J. Clin. Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2840–55.
38. Gross SA, Buchner AM, Crook JE, Cangemi JR, Picco MF, Wolfsen HC, u. a. A comparison of high definition-image enhanced colonoscopy and standard

white-light colonoscopy for colorectal polyp detection. Endoscopy [Internet]. 2011 Okt 4 [22.10.2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971929>

39. Rastogi A, Bansal A, Rao DS, Gupta N, Wani SB, Shipe T, u. a. Higher adenoma detection rates with cap-assisted colonoscopy: a randomised controlled trial. Gut [Internet]. 2011 Okt 13 [zitiert 2011 Okt 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21997547>

40. Lau-Werner U, Stieber P. Tumormarker beim kolorektalen Karzinom. Laboratoriums Medizin. 2003 Feb 1;27(1):20–5.

41. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. Dis. Colon Rectum. 1998 Sep;41(9):1127–33.

42. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. Semin. Oncol. 1999 Okt;26(5):556–60.

43. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? Clin Chem. 2001 Apr 1;47(4):624–30.

44. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag; 2005. p. 2-17.

45. Binkert F. Journal für Fertilität und Reproduktion 2006; 16 (4) (Ausgabe für Schweiz): 7-12

46. Wrba F. Grundlagen der Tumorgenese. Suppressorgene und Onkogene. 2. Aufl. UTB, Stuttgart; 2001. p. 13-164.

47. Kunkel TA, Erie DA. DNA MISMATCH REPAIR*. Annual Review of Biochemistry. 2005 Juni;74:681–710.

48. Faktoren H. Diagnostische Kriterien des hereditären, nicht Polypose-assoziierten kolorektalen Karzinoms (HNPCC).

49. Biedermann BC. Das Molekular-Medizinische Teleskop. 1. Aufl. Schwabe; 2005.

50. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(10):919–32.
51. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A de la, Rüschoff J, u. a. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Feb 18;96(4):261–8.
52. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, u. a. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.* 2004 Okt;240(4):644–57; discussion 657–8.
53. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, u. a. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004 Juni 1;22(11):2084–91.
54. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Annals of Oncology*. 2005 Aug;16(8):1311–9.
55. Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, u. a. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann. Oncol.* 2006 März;17(3):450–6.
56. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, u. a. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Apr 20;25(12):1539–44.
57. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, u. a. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):23–30.

58. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, u. a. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005 Juni 1;23(16):3697–705.
59. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, u. a. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(23):2335–42.
60. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, u. a. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 Juli 22;351(4):337–45.
61. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, u. a. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001 Apr 15;19(8):2282–92.
62. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, u. a. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann. Oncol.* 2002 Apr;13(4):566–75.
63. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, u. a. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000 Sep 28;343(13):905–14.
64. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005 März 20;23(9):2038–48.
65. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, u. a. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann. Oncol.* 2005 Juni;16(6):878–86.

66. Köhne C-H, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, u. a. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J. Clin. Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4856–65.
67. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993 März 20;306(6880):752–5.
68. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, u. a. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2003 Juni 1;21(11):2059–69.
69. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, u. a. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2000 März;18(6):1337–45.
70. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, u. a. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001 Nov 1;19(21):4097–106.
71. Wilson KS, Malfair Taylor SC. Raltitrexed: optimism and reality. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009 Nov;5(11):1447–54.
72. Brohée D. 5-Fluorouracil (5FU) with or without folinic acid (LV) in human colorectal cancer? Multivariate meta-analysis of the literature. *Med Oncol Tumor Pharmacother.* 1991;8(4):271–80.
73. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, u. a. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 Juni 3;350(23):2343–51.

74. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, u. a. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000 Jan;18(1):136–47.
75. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, u. a. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000 Aug;18(16):2938–47.
76. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Dis.* 2011 Aug;13(8):846–52.
77. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, u. a. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann. Oncol.* 2005 Juni;16(6):869–77.
78. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005 Juni 1;23(16):3706–12.
79. Hart GD. PALLIATIVE MANAGEMENT OF GASTROINTESTINAL CANCER. *Can Med Assoc J.* 1964 Mai 30;90:1265–8
80. Allegra C, Blanke C, Buyse M, Goldberg R, Grothey A, Meropol NJ, u. a. End points in advanced colon cancer clinical trials: a review and proposal. *J. Clin. Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3572–5.
81. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, u. a. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013–9.
82. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation

status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):22–8.

83. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, u. a. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229–37.

84. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, u. a. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 März 25;355(9209):1041–7.

85. Hurria A, Cohen HJ, Extermann M. Geriatric Oncology Research in the Cooperative Groups: A Report of a SIOG Special Meeting. *J Geriatr Oncol*. 2010 Juni 1;1(1):40–4.

86. Silpakit C, Sirilertrakul S, Jirajarus M, Sirisinha T, Sirachainan E, Ratanatharathorn V. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): validation study of the Thai version. *Qual Life Res*. 2006 Feb;15(1):167–72.

87. Lockett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, u. a. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann. Oncol*. 2011 Okt;22(10):2179–90.

88. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J. Natl. Cancer Inst*. 2004 Okt 6;96(19):1420–5.