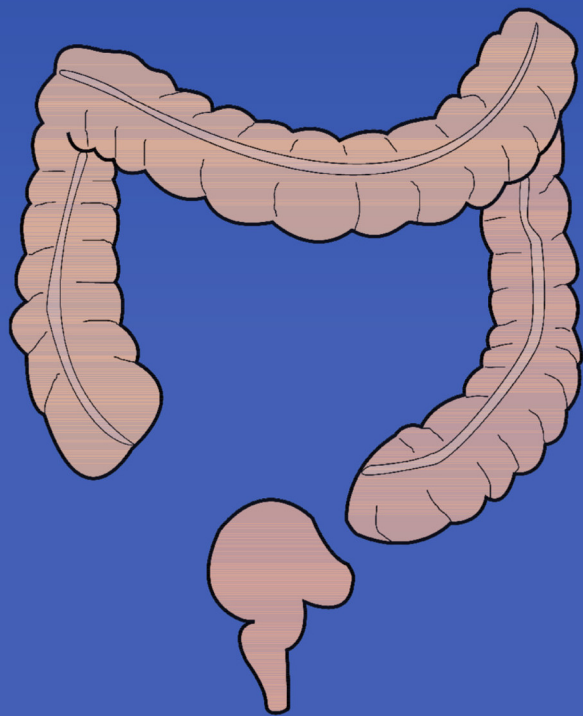


Sakhavat Jafarov

**Unterschiede zwischen Dick- und Enddarmkrebs
in der Karzinogenese/Molekularbiologie,
biologischem Verlauf, Therapieverfahren,
funktionellen und onkologischen Ergebnissen**



**Unterschiede zwischen Dick- und Enddarmkrebs
in der Karzinogenese/Molekularbiologie,
biologischem Verlauf, Therapieverfahren,
funktionellen und onkologischen Ergebnissen**

Sakhavat Jafarov

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Angaben sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk entstand aus einer Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. H. Link

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Möller

Wahlprüfer: Prof. Dr. med. T. Seufferlein und Prof. Dr. med. M. Kornmann

Tag der Promotion: 26. Oktober 2017

© Lehmanns Media • Berlin 2018
Helmholtzstraße 2-9 • 10587 Berlin
www.lehmanns.de

ISBN 978-3-86541-953-8
Druck und Bindung: Totem, Inowrocław, Polen

Das Ethik-Komitee der APK hat gegen die Promotionsarbeit keine Einwände (Aktenzeichen „Ethik APK PRSJ-Li-AZ 3“).

Alle Rechte vorbehalten.

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Verfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung auf DVDs, CD-ROMs, CDs, Videos, in weiteren elektronischen Systemen sowie für Internet-Plattformen.

Trotz sorgfältiger Suche ist es dem Autor nicht in jedem Fall gelungen, den Rechteinhaber zu ermitteln, um Nutzungsrechte zu erwerben. In einem solchen Fall bitten wir den Rechteinhaber, Kontakt mit dem über den Verlag aufzunehmen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	8
Abstract.....	15
1 Einleitung	17
1.1 Anatomie und Histologie.....	17
1.1.1 Anatomie des Kolons	17
1.1.2 Anatomie des Rektums.....	18
1.1.3 Makroskopie.....	22
1.1.4 Histologie und Klassifikation.....	22
1.2 Epidemiologie.....	23
1.3 Ätiologie – Kausale und formale Pathogenese.....	24
1.3.1 Kausale Pathogenese	24
1.3.2 Adenom-Karzinom-Sequenz mit genetischen Veränderungen	24
1.3.3 Hereditäre Karzinome und formale Pathogenese	25
1.4 Biologie	29
1.4.1 Klinische Symptome – Kolonkarzinom	29
1.4.2 Klinische Symptome – Rektumkarzinom	29
1.4.3 Stadieneinteilung.....	29
1.4.4 Prävention.....	32
1.5 Diagnostik.....	34
1.6 Kolon- und Rektumkarzinomchirurgie.....	35
1.6.1 Kolonkarzinomchirurgie	35
1.6.2 Rektumkarzinomchirurgie.....	39
1.7 Prognose, Nachbehandlung und Nachsorge	42
1.8 Fragestellung.....	43
2 Material und Methoden	45
2.1 Material	45
2.2 Vorgehen	45

3	Ergebnisse	47
3.1	Die Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen aus anatomischer Sicht, in der Makroskopie und Histopathologie.....	47
3.1.1	Die Unterschiede aus anatomischer Sicht.....	47
3.1.2	Unterschiede in der Makroskopie	47
3.1.3	Die Unterschiede in der Histopathologie	47
3.2	Die Unterschiede in der Epidemiologie und Lokalisation der Kolon- und Rektumkarzinome.....	50
3.3	Die Unterschiede in der Karzinogenese und im molekularbiologisch-genetischen Profil	52
3.4	Unterschiede in der Biologie	58
3.4.1	Unterschiede bezüglich der Fernmetastasierung und Lokalrezidive	58
3.4.2	Kolon- versus Rektumkarzinom in der Prävention.....	61
3.5	Die Unterschiede in der speziellen Diagnostik	63
3.6	Kolon- versus Rektumkarzinom aus chirurgischer Sicht	64
3.6.1	Die prophylaktische Chirurgie	64
3.6.2	Die Tumorresektion	64
3.6.3	Die Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen bei der multiviszeralen Resektionsquote.....	65
3.6.4	Die laparoskopisch assistierte Chirurgie bei Kolon- und Rektumkarzinomen	65
3.6.5	Die jeweilige Bedeutung der Tumorlokalisierung beim Kolon- und Rektumkarzinom in der Chirurgie	68
3.6.6	Unterschiede in der Morbidität, der Mortalität und in den Kurzzeitergebnissen.....	70
3.7	Unterschiede in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie: Die Rolle prognostischer und prädikativer Faktoren in der multimodalen Therapie (TS, DPD etc.).....	73
3.7.1	Unterschiede in der multimodalen Therapie beim Kolon- und Rektumkarzinom.....	73
3.7.2	Die Rolle der prognostischen und prädikativen Faktoren in der adjuvanten und multimodalen Therapie.....	92
4	Diskussion.....	101
4.1	Die Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen aus anatomischer Sicht und in der Histopathologie	101

4.1.1	Die Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen aus anatomischer Sicht	101
4.1.2	Die Unterschiede in der Makroskopie und der Histopathologie	102
4.2	Die Unterschiede in der Epidemiologie und in der Lokalisation	102
4.3	Die Unterschiede in der Karzinogenese und im molekularbiologisch-genetischen Profil	102
4.4	Unterschiede bezüglich der Fernmetastasierung und Lokalrezidive	103
4.5	Kolon- versus Rektumkarzinom in der Prävention	105
4.6	Die Unterschiede in der speziellen Diagnostik.....	105
4.7	Kolon- versus Rektumkarzinom aus chirurgischer Sicht.....	106
4.8	Kolon- versus Rektumkarzinom in der adjuvanten und multimodalen Therapie, in den Langzeit- und Kurzzeitergebnissen	107
4.9	Die Rolle der prognostischen und prädikativen Faktoren in der multimodalen Therapie (TS, DPD usw.)	109
4.10	Schlussfolgerung.....	111
5	Zusammenfassung	115
6	Literaturverzeichnis.....	117
	Danksagung.....	143

Abkürzungsverzeichnis

A., Aa.	Arteria, Arteriae
ADORE	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Observational Research in Europe
AFAP	attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	adenomatous polyposis coli
APR	abdominoperanale Resektion
APRE	abdominoperineale Rektumexstirpation
AR	anteriore Rektum-/Sigmaresektion
ARO	Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASS	Acetylsalicylsäure
BAX	BCL2 associated X- protein
Beob.	Beobachtung
Bev.	Bevacizumab
BMI	Body-Mass-Index
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CA 19/9	Cancer antigen 19-9
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
Cap.	Capecitabin
CapOx	Capecitabin, Oxaliplatin
CAPOX	Capecitabin plus Oxaliplatin
CDX2	caudal-type homeobox protein 2

CEA	karzinoembryonales Antigen (carcinoembryonic antigen)
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CH2-THF	5,10-Methylen-tetrahydrofolat
CHRPE	congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium
CI	confidence interval
CIMP	CpG-Island-Methylator-Phänotyp
CIN	Chromosomeninstabilität
cm	Zentimeter
c-MYC	avian myelocytomatosis viral oncogene homolog
COX-2	Cyclooxygenase vom Typ 2
CRM	zirkumferenzielle Resektionsgrenze
CS	clinical staging
CT	Computertomografie
CTx	Chemotherapie
DCC	deleted in colon cancer
DFS	disease-free survival
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DRU	digital-rektale Untersuchung
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
EGFR	epidermal growth factor receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ERCC1	Excision repair 1, endonuclease non-catalytic subunit
EUS	endoskopischer Ultraschall
FA	folic acid

FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FFSOX	Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin
FLOX	Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatin
FOBT	fäkaler okkultter Bluttest
FOGT	Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren
FOLFIRI	Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin
FS	Folinsäure
5-FU	5-Fluoruracil
FULV	Fluoruracil, Leucovorin
5-JÜR	Fünfjahresüberlebensrate
G	Grading (histologische Gradeinteilung der Tumordifferenzierung)
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
GST	Glutation-S-Transferase
Gy	Gray
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HFTT	Hochfrequenz-Thermotherapie
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
HOX	Homöobox-Gene
HR	Hazard Ratio
IFN α	Interferon α
IGF	insulin-like growth factor
inf.	inferior
INF-alpha	Interferon-alpha
JRSCCR	Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum

KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten ras (= Ki-ras; rat sarcoma)
L	Lymphgefäßinvasion
LAC	laparoskopisch assistierte Chirurgie
LARS	low anterior resection syndrome
LEV	Levamisol
LK	Lymphknoten
18q LOH	Chromosome 18q loss of heterozygosity
Lom	Lomustin
LR	Lokalrezidiv
LV	Leucovorin
M	Metastase
MERCURY-Study	Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer Equivalence Study
M30	M30 protein
MeCCNU	Semustin, 4-Methyl-Lomustin
mg/m ²	Milligram pro Quadratmeter
MIC	minimalinvasive Chirurgie
MLH1	mutL homolog 1
MLH3	mutL homolog 3
MMC	Mitomycin-C
MMR-System	Mismatch Repair System
MOF	Methotrexat, Oncovin, 5-Fluorouracil
MOSAIC Trial	Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial

MRC CLASICC Trial	Medical Research Council Conventional versus Laparoscopically Assisted Resection in Colorectal Cancer Trial
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH	MutS protein homolog 2
MSI (H/L)	Mikrosatelliteninstabilität (High/Low)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTFHR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
n, N	Anzahl der Patienten
N	Lymphknoten (Nodus)
n.s.	nicht signifikant
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NV	nicht verfügbar
OAS	overall survival
Op.	Operation
OPRT	Orotat-Phosphoribosyltransferase
Ox	Oxaliplatin
p	p-Wert (Signifikanzwert, probability)
p53	Protein 53 kD
pCR	pathohistological complete remission
PET	Positronen-Emissionstomografie
PETACC-6	Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PME	partielle Mesorektumexzision

PMS1/2	postmeiotic segregation increased 1/2
QUASAR Trial	Quick and Simple and Reliable Trial
R	Resektionsstatus
RCT	Radiochemotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTx	Radiotherapie
S.	Seite
s.	signifikant
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
Sem.	Semustin
SR	Sigmaresektion
sup.	superior
SWOG	Southwest Oncology Group
TAR	tiefe anteriore Rektumresektion
TEM	transanale endoskopische Mikrochirurgie
TME	totale mesorektale Exzision
TNM	Tumor, Lymphknoten (Nodus), Metastase
Top2	Topoisomerase-Inhibitoren
TP	Thymin-Phosphorylase
TS	Thymidylat-Synthase
UBD	Ubiquitin D
UGT1A1	Uridinphosphat-Glucosyltransferase 1A1
UICC	Union for International Cancer Control
V., Vv.	Vena, Venae
Vcr	Vincristin

VEGF	vascular endothelial [cell] growth factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
XELOX	Xeloda, Oxaliplatin

Abstract

Z Gastroenterol 2016; 54 - KV393

Unterschiede zwischen Kolonkarzinom und Rektumkarzinom

S Jafarov ¹, M Kornmann ², WT Knoefel ¹, KH Link ³

¹Uniklinikum Düsseldorf, Klinik für Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland

²Universitätsklinik Ulm, Chirurgie I, Ulm, Deutschland

³Asklepios Paulinen Klinik, Chirurgisches Zentrum, Wiesbaden, Deutschland

Einleitung: Kolon- und Rektumkarzinome (KK;RK) unterscheiden sich klinisch und tumorbiologisch. Bisher werden KK's und RK's unter dem Begriff „kolorektales Karzinom“ (KRK) subsumiert. Wir analysierten die aktuellen Daten zur Karzinogenese/Biologie von KK's und RK's, um deren Auftrennung als eigenständige Tumorentitäten zu belegen und damit herbeizuführen.

Material und Methoden: Relevante nationale und internationale englischsprachige Publikationen (PubMed etc.) sowie Daten aus FOGT- Studien.

Ergebnisse: In den USA wurden im Jahr 2015 93.090 KK's und 39.610 RK's als Neuerkrankungen registriert (ACS). Kalkuliert man die Inzidenz in den entsprechenden Darmentitäten durch Relation der Neuerkrankungen zur Darmlänge (Kolon 150 cm; Rektum 16 cm), so ist das Risiko für ein RK mit einem Relativwert von 2478.6 viermal höher als für ein KK (620.6).

KK's und RK's unterscheiden sich auch in der Karzinogenese: Bei KK ist der HNPCC-Typ dominant, bei RK's der APC-Typ. HNPCC kommt fast nur im rechten Hemikolon vor. Beide Entitäten unterscheiden sich in ihrer Gen- und Proteinexpression. Sport wirkt primär präventiv nur gegen KK's. Pathologisch sind submukosale Läsionen signifikant häufiger im Rektum lokalisiert.

Aufgrund der unterschiedlichen Topografie unterscheiden sich KK's und RK's bekannterweise in den OP-Techniken, CTx-Protokollen und in den Fernmetastasierungsweegen. Die CTx mit FOLFOX verbessert die Prognose bei KK (< 70 Jahre), aber nicht bei RK. 5-FU+FS führt zur signifikanten Erhöhung der 5-J-ÜLR bei KK's, nicht bei RK's.

In der 5-FU-basierten adjuvanten CTx korreliert beim KK eine hohe TS-, niedrige DPD-Expression mit einer verbesserten Überlebensrate (ÜLR) und eine niedrige TS-, hohe DPD-