

„Pathophysiologie des Kolon- und Rektumkarzinoms“

G. Hartung

Hannover, 19.1. 2008

Onkologische Schwerpunktpraxis Leer-Emden

Kolorektales Karzinom (CRC) : Epidemiologie

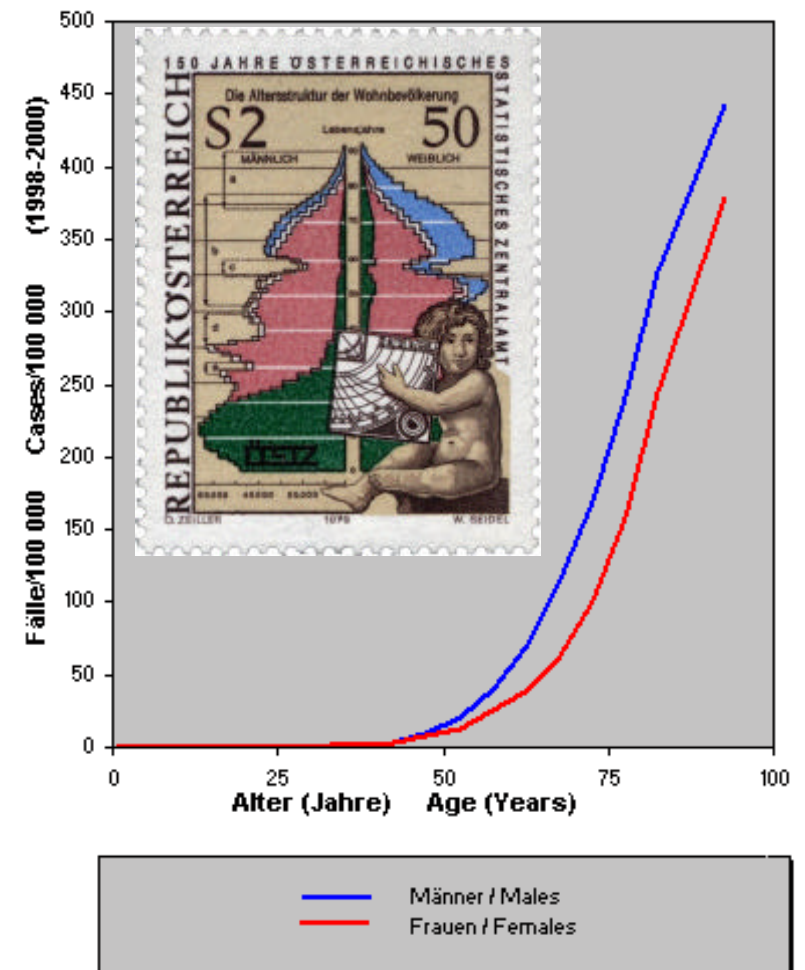
- 52000 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr, 875000 weltweit
- Häufigkeit in Industrienationen ca. 20-fach höher als in Entwicklungsländern
- Häufigkeitsgipfel: 65. Lebensjahr, Tendenz steigend
- Inzidenz mit Alter zunehmend
(50 Jahre: 20/100000 75 Jahre: 250/100000)
- Immigranten nehmen die Krankheitswahrscheinlichkeit im Einwanderungsland an (z.B. Japaner in Hawai)

Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms (CRC)

- > 50000 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr
- Mehr als 60% der CRC-Patienten sind älter als 70 Jahre

aber

- nur 30-35% der Studienpatienten sind älter als 65 Jahre
- nur 15-20% der Studienpatienten sind älter als 70 Jahre



Nikolaus Becker
Evelin Deeg
Abteilung Klinische Epidemiologie
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Diätetische Faktoren beim kolorektalen Karzinom: Gemüse

- 27 Studien liegen vor
- 4 / 7 Kohortenstudien: geringe Risikoabnahme
- 8 / 13 Fallkontrollstudien: geringe Risikoabnahme
- in einer Studie (Giovannucci 1992) Halbierung des Risikos bei regelmäßigem Früchte und Gemüsekonsum
- auch die Adenomhäufigkeit nimmt ab

Diätetische Faktoren beim kolorektalen Karzinom: Faserhaltige Kost /Ballaststoffe

- mehr als 20 Studien liegen vor
- 2 / 4 Kohortenstudien: geringe Risikoabnahme
- Meta-Analysen stützen die Hypothese (Howe 1992)
- kein Effekt bei genetischem Risiko (z.B. FAP)
- Studien schlecht vergleichbar (Nahrung nicht definiert)

Diätetische Faktoren beim kolorektalen Karzinom: Fleischkonsum

- mehr als 20 Studien liegen vor
- 7 Kohortenstudien bis 1992: geringe Risikozunahme bei mehr als vier Fleischmahlzeiten / Woche
- Mehrere Studien aus Europa und USA in den letzten 10 Jahren keine Risikoerhöhung
- in 19 / 26 Fall-Kontrollstudien geringe Risikozunahme
- wahrscheinlich Zubereitung entscheidend: Gebratenes

Diätetische Faktoren beim kolorektalen Karzinom: Fettkonsum

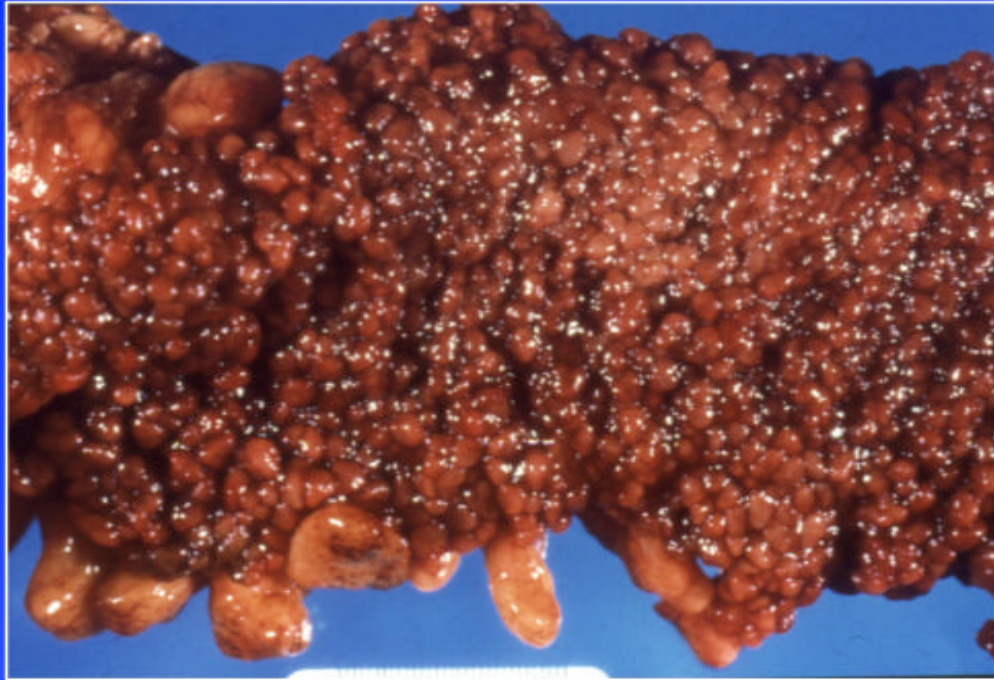
- mehr als 20 Studien liegen vor
- in einer Meta-Analyse von 13 Fall-Kontrollstudien (15000 Patienten) keine Risikozunahme
- einzelne Studien lassen Zunahme des relativen Risikos auf 1,3 bis 2,2 vermuten
- keine Effekte, wenn Energiebilanz der Nahrung berücksichtigt wird

Kolorektales Karzinom (CRC) : Risikofaktoren

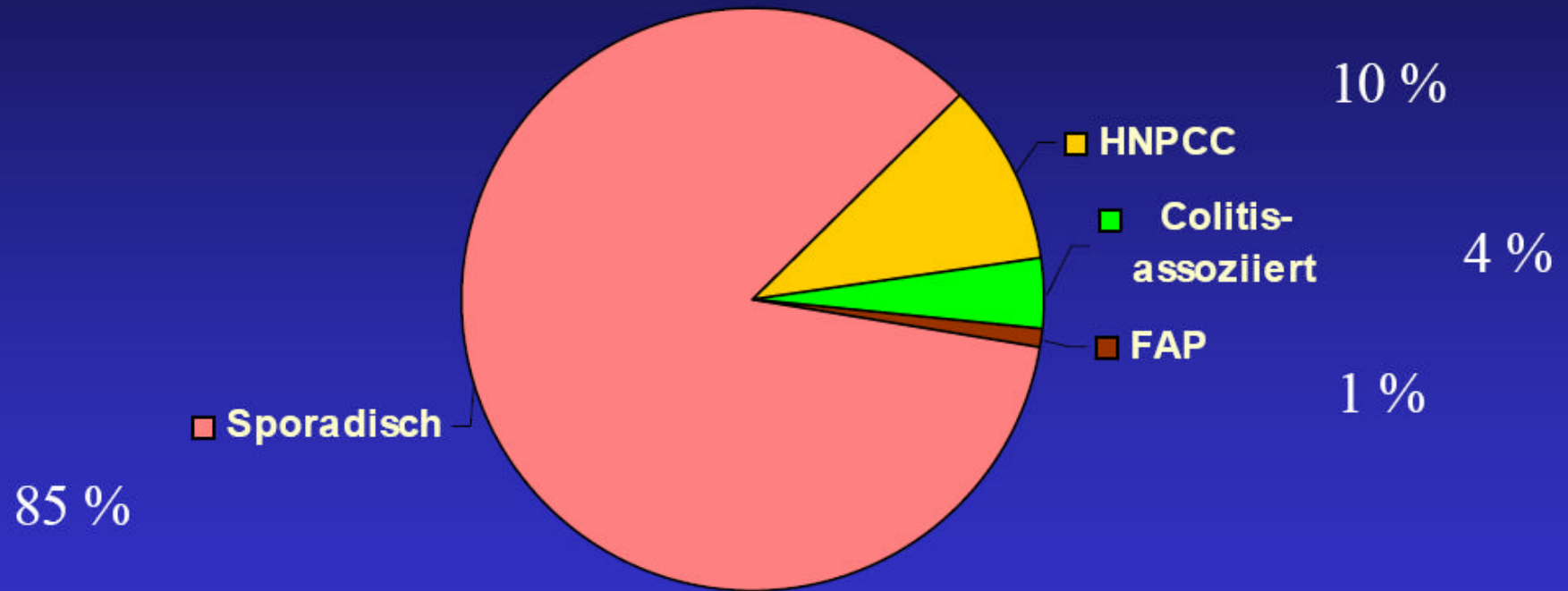
- Was schützt ?
- Körperliche Bewegung (> 30 min täglich)
- Obst , Gemüse, 5 Portionen/d, Ballaststoffe, Folsäure, Calcium
- Was schadet ?
- BMI > 25 kg/m²
- Zigaretten, übermäßig Alkohol + Fleisch



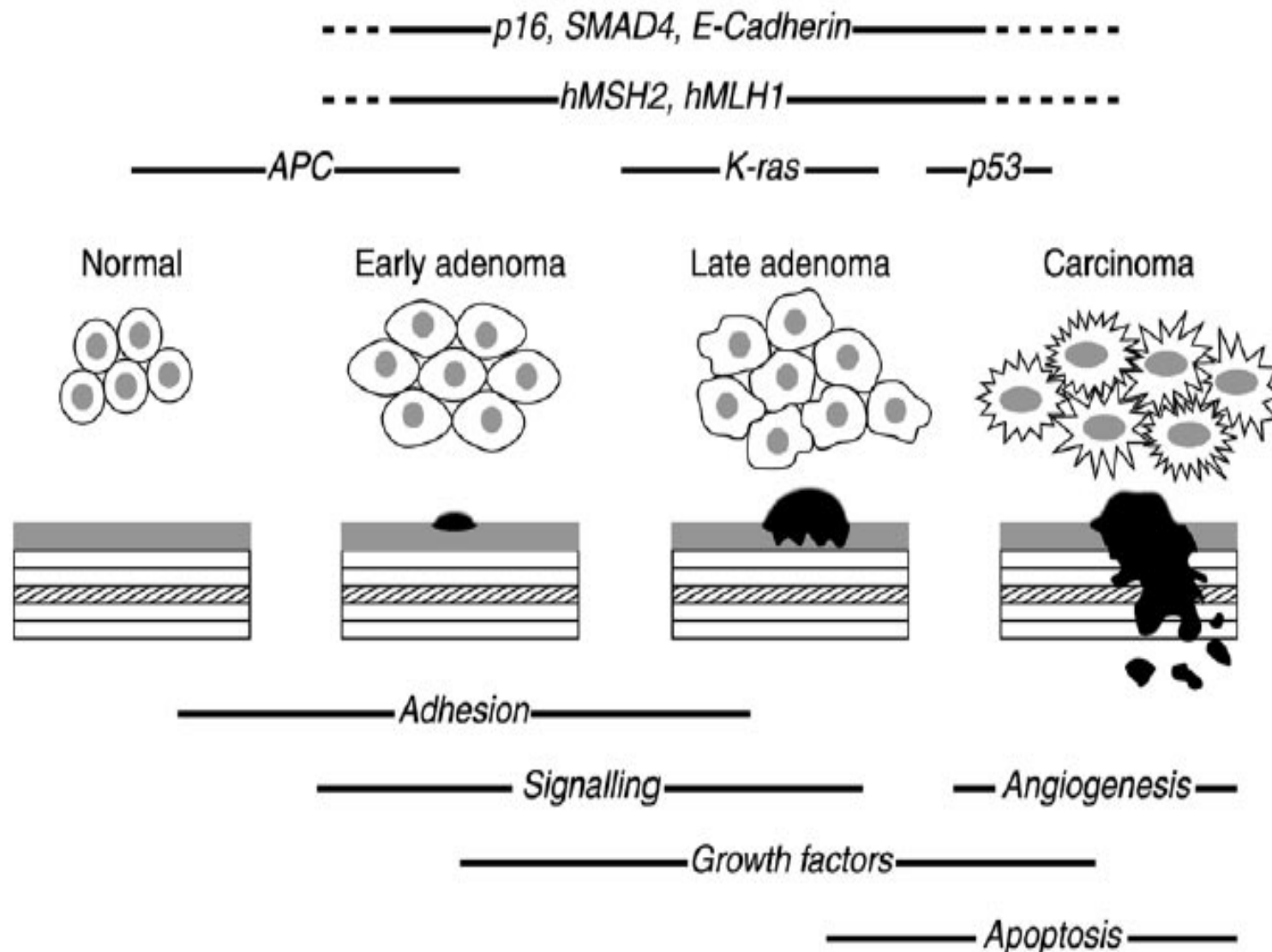
FAP: Familiäre Adenomatöse Polyposis



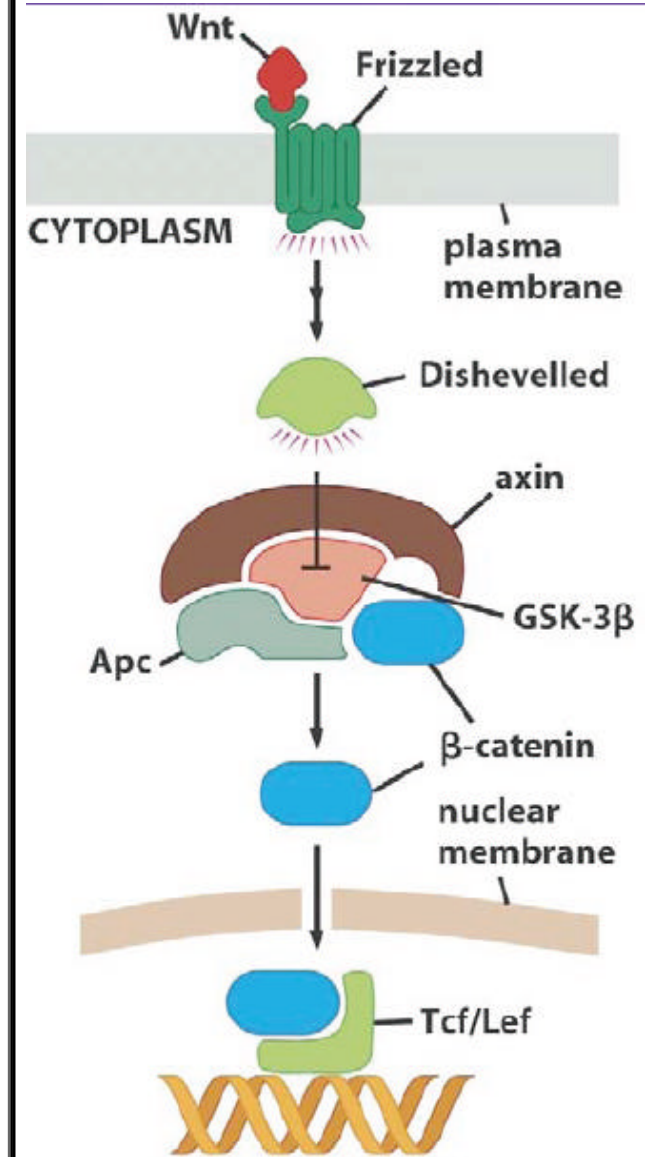
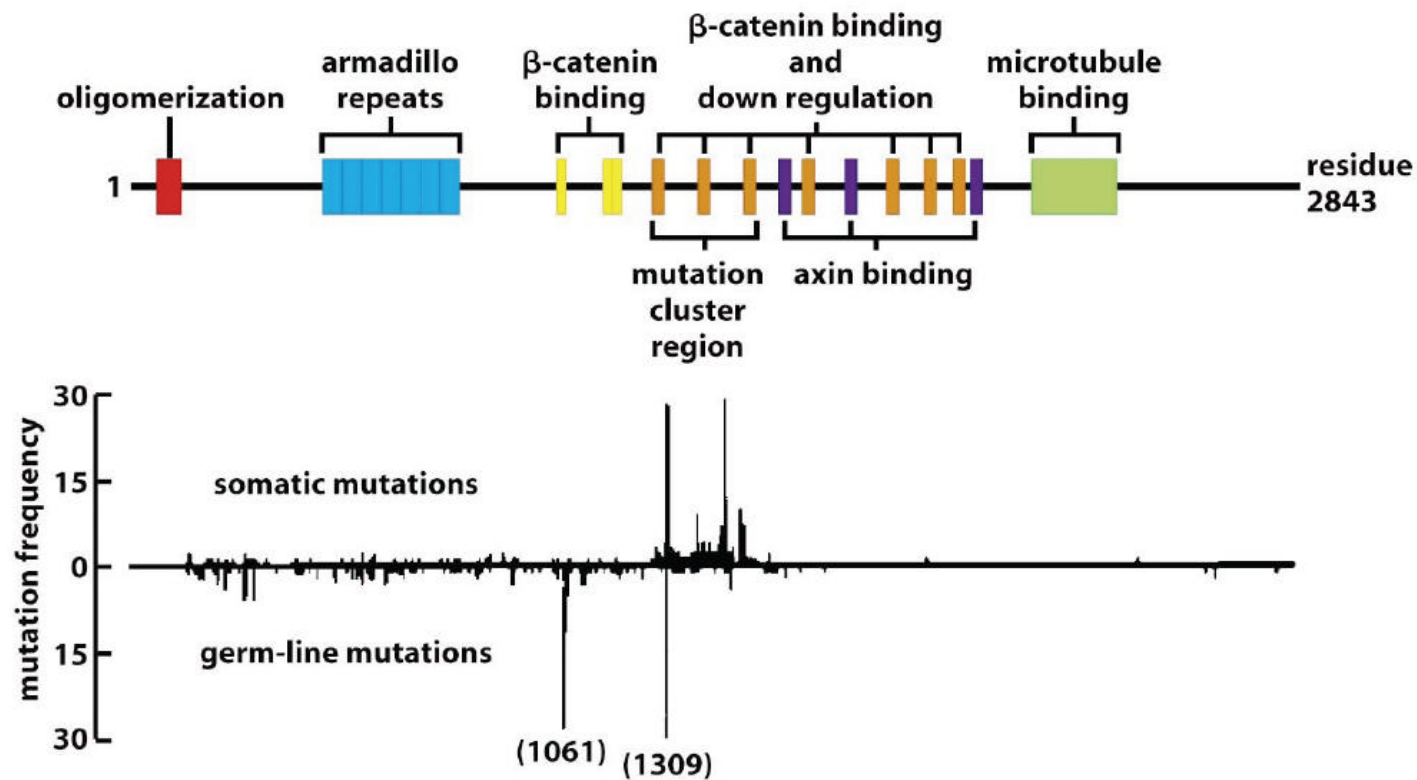
Kolorektales Karzinom (CRC) : Entstehung



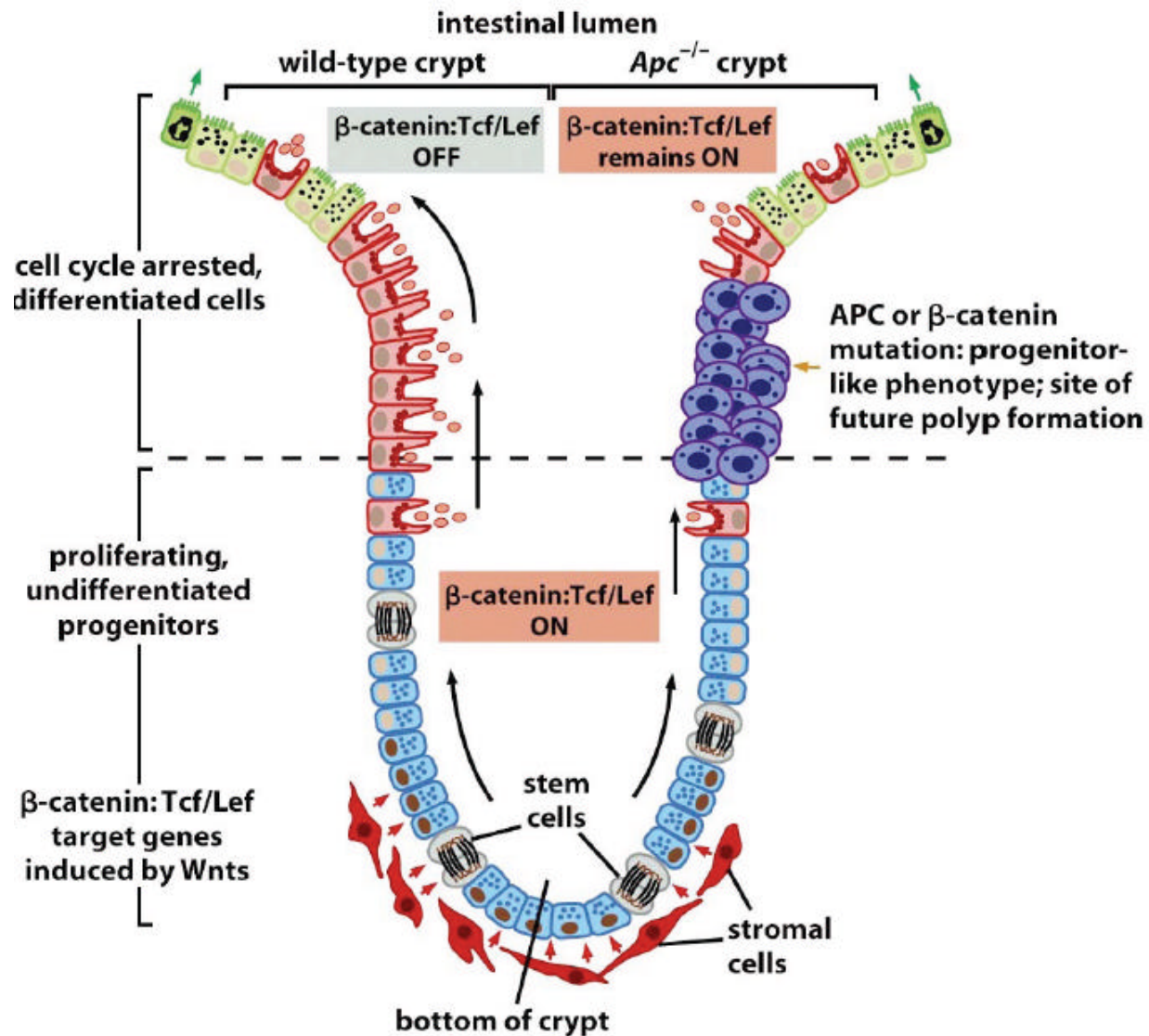
Mehrschrittmodell der Karzinogenese beim kolorektalen Karzinom (Fearon, Vogelstein 1990)



Mutationen im APC-Gen



Gehemmte Stammzelldifferenzierung und Adenomsequenz



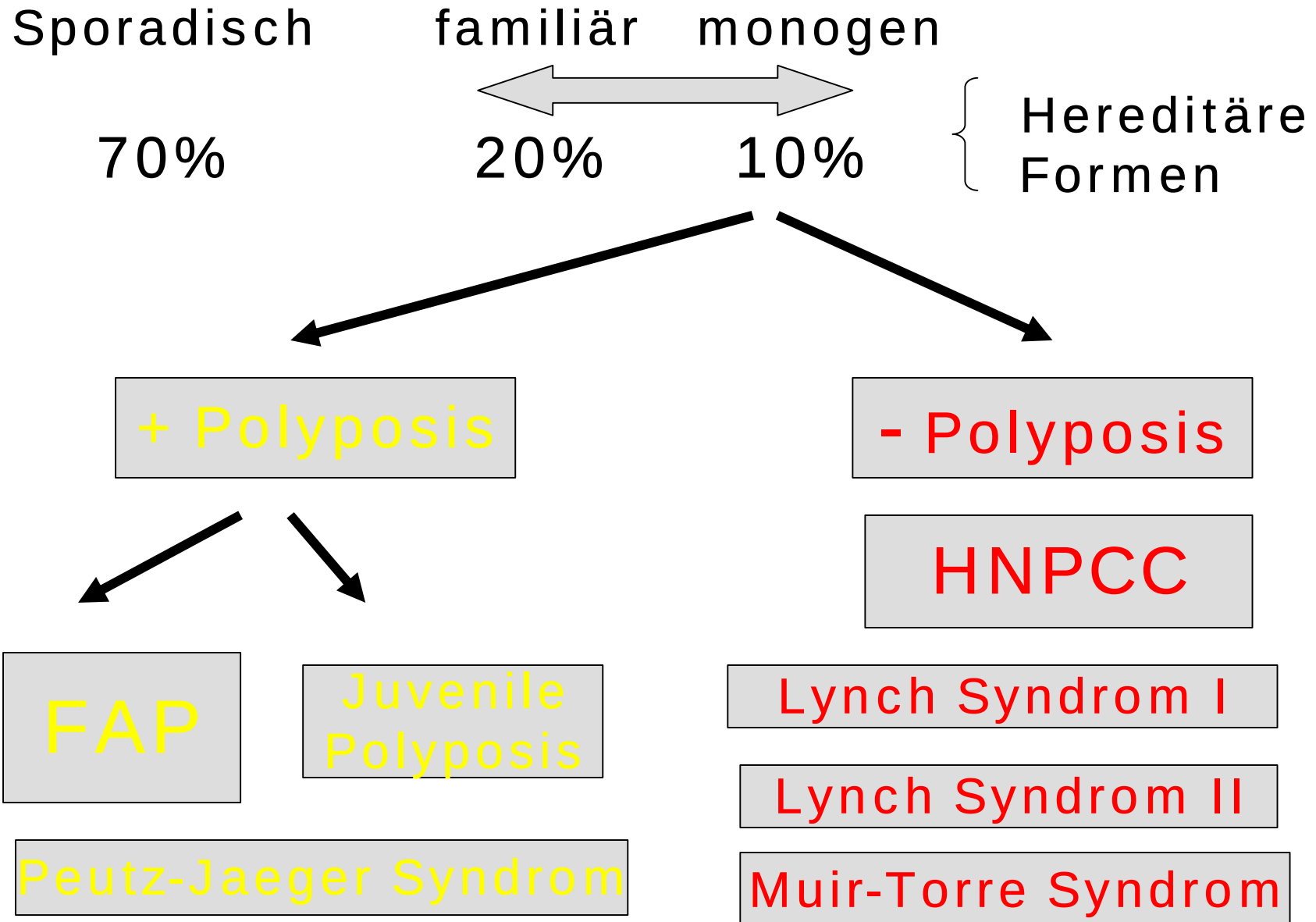
Sporadisches Kolon Karzinom

85% CIN (Chromosomale Instabilität)
führt zur Erhöhung der
Mutationsrate

Initiation: APC-Gen Defekte

15% MIN (Mikrosatelliten Instabilität)
1.000 fache Erhöhung der
Mutationsrate (Mutationen
in Mismatch-Reparatur Genen)

Kolonkarzinom



Hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom (HNPCC)

- **Keimbahnmutation eines Mismatch-Reparaturgens
(MLH1, MSH2 - Mutationen: Autosomal dominanter
Erbgang)**
- **Keine Polyposis, schnelle Entwicklung des Karzinoms aus
einem Polypen**
- **Mittleres Manifestationsalter des Karzinoms: 46 Jahre**
- **Lokalisation eher rechtsseitig**
- **HNPCC assoziierte Tumoren: z.B. Endometriumkarzinom**

HEREDITÄRES NICHT-POLYPÖSES KOLONKARZINOM (HNPCC)

Mutationen in Mismatch-Reparatur Genen bei HNPCC

- **hMSH2 (31%)**
- **hMLH1 (33%)**
- **hPMS1 (2%)**
- **hPMS2 (4%)**

Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium II

Review

Annals of Oncology 15: 1310–1318, 2004
doi:10.1093/annonc/mdh342

Adjuvant therapy for stage II colon cancer: an elephant in the living room?

A. Zaniboni^{1*} & R. Labianca²

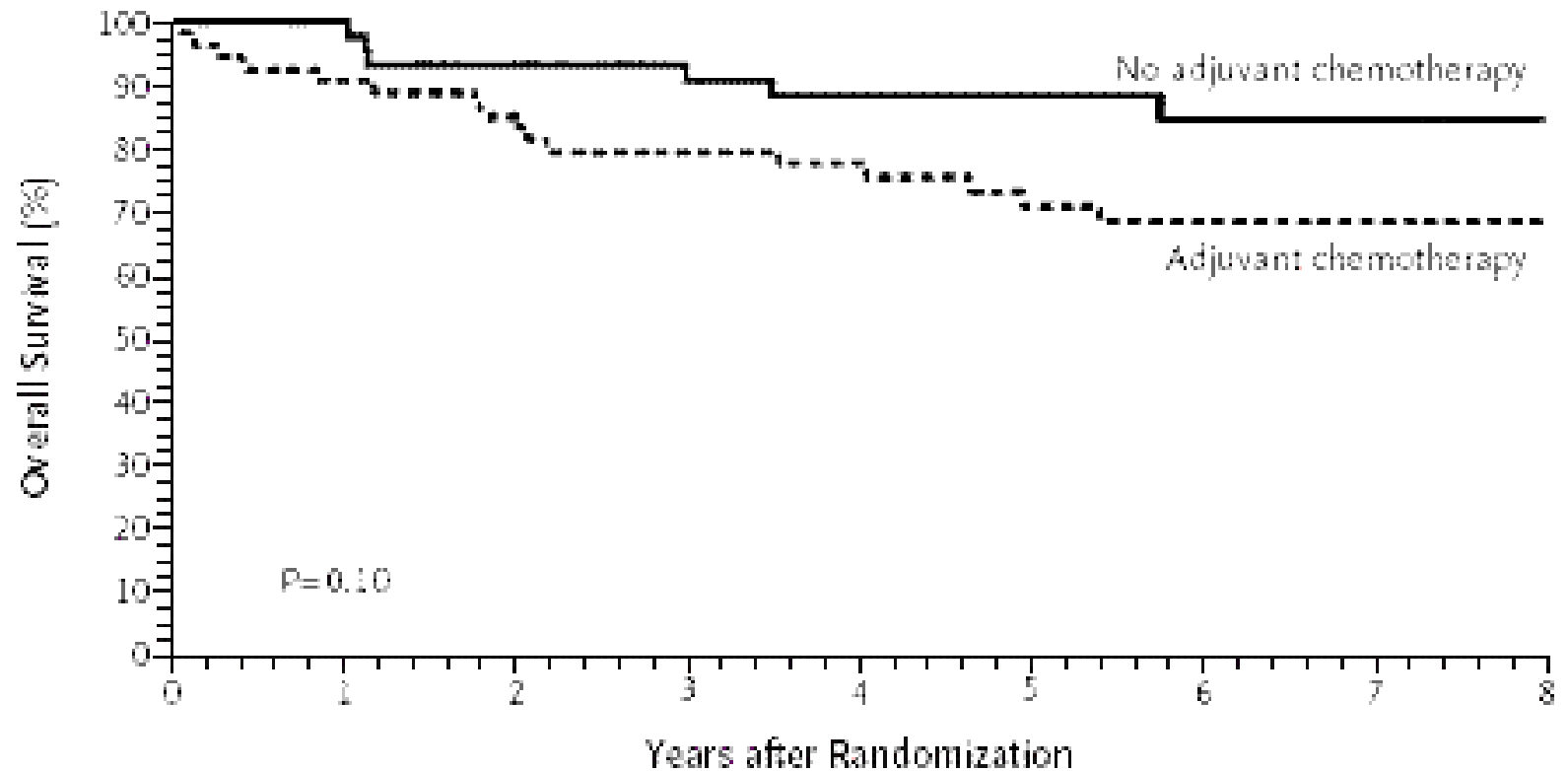
On behalf of GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio e la Cura dei Tumori del Digerente)

¹*Oncologia Medica, Casa di Cura Poliambulanza, Brescia;* ²*Oncologia Medica, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy*

Received 5 February 2003; revised 7 February 2004; accepted 10 February 2004

Prognosefaktoren beim CRC Stadium II: Mikrosatelliten-Status

B Patients with Tumors Exhibiting High-Frequency Microsatellite Instability

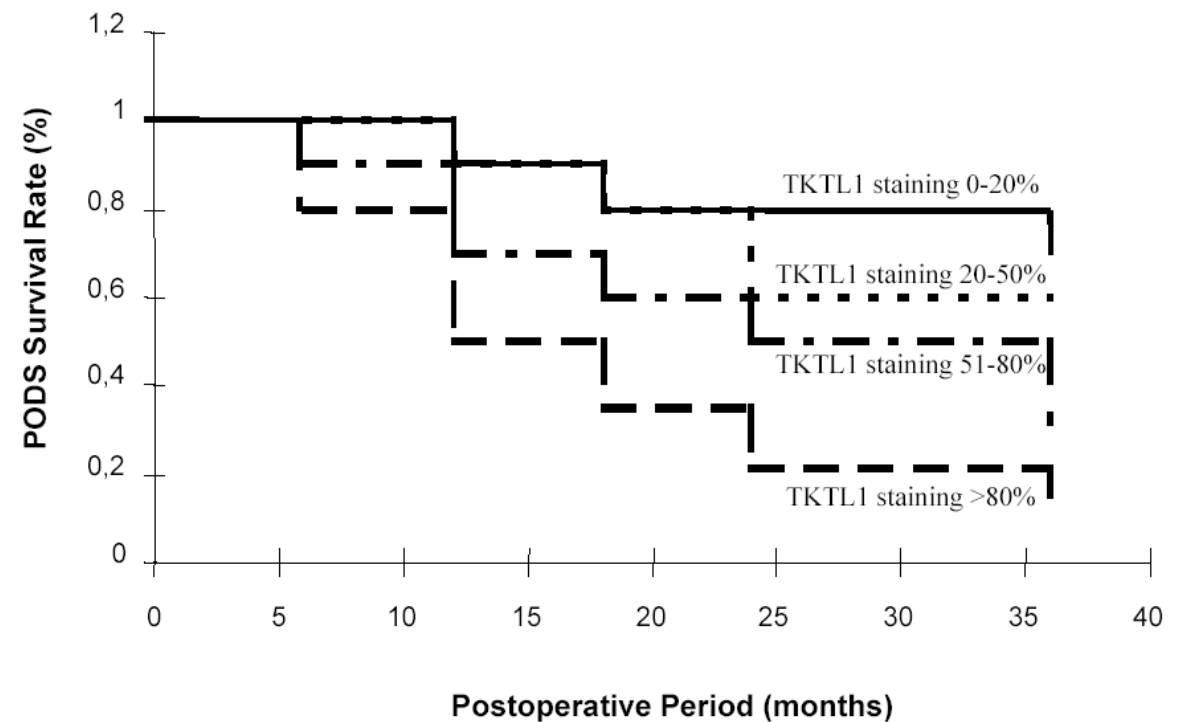


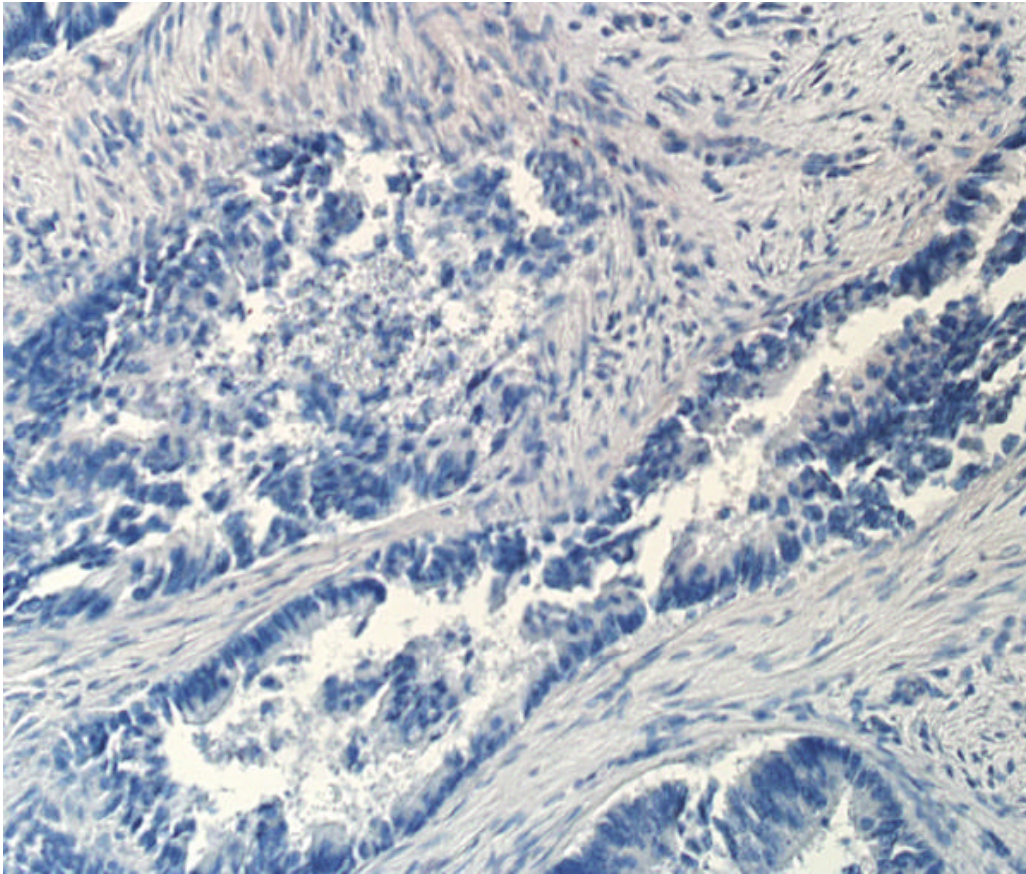
No. at Risk

No adjuvant chemotherapy	42	42	39	38	35	29	23	22	14
Adjuvant chemotherapy	53	48	45	41	38	31	24	19	14

CRC Prognosefaktoren:

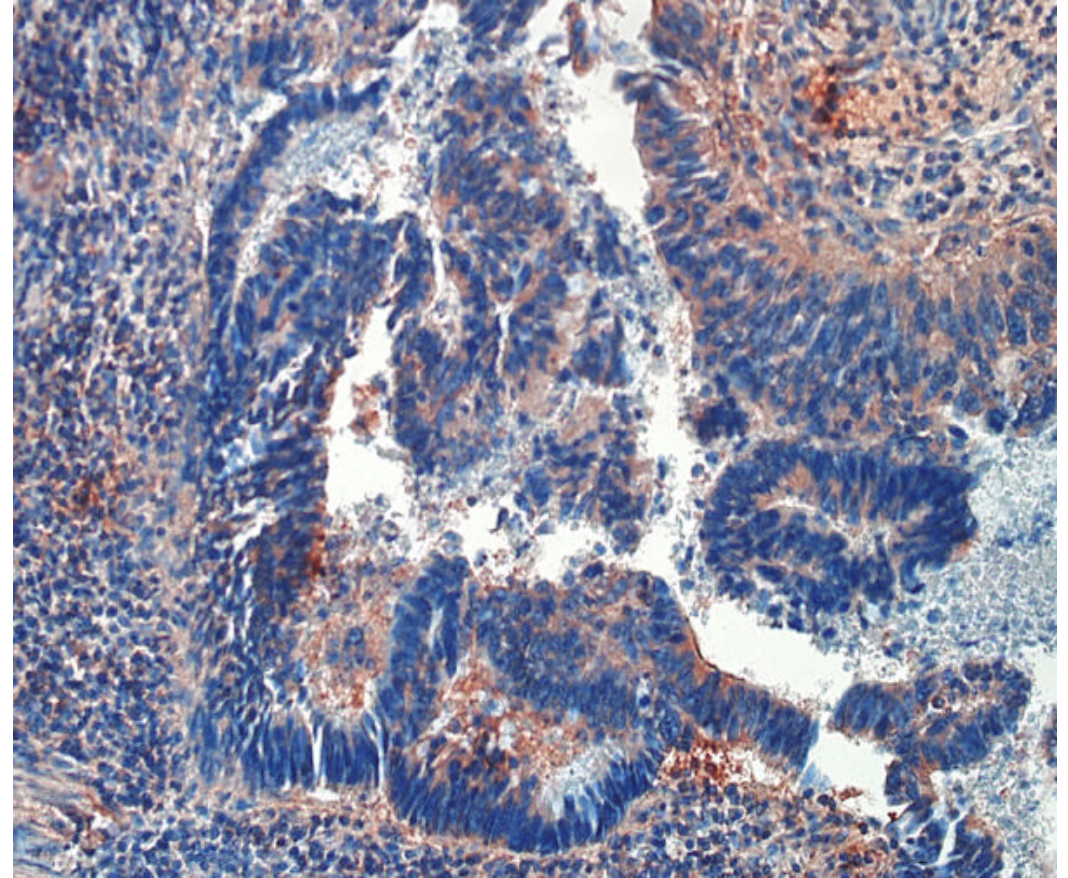
Transketolase 1





TKTL1 negativ

Kolonkarzinom

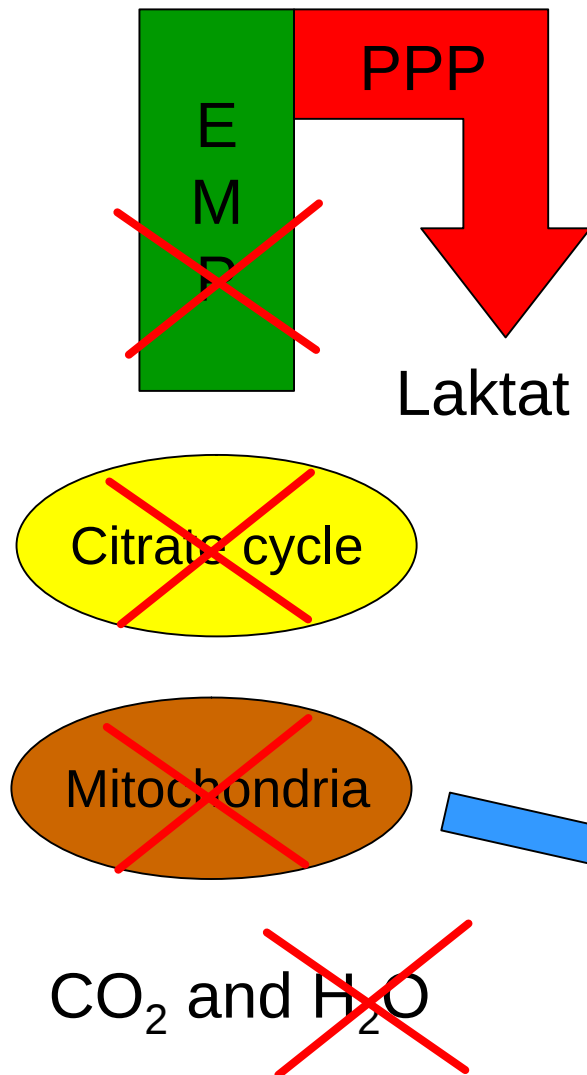


TKTL1 positiv

JF Coy

Sauerstoff ist
vorhanden oder abwesend

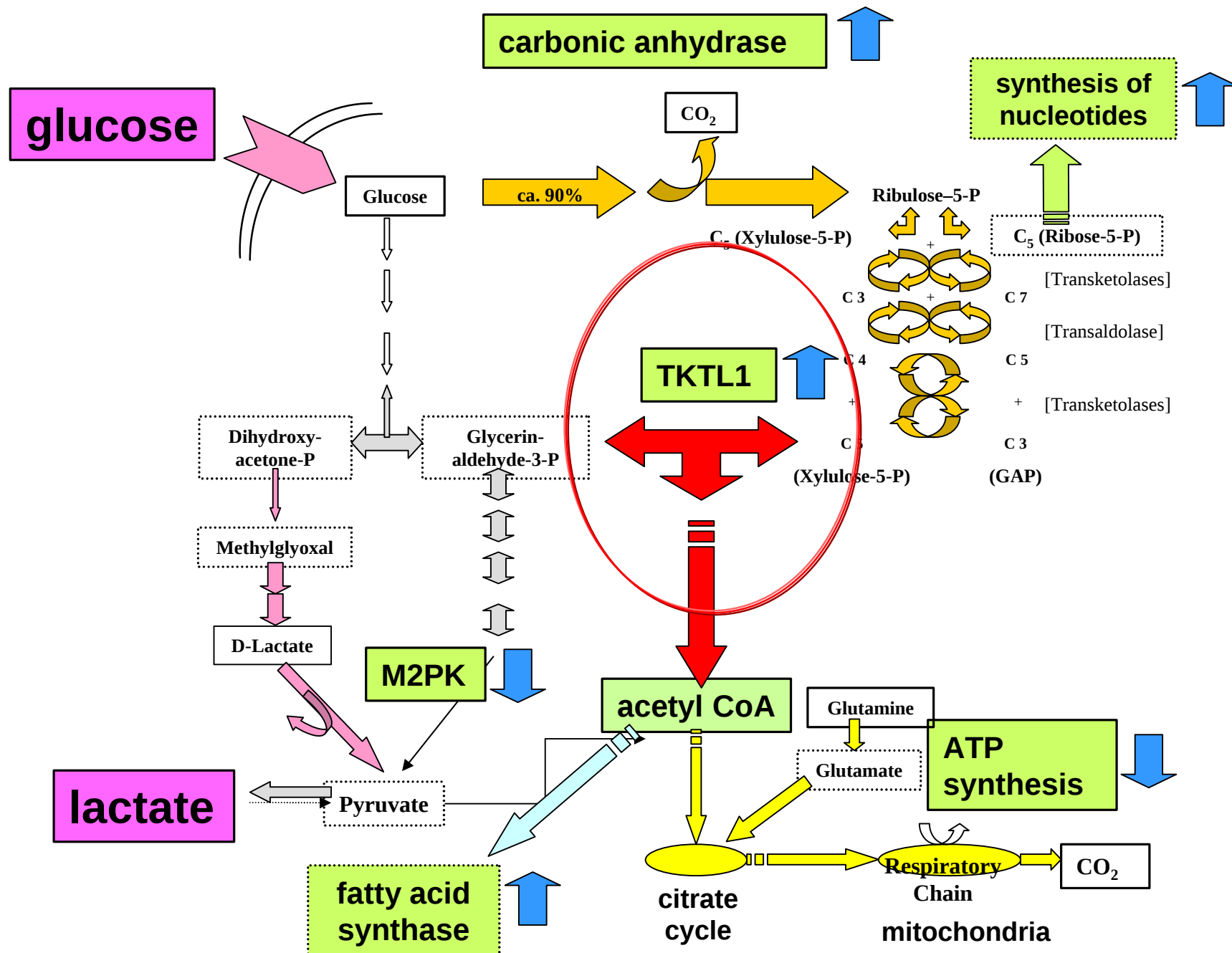
Glukose



- Ineffizienter Glukoseabbau
- Kompensiert durch die große Menge von Glukose die abgebaut wird
- Die gewonnene Energie ist gleich

Matrix-Abbau > Invasion & Metastasierung
HIF1 α Stabilisierung > Angiogenese
> Resistenz gegenüber Strahlentherapie

Inaktive Mitochondrien
> Inhibierung der Apoptose
> Resistenz gegenüber Chemotherapie





**"Here's my
sequence..."**

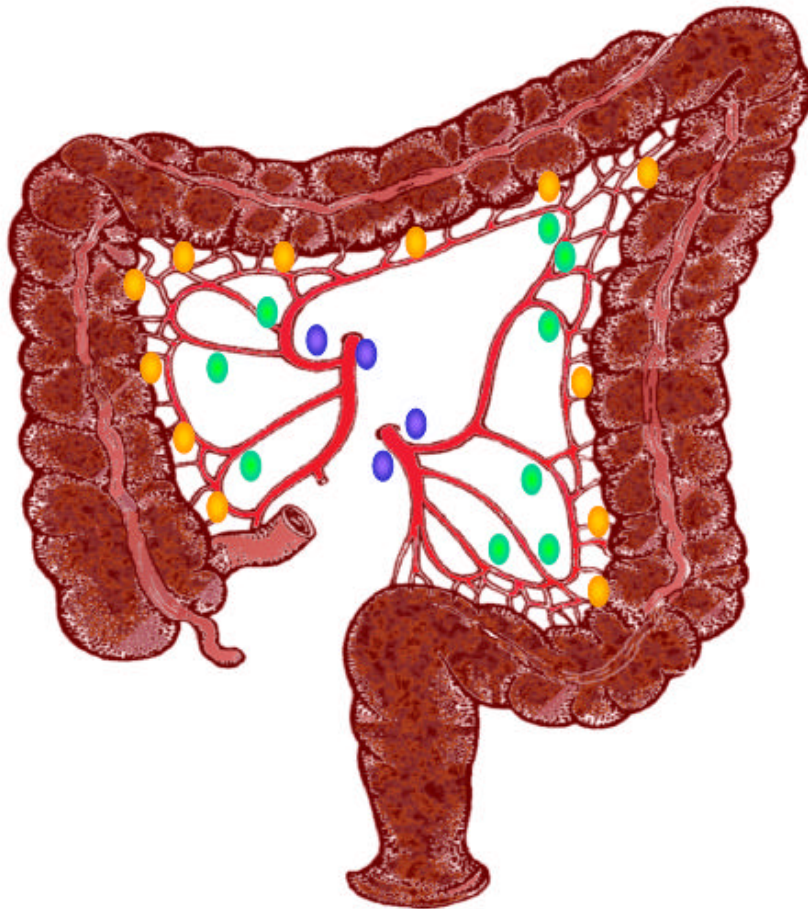
What drug

And dose do

I get ?

New Yorker

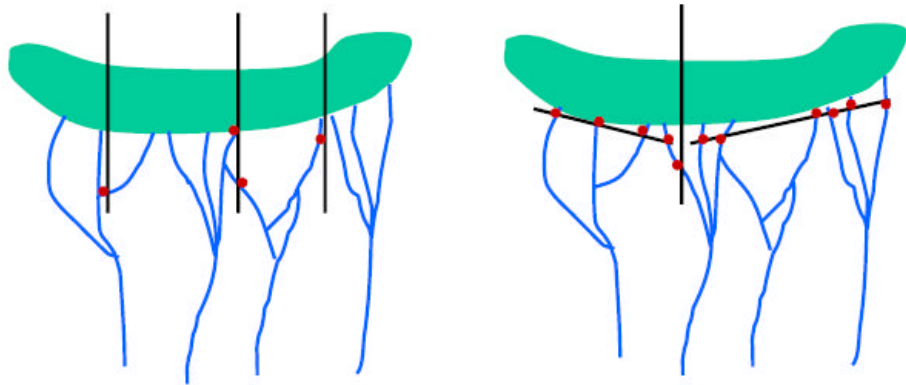
Kolorektales Karzinom (CRC) : Lymphknotenstationen



- Parakolische Lymphknoten
- Perikolische Lymphknoten
- Zentrale Lymphknoten

Kolorektales Karzinom (CRC) : Risikofaktoren

Extramurale Veneninvasion



16.6% Veneninvasion

54.1% Veneninvasion

Human Pathology 1996; 27:1227-1230
Dirschmid et al

Kolonkarzinom pN

Goldstein N. Am J Surg Pathol 26(2): 179-189, 2002.
Lymph Node Recoveries From 2427 pT3 Colorectal Resection Specimens Spanning 45 Years:

- ein präziser Cutoffwert für die Bestimmung des pN kann nicht definiert werden
- die Chance, in einem Resektat mit einer Lymphknotenmetastase, diese zu finden beträgt:
 - 25% bei 12 untersuchten Lymphknoten
 - 46% bei 18 untersuchten Lymphknoten
 - 80% bei 30 untersuchten Lymphknoten

Factor	Hazard ratio (95% CI)	p
Peritoneal involvement		
Absent v present	2.88 (1.69–4.90)	0.0001
Venous invasion		
Not evident v present	2.70 (1.61–4.53)	0.0001
Margin involvement		
Absent v present	2.61 (1.42–4.79)	0.002
Tumour perforation		
Absent v present	9.43 (3.28–27.05)	0.0001

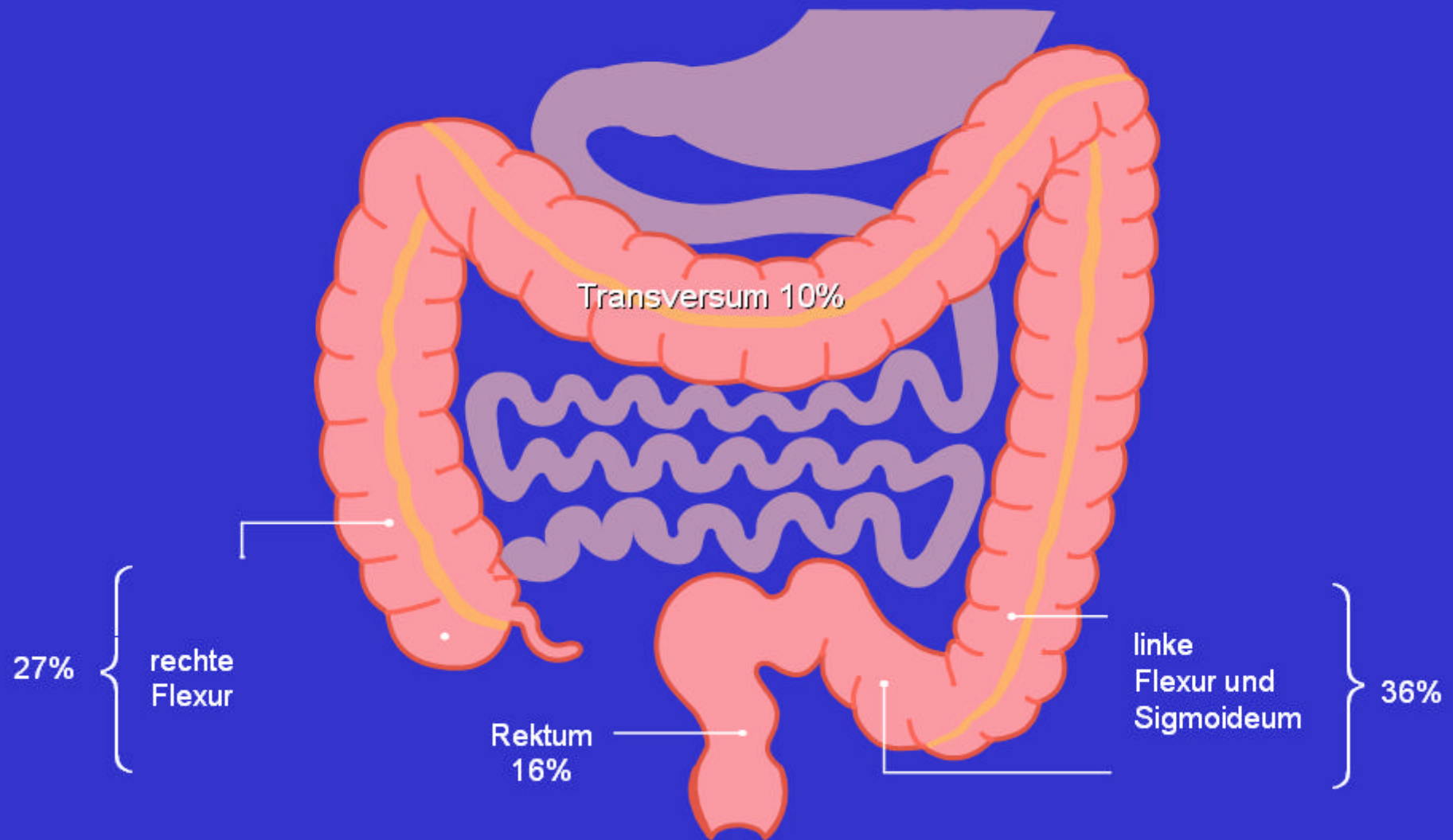
Rektumkarzinom : Lokalrezidive nach alleiniger OP

(Hermanek, 1994)

	SGK RK (1984 – 86)	Erlangen (1983 – 88)
T – Klassifikation		
pT ₁	2 %	4 %
pT ₂	13 %	4 %
pT ₃	29 %	22 %
pT ₄	29 %	32 %
N – Klassifikation		
pN ₀	15 %	9 %
pN ₁	26 %	19 %
pN _{2/3}	35 %	25 %



Lokalisation des kolorektalen Karzinoms



Amsterdam Kriterien

1. Drei Verwandte mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom. Einer der Betroffenen muss Verwandter 1. Grades sein
2. Es müssen mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen sein
3. Bei mindestens einem Verwandten muss das kolorektale Karzinom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein

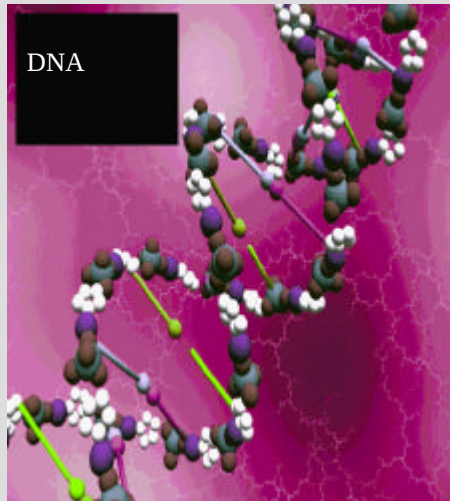
Erweiterte Amsterdam Kriterien

Einbezug von Endometrium und Dünndarmkarzinom

Zusätzlich folgende Tumoren:

- Ovarial Ca vor dem 50. Lebensjahr
- Magen Ca vor dem 50. Lebensjahr
- Pankreas- oder hepatobiliäres Ca
- Blasen- Urothel (jedoch nicht Nierenzell-) Ca
- Die Diagnose von zwei dieser Tumoren bei einer Person (unabhängig vom Alter)

Dynamik der Zytostatikaentwicklung



1960

Stickstoff-Lost
Methotrexat
5-Fluorouracil
6-Mercaptopurin
Cyclophosphamid

1970

Methotrexat
5-Fluorouracil
6-Mercaptopurin
Cyclophosphamid
Cytosin-Arabinosid
Daunorubicin
Adriamycin
Bleomycin
Vincristin
Vinblastin
Vindesine

1980

Methotrexat
5-Fluorouracil
6-Mercaptopurin
Cyclophosphamid
Cytosin-Arabinosid
Daunorubicin
Adriamycin
Mitoxantron
Bleomycin
Vincristin
Vindesine
Etoposid
Teniposid
Cis-Platin
Carboplatin

1990

Methotrexat
5-Fluorouracil
6-Mercaptopurin
Cyclophosphamid
Cytosin-Arabinosid
Daunorubicin
Adriamycin
Mitoxantron
Bleomycin
Vincristin
Vindesine
Etoposid
Teniposid
Cis-Platin
Carboplatin
2-Chorodeoxyadenosin
Deoxycoformicin
Fludarabin
Gemcitabin
Paclitaxel
Docetaxel
Vinorelbin
Topotecan
Irinotecan

2004

Methotrexat
5-Fluorouracil
6-Mercaptopurin
Cyclophosphamid
Cytosin-Arabinosid
Daunorubicin
Adriamycin
Mitoxantron
Bleomycin
Vincristin
Vindesine
Etoposid
Teniposid
Cis-Platin
Carboplatin
2-Chorodeoxyadenosin
Deoxycoformicin
Fludarabin
Gemcitabin
Paclitaxel
Docetaxel
Vinorelbin
Topotecan
Irinotecan

n=59

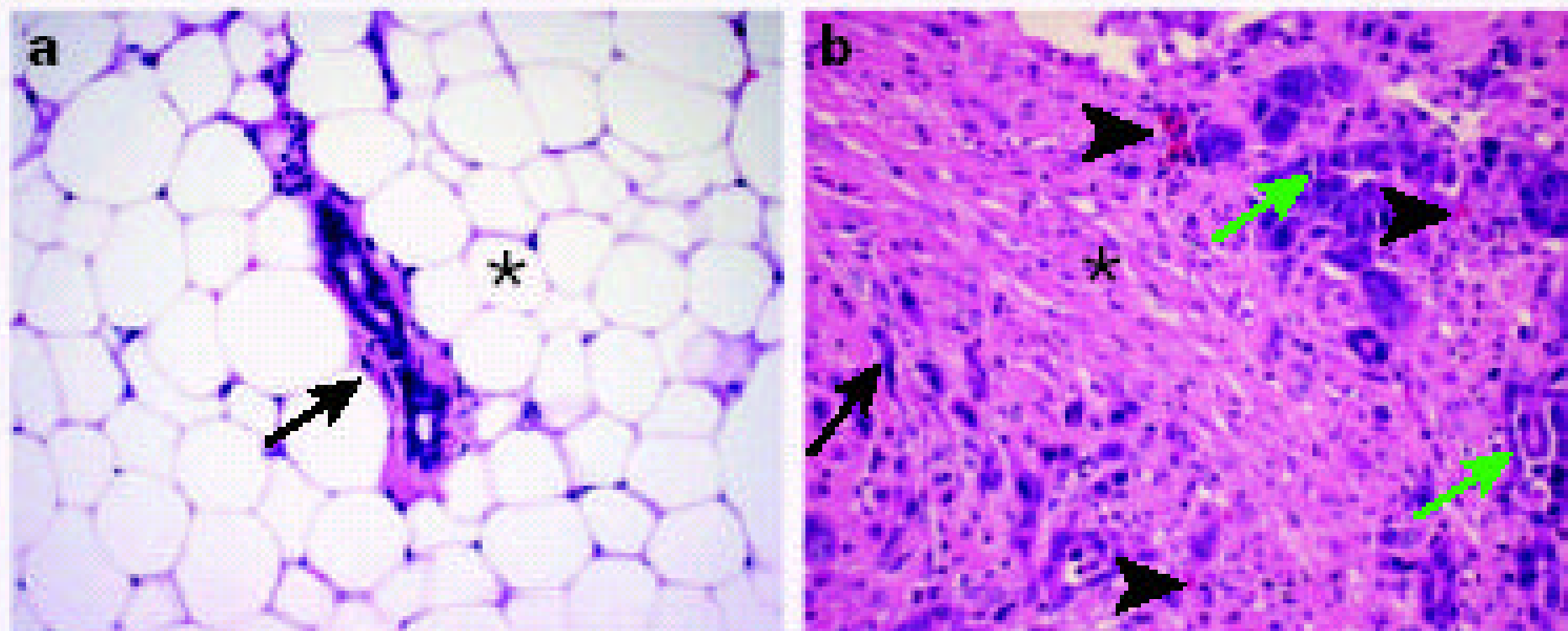
2010 ?

Derzeit > 200
Wirkstoffe in
klinischer
Prüfung

Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression

Neil A. Bhowmick^{1,2,3}, Eric G. Neilson^{3,4} & Harold L. Moses^{1,3,4}

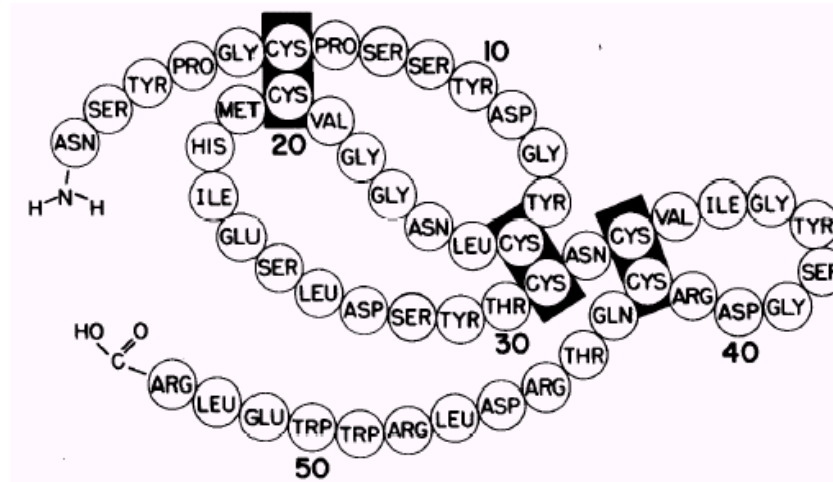
¹Department of Cancer Biology, ²Department of Urologic Surgery, ³The Vanderbilt–Ingram Cancer Center and ⁴Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee 37232, USA (e-mail: hal.moses@vanderbilt.edu)



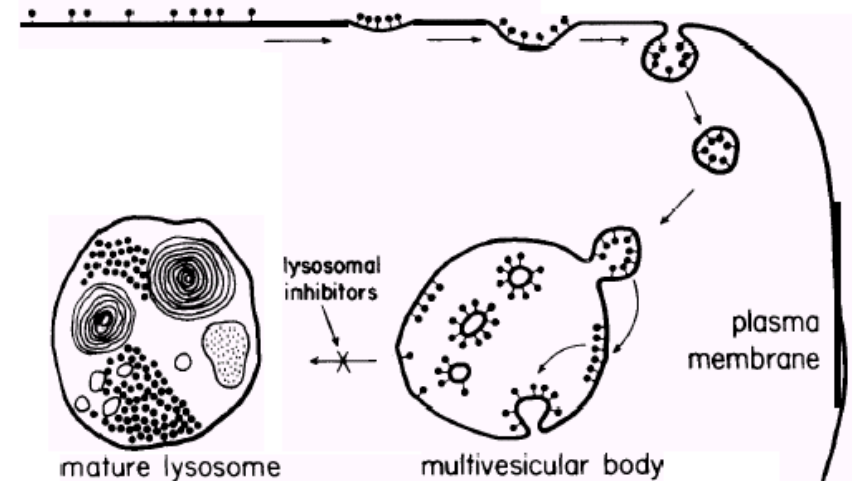
Nobelpreis 1986



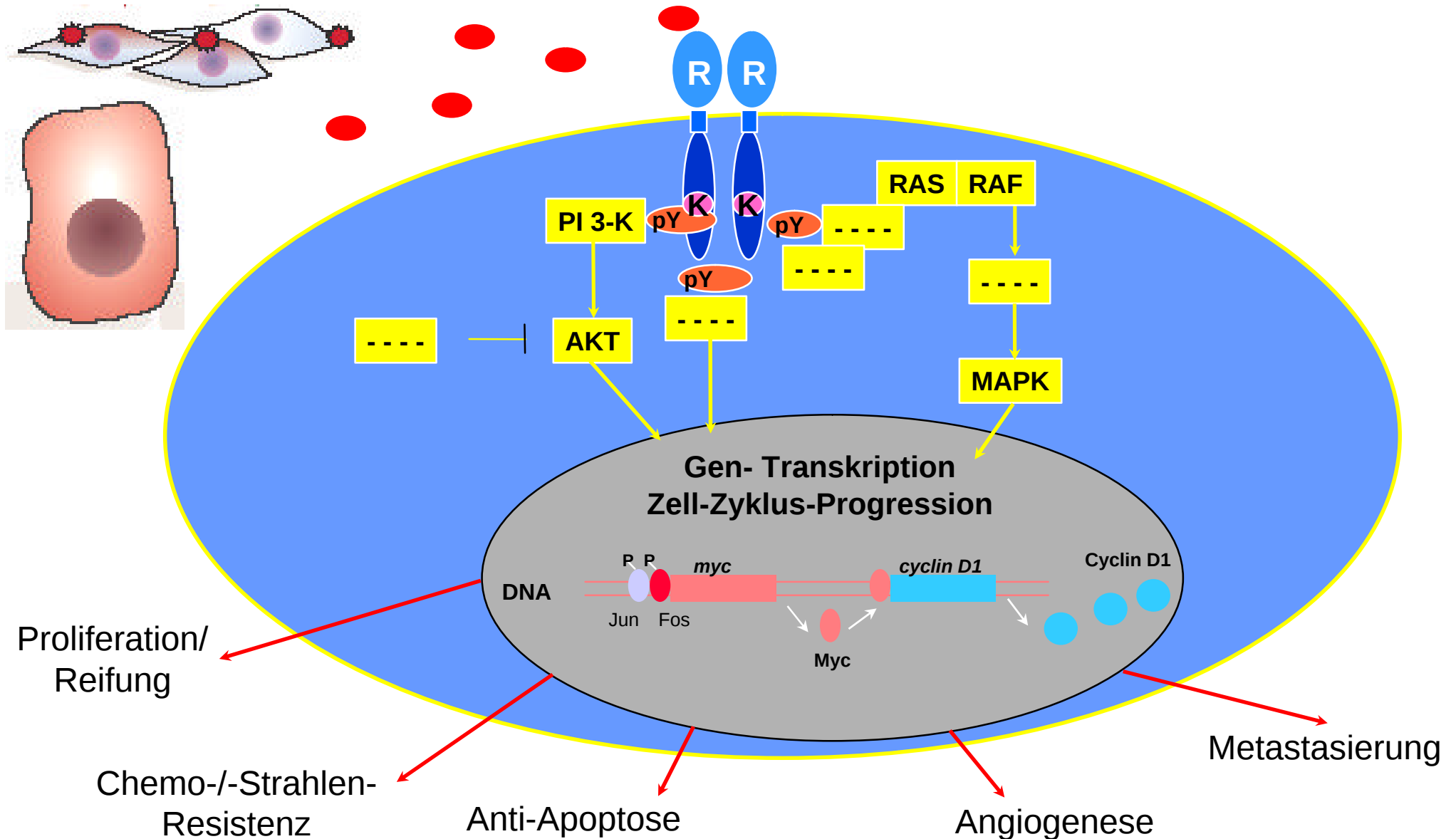
Rita Levi-Montalcini



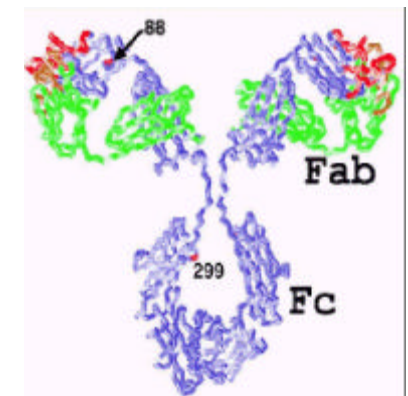
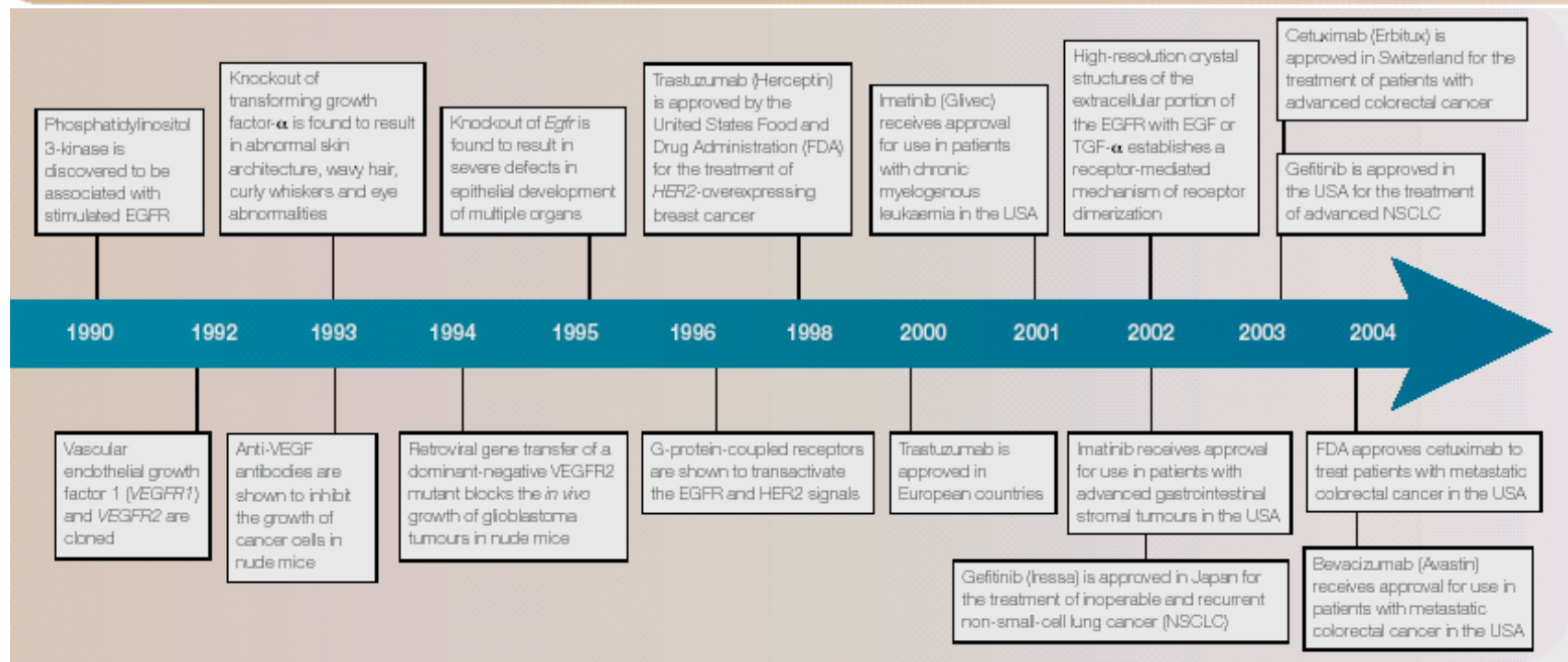
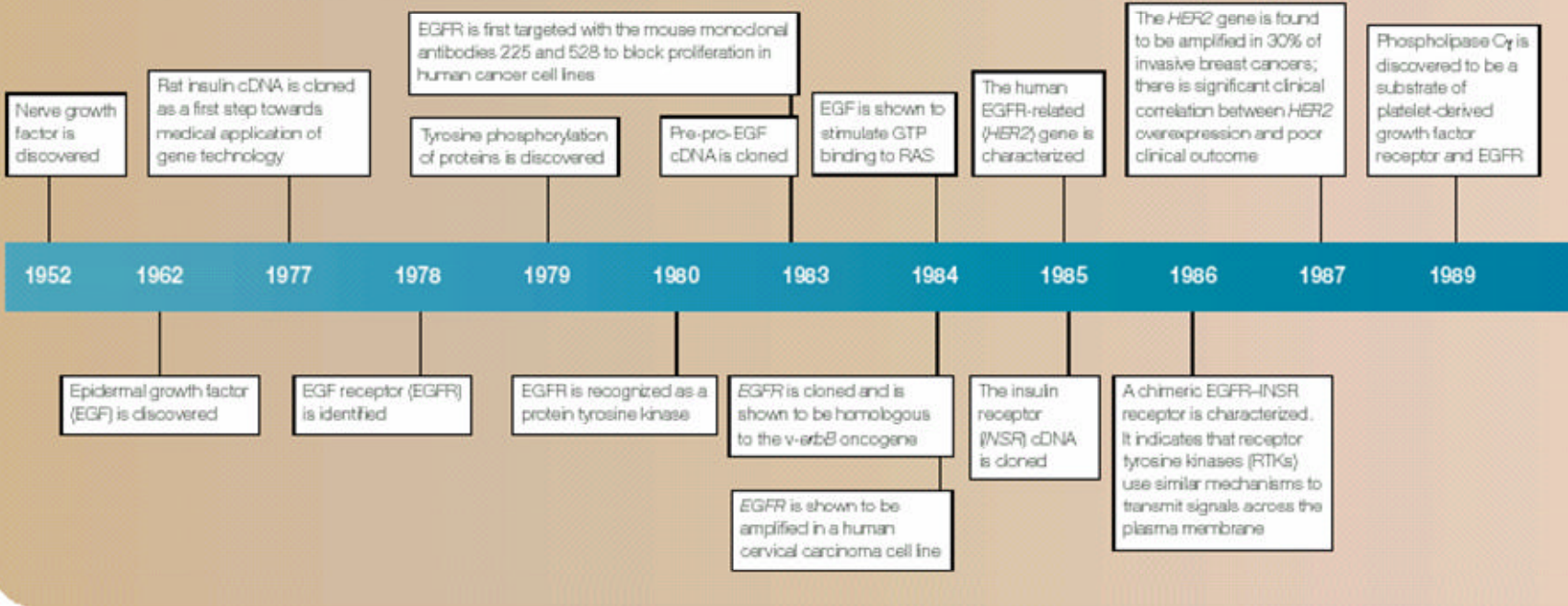
Stanley Cohen



Angriffspunkte der molekularen „Targeted Therapies“



Timeline 1 | Breakthrough discoveries on RTK signal transduction and RTK-based cancer therapy



Kolorektales Karzinom (CRC) : Metastasierung

