

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig)
im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Der EGF-Rezeptor als prädiktiver Faktor für die Entstehung
von Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom.
Eine retrospektive Analyse von vorbestrahlten Rektumkarzinompatienten.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lena Heine
aus Haltern

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig

2. Berichterstatter: PD. Dr. med. M. Both

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.02.2012

gez.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

BT	Brachytherapie
CT	Computertomographie
ED	Einzel dosis
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray (physikalische Einheit für die Energiedosis)
HDR	High Dose Rate
LDR	Low Dose Rate
MDR	Medium Dose Rate
MeV	Megaelektronenvolt
PDR	Pulse Dose Rate
TD	Toleranzdosis
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
5-FU	5-Fluouracil

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	II
1. Einleitung	1
1.1 Rektumkarzinom	1
1.1.1 Risikofaktoren für die Ausbildung eines Rektumkarzinoms	1
1.1.2 Klinik des Rektumkarzinoms	1
1.1.3 Histologie und Stadieneinteilung	2
1.1.4 Primäre Tumorthherapie	2
1.1.5 Metastasierung und Lokalrezidiv	3
1.2 Strahlentherapie des Rektumkarzinoms	4
1.3.1 Adjuvante Strahlentherapie	6
1.3.2 Neoadjuvante Strahlentherapie	6
1.3.3 Brachytherapie	6
1.3.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie	7
1.3. Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)	7
1.4. Ziel der Arbeit	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Patientenkollektiv	10
2.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	10
2.1.2 Tumorklassifikation und Differenzierungsgrad	10
2.1.3 Primäre Tumorthherapie	12
2.1.4 Lokalrezidiv	12
2.1.5 Fernmetastasen	13
2.2 Brachytherapie	14
2.3 Immunhistochemische Färbung	15
2.3.1 Prinzip der Färbung	15
2.3.2 Vorbehandlung der Gewebeproben	16
2.3.3 Färbeprotokoll	17
2.3.4 Auswertung des Färbeverfahrens mit dem Lichtmikroskop	18
2.4 Statistische Verfahren	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Gesamtkollektiv	20
3.1.1 Lokale Tumorkontrolle	20

3.1.2 Krankheitsfreies Überleben	21
3.1.3 Gesamtüberleben	22
3.2. EGF- Rezeptorbestimmung	23
3.2.1. Gesamtkollektiv	23
3.2.2. Charakterisierung der EGF-Rezeptor positiven Patienten	24
3.2.3 Gesamtkollektivanalyse unter Berücksichtigung des Rezeptorstatus	25
3.2.3.1 Lokale Tumorkontrolle	25
3.2.3.2 Krankheitsfreies Überleben	27
3.2.3.3 Gesamtüberleben	27
3.3 Lokalrezidivpatienten	28
3.3.1 Lokale Tumorkontrolle	28
3.3.2 Krankheitsfreies Überleben	29
3.3.3 Gesamtüberleben	31
3.4 Analyse der Patientengruppe mit adjuvanter Strahlentherapie	32
3.4.1 Lokale Tumorkontrolle	32
3.4.2 Krankheitsfreies Überleben	32
3.4.3 Gesamtüberleben	33
3.5 Analyse der Patientengruppe mit neoadjuvanter Strahlentherapie	35
4. Diskussion	36
4.1 Rektumkarzinom	36
4.2 EGF-Rezeptor	37
4.2.1 Einfluss des EGF Rezeptors auf die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben	38
4.2.1 Einfluss des EGF-Rezeptors auf das Gesamtüberleben	39
4.3.2 Einfluss des EGF-Rezeptors auf die Strahlentherapie	41
4.3. Aktuelle Studienlage und Ausblick in die Zukunft	44
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Danksagung	53
8. Lebenslauf	52

1. Einleitung

1.1 Rektumkarzinom

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern nach dem Prostatakarzinom und bei Frauen nach Mammakarzinom. Jährlich erkranken in Deutschland ca. 37.000 Menschen an einem Rektumkarzinom[1]. In den letzten Jahren hat sich eine Veränderung der Lokalisation kolorektaler Tumoren abgezeichnet. Es zeigte sich, dass weiter proximal gelegene bösartige Neubildungen häufiger werden und die Zahl maligner Tumoren im Rektum abnimmt. Dennoch finden sich 50% der Karzinome im Rektum oder an der Grenze zwischen Rektum und Kolon.

90% der Karzinome treten nach dem 50.Lebensjahr auf, wobei der Altersgipfel um das 70. Lebensjahr liegt [2].

1.1.1. Risikofaktoren für die Ausbildung eines Rektumkarzinoms

Für die Entstehung des Rektumkarzinoms ist eine Vielzahl von Risikofaktoren bekannt, die die Ausbildung zum Karzinom begünstigen, jedoch nicht zwingend zu einem malignen Prozess führen müssen. Neben genetischen Faktoren, wie der familiären Adenomatosis coli und dem Lynch-Syndrom [3], spielen Ernährungsgewohnheiten, wie eine fettreiche, ballaststoffarme und fleischreiche Ernährung, aber auch Übergewicht eine Rolle[4]. Außerdem sind Risikoerkrankungen bekannt, die ebenfalls eine kanzerogene Wirkung haben. Hierbei müssen das kolorektale Adenom, langjährige chronisch entzündliche Darmerkrankungen (insbesondere die Colitis ulcerosa) sowie andere Malignome (Karzinome von Mamma, Corpus uteri und Ovar) genannt werden[5]. Neben den oben genannten Faktoren sind für die Ausbildung bösartiger Neubildungen außerdem ein Alter von über 50 Jahren und langjähriger Alkohol- und Tabakkonsum [6] als Risikofaktoren begünstigend. Protektiv sollen dagegen ballaststoffreiche, aber fleisch- und fettarme Kost wirken [7]. Außerdem schreibt man Vitamin C, Folsäure und Kalzium einen schützenden Effekt zu [8].

1.1.2 Klinik des Rektumkarzinoms

Die Klinik des Rektumkarzinoms ist unspezifisch. Es treten keine charakteristischen Frühsymptome auf. So können Blutbeimengungen im Stuhl und Änderungen der Stuhlgewohnheiten, besonders ab einem Alter über 50 Jahren, für das Vorliegen eines Rektumkarzinoms sprechen. Neben diesen Symptomen werden bei den Patienten

Gewichtsverlust, Leistungsminderung und als Spätsymptom Ileuserscheinungen infolge stenosierender Prozesse [9] beobachtet. Bei der digital-rektalen Untersuchung ist in einigen Fällen ein Tumor palpabel.

1.1.3 Histologie und Stadieneinteilung

Aus den durch Biopsie gewonnenen Gewebeproben erfolgt die histologische Beurteilung des Karzinoms. So liegt bei über 85% der Tumoren ein Adenokarzinom vor. Hierbei wird zwischen einem tubulär, azinären und einem papillären Wachstumstyp unterschieden. Als äußerst seltene Sonderformen des Adenokarzinoms unterscheidet man noch das Siegelringkarzinom und das muzinöse Adenokarzinom, auch Gallertkarzinom genannt. In sehr seltenen Fällen liegt ein Karzinoid, Sarkom oder Lymphom vor. In weniger als 1% der Fälle stellt sich ein undifferenzierter Tumor dar (< 1%) [10].

Für die Festlegung des Tumorstadiums werden unterschiedliche Systeme verwendet. Das älteste, aber auch heute noch oft verwendete, geht auf die Klassifikation nach Dukes zurück[11]. Neben der Stadieneinteilung der UICC wird besonders in Europa die TNM Einteilung (s.u.) am häufigsten verwendet [12,13]. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die gebräuchlichen Stadieneinteilungen.

UICC	TNM Klassifikation	Dukes
0	Tis N0 M0	
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0	A
II	T3 N0 M0 T4 N0 M0	B
III	Jedes T N1-N2 M0	C
IV	Jedes T Jedes N M0	D

Tab.: 1. Übersicht Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms

1.1.4 Primäre Tumorthherapie

Für die Primärtherapie des Rektumkarzinoms kommen je nach Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose unterschiedliche Behandlungsstrategien zur Anwendung. Neben der chirurgischen Therapie sind prä- und postoperative Radiochemotherapien wichtige Behandlungsschritte [14,15]. Hierbei gewinnt die Brachytherapie, besonders bei der Behandlung von Lokalrezidiven, zunehmend an Bedeutung (s.u)[16,17].

Ziel des chirurgischen Eingriffes ist die vollständige makroskopische und mikroskopische Tumorentfernung (R0-Resektion). Es stehen folgende operative Verfahren zur Verfügung:

- anteriore Resektion
- mesorektale Resektion
- abdomino-perineale Resektion

Es wird eine En-bloc-Resektion mit Entfernung des regionalen Lymphabflussgebietes angestrebt.

Neuere unterstützende Behandlungsmethoden sind der Einsatz von monoklonalen Antikörpern (s.u.)[18].

Die Prognose des Rektumkarzinoms ist stadienabhängig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Mittel bei etwa 40-60%.

1.1.5 Metastasierung und Lokalrezidiv

Das Rektumkarzinom metastasiert sowohl lymphogen wie auch hämatogen [19]. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt über 3 Metastasenstraßen, wobei die Prognose umso schlechter ist, je tiefer der Sitz des Tumors, von der Anokutanlinie aus betrachtet [20], ist:

- hochsitzend (8-16 cm): 1. Metastasenstraße (paraaortale Lymphknoten)
- mittlere Etage (4-8 cm): 2. Metastasenstraße (zusätzlich Beckenwand)
- tiefsitzend (0-4 cm): 3. Metastasenstraße (zusätzlich inguinale Lymphknoten)

Die hämatogene Ausbreitung erfolgt hauptsächlich in die Leber und Lunge. Tiefsitzende Rektumkarzinome metastasieren, entsprechend einem Cavatyp, vorwiegend in die Lunge, wobei alle anderen kolorektalen Karzinome über die Pfortader zunächst in die Leber metastasieren. In folgenden Schritten ist eine Tumorzellverschleppung von der Leber in die Lunge und von dort in alle Organe des großen Kreislaufs (Kaskadentheorie) möglich. [21].

Für das Rektumkarzinom beträgt die Lokalrezidivrate stadienabhängig ca. 20 % [22,23]. Ein lokoregionäres Rezidiv kann im Bereich der Anastomose (Anastomosenrezidiv), im Bereich nicht entfernter Lymphknoten (Lymphknotenrezidiv) oder im umgebenden Gewebe der ehemaligen Tumorregion (extraluminales Rezidiv) auftreten.

Die Klinik des Lokalrezidivs zeigt sich in Schmerzen im kleinen Becken, perianalen Blutungen, Fistelbildungen und Stenosen.

Therapiemöglichkeiten des Lokalrezidivs bestehen zum einen in operativen Behandlungen und zum anderen in der Chemo- und Strahlentherapie. Diese therapeutischen Optionen sind aber aufgrund vorausgegangener Behandlungen oft nur eingeschränkt möglich.

Eine operative Behandlung in kurativer Absicht ist nur teilweise durchführbar, da das lokoregionäre Rezidiv häufig mit einer Infiltration von Nachbarorganen einhergeht.

Die Chemotherapie mit 5-Fluoracil (5-FU) gilt als Methode der Wahl beim metastasierten Rektumkarzinom. Aber auch hier wird der Therapieerfolg durch Ausbildungen von Fibrosen durch vorherige Behandlungen gemindert.

Die Strahlentherapie gilt auch bei der Behandlung des Lokalrezidivs als Standardverfahren. Das Erreichen einer wirksamen Dosis ist aber aufgrund der geringen Toleranz umgebender Gewebe der zumeist vorbestrahlten Patienten eingeschränkt. Bei Überschreitung einer Schwellendosis kann es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen am Dünndarm und anderen Nachbarorganen kommen.

1.2 Strahlentherapie des Rektumkarzinoms

Bei der Therapie des Rektumkarzinoms steht die chirurgische Behandlung im Vordergrund. Dennoch spielt die Radiotherapie sowohl in kurativer als auch in palliativer Behandlungsabsicht eine entscheidende Rolle. Abhängig vom Tumorstadium ist eine zusätzliche Bestrahlung mit begleitender Chemotherapie entweder vor oder nach Operation erforderlich [24, 25]. Bei der Wahl des Zeitpunktes der Strahlentherapie muss aber berücksichtigt werden, dass mit der Wahl einer effektiven Gesamtdosis das Risiko für mögliche Spätfolgen am Darm steigt. Es können jedoch durch Bestrahlungstechniken und durch spezielle Lagerungsmethoden die Akut- und Spätfolgen der Bestrahlung reduziert werden.

Prinzipiell erfolgt die Radiotherapie als Drei- oder Vier-Feldertechnik, so dass eine weitestgehend homogene Maximaldosis im Zielgewebe bei optimaler Schonung des Normalgewebes erreicht werden kann. Durch eine computergestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung kann ein individuelles Zielvolumen mit minimaler Dosis-Volumenbelastung des Intestinaltraktes und der Blase erreicht werden.

Verwendet wird hauptsächlich eine hochenergetische Photonenstrahlung einer Beschleunigungsspannung zwischen 10 und 20 MV. Bei diesen hohen Photonenergien kann eine Verlagerung des Dosismaximums in die Tiefe (Aufbaueffekt) und damit eine geringere Belastung für oberflächliche Strukturen (z. B. Haut) erreicht werden.

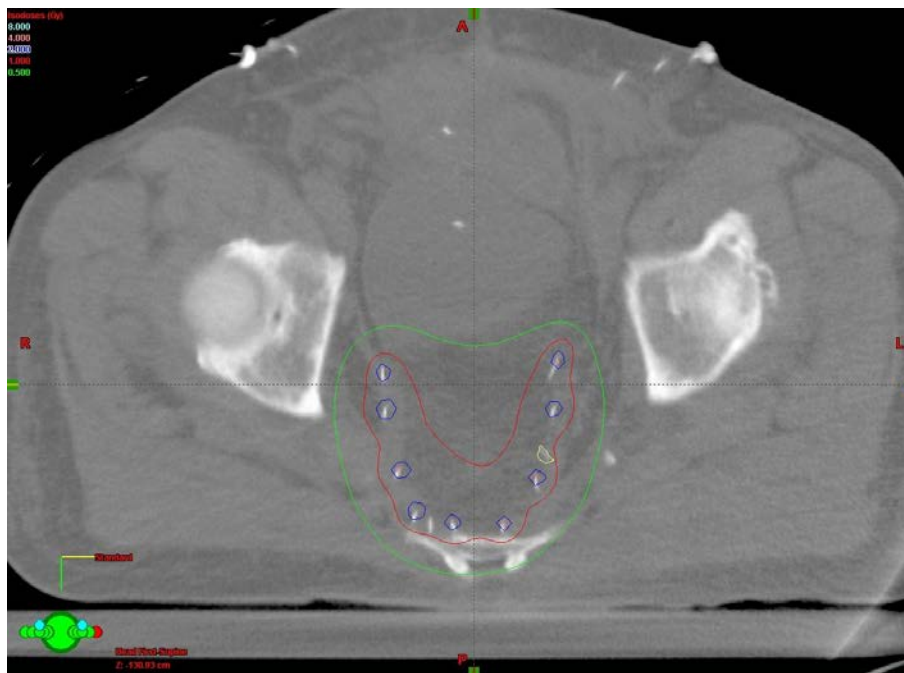


Abb. 1. Dreidimensionale Bestrahlungsplanung für Brachytherapie

Das Zielvolumen ist definiert als ein räumlich zusammenhängendes Volumen, in dem ein bestimmtes radioonkologisches Ziel erreicht werden soll. Bei der Therapie des Rektumkarzinoms sollte dies das gesamte Sakrum, präsakrale und iliakale Lymphknoten, Prostata bzw. Vagina und dorsale Anteile der Harnblase umfassen. Dies gilt sowohl für die adjuvante wie auch die neoadjuvante Tumorthherapie.

1.2.1 Adjuvante Strahlentherapie

Die adjuvante Radiotherapie wird zumeist als fraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 Gy - 50,4 Gy und einer Einzeldosis von 1,8 Gy an fünf Tagen in der Woche durchgeführt. In der ehemaligen Tumorregion erfolgt eine Dosisaufsättigung durch einen Boost von 9,4 Gy, so dass eine Gesamtdosis von 36,1 Gy erreicht wird [26]. Auch hier wird ein verbessertes Ansprechen der Strahlentherapie durch eine Kombination mit einer Chemotherapie (Mittel der Wahl 5- FU/ Folinsäure) erreicht.

1.2.2 Neoadjuvante Strahlentherapie

Die neoadjuvante Therapie kann als Kurzzeit- oder Langzeitbestrahlung erfolgen. Bei der Kurzzeitbestrahlung werden 5 x 5 Gy an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Die Langzeitbestrahlung wird fünf Mal wöchentlich als fraktionierte Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy und einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt[26]. Durch dieses Vorgehen ist eine Tumorregression zu erwarten, so dass eine kontinenserhaltene Operation möglich ist. Durch eine Kombination mit einer Chemotherapie kann die Strahlenwirkung erhöht und auf diese Weise das Langzeitergebnis verbessert werden.

1.2.3 Brachytherapie

Wie bereits erwähnt, gewinnt die Brachytherapie bei der Behandlung des Rektumkarzinoms zunehmend an Bedeutung.

Bei der Brachytherapie werden umschlossene radioaktive Strahlenquellen direkt in die Tumorregion eingebracht. Im Gegensatz zur perkutanen Bestrahlung kann hierdurch eine sehr hohe Dosis im Zielvolumen bei einem steilen Dosisabfall zum umgebenden Normalgewebe erreicht werden [27]. Die Brachytherapie kann als Kontakttherapie, intrakavitäre oder als interstitielle Therapie durchgeführt werden. Letztgenannte, bei der die Strahlenquelle direkt in das Tumorgewebe implantiert wird, findet auch Anwendung bei der Therapie des Rektumkarzinoms. Die Strahler werden entweder direkt eingesetzt oder im Nachladeverfahren mit Hilfe eines Afterloading-Geräts in zuvor positionierte Kunststoffapplikatoren eingebracht.

Als Strahlenquelle kommen in der Brachytherapie hauptsächlich kombinierte Beta- und Gammastrahler zur Anwendung (z. B. Iridium 192), die sich durch einen sehr steilen Dosisabfall auszeichnen.

Man unterscheidet in der Brachytherapie drei unterschiedliche Dosisleistungen:

- hohe Dosisleistung (high dose rate): HDR –Brachytherapie
- mittlere Dosisleistung (medium dose rate): MDR- Brachytherapie
- niedrige Dosisleistung (low dose rate): LDR-Brachytherapie

Die Brachytherapie stellt als primäre Tumorthherapie aber auch als palliative Therapie des Lokalrezidivs des Rektumkarzinoms eine wichtige Therapieoption dar [28].

1.2.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Ziel der Strahlentherapie ist die lokale Tumorkontrolle, ohne Schäden am umliegenden Normalgewebe zu verursachen. Trotz optimaler Bestrahlungsplanung lassen sich Reaktionen des Normalgewebes nicht sicher vermeiden. Im klinischen Alltag muss daher die tumortoxische Dosis gegenüber der Toleranzdosis des umliegenden Gewebes abgewogen werden. Entscheidende Parameter stellen die applizierte Gesamtdosis, die Gesamtbestrahlungsdauer und das bestrahlte Volumen dar [29, 30, 31]. Das Toleranzdosis-Konzept dient zur Schätzung des Risikos lokaler Strahlenfolgen. Es basiert auf empirisch ermittelten Dosen, bei denen definierte organspezifische Strahlenschäden auftreten [32]. Man unterscheidet zwei Toleranzdosen (TD). TD 5/5 ist definiert als die Dosis, die fünf Jahre nach Bestrahlung bei bis zu fünf Prozent der Patienten zu typischen Folgeschäden führt. TD 50/5 ist die Dosis, die fünf Jahre nach Behandlung bei bis zu 50 % der Patienten zu typischen Organschäden führt.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden in Akut- und Spätfolgen eingeteilt. Akutschäden treten in einem Zeitraum von bis zu 90 Tagen nach Bestrahlung auf. Betroffen sind hierbei vor allem Gewebe mit einem hohen Zellumsatz und Gefäße. Das Ausmaß der Strahlenfolgen hängt hier vor allem von der Expositionsdauer ab. Akute Nebenwirkungen hierbei sind vor allem Diarrhoen mit Wasser- und Elektrolytverlusten. Außerdem kann es zu einer Strahlenproktitis und zu entzündlichen Anusreaktionen kommen. Chronische Strahlenfolgen treten ab 90 Tagen nach Bestrahlung auf und sind vor allem von der Höhe der Dosis abhängig. Es werden Gewebe mit einem geringen Zellumsatz, Bindegewebe und ebenfalls das Gefäßsystem beschädigt. Hierzu gehören am Rektum Ulzera, narbige Stenosen und Perforationen.

1.3 Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor (EGFR)) ist ein 170-kD Transmembranprotein [33] und ist aus drei Domänen zusammengesetzt. Der

EGF-Rezeptor enthält eine extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne, eine transmembranäre lipophile Region und eine intrazelluläre Domäne mit Protein-Tyrosinkinase-Aktivität [34]. Kodiert wird der EGF-Rezeptor durch die zellulären Proto-Onkogene c-erb und c-fms und kommt in epithelialen, mesenchymalen und neuronalen Geweben vor. Liganden des EGF-Rezeptors sind neben dem epidermalen Wachstumsfaktor (epidermal growth factor EGF) auch der transformierende Wachstumsfaktor α (transforming growth factor TGF α). Durch extrazelluläre Bindung der Liganden kommt es zur Dimerisierung des Rezeptors und zur Aktivierung der endogenen Tyrosinkinase, die eine Autophosphorylierung katalysiert [35,36]. Dabei werden mehrere spezifische Tyrosylreste phosphoryliert. Durch Anlagerung einer Reihe von Adapterproteinen an diese phosphorylierten Tyrosylreste kommt es schließlich zur Aktivierung zahlreicher Signaltransduktionsprozesse, die regulierend auf Differenzierung, Proliferation und Überleben der Zelle wirken[37].

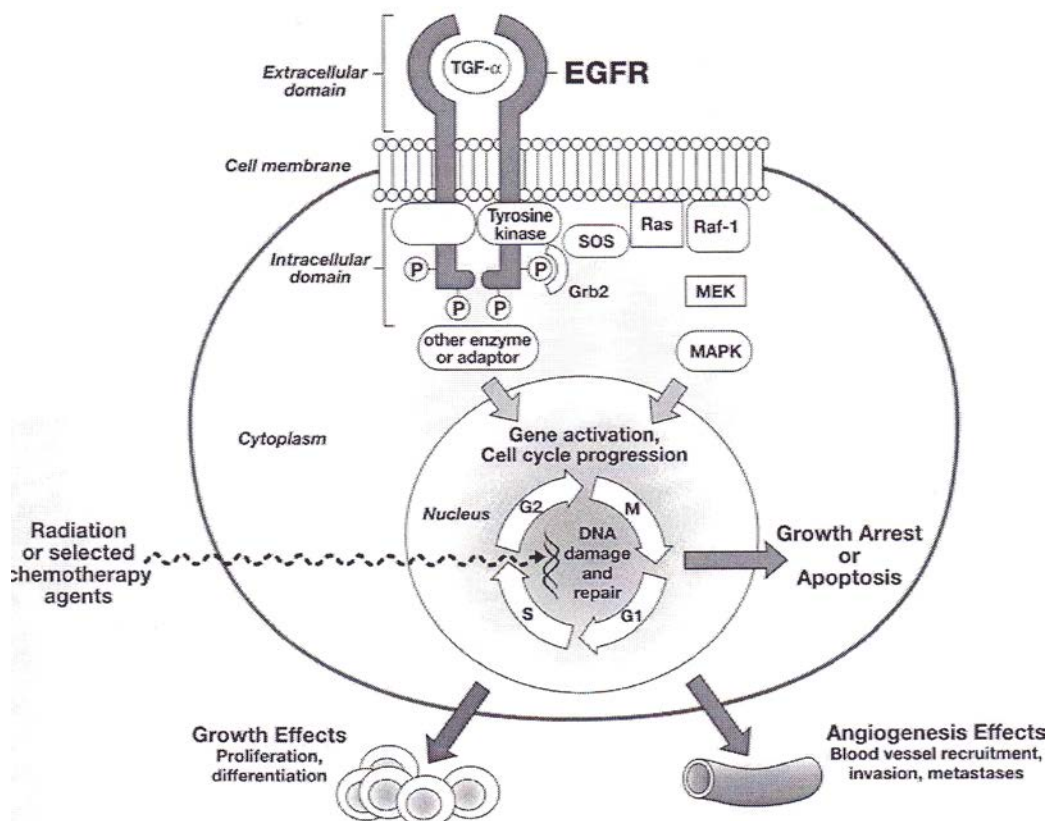


Abb.2: Der EGF-Rezeptor und seine Rolle bei der Signaltransduktion und Tumorprogression
(Quelle: Kim E. S., Khuri F. R.; Herbst R. S, *Epidermal growth factor receptor biology. Oncology* 2001;13:506-513)

Der EGF-Rezeptor spielt so eine wichtige Rolle für die Erhaltung normaler zellulärer Funktionen. Es zeigt sich jedoch, dass auch in Tumorzellen häufig eine Überexpression des Rezeptors vorliegt, wodurch Tumorprogression, Invasion und Metastasierung gefördert werden [38]. In 50-70% der Rektumkarzinome kann eine EGF-Rezeptorexpression nachgewiesen werden, die mit einer schlechteren Prognose einhergeht [39].

Patienten, die EGF-Rezeptor positive Karzinome besitzen, sprechen außerdem schlechter auf eine Chemo- bzw. Strahlentherapie an. Dies führte zur Entwicklung neuer Therapiestrategien, denen eine Inhibition der EGF Signaltransduktion gemeinsam ist[40,41]. Hierzu zählen Tyrosinkinase-Inhibitoren und monoklonale Antikörper gegen den EGF-Rezeptor.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse ist es zu ermitteln, inwieweit eine Überexpression des EGF-Rezeptors als prädiktiver und prognostischer Faktor für das Rektumkarzinom eine Rolle spielt.

Es wurde untersucht, welchen Einfluss der EGF-Rezeptor auf die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der untersuchten Patienten hat. Außerdem soll gezeigt werden, ob ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten EGF-Rezeptorexpression und einem verminderten Ansprechen auf eine Strahlentherapie besteht. Hierzu wurde der Einfluss des EGF-Rezeptors auf den Therapieerfolg einer neo- und adjuvanten Strahlentherapie und auf die Brachytherapie, die in dieser Studie im Rahmen der Lokalrezidivtherapie angewendet wurde, untersucht.

Die ermittelten Ergebnisse wurden mit anderen Studien und der aktuellen Literatur verglichen, um für die Zukunft optimale Behandlungskonzepte für die Rektumkarzinomtherapie zu finden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 60 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 1988 bis 2003 an einem Rektumkarzinom erkrankten. Der Zeitraum der Nachbeobachtung lag bei maximal fünf Jahren. Es fanden sich 25 Männer (42 %) und 35 Frauen (58 %).

Das Alter bei Erstdiagnose lag durchschnittlich bei 60,2 Jahren, wobei der jüngste Patient ein Lebensalter von 37 und der Älteste ein Alter von 80 Jahren hatte. Bei 15 % der untersuchten Patienten lag das Alter bei Erstdiagnose unter 60 Jahren. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag das Alter bei 38 % zwischen 50 und 60 Jahren, der größte Teil des untersuchten Patienten – kollektivs, nämlich 47 %, zeigte ein Lebensalter über 60 Jahren.

2.1.2 Tumorklassifikation und Differenzierungsgrad

Die Festlegung des Tumorstadiums erfolgte nach der TNM- Klassifikation für Rektumkarzinome. Dabei erfolgte die Stadieneinteilung bei Erstdiagnose sowie deren Grading anhand von histologisch gesicherten Befunden.

TNM – Klassifikation für Rektumkarzinome:

T-Primärtumor:

T1	Tumorinfiltration der Submukosa
T2	Tumorinfiltration der Muscularis propria
T3	Tumorinfiltration der Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perirektales Fettgewebe
T4	Tumorinfiltration direkt in andere Organe/ Strukturen und oder durchsetzt das viszerale Peritoneum
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar

N-Primärtumor:

N0	keine regionalen Lymphknoten
N1	Metastasen in 1-3 perirektalen Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr perirektalen Lymphknoten

M-Primärtumor:

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar

Histologisch zeigte sich bei allen Patienten ein Adenokarzinom, das in die vier üblichen Differenzierungsgrade eingeteilt wird:

Histologisches Grading:

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Bei einem der untersuchten Patienten zeigte sich bei der Erstdiagnose ein T1 Stadium, bei acht ein T2 und bei 43 der Patienten lag ein T3 Stadium vor. Ein fortgeschrittenes T4 Stadium wurde bei sieben Patienten festgestellt.

16 der untersuchten Patienten zeigten bei Diagnosestellung keinen Lymphknotenbefall (N0), bei 27 wurde ein N1 Stadium und bei 15 ein N2 Stadium festgestellt. In zwei Fällen konnte der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose nicht erfasst werden (Nx).

Bei 15 der 60 untersuchten Patienten lag zum Diagnosezeitpunkt bereits eine Fernmetastasierung vor. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Tumorstadien bei Erstdiagnose:

T		N		M	
T1	3,3 %	N0	26,7 %	M0	75 %
T2	13,3 %	N1	45 %	M1	25 %
T3	71,7 %	N2	25 %		
T4	11,3 %	Nx	3,3 %		

Tab. 4: Übersicht TNM-Stadium bei Erstdiagnose (Angaben in Prozent)

Das histologische Grading ergab bei 43 der Patienten ein G2 und bei 17 ein G3 Stadium. Es wurde bei niemandem ein gut differenziertes (G1) oder ein undifferenziertes (G4) Karzinom vorgefunden.

2.1.3 Primäre Tumorthherapie

In der hier untersuchten Patientengruppe wurde bei 14 Patienten eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. Die Strahlentherapie wurde hierbei in allen Fällen als fraktionierte perkutane Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy und einer Einzeldosis von 1,8 Gy durchgeführt. Als Chemotherapeutikum wurde 5-FU in Kombination mit Folinsäure verabreicht.

Bei fast allen Patienten wurde eine operative Versorgung des Rektumkarzinoms vorgenommen. Lediglich in zwei Fällen konnte auch durch eine präoperative Radiochemotherapie keine Situation geschaffen werden, die eine Operation möglich machte.

Bei 41 Patienten wurde eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt. Die Chemotherapie wurde in allen Fällen mit 5-FU und Folinsäure durchgeführt.

Die Strahlentherapie mit unterschiedlichen Bestrahlungstechniken wurde in der Phase der Bestrahlungsplanung individuell ausgearbeitet und festgelegt.

So erhielt der größte Teil der Patienten (34) eine perkutane Bestrahlung des Unterbauchs mit einer Gesamtdosis von 45 Gy und einer Einzeldosis von 1,8 Gy. Hierbei wurde eine Dosisaufsättigung der ursprünglichen Tumorregion mit einem Boost bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy durchgeführt. Sieben Patienten erhielten eine Brachytherapie, von denen bei vier Patienten eine HDR- und bei dreien eine pulsed-dose-rate-(PDR-) Brachytherapie durchgeführt wurde (s.u.). Fünf Patienten lehnten eine Radiotherapie des Primärtumors ab.

2.1.4 Lokalrezidiv

Von den 60 untersuchten Patienten erkrankten im Krankheitsverlauf 31 Patienten an einem lokoregionären Rezidiv. Der Zeitpunkt bis zum Auftreten des Rezidivs, ausgehend vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, reichte von einem Monat bis zu sechs Jahren. Bei fünf der untersuchten Patienten wurde innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung bereits ein Lokalrezidiv festgestellt. 15 Patienten erkrankten nach einem Jahr nach Erstdiagnose an einem lokoregionären Rezidiv. Bei vier Patienten wurde nach zwei Jahren ein Rezidiv diagnostiziert und bei weiteren vier Patienten nach drei Jahren. Bei einem Patienten zeigte sich ein Lokalrezidiv nach vier Jahren, bei einem nach fünf und bei einem weiteren Patienten erst nach 6 Jahren.

Für die Therapie des Lokalrezidivs stehen unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten zur Auswahl.

Die Indikation zur operativen Versorgung ist mit potenziell kurativer Zielsetzung gegeben. Auch bei palliativer Situation sollten chirurgische Maßnahmen angestrebt werden, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Daher wurde bei 20 der Patienten ein chirurgischer Eingriff vorgenommen.

Weitere Therapieoptionen stellen die Chemo- und Strahlentherapie dar. Von den 31 Patienten, die an einem Lokalrezidiv erkrankten, erfolgte bei 26 eine Strahlentherapie. Fünf Patienten mit erneutem Tumorwachstum lehnten eine Strahlentherapie des Lokalrezidivs ab. Alle 26 Patienten erhielten eine Brachytherapie (s.u.), wobei bei sieben Patienten eine kombinierte Brachy- und Teletherapie durchgeführt wurde. 17 Patienten erhielten zusätzlich zur Strahlentherapie eine Chemotherapie. Bei dem verabreichten Chemotherapeutikum handelte es sich um 5 FU/ Folinsäure. Nur in zwei Fällen entschied man sich für Oxaliplatin.

2.1.5 Fernmetastasen

Fernmetastasen treten beim Rektumkarzinom meist innerhalb der ersten zwei Jahre nach dem Primäreingriff auf und sind häufig in Leber und Lunge nachzuweisen.

Bei der untersuchten Patientengruppe wiesen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an insgesamt 38 Patienten Fernmetastasen auf. Der Großteil der Metastasen (insgesamt 19) wurde hierbei in der Leber nachgewiesen.

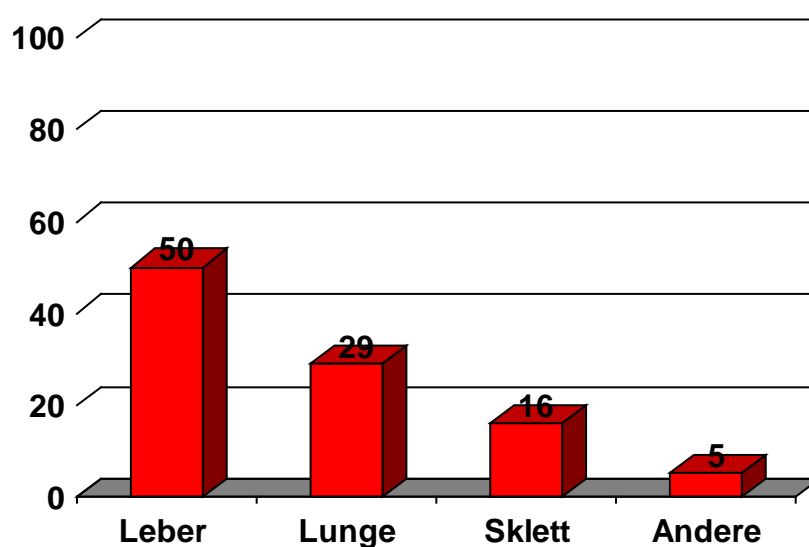


Abb. 3: Übersicht Lokalisation Fernmetastasen (Angaben in %)

Lungenfiliae wurden bei elf der untersuchten Patienten gefunden. Sechs Patienten litten im Verlauf der Erkrankung an Sklettmetastasen und bei zwei Patienten konnten cerebrale Filiae gefunden werden.

Die Therapie der aufgetretenen Metastasen richtete sich zum einen nach Lokalisation und Anzahl der Metastasen, zum anderen nach dem Allgemeinzustand der Patienten.

Es wurde bei sechs Patienten eine Lebersegmentresektion in kurativer Absicht durchgeführt. Zehn Patienten erhielten eine Chemotherapie und insgesamt fünf Patienten wurden mit einer Bestrahlung therapiert. So wurden die beiden Hirnmetastasen mit einer palliativen Ganzhirnbestrahlung mit einer GD von 40 Gy behandelt. Außerdem erfolgte in drei Fällen eine palliative Strahlentherapie der Knochenmetastasen.

2.2. Brachytherapie

Beim untersuchten Patientenkollektiv wurde die Brachytherapie als adjuvante Tumorthherapie wie auch als Therapieverfahren beim lokoregionären Rezidiv eingesetzt.

Hierfür standen sowohl HDR- (high dose rate) wie auch PDR- (pulsed dose rate) Afterloadingverfahren zu Verfügung. Bei der verwendeten Strahlenquelle handelte es sich um Iridium 192. Als Vorbereitung für die Brachytherapie wurden operativ spezielle Kunststoffapplikatoren in die Tumorregion eingebracht. Die Anzahl und Lokalisation dieser Afterloadingsonden richtete sich hierbei nach anatomischen Verhältnissen wie auch nach der Tumorausbreitung.

So wurden bei der hier untersuchten Patientengruppe durchschnittlich 7,75 Applikatoren implantiert. Die geringste Anzahl der Sonden lag bei vier und die maximale Sondenzahl betrug zwölf.

Insgesamt wurde bei 33 Patienten eine Brachytherapie durchgeführt. Bei sieben Patienten wurde die Brachytherapie als adjuvante Behandlung eingesetzt. Hiervon entschied man sich bei vier Patienten für das HDR- und bei drei Patienten für das PDR- Verfahren.

Bei 26 Patienten, die im Krankheitsverlauf an einem Lokalrezidiv erkrankten, entschied man sich ebenfalls für die Brachtherapie als Therapieverfahren. So wurde bei 15 Patienten eine HDR- und bei elf eine PDR- Therapie durchgeführt.

Bei der HDR- Technik wurde zweimal täglich eine Einzeldosis von 2,5 Gy verabreicht und beim PDR- Verfahren betrug die Fraktionierung 5 x 1 Gy/d. Die Behandlung erfolgte mit einer mittleren Dosis von 28,3 Gy, wobei die maximale Brachytherapiedosis bei 30 Gy und die minimal verwendete Dosis bei 20 Gy lagen.

2.3 Immunhistochemische Färbung

2.3.1 Prinzip der Färbung

Das Prinzip der immunhistochemischen Färbung beruht auf der Affinität von Antikörpern zu einer bestimmten Gewebeeigenschaft (Epitop) als Antigen- Antikörperreaktion. Hierbei kommt es zu einer spezifischen Bindung. Der Antikörper ist an ein bestimmtes Detektionssystem gekoppelt, das sein Vorhandensein im Präparat sichtbar macht.

Der Antikörper, der gegen das zu findende Epitop gerichtet ist, wird als Primärantikörper bezeichnet und sollte sich durch hohe Spezifität und Affinität auszeichnen. Ziel ist es nur ein Signal am Ort des Epitops zu erhalten.

Man unterscheidet eine direkte von einer indirekten Methode. Bei der direkten Methode wird das zu untersuchende Antigen mit einem spezifischen Antikörper zusammengebracht, der direkt mit einem Enzym gekoppelt ist. Der Antikörper (und somit das Enzym) bindet an das Antigen, nicht gebundener Antikörper wird abgespült. Dem Enzym wird in einem weiteren Schritt ein Substrat angeboten, das unter Bildung eines Farbstoffs mit dem Enzym reagiert. Dieser Farbstoff bildet sich dort, wo die immunchemische Reaktion stattgefunden hat und ist sichtbar. (Antigen + Antikörper mit Enzym + Substrat/Chromogen = Farbe)

Bei der indirekten Methode wird im ersten Schritt ein spezifischer Antikörper (Primärantikörper) auf das zu untersuchende Gewebe aufgebracht. In einem zweiten Schritt wird ein Antikörper aufgetragen, der sich gegen den ersten Antikörper richtet, der sog. Sekundärantikörper, der hier mit einem Enzym gekoppelt ist und die Farbentstehung auslöst. (Antigen + Primärantikörper + Sekundärantikörper mit Enzym + Substrat/Chromogen = Farbe)

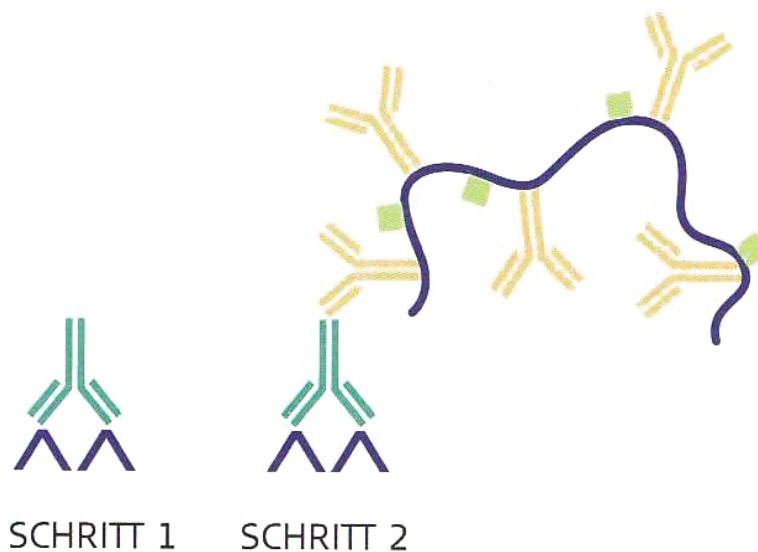


Abb. 4: Schematische Darstellung des Prinzips der immunhistochemischen Färbung (Quelle: Handbuch Immunhistochemische Färbeverfahren; DakoCytomation, 3. Auflage (2003).)

In der vorliegenden Studie erfolgt die immunhistochemische Identifizierung der Expression des EGF-Rezeptors im Rektumkarzinom auf einer Polymerkonjugatmethode, einer Sonderform der indirekten Methode. Hier ist der Sekundärantikörper mit einem Polymer-Molekül, dessen Rückgrat aus einem inerten Dextranmolekül (Polysaccharid) besteht, bestückt. Diese Polymere sind mit möglichst viel Enzym markiert, das wiederum Substrat- und Chromogenumsetzung bewirkt. Somit erreicht man eine verstärkte Anfärbung am Ort des Antigens.

Die Gewebeproben werden mit einem primären monoklonalen Maus-Antikörper gegen humanes EGF-Rezeptorprotein inkubiert. Das Visualisierungsreagenz auf Basis der Dextran-technologie enthält sowohl sekundäre Ziegen-Anti-Maus-Antikörpermoleküle als auch Meerrettichperoxidase, die als Markersubstanz des gewebsgebundenen Antikörpers dient.

Die Gewebsschnitte werden im weiteren Verlauf gegengefärbt und eingedeckt. Die Ergebnisse der Färbung werden dann unter dem Lichtmikroskop ausgewertet.

2.3.2 Vorbehandlung der Gewebeproben

Von den für die EGF-Rezeptorbestimmung ausgewählten formalinfixierten und paraffineingebetteten Gewebeproben [42] werden mit dem halbautomatischen Mikrotom (Firma Zeiss) 3 µm dicke Schnitte angefertigt, auf einem Objekt-träger (Firma Fisher Super-Frost Plus) fixiert und über Nacht in einem Inkubator bei 37° C getrocknet.

Um optimale Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung zu erzielen, müssen die Gewebeproben vor der Färbung entparaffiniert und rehydriert werden, da Überreste des Einbettungsmediums eine unspezifische Hintergrundfärbung zu Folge haben könnten[43]. Die Entparaffinierung erfolgt mit Xylol, die Rehydrierung mit einer absteigenden Alkoholreihe.

Des Weiteren erfolgt eine Andauung der Gewebeschnitte mit einem proteolytischen Enzym. So sollen Eiweißnetzungen, die durch die Formalinfixierung entstanden sind, gelöst werden. Für diese Andauung wird Proteinase K verwendet.

Zur weiteren Qualitätssicherung der Färbung, d.h. zur Vermeidung einer ausgeprägten Hintergrundfärbung, muss die endogene Peroxidaseaktivität durch einen Peroxidase – Block unterdrückt werden.

2.3.3 Färbeprotokoll

Für die Identifizierung der Expression des EGF-Rezeptors wurde das EGFR pharmDx-Assay der Firma DakoCytomation (DakoCytomation Corp., Carpinteria USA) verwendet.

Schritt 1: Entparaffinierung und Rehydrierung

Objektträger werden in ein Xylolbad gestellt und für fünf Minuten inkubiert.

Behandlung der Probe mit absteigender Alkoholreihe (100 % Ethanol, 96 % Ethanol, 70 % Ethanol, Spülen mit Aqua dest.)

Schritt 2: Proteolytische Andauung

Gewebeschnitte mit ausreichend Proteinase K – Lösung ($< 0,1\%$ Proteinase K proteolytisches Enzym, verdünnt mit $0,015 \text{ mol/L}$ Natriumazid) bedecken ($150 \mu\text{l}$) und für 5 Minuten inkubieren. Proben mit Aqua dest. spülen.

Schritt 3: Peroxidase Block

Ausreichend Peroxidase Block (3% Wasserstoffperoxid) zu den Objektträgern geben, so dass die Proben bedeckt sind ($150 \mu\text{l}$) und 5 Minuten inkubieren.

Schritt 4: Spülen mit Waschpuffer

Proben mit Tris-gepufferter Kochsalzlösung waschen und für 3 Minuten in ein frisches Pufferbad stellen.

Schritt 5: Primärer Antikörper oder negatives Kontrollreagenz

Inkubation der Gewebeproben mit dem monoklonalen Maus-Antikörper gegen humanes EGF-Rezeptorprotein (Klon: 2-18C9) bzw. mit der negativen Kontrollreagenz (monoklonaler Maus-IgG1-Antikörper in Tris-Puffer mit Stabilisatorprotein und $0,015 \text{ mol/L}$ Natriumazid) für 30 Minuten. Es muss ausreichend primärer Antikörper / negatives Kontrollreagenz zu den Proben hinzugefügt werden, in der Regel $100 \mu\text{l}$.

Schritt 6: Schritt 4 wiederholen

Schritt 7: Markiertes Polymer, HRP

Proben mit dem mit Meerrettichperoxidase und Ziegen – Anti- Maus – Ig konjugierten Dextranpolymer bedecken ($100 \mu\text{l}$) und für 30 Minuten inkubieren.

Schritt 8: Schritt 4 wiederholen

Schritt 9: 3,3'Diaminobenzidin (DAB) und Substrat-Chromogenlösung

Behandlung der Proben mit DAB und Substrat-Chromogenlösung, so dass die Gewebeschnitte bedeckt ($100 \mu\text{l}$) sind und dann für 10 Minuten inkubieren.

Schritt 10: Schritt 4 wiederholen

Schritt 11: Gegenfärbung mit Hämatoxylin und Eindecken

Objektträger in ein Hämatoxylin- Bad eintauchen und für 5 Minuten inkubieren.

Proben mit aqua dest. spülen und mit aufsteigender Alkoholreihe (aqua dest. 70% Ethanol, 96% Ethanol, 100% Ethanol, Ethanol/Xylol, Xylol) behandeln.

2.3.4 Auswertung des Färbeverfahrens mit dem Lichtmikroskop

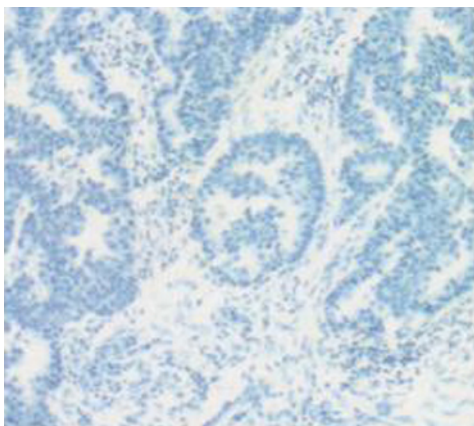
Die Auswertung der Färbung wird mit Hilfe eines Lichtmikroskops (Firma Carl Zeiss) vorgenommen. Alle Untersuchungen müssen in der Tumorregion der Probe durchgeführt werden. Es muss darauf geachtet werden, dass zur Auswertung der Ergebnisse ausschließlich intakte Zellen verwendet werden, da nekrotische Zellen oder degenerierte Zellen oft eine unspezifische Färbung aufweisen [44].

Durch das verwendete immunhistochemische Kitsystem (s.o.) werden hauptsächlich die Zellmembranen gefärbt, wobei eine vollständige bzw. unvollständige periphere Färbung auftreten kann. Das Immunfärbungsmuster ist heterogen und zeigt innerhalb eines einzigen Tumors verschiedene Färbeintensitäten. Die erhaltenen Testergebnisse werden als positiv bzw. negativ angegeben, wobei nur die Färbung der Zellmembran die Struktur darstellt, die der Auswertung zugrunde liegt. Als positiv auf EGF-Rezeptorexpression wird jede vollständige oder unvollständige Membranfärbung definiert, die stärker als die Hintergrundfärbung ist. Gemäß dem empfohlenen Standard des Herstellers werden je nach Färbungsstärke die positiven Testergebnisse in drei Intensitätsstufen unterteilt. Man unterscheidet zwischen schwach (1+), mäßig (2+) und stark (3+) positiven Expressionswerten. Zeigen 1% der gefärbten Tumorzellen eine Membranfärbung, so gilt der Testdurchlauf als positiv.

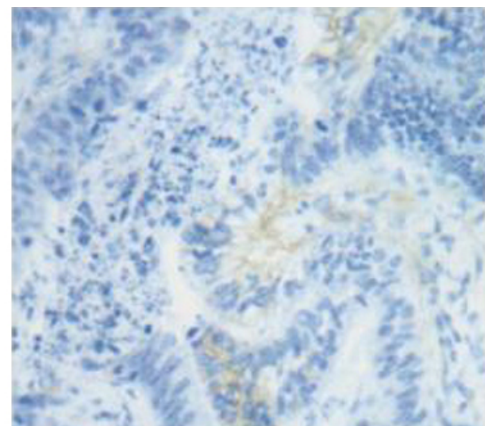
Bei Ausbleiben einer spezifischen Membranfärbung innerhalb des Tumorgewebes, wird das Ergebnis als negativ beschrieben (0).

Anhand der folgenden Abbildungen werden die verschiedenen Ergebnisse des Färbeverfahrens veranschaulicht.

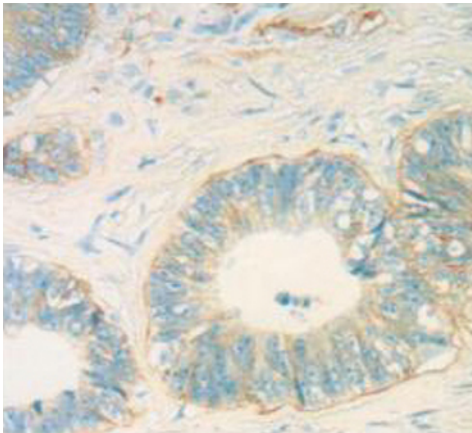
EGF-Rezeptor negativ



EGF-Rezeptor positiv (1+)



EGF-Rezeptor positiv (2+)



EGF-Rezeptor positiv (3+)

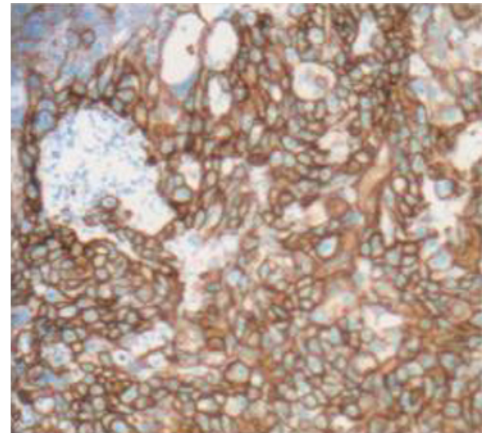


Abb.: 5 Beispiele der Färbeintensitäten nach immunhistochemischer Färbung (Quelle: (Quelle: *Handbuch Immunhistochemische Färbeverfahren; DakoCytomation, 3. Auflage (2003).*)

Zur Qualitätskontrolle der durchgeführten Färbedurchgänge werden humane Zelllinien, die eine mäßige Expression des EGF-Rezeptorproteins und keine Expression des EGF-Rezeptors aufweisen, ebenfalls gefärbt. Dabei handelt es sich um pelletierte, formalinfixierte und paraffineingebettete menschliche Zelllinien: Zelllinie CAMA-1 mit einem Expressionswert 0 und Zelllinie HAT-29 mit einem zweifach positivem Expressionswert [45]. Die ausbleibende Färbung der CAMA-1 Kontrollzelllinie und mäßige Färbung der HAT-29 weisen auf einen gültigen Testdurchlauf hin.

2.4. Statistische Verfahren

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenschance mit der Kaplan-Meier Methode bestimmt.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt [46]. Diese Berechnung ist auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identischen Beobachtungszeiträumen unterliegen.

Aus der Kaplan-Meier Kurve konnten die 1-Jahres-Überlebenszeit und die mediane Überlebenszeit abgelesen werden.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests können Überlebenskurven miteinander [47] verglichen werden. Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit zum Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlichem EGF-Rezeptorstatus angewendet.

Hierbei galt $p < 0,05$ als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtkollektiv

3.1.1. Lokale Tumorkontrolle

Das rezidivfreie Intervall ist definiert als der Zeitraum zwischen Beendigung der primären Tumorthherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs.

Insgesamt erkrankten 31 Patienten nach Abschluss der primären Tumorthherapie an einem lokoregionären Rezidiv. Das heißt, 48 % der untersuchten Patienten blieben lokalrezidivfrei und 52 % der Patienten des Gesamtkollektives litten an einem erneuten Tumorwachstum. Bei diesen Patienten trat ein Rezidiv im Zeitraum von einem Monat bis zu 75 Monaten auf. Durchschnittlich betrug der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs 18,3 Monate. Die abgeschätzte 1- Jahresrate ohne Auftreten eines lokalen Tumorprozesses lag bei 54%.

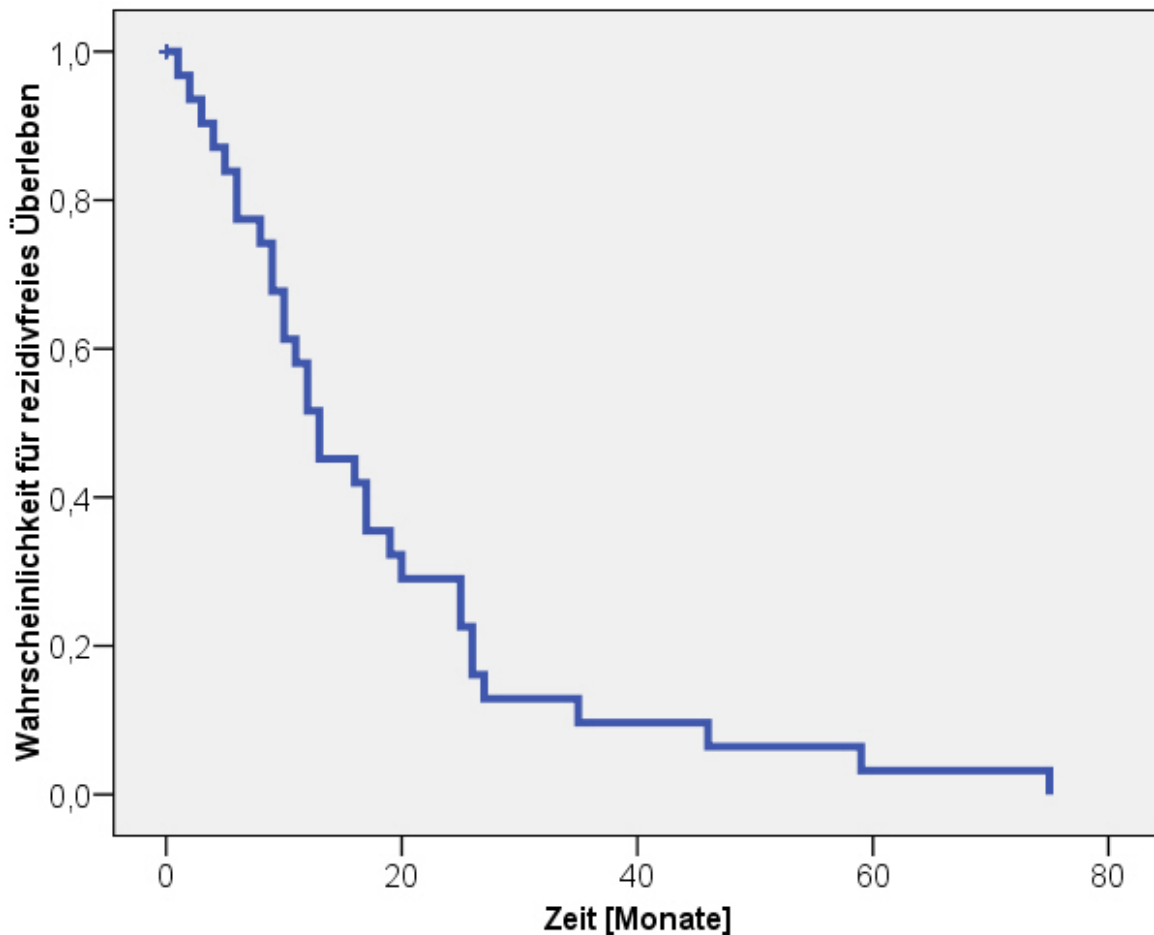


Abb. 6: Kaplan-Meier Kurve zur lokalen Tumorkontrolle (Gesamtkollektiv)

3.1.2 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen der Operation und dem erneuten Auftreten der Erkrankung. Hierbei kann es sich sowohl um einen lokalen Prozess wie auch um eine Fernmetastasierung handeln.

Es kam bei insgesamt 39 Patienten (65 %) zu einem Krankheitsrezidiv. Krankheitsfrei blieben lediglich 35 % der untersuchten Patienten. Der Zeitraum, in dem es zu einem erneuten Krankheitsausbruch kam lag zwischen null (Fernmetastasen bereits bei Erstdiagnose vorhanden) und 79 Monaten.

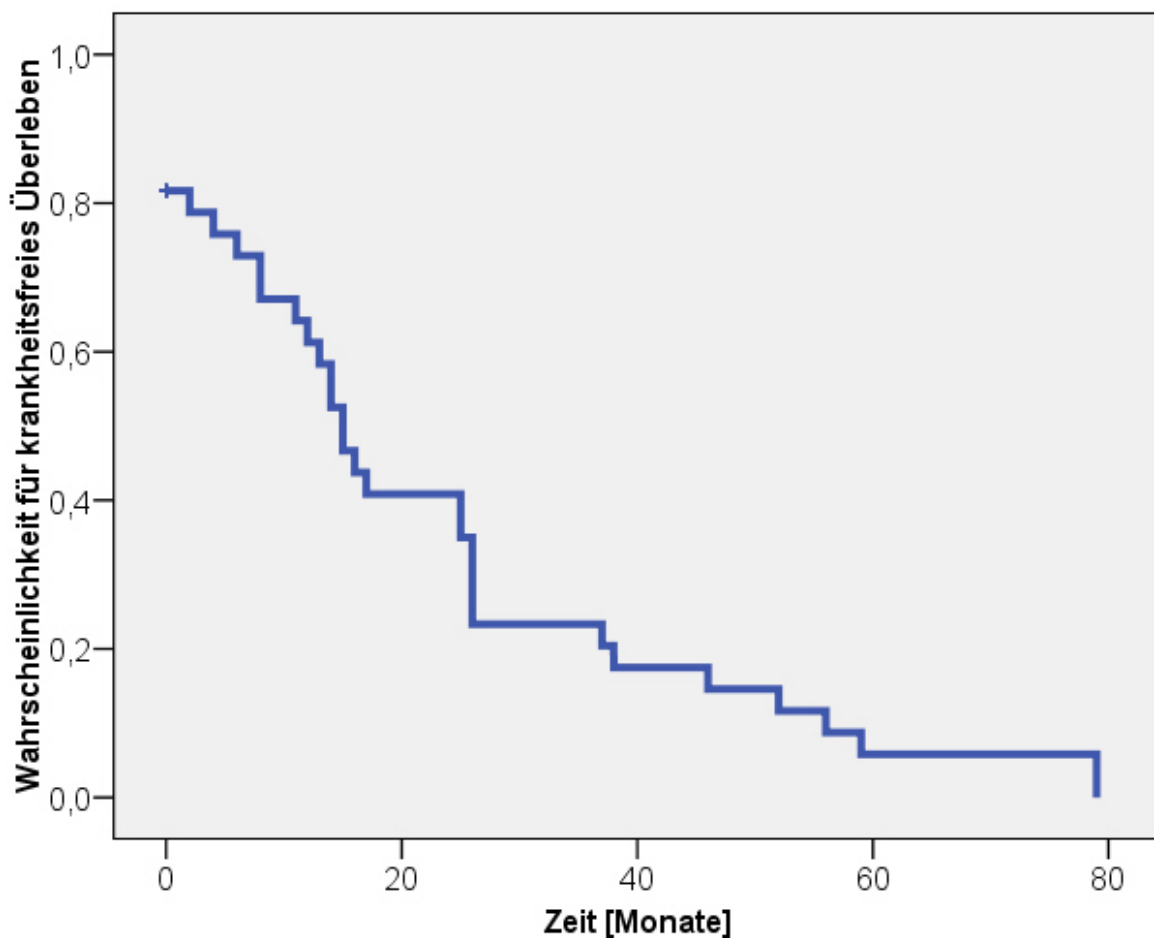


Abb.7: Kaplan-Meier Kurve zum krankheitsfreien Überleben (Gesamtkollektiv)

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs (Disease free survival) betrug 15 Monate bei einem Standardfehler von 1,677 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit fünf Jahre nach Abschluss der Primärtherapie krankheitsfrei zu überleben liegt bei 10 %. Nach 18 Monaten waren noch 50 % der Patienten ohne ein Krankheitsrezidiv.

3.1.3 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitspanne zwischen der Operation und dem Sterbedatum. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung lebten noch 33 Patienten, dies entspricht 55 % der gesamten Patientengruppe. Der Zeitraum, innerhalb dessen die 27 Patienten verstorben sind, betrug durchschnittlich 41,9 Monate seit dem Datum der Operation. Hierbei ist ein Patient bereits nach fünf Monaten verstorben. Der längste Zeitraum vom Operationszeitpunkt bis zum Tod betrug 133 Monate.

Für das Gesamtkollektiv ergibt sich so eine mediane Überlebenszeit von 39 Monaten bei einem Standardfehler von 6,025 Monaten.

Die nach Kaplan-Meier abgeschätzte 5- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 18 %.

Nach 42 Monaten lebten noch 50 % der Patienten.

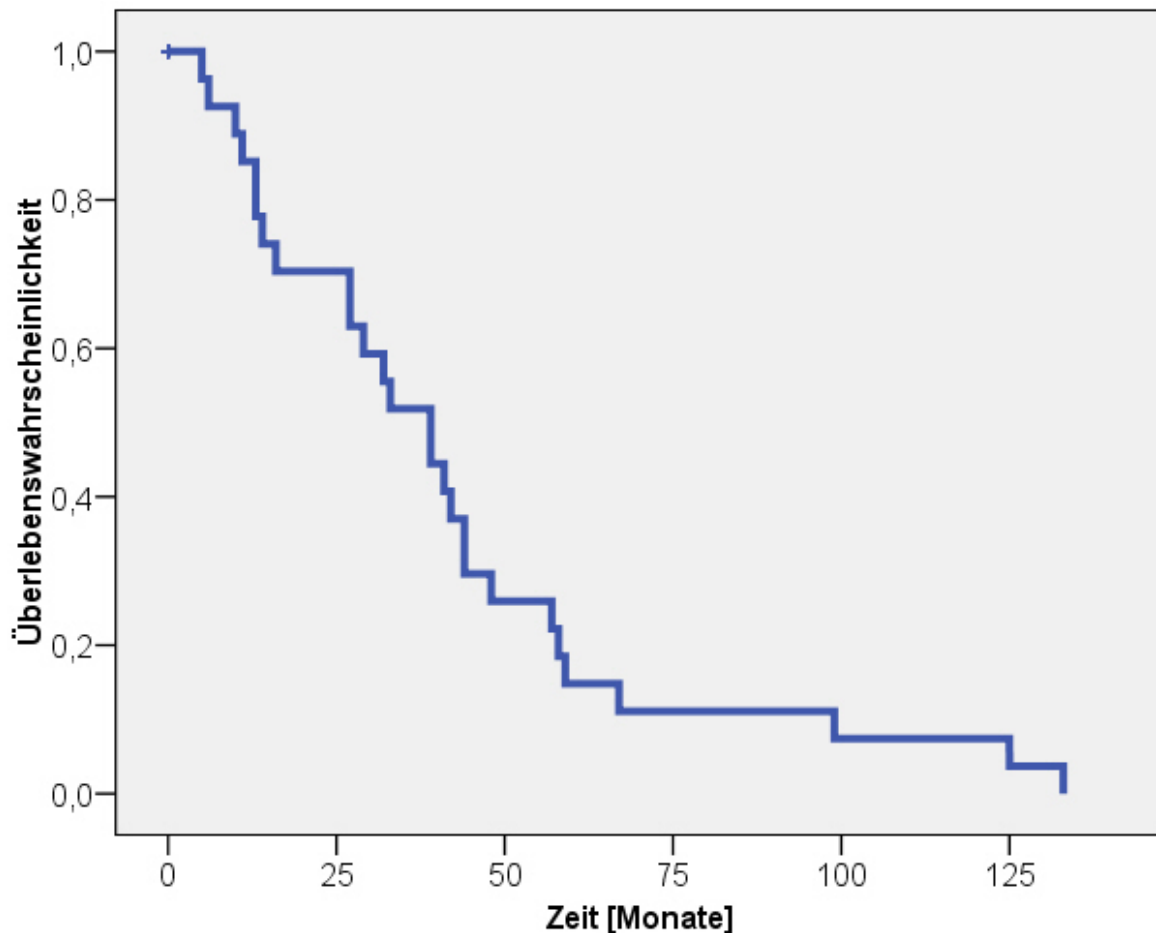


Abb. 8: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben (Gesamtkollektiv)

3.2 EGF-Rezeptorbestimmung

3.2.1 Gesamtkollektiv

Es wurden die Gewebeproben des Rektumkarzinoms mit Hilfe des immunhistochemischen Färbeverfahrens auf eine erhöhte Expression des EGF-Rezeptors untersucht. So erfolgte bei 20 der insgesamt 60 Patienten ein positiver Nachweis des EGF-Rezeptors. Bei 40 Proben blieb eine vollständige oder auch unvollständige periphere Membranfärbung in der Tumorregion aus, so dass diese Tumorgewebe als EGF-Rezeptor negativ identifiziert werden.

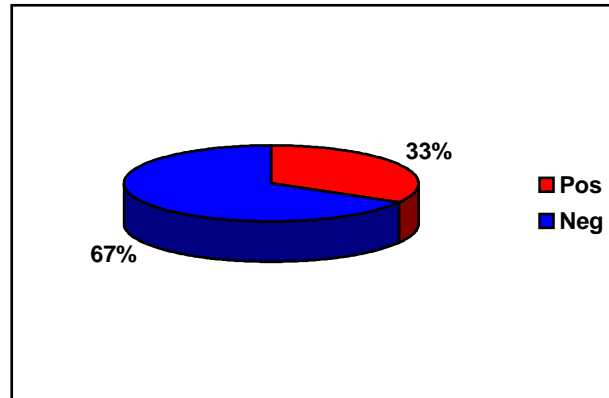


Abb. 9: Nachweis des EGF-Rezeptors (Angaben in %)

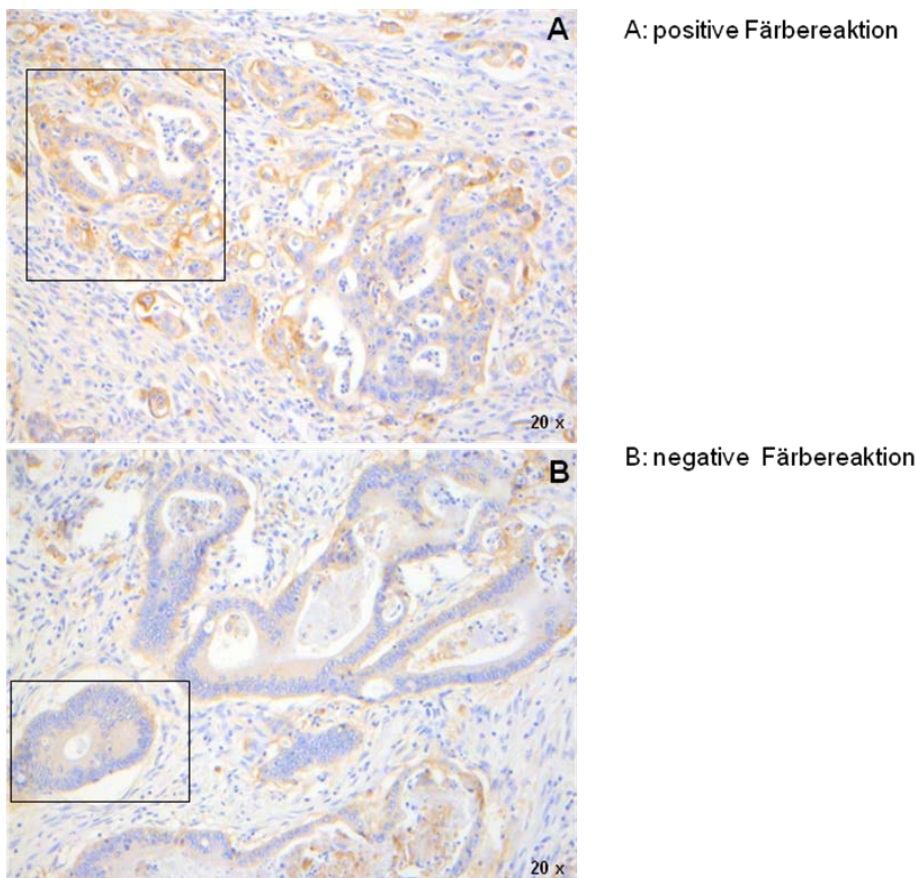
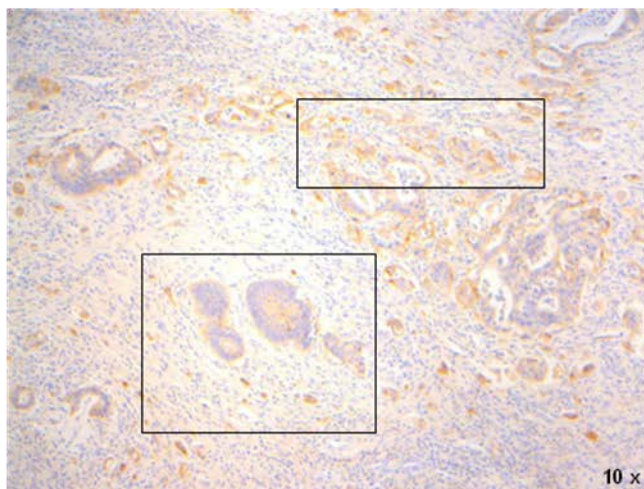


Abb. 10: Ergebnis des immunhistochemischen Färbeverfahrens (Darstellung einer positiven und negativen Färbereaktion)

Die weitere Betrachtung der 20 EGF-Rezeptor positiven Gewebe erlaubte die genauere Beurteilung der Färbintensität. Es wurde bei 16 Proben eine schwache Färbung (1+) der Zellmembranen der Tumoren festgestellt. In drei Fällen konnte eine mäßig starke (2+) und nur in einer Probe eine starke (3+) Färbung und damit EGF-Rezeptor Expression nachgewiesen werden.

Es konnte auch gezeigt werden, dass innerhalb eines Tumors eine Heterogenität besteht. Das heißt, es konnte sowohl eine positive wie auch negative Färbereaktion nachgewiesen werden, wie die folgende Abbildung zeigt.



negative/positive Reaktion innerhalb eines Tumors

Abb. 11: Ergebnis des immunhistochemischen Färbeverfahrens.(Darstellung der Heterogenität der Färbereaktion innerhalb eines Tumors)

3.2.2 Charakterisierung der EGF-Rezeptor positiven Rektumkarzinompatienten

Es zeigten 20 der untersuchten Gewebeproben einen positiven Nachweis des EGF-Rezeptors. Diese Gruppe umfasste zwölf weibliche und acht männliche Patienten. Das Alter dieser Patientengruppe lag durchschnittlich bei 56,4 Jahren, wobei der jüngste Patient ein Lebensalter von 37 und der Älteste ein Alter von 75 Jahren hatte.

Das Tumorstadium wurde nach der TNM Klassifikation festgelegt. So zeigten zwei der 20 Patienten ein T2 Stadium, bei elf Patienten wurde ein T3 und bei sieben Patienten lag zum Diagnosezeitpunkt eine T4 Stadium vor.

Der Lymphknotenstatus zeigte bei sieben Patienten keine primäre Beteiligung der regionären Lymphknoten. Ein N1 Stadium lag bei acht Patienten vor und ein N2 Stadium wurde bei fünf Patienten festgestellt.

Bei sechs Patienten, die eine EGF-Rezeptorexpression zeigten, lagen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vor. Hierbei befanden sich fünf der diagnostizierten Metastasen in der Leber, bei einem Patienten lag eine Lungenmetastase vor.

3.2.3 Gesamtkollektivanalyse unter Berücksichtigung des Rezeptorstatus

Der folgende Abschnitt der Arbeit befasst sich mit der Beurteilung des gesamten Patientenkollektivs, wobei dieses in Hinblick auf den Rezeptorstatus in zwei Gruppen unterteilt wird. Es wird die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht, wobei ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten mit Hilfe des Log-Rank-Tests möglich ist.

3.2.3.1 Lokale Tumorkontrolle

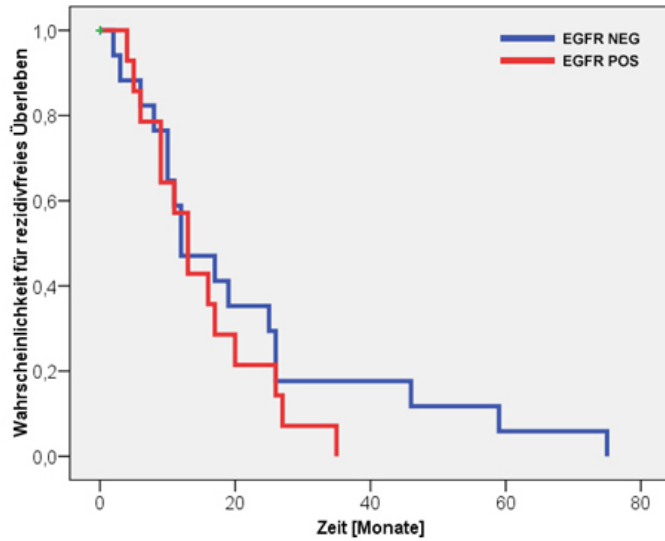
Von den 40 Patienten, die keine Expression des EGF-Rezeptors aufwiesen, wurde bei 43 % der Patienten (17) im Krankheitsverlauf ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert. Der Zeitraum bis zum Auftreten eines lokalen Tumorwachstums lag hier durchschnittlich bei 23,1 Monaten.

An einem Lokalrezidiv erkrankten im Verlauf insgesamt 70 % Patienten, die einen positiven Nachweis des EGF-Rezeptors zeigten. Der Zeitraum bis zum Auftreten des lokalen Tumorwachstums betrug durchschnittlich 15,1 Monate. Es wurde ein lokales Tumorwachstum innerhalb von vier bis zu 35 Monaten beobachtet.

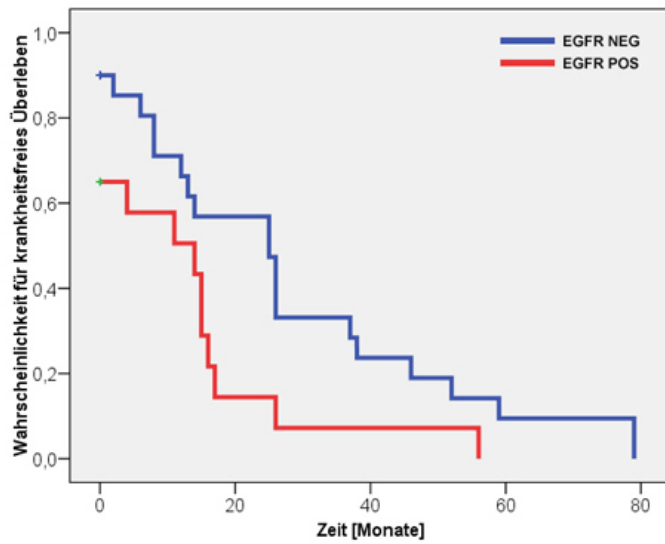
Der Vergleich mittels Log-Rank-Test zeigte keine Signifikanz ($p = 0,380$) für die lokale Tumorkontrolle.

So ergab sich für die Patienten, die keinen Nachweis des EGF-Rezeptors zeigten, eine mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs von 21,588 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit fünf Jahre nach Abschluss der primären Tumorthherapie lokalrezidivfrei zu überleben betrug in dieser Patientengruppe 5 %. 50 % dieser Patienten waren nach einem Jahr noch lokalrezidivfrei.

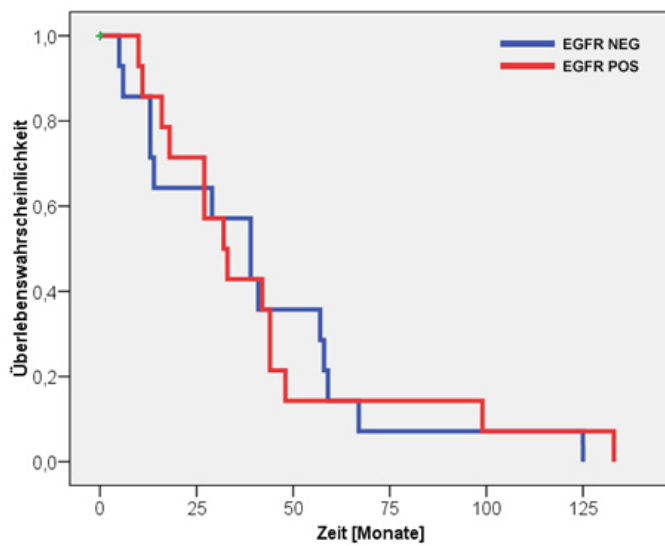
Bei den EGF-Rezeptor positiven Rektumkarzinompatienten lag die mediane Zeit bei 15,071 Monate bis zu einem erneuten lokalen Tumorwachstum. Die 1 – Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, ohne Lokalrezidiv zu überleben, lag hier bei 52 %. Nach 20 Monaten wurde bei 20 % der Patienten kein maligner Prozess diagnostiziert.



a. lokale Tumorkontrolle



b. krankheitsfreies Überleben



c. Gesamtüberleben

Abb. 12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Rezeptorstadiums (Gesamtkollektiv)

3.2.3.2. Krankheitsfreies Überleben

In der Patientengruppe, die einen negativen Rezeptorbefund aufwiesen, zeigten 57 % der Patienten ein Krankheitsrezidiv. Die Zeitspanne bis zum erneuten Auftreten der Erkrankung lag zwischen null und 79 Monaten. Durchschnittlich kam es nach 27,521 Monaten zu einem Wiederausbruch der Erkrankung.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs betrug 25 Monate, bei einem Standardfehler von 8,616 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr krankheitsfrei zu sein, betrug hier 70 %. Nach 20 Monaten waren noch 58 % der Patienten ohne ein Tumorrezidiv. 50 % der Patienten blieben auch nach 15 Monaten krankheitsfrei.

In der Patientengruppe mit einem positiven Nachweis des EGF-Rezeptors kam es bei 80 % der Patienten zu einem Krankheitsrezidiv. Durchschnittlich betrug die Zeit bis zum erneuten Auftreten der Krankheit 12,645 Monate, wobei der Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs zwischen null und 56 Monate lag.

In dieser Patientengruppe liegt die mediane Zeit bis zum erneuten Krankheitsausbruch bei 14 Monaten, bei einem Standardfehler von 8,618 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit krankheitsfrei zu überleben, liegt nach der Kaplan-Meier Schätzung bei 50%. Nach 20 Monaten blieben noch 18 % der Patienten ohne ein Krankheitsrezidiv.

Die Auswertung mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigt im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben eine statistische Signifikanz ($p = 0,016$).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit erneut zu erkranken für die Patienten mit einem positiven Nachweis des EGF-Rezeptors höher ist als in der Patientengruppe mit negativem Rezeptorstatus.

3.2.3.3. Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung lebten von den Patienten ohne einen positiven Nachweis des EGF-Rezeptors noch 26 Patienten (65 %), 14 Patienten (35 %) sind an den Folgen der Tumorerkrankung verstorben.

Es betrug in dieser Patientengruppe die durchschnittliche Zeit bis zum Todeseintritt 40,357 Monate, wobei ein Patient bereits nach 13 Monaten verstarb. Die längste Zeit seit der primären Tumortherapie bis zum Tod betrug 125 Monate.

In der Patientengruppe mit positivem EGF-Rezeptorstatus lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung noch 30 % der Patienten. Von den EGF-Rezeptor positiven Patienten sind 14 Patienten (70 %) an der Tumorerkrankung verstorben. Es ergibt sich so eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten, bei einem Standardfehler von 5,612 Monaten.

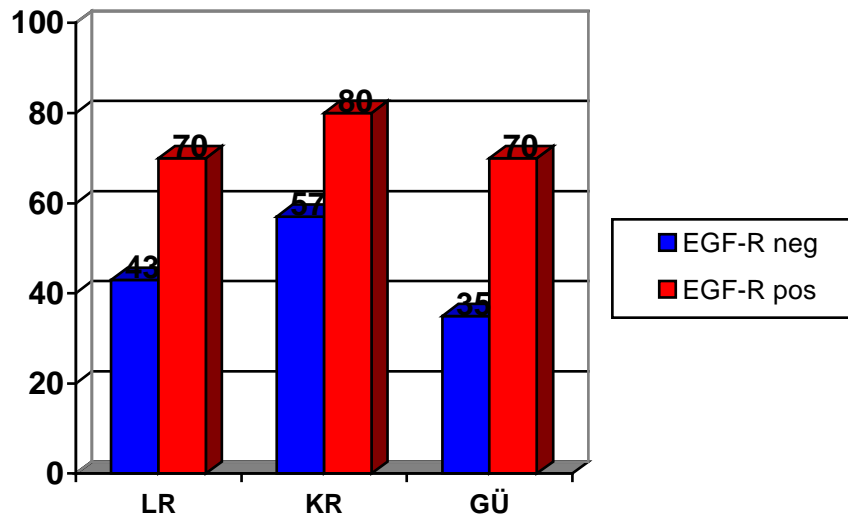


Abb. 13: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf den Rezeptorstatus (Angaben in Prozent)

Die Patienten ohne einen Nachweis des EGF-Rezeptors zeigten eine 5-Jahres – Überlebens-Wahrscheinlichkeit von 18 %. 40 Monate nach Therapieabschluss lebten noch 50 % der Patienten.

Für Patienten mit einem positiven Nachweis des Rezeptors zeigte sich ebenfalls eine 5- Jahres – Überlebenswahrscheinlichkeit von 18 %. Auch in dieser Patientengruppe lebten nach 40 Monaten noch 50 % der Patienten.

Der Vergleich der beiden Gruppen mittels Log-Rank-Tests zeigt keine statistische Signifikanz ($p = 0,938$).

3.3. Lokalrezidivpatienten

Im Folgenden wird die Patientengruppe untersucht, die im Verlauf ihres Tumorleidens an einem Lokalrezidiv erkrankte. Es wird die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ermittelt. Hierbei wird eine Differenzierung zwischen Patienten mit bzw. ohne eine EGFR- Expression vorgenommen.

3.3.1. Lokale Tumorkontrolle

Insgesamt erkrankten 31 Patienten an einem lokoregionären Rezidiv. Unter diesen Patienten befanden sich 18 Patienten ohne eine EGF-Rezeptorexpression, 13 Patienten zeigten hingegen einen positiven Nachweis des Rezeptors.

Im weiteren Verlauf zeigte sich bei 16 Patienten ein erneutes lokales Tumorwachstum.

Von den 18 Patienten, die keine EGF-Expression zeigten, wurde bei 67 % dieser Patienten im weiteren Krankheitsverlauf ein erneutes Lokalrezidiv diagnostiziert. Hingegen blieben 33 % in dieser Patientengruppe ohne ein erneutes Tumorwachstum.

Die Zeitspanne bis zu einem wiederholten Tumorwachstum lag zwischen sechs und 44 Monaten, durchschnittlich bei 13,667 Monaten.

Zehn der 13 Patienten mit einer EGF-Rezeptorexpression litten im weiteren Verlauf der Erkrankung ebenfalls an einem erneuten lokalen Tumorwachstum. Nur 23 % der Patienten in dieser Gruppe blieb im weiteren Verlauf tumorfrei.

Der Zeitraum bis ein maligner Prozess festgestellt wurde betrug durchschnittlich 16,6 Monate. Die minimale Zeit bis zur erneuten Diagnose betrug sieben und die längste Zeit 15 Monate.

Ein Vergleich der beiden Patientengruppen mittels des Log-Rank-Tests zeigt keine statistische Signifikanz ($p=0,757$).

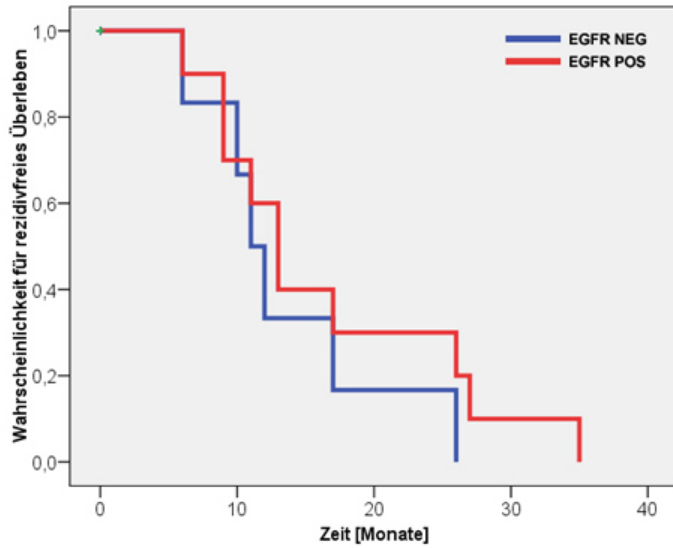
Es lag die Wahrscheinlichkeit ein Jahr nach Beendigung der primären Tumorthherapie lokalrezidivfrei zu überleben in der Gruppe mit negativem Rezeptorstatus bei 50 %. In der Gruppe mit positivem Nachweis des Rezeptors lag die Wahrscheinlichkeit ein Jahr nach der Tumorthherapie lokalrezidivfrei zu überleben nach der Kaplan-Meier Schätzung bei 60 %.

3.3.2. Krankheitsfreies Überleben

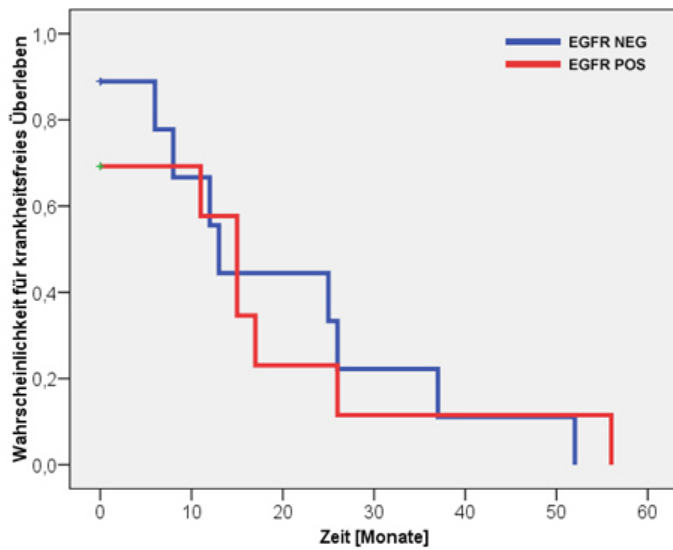
Es kam bei 20 der 31 Patienten zu einem Krankheitsrezidiv, elf Patienten erlitten keinen erneuten Krankheitsausbruch.

In der Patientengruppe, die keinen Nachweis des EGF-Rezeptors zeigte, erkrankten zehn Patienten (56 %) an einem erneuten Tumorwachstum. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Tumorwachstums betrug in dieser Gruppe 19,889 Monate, bei einem Standardfehler von 5,244 Monaten.

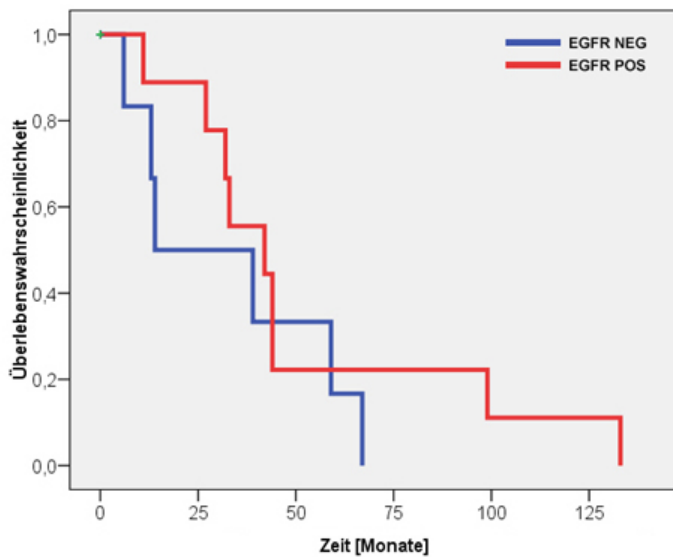
Von den Patienten mit Nachweis des EGF-Rezeptors, kam es bei zehn Patienten (77 %) zu einem Krankheitsrezidiv. Lediglich 23 % der Patienten blieben krankheitsfrei. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs betrug in dieser Patientengruppe 16,154 Monate, bei einem Standardfehler von 5,541 Monaten.



a. lokale Tumorkontrolle



b. krankheitsfreies Überleben



c. Gesamtüberleben

Abb. 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier (Lokalrezidivpatienten) unter Berücksichtigung des Rezeptorstatus

Die Wahrscheinlichkeit ein Jahr krankheitsfrei zu überleben, lag in der Gruppe ohne Expression des EGF-Rezeptors bei 58 %. Nach 15 Monaten waren noch 50 % in dieser Patientengruppe ohne ein Krankheitsrezidiv. 20 Monate nach Therapieabschluss lebten noch 45 % der Patienten krankheitsrezidivfrei.

In der Patientengruppe mit Nachweis des EGF-Rezeptors lag die Wahrscheinlichkeit ein Jahr krankheitsfrei zu überleben nach Kaplan-Meier Schätzung bei 45 %. Nach 20 Monaten waren in dieser Patientengruppe noch 22 % der Patienten ohne ein erneutes Krankheitsrezidiv.

Ein Vergleich der beiden Patientengruppen mit bzw. ohne eine Expression des EGF-Rezeptors mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,757$).

3.3.3. Überleben

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung lebten von den 31 Patienten, die an einem Lokalrezidiv erkrankten noch zwölf Patienten, 19 Patienten sind an den Folgen ihres Tumorleidens verstorben.

Von diesen zwölf Patienten zeigten neun einen negativen Befund der EGF-Rezeptorbestimmung. Ein Patient in dieser Gruppe verstarb bereits nach 13 Monaten nach Beendigung der primären Tumortherapie. Die maximale Zeit bis zum Eintritt des Todes betrug hier 125 Monate. Durchschnittlich betrug die Zeit bis zum Tod 33 Monate.

In der Patientengruppe mit Nachweis des EGF-Rezeptors lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung noch drei Patienten. Elf sind im Verlauf der Erkrankung verstorben. Der Zeitraum bis zum Tod betrug hier im Mittel 38,3 Monate, wobei die kürzeste Zeit bis zum Todeseintritt bei elf Monaten und die längste bei 99 Monaten lagen.

Ein Vergleich der beiden Gruppen durch den Log-Rank-Test zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,386$)

Die abgeschätzte 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für die Patienten, die einen negativen Rezeptorstatus aufwiesen 88 %.

In der Patientengruppe mit einem positiven Rezeptornachweis lag die Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr zu leben hingegen nur bei 50 %.

3.4. Analyse der Patientengruppe mit adjuvanter Strahlentherapie

Der folgende Abschnitt befasst sich mit einer Patientengruppe, die eine postoperative Strahlentherapie erhalten hat. Auch hier wird wieder ein Vergleich der Patienten mit positivem bzw. negativem EGF-Rezeptorbefund vorgenommen. Es wird die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dieser beiden Gruppen miteinander verglichen.

Es erhielten insgesamt 46 der 60 untersuchten Patienten eine postoperative Strahlentherapie. Von diesen 46 Patienten zeigten 15 Patienten eine erhöhte EGF-Rezeptorexpression.

3.4.1 Lokale Tumorkontrolle

Von den Patienten ohne einen Nachweis des EGF-Rezeptors litten im Krankheitsverlauf 16 Patienten (52 %) an einem lokoregionären Tumorrezidiv. Ein Rezidiv trat in einem Zeitraum von drei bis zu 75 Monaten nach Abschluss der primären Tumorthherapie auf. Durchschnittlich betrug die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten lokalen Tumorwachstums 22,25 Monate.

In der Patientengruppe mit EGF-Rezeptorexpression wurde bei insgesamt zwölf Patienten (80 %) ein lokales Tumorwachstum diagnostiziert. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs betrug hier 15,75 Monate. Die geringste Zeit bis zu einem erneuten lokalen Tumorwachstum betrug fünf Monate, die längste Zeit lag bei 27 Monaten.

Die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr nach der Tumorthherapie lokalrezidivfrei zu überleben lag, bei den Patienten ohne einen Nachweis des EGF-Rezeptors bei 65 %. Nach 20 Monaten waren noch 38 % ohne einen lokalen Tumorprozess.

Für die EGF-Rezeptor positiven Patienten lag die Wahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier Schätzung, nach einem Jahr lokalrezidivfrei zu sein, bei 58 %. 31 % dieser Patienten wiesen nach 20 Monaten noch ein Lokalrezidiv auf.

Der Vergleich der Gruppen mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte auch hier keine statistische Signifikanz ($p=0,411$).

3.4.2 Krankheitsfreies Überleben

Im Verlauf des Tumorleidens erkrankten von den EGF-Rezeptor negativen Patienten 71 % an einem Krankheitsrezidiv. Nur neun Patienten zeigten kein erneutes malignes Tumorwachstum. Die mediane Zeit bis zum Ausbruch des erneuten Krankheitsprozesses lag bei 22,935 Monaten, bei einem Standardfehler von 4,998 Monaten.

In der Patientengruppe mit einem positiven Nachweis des Rezeptors zeigten 87 % ein Rezidiv, lediglich zwei Patienten blieben ohne einen erneuten Ausbruch der Erkrankung.

Hier lag die mediane Zeit bis zum wiederholten Tumorwachstum bei 13, 286 Monaten bei einem Standardfehler von 4, 492 Monaten.

Für die Rezeptor negativen Patienten lag die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr ohne ein Krankheitsrezidiv zu überleben, bei 69 %. 20 Monate nach Therapieabschluss waren noch 40 % der Patienten rezidivfrei.

Bei den Patienten, die eine EGF-Rezeptorexpression zeigten, betrug die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr rezidivfrei zu überleben 60 %. Nach 20 Monaten waren noch 18 % der Patienten ohne ein erneutes Tumorwachstum.

Der Vergleich durch den Log-Rank-Test konnte keine statistische Signifikanz zeigen ($p=0,112$).

3.4.3 Gesamtüberleben

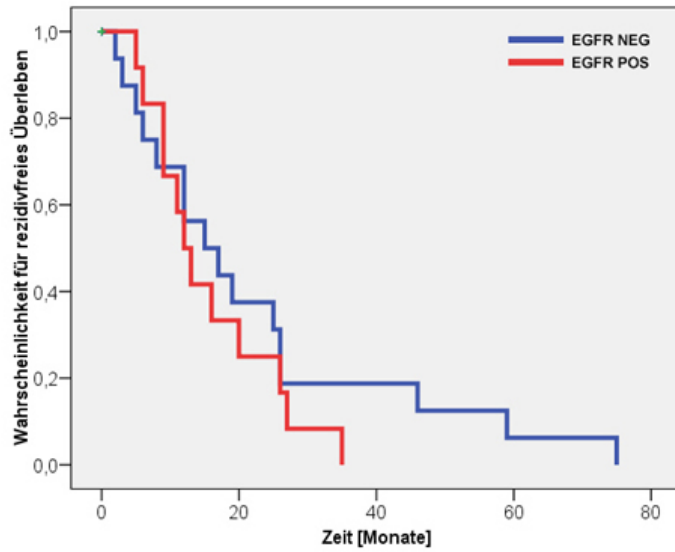
Die Untersuchung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie zeigte, dass zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung insgesamt noch 23 Patienten (61 %) lebten. Von den Patienten, die einen negativen Rezeptorbefund zeigten, sind im Verlauf der Erkrankung zwölf Patienten verstorben (39 %). Die Zeit bis zum Todeseintritt lag zwischen einem Jahr und 125 Monaten. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 43,25 Monate, bei einem Standardfehler von 9,081 Monaten.

In der Patientengruppe mit EGF-Rezeptorexpression lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung noch 27 % Patienten. Elf Patienten (73 %) sind an den Folgen ihres Tumorleidens verstorben. Die Zeit bis zum Todeseintritt lag zwischen 27 und 133 Monaten. Die mediane Überlebenszeit lag bei 46, 909 Monaten, bei einem Standardfehler von 11, 060 Monaten.

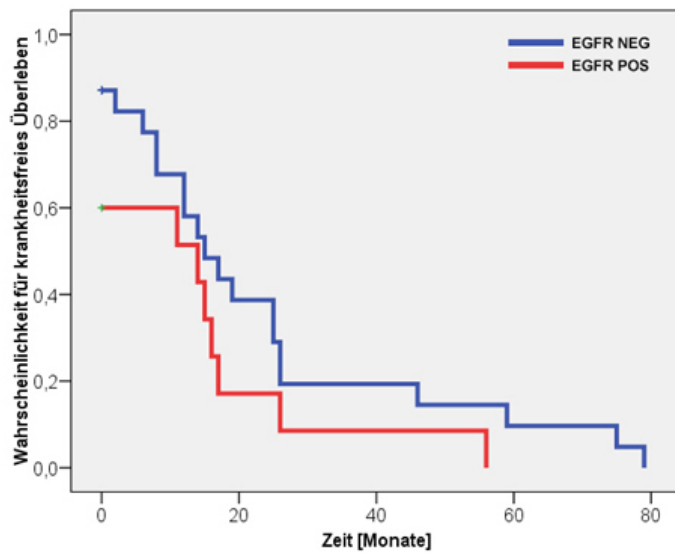
Die Patienten ohne Nachweis des EGF-Rezeptors zeigten nach Kaplan-Meier Schätzung eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 91 %. Nach 46 Monaten lebten noch 50 % dieser Patienten.

Für die Patientengruppe mit einem Nachweis des EGF-Rezeptors wurde eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 91 % ermittelt. Hier lebten nach 34 Monaten noch 50 % der Patienten.

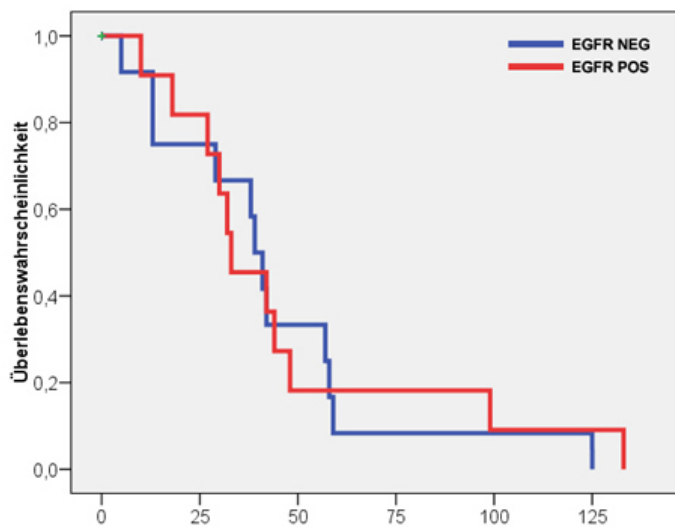
Der Vergleich mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte keine statistische Signifikanz. Der p-Wert lag hier bei 0.860.



a. lokale Tumorkontrolle



b. krankheitsfreies Überleben



c. Gesamtüberleben

Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des Rezeptorstatus (Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie)

3.5. Analyse der Patientengruppe mit neoadjuvanter Strahlentherapie

Der nachfolgende Abschnitt der Arbeit befasst sich mit der Patientengruppe, die mit einer neoadjuvanten Strahlentherapie behandelt wurde. Insgesamt erhielten 14 der untersuchten Patienten eine neoadjuvante Radiotherapie. Es konnte bei fünf Patienten eine Überexpression des EGF-Rezeptors festgestellt werden. Es erfolgte wieder eine Analyse der lokalen Tumorkontrolle, des krankheitsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenschancen unter Berücksichtigung des EGF-Rezeptorstatus. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Überlebenschancen mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Da diese untersuchte Gruppe nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten einschloss, werden die Ergebnisse im Folgenden nur zusammenfassend dargestellt.

Es wurde gezeigt, dass von den Patienten mit Überexpression des EGF-Rezeptors insgesamt 60,0 % an einem erneuten lokalen Tumorprozess erkrankten. Bei 55,6 % der Patienten mit negativem Rezeptorbefund wurde ein erneutes lokales Tumorstadium festgestellt. Die Schätzung nach Kaplan-Meier und der anschließende Vergleich mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte keine statistische Signifikanz der Wahrscheinlichkeit, an einem Lokalrezidiv zu erkranken.

Auch der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit positivem oder negativem EGF-Rezeptorstatus ermitteln. Es kam bei 20 % der Patienten mit einer Rezeptorüberexpression zu einem Krankheitsrezidiv. Im Verlauf erkrankten 44,4 % der Patienten ohne einen EGF-Rezeptornachweis an einem Tumorstadium. Auch hier konnte durch den Vergleich der Gruppen mit Hilfe des Log-Rank-Tests keine statistische Signifikanz ermittelt werden.

In Hinblick auf die Gesamtüberlebenschancen wurde ebenfalls ein Vergleich der Patientengruppe mit neoadjuvanter Strahlentherapie, unter Berücksichtigung der EGF-Expression, vorgenommen.

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung lebten von den Patienten, die einen negativen Rezeptorbefund aufwiesen noch 40 %, in der Gruppe mit nachgewiesener Rezeptorexpression lebten lediglich 20 %. Es konnte bezüglich der Gesamtüberlebenschancen keine statistische Signifikanz ermittelt werden.

4. Diskussion

4.1. Rektumkarzinom

In den letzten Jahren ist die Inzidenz des Rektumkarzinoms gestiegen und stellt in Europa die zweithäufigste Tumorerkrankung dar. Durch verbesserte Maßnahmen zur Früherkennung und durch frühzeitige und vor allem interdisziplinäre Therapiestrategien konnte jedoch erreicht werden, dass die Mortalitätsrate sinkt. Das größte Problem im Krankheitsverlauf des Rektumkarzinoms stellt jedoch weiterhin das Tumorrezidiv dar.

In der Literatur schwankt die Rezidivhäufigkeit zwischen fünf und 30 % [22,23]. In der vorliegenden Studie erkrankten 52 % der untersuchten Patienten an einem lokoregionären Rezidiv.

Für die Ausbildung eines erneuten lokalen Tumorwachstums und das krankheitsfreie Überleben ist eine Reihe von Faktoren mitbestimmend. Mitentscheidend sind vor allem das Tumorstadium, die primäre Tumorthherapie und nicht zuletzt der Allgemeinzustand der untersuchten Patienten.

Durch zahlreiche Studien konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen pT und pN Stadium in Hinblick auf die Prognose ermittelt werden. So unterscheidet beispielsweise Tepper et al in Abhängigkeit des UICC-Levels in high risk und low risk Gruppen [48]. Durch eine Studie von Jatzko et al [49] konnte belegt werden, dass G3 Tumore eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines lokalen Tumorprozesses besitzen. Dieses Ergebnis wurde durch Kim et al [50] bestätigt. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und damit einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle festgestellt werden.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Ausbildung eines Lokalrezidivs stellt die chirurgische Versorgung dar. So ist die Wahrscheinlichkeit an einem erneuten lokalen Tumorprozess zu erkranken nach R0 Resektion deutlich geringer als nach R1 Resektion. Dies gilt vor allem für tiefsitzende Karzinome [51]. Weitere Untersuchungen konnten außerdem zeigen, dass für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs die Tumorlokalisierung (Entfernung vom Analrand) eine entscheidende Rolle spielt [52,53].

Für die Gesamtüberlebenschancen konnte mit der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung noch 55 % der untersuchten Patienten lebten. Die 5-Jahres-Überlebenschancen liegen bei 18 %. In der Literatur schwankt die 5-Jahres-Gesamtüberlebenschancen zwischen 45 % und 80 %.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ist genau wie die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben vor allem vom Tumorstadium, dem Differenzierungsgrad und der primären Tumorthherapie abhängig.

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf dem Einfluss des EGF-Rezeptors auf die Prognose des Rektumkarzinoms liegt, soll im Folgenden der EGF-Rezeptor näher besprochen werden.

4.2. EGF-Rezeptor

Der EGF-Rezeptor gehört zur Familie der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen und spielt vor allem bei der Zelldifferenzierung und der Zellproliferation eine entscheidende Rolle [54,55]. In Tumorzellen liegt häufig eine Überexpression des EGF-Rezeptors vor, die zu einer Verstärkung bzw. Aktivierung von Signaltransduktionsprozessen führt, woraus schließlich eine kanzerogene Entartung resultieren kann [56]. Der EGF-Rezeptor war in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher klinischer Studien. Eine Überexpression des Rezeptors wurde in unterschiedlichen humanen Karzinomen mit einem aggressiveren Wachstumsverhalten in Verbindung gebracht. Vorausgegangene Studien zeigten, dass in 50 - 70 % der Rektumkarzinome eine erhöhte Expression des Rezeptors vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit konnte diese jedoch nur in 20 von 60 Fällen, d.h. nur in 33 % nachgewiesen werden. Diese Abweichung von den in der aktuellen Literatur vorliegenden Ergebnissen, lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass vorausgegangene Therapien, wie z. B. eine Radiochemotherapie, das Verhalten des EGF-Rezeptors verändert haben. Veränderungen von zellregulierenden Proteinen sind in zahlreichen durchgeführten Studien belegt worden. So untersuchte Hernes et al. [57] die EGF- Rezeptorexpression vor und während der Therapie von Androgen-abhängigen Prostatakarzinompatienten. Hier zeigte sich eine Veränderung des EGF-Rezeptors in zwei Richtungen: negative Befunde wechselten zu positiv und umgekehrt.

Für das Mammakarzinom konnten Pohl et al. [58] Veränderungen in der Expression von regulierenden Proteinen vor und nach durchgeführter Chemotherapie nachweisen.

In einer von Schneider et al. [59] durchgeführten Studie wurde die Genexpression für regulierende Genprodukte, unter anderem auch für den EGF-Rezeptor, in lokalrezidivierten Ösophaguskarzinomen vor und nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie untersucht. Diese Studie zeigte, dass es durch eine vorausgegangene Radiochemotherapie zu einer Downregulation einer Vielzahl von Genen kommt, woraus schließlich eine veränderte Expression der Genprodukte, hier des EGF-Rezeptors, resultiert.

Die genannten Studien belegen also, dass unterschiedliche therapeutische Interventionen den EGF-Rezeptor verändern können. Es wäre also interessant zu untersuchen, inwieweit es durch eine vorausgegangene Radiochemotherapie zu einer veränderten Expression des EGF-Rezeptors im Rektumkarzinom kommt. Dies sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

4.2.1 Einfluss des EGF Rezeptors auf lokale Tumorkontrolle und krankheitsfreies Überleben

Wie schon an früherer Stelle erwähnt, beschäftigt sich die vorliegende Studie mit der Frage, inwiefern eine erhöhte Expression des EGF-Rezeptors die Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven und die Häufigkeit des Entstehens von Fernmetastasen beeinflusst.

Hierzu wurden die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse mit anderen Studien und der aktuellen Literatur zum Thema einer Überexpression des EGF-Rezeptors verglichen. Bei diesem Vergleich erwies sich als problematisch, dass die Autoren unterschiedliche Definitionen, zum Beispiel für die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben, verwenden.

Zunächst soll nun auf die Auswirkung einer Überexpression des Rezeptors auf die lokale Tumorkontrolle eingegangen werden. Es zeigte sich, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhter EGF-Rezeptorexpression und dem Auftreten von Lokalrezidiven besteht. Der Vergleich der Gruppen mit positivem und negativem Rezeptorstatus mit Hilfe des Log-Rank Tests konnte keine Signifikanz ermitteln ($p=0,38$).

Dieses Ergebnis bestätigt eine Studie von Giralt et al. [60]. Hier wurden 87 Rektumkarzinompatienten, die mit einer präoperativen Radiotherapie behandelt wurden, untersucht. Auch hier konnte nicht bestätigt werden, dass eine Überexpression des EGF-Rezeptors mit einer höheren Lokalrezidivrate einhergeht.

Es muss offen bleiben, ob in der vorliegenden Arbeit durch die relativ geringe Anzahl der untersuchten Patienten der Zusammenhang zwischen einer EGF-Überexpression und dem Auftreten von Lokalrezidiven verborgen bleibt, oder ob der EGF- Rezeptor tatsächlich keinen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle hat.

Hingegen zeigten die vorliegenden Untersuchungen, dass eine erhöhte Expression des EGF-Rezeptors einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben von Rektumkarzinompatienten hat. Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben mit Hilfe der Schätzung nach Kaplan- Meier und anschließendem Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Nachweis des Rezeptors zeigte, dass die Patienten mit

erhöhter EGF-Expression ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben aufwiesen, als die Patienten mit negativem EGF-Rezeptorstatus ($p=0,016$).

Diese Ergebnisse stimmen wieder mit den Beobachtungen der Studie von Giralt et al. überein. In dieser Untersuchung wurde ebenfalls eine erhöhte EGF-Rezeptorexpression als statistisch signifikanter Faktor für das Auftreten von Fernmetastasen ermittelt.

Die dargestellten Ergebnisse bestätigen einen Einfluss des Rezeptors für die Prognose des Rektumkarzinoms.

In der vorliegenden Arbeit wird dieser Einfluss durch ein verstärktes Auftreten einer Fernmetastasierung deutlich, obwohl sich die Gesamtüberlebenschancen nicht von den Patienten mit negativem Rezeptorbefund unterscheiden.

Durch Bertolini et al. [61] wurde der Einfluss von molekularbiologischen Faktoren, unter anderem des EGF-Rezeptors, auf eine Therapieresistenz untersucht. Es wurden 92 Patienten, die an einem Rektumkarzinom erkrankten und mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden, untersucht. Es erfolgte vor Behandlungsbeginn eine immunhistochemische Identifizierung des Rezeptorstatus und nach abgeschlossener Therapie wurden Patienten mit negativem und positivem Rezeptorbefund verglichen. In dieser Studie zeigten die Patienten mit einer erhöhten Expression des EGF-Rezeptors ein schlechteres krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben, was für ein schlechteres Ansprechen auf die durchgeführte Therapie spricht.

An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit eine relativ kleine Patientengruppe untersucht wurde. Daher wäre es erstrebenswert, die Ergebnisse durch eine größer angelegte Studie zu bestätigen.

4.2.2 EGF-Rezeptor und Überlebenschancen

Verschiedene klinische Studien haben angedeutet, dass eine EGF-Rezeptorexpression im Rektumkarzinom mit einer schlechteren Gesamtüberlebenschancen einhergeht.

In dieser retrospektiven Analyse konnte zwar für Patienten mit erhöhter Expression des Rezeptors ein kürzeres krankheitsfreies Überleben nachgewiesen werden, es zeigte sich jedoch kein Einfluss auf die Gesamtüberlebenschancen. Der Vergleich der beiden Patientengruppen mit Hilfe des Log-Rank-Tests zeigte in Hinblick auf die Überlebenschancen keine statistische Signifikanz ($p=0,938$).

In anderen Studien wurden ähnliche Ergebnisse nachgewiesen. So untersuchte McKay et al. [62] den Einfluss des EGF-Rezeptors in 249 kolorektalen Adenokarzinomen und 42 Lymphknotenmetastasen. In dieser Studie konnte ebenfalls kein Einfluss des Rezeptors auf die Prognose und damit die Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden.

Kountourakis et al. [63] führte in 106 kolorektalen Karzinomen eine EGF-Rezeptorbestimmung durch und untersuchte den prognostischen Einfluss des Rezeptors. Auch hier konnte kein Zusammenhang von EGF-Expression und Prognose gefunden werden.

In anderen Studien zeigte sich jedoch sehr wohl ein Zusammenhang zwischen einer EGF-Überexpression und einer schlechteren Prognose. Schon eine 1990 durchgeführte Untersuchung von Steele et al. [64], bei der in 50 kolorektalen Tumoren eine EGF-Rezeptorbeurteilung durchgeführt wurde, belegte, dass eine Überexpression mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

Der Nachweis des EGF-Rezeptors und sein möglicher Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit spielt aber nicht nur für das Rektumkarzinom eine Rolle. Auch bei anderen menschlichen Tumoren wurde ein Zusammenhang zwischen einer kürzeren Überlebenswahrscheinlichkeit und einer Überexpression des EGF-Rezeptors nachgewiesen. So konnte beispielsweise ein erhöhter Rezeptornachweis beim Mammakarzinom mit einer schlechteren Prognose und ein schlechteres Ansprechen auf eine Hormontherapie in Verbindung gebracht werden [58]. Dieser Zusammenhang wurde auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom, für Prostatatumoren und Kopf- und Halsmalignome festgestellt [65, 66,67].

Es lässt sich also sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse vom Großteil der in der aktuellen Literatur publizierten Ergebnisse abweichen. Es bleibt jedoch offen, ob de facto kein Zusammenhang zwischen einer erhöhten EGF-Rezeptorexpression bei Rektumkarzinomen und der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht, oder ob durch die relativ geringe Anzahl der untersuchten Patienten (60), dieser Einfluss nicht aufgedeckt wird.

Ein wichtiges Kriterium für die prognostische Bedeutung des EGF-Rezeptors ist nicht nur sein qualitativer Nachweis, sondern auch die Intensität der Überexpression.

Zu diesem Aspekt untersuchte Khorana et al [68] die EGF-Rezeptorexpression von 131 Kolonkarzinompatienten, die mit einer primär chirurgischen Therapie behandelt wurden. Hier wurden die entsprechenden Gewebeproben immunhistochemisch gefärbt. Die Studie zeigt, dass nur Patienten mit einer stärkeren Intensität der Rezeptorexpression (mäßig- oder hochgradige Färbeintensität), eine schlechtere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zeigten. Dieses Ergebnis wird durch die Untersuchung von Li et al bestätigt [69]. Diese Studie

untersuchte Gewebeprobe von 92 Rektumkarzinompatienten ebenfalls mittels immunohistochemischer Färbung vor Beginn einer neoadjuvanten Tumorthherapie. Es zeigte sich, dass nur eine hochgradige Expression des EGF-Rezeptors mit einer schlechteren lokalen Tumorkontrolle, einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und einer kürzeren Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. In dieser klinischen Arbeit wurde auch der einfache Vergleich zwischen Patienten mit positivem bzw. negativem Rezeptorbefund durchgeführt. Diese Untersuchung konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen.

Diese erhobenen Befunde könnten auch Erklärung für die Ergebnisse der vorliegenden Studie sein. Es wurde für diese Arbeit die EGF-Rezeptorbestimmung anhand von operativ gewonnenen Präparaten durchgeführt und für den Großteil der Patienten konnte nur eine schwache Färbeintensität (16/20 zeigten eine schwache Membranfärbung; 3/20 eine mäßig starke und 1/20 eine starke Färbeintensität) festgestellt werden. Auch hier sollten zur Sicherung dieser Ergebnisse weitere Studien mit einem größeren und homogeneren Patientengut folgen.

4.2.3 Einfluss des EGF-Rezeptors auf die Strahlentherapie

Es wurde in vorausgegangenen Studien diskutiert, ob eine erhöhte Expression des EGF-Rezeptors mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Strahlentherapie einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, inwieweit eine EGF-Rezeptorüberexpression das Ergebnis einer Strahlentherapie beeinflusst. Hierbei wurde das gesamte Patientenkollektiv nach Art der abgelaufenen Therapie unterteilt. So wurde der Einfluss des Rezeptors auf die Wirksamkeit der neoadjuvanten, der adjuvanten und der Brachytherapie im Rahmen der Rezidivtherapie untersucht.

Früher durchgeführte Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer Resistenz gegen eine Strahlentherapie und EGF-Rezeptorexpression *in vitro* nachweisen [70].

Akimoto et al [71] konnte diesen Zusammenhang für murine Karzinome *in vivo* bestätigen. In einer klinischen Studie von Magne et al [72], wurde der Einfluss des EGF-Rezeptors auf die Wirksamkeit einer Radiotherapie bei Patienten mit inoperablen Pharynxkarzinomen untersucht. Es konnte bei den 77 untersuchten Patienten festgestellt werden, dass eine erhöhte EGF-Rezeptorexpression mit einem schlechteren Ansprechen auf die Strahlentherapie einhergeht. Auch Hickey et al [73] konnte in einer Studie für Ösophaguskarzinome diesen Zusammenhang bestätigen.

Es soll nun zunächst auf den Einfluss einer Expression des EGF-Rezeptors auf die Wirksamkeit der postoperativen Strahlentherapie beim Rektumkarzinom eingegangen werden.

In der vorliegenden Untersuchung sind insgesamt 46 der 60 Patienten mit einer adjuvanten Radiotherapie behandelt worden. Es wurde ein Vergleich der Patientengruppen mit positivem und negativem Rezeptorstatus in Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenschance vorgenommen. Diese Untersuchung konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen für die untersuchten Punkte feststellen. Patienten mit einer Expression des Rezeptors zeigten kein schlechteres Ansprechen auf die durchgeführte Strahlentherapie.

Der folgende Abschnitt der Arbeit befasst sich mit dem Einfluss einer EGF-Rezeptor-Expression auf den Therapieerfolg einer neoadjuvanten Strahlentherapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten weder für die lokale Tumorkontrolle und das krankheitsfreie Überleben, noch für die Gesamtüberlebenschance einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Rezeptorstatus und dem Erfolg einer Radiotherapie ermitteln.

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, konnten einige Studien einen Zusammenhang zwischen einer EGF-Rezeptorexpression und einem schlechteren Ansprechen auf eine neoadjuvante Strahlentherapie ermitteln. So zeigte beispielsweise eine Studie von Motlagh et al [74], die den Einfluss des EGF-Rezeptors auf eine präoperative Radiochemotherapie untersuchte, dass Patienten mit erhöhter Rezeptorexpression ein statistisch signifikant schlechteres Ansprechen auf eine neoadjuvante Tumorthherapie und damit eine schlechtere lokale Tumorkontrolle und krankheitsfreies Überleben zeigen.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Es muss aber berücksichtigt werden, dass aktuelle Studien belegen konnten, dass für ein Therapieversagen nicht nur der quantitative Nachweis entscheidend ist. Wie bereits erwähnt, konnte durch Li et al [69] gezeigt werden, dass nur eine starke Expression des Rezeptors mit einem schlechteren Ansprechen auf eine Radiochemotherapie einhergeht. Diese Studie konnte, genau wie in der vorliegenden Arbeit, beim einfachen Vergleich zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ermitteln. Um diese Ergebnisse zu bestätigen sollten größer angelegte Studien, die den Schwerpunkt auf die Intensität der Rezeptorüberexpression setzen, folgen.

Gegenstand einiger aktueller Studien ist, nicht nur den alleinigen Einfluss des EGF-Rezeptors auf eine Resistenz gegen die unterschiedlichen Therapiestrategien zu belegen, sondern es konnte gezeigt werden, dass durch die Interaktion einer Vielzahl von Wachstumsfaktoren die Aggressivität des Tumors beeinflusst wird. Durch Zlobec et al [75] wurde der Einfluss des

EGF-Rezeptors, des VEGF (vascular endothelial growth factor), p53, Bcl-2 und APAF-1 (apoptosis protease activating factor 1) als prognostischer Faktor für eine Resistenz gegenüber einer präoperativen Strahlentherapie, untersucht. Es erfolgte zunächst die Bestimmung der oben genannten Regulatorproteine. Im Anschluss erhielten die Patienten eine präoperative HDR-Brachytherapie. Diese Untersuchung zeigte, dass Patienten mit negativem EGF-Rezeptorbefund, aber mit positivem VEGF, ein erheblich schlechteres Ansprechen auf die Radiotherapie zeigten. Durch diese Arbeit wird also gezeigt, dass nicht nur der EGF-Rezeptor, sondern vor allem der VEGF, ein entscheidender Prognosefaktor für das Rektumkarzinom darstellt. Es sollten weiterführende Untersuchungen folgen, um für die Zukunft optimale Therapiestrategien für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms zu entwickeln.

Die vorliegende Arbeit untersuchte außerdem den Einfluss des EGF-Rezeptors auf eine postoperative Brachytherapie, die hier im Rahmen der Therapie des lokoregionären Rezidivs Anwendung fand. Der Vergleich der Patientengruppen mit negativem und positivem Rezeptorbefund mit Hilfe des Log-Rank-Tests konnte keine statistische Signifikanz für die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ermitteln. Insgesamt sind in der aktuellen Literatur erst wenige Studien, veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen einer postoperativen Brachytherapie im Rahmen der Lokalrezidivtherapie und einer Überexpression des EGF-Rezeptors untersuchen. Es wurde jedoch der Effekt einer HDR-Brachytherapie auf die Prognose und das Wachstumsverhalten des lokalrezidierten Rektumkarzinoms untersucht. So untersuchte 1997 Goes et al [16] den Therapieerfolg einer HDR Brachytherapie zusammen mit einer radikalen chirurgischen Intervention. Es wurden insgesamt 30 Patienten mit einem histologisch gesicherten Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms untersucht, die mit einer permanenten bzw. temporären Brachytherapie behandelt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass diese Form der Strahlentherapie eine sehr effektive und vor allem nebenwirkungsarme Methode in der Therapie des Lokalrezidivs darstellt. Auch durch Kühne et al. [17] konnte ein sehr guter Therapieerfolg durch eine Brachtherapie bei der Behandlung des Lokalrezidivs des Rektumkarzinoms nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit zeigte bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs für Patienten mit einem positiven Nachweis des EGF-Rezeptors ein statistisch signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben als für Patienten ohne eine Überexpression des Rezeptors. Beim Vergleich des Gesamtüberlebens konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ausgemacht werden. Diese Entwicklung lässt sich möglicherweise durch das gute Ansprechen der angewendeten Brachtherapie, im

Rahmen der Lokalrezidivtherapie, erklären. Um verbesserte Therapiestrategien für die Therapie des lokoregionären Rezidivs zu ermitteln, sollte vor allem untersucht werden, inwieweit gerade durch eine hochdosierte lokale Strahlentherapie eine Veränderung des Rezeptorsstatus, die in Folge mit einer verbesserten Prognose einhergeht, erfolgt. Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei der Therapie des Lokalrezidivs des Rektumkarzinoms durch die Anwendung einer interstitiellen Brachytherapie sehr gute Therapieerfolge erzielt werden können.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass durch EGF-Rezeptorexpression das krankheitsfreie Überleben und damit das Wachstum eines lokoregionären Tumorrrezidivs und die Ausbildung systemischer Metastasen, beeinflusst werden.

Außerdem konnte die Brachytherapie als sehr effektive Tumorthherapie, vor allem bei der Behandlung des Lokalrezidivs, ermittelt werden, die in Zukunft einen größeren Stellenwert in der Behandlung des Rektumkarzinoms erhalten sollte.

4.3. Aktuelle Studienlage und Ausblick in die Zukunft

Zum jetzigen Zeitpunkt finden, vor allem in der Therapie des metastasierten Rektumkarzinoms, monoklonale EGF-Rezeptor- Antikörper Anwendung.

Bisher durchgeführte Studien [75] zeigen jedoch, dass nicht alle Patienten, mit EGF-Rezeptorexpression von dieser Antikörpertherapie profitieren. Diese Beobachtungen sind somit Anlass zahlreicher weiterer Studien geworden. Khambata Ford et al. führten in einer Studie mit Patienten mit metastasiertem Rektumkarzinom zusätzliche Genanalysen durch. Es zeigt sich, dass bei 40 % der untersuchten Patienten Mutationen der K-ras Genregion auftreten. Es konnte eine Verbindung dieser Mutation mit einem Therapieversagen in Zusammenhang gebracht werden. Diese Beobachtungen konnten durch weitere Projekte gefestigt werden [77,78].

Für eine optimale Therapie des Rektumkarzinoms mit hoher Wirksamkeit und geringer Nebenwirkungsrate, werden daher neben dem Nachweises der EGF-Rezeptorexpression zusätzliche Genanalysen zur Identifizierung der Mutationen des K-ras Genregion erforderlich.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer Überexpression des EGF-Rezeptors auf die Prognose des Rektumkarzinoms zu ermitteln.

Der EGF-Rezeptor, ein Transmembranprotein von epithelialen, mesenchymalen und neuronalen Zellen, wirkt durch komplexe Signaltransduktionsprozesse regulierend auf Differenzierung, Proliferation und Überleben von Zellen. Es ist bekannt, dass viele Tumorzellen eine erhöhte Expression des EGF-Rezeptors aufweisen, wodurch Tumorprogression, Invasion und Metastasierung begünstigt werden. Mit der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer EGF-Rezeptorexpression als prognostischer Faktor für das Rektumkarzinom untersucht. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem Einfluss des Therapieerfolgs nach durchgeführten Radiotherapien.

Es wurden insgesamt Daten von 60 Patienten, die sich im Zeitraum von 1988-2003 im Rahmen einer Radiotherapie in der Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein Campus Kiel in Behandlung befanden, untersucht.

Zunächst erfolgte die Bestimmung des Rezeptorstatus entnommener Gewebeprobe mit Hilfe eines immunhistochemischen Färbeverfahrens. Hierbei wurden zum einen der quantitative Nachweis einer erhöhten Rezeptorexpression und zum anderen die Intensität der Überexpression, ermittelt. Es erfolgte bei 33 % der untersuchten Patienten ein positiver Nachweis des EGF-Rezeptors. Hiervon zeigten 80 % eine schwache Färbeintensität, 15 % eine mäßig starke und nur 5 % eine starke Färbung und somit Rezeptorexpression.

Im nachfolgenden Teil der Studie wurden mit Hilfe statistischer Verfahren die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenschance bestimmt. Es erfolgte ein Vergleich der Überlebenskurven der Patientengruppen in Bezug auf den Rezeptorstatus mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Es wurde zum einen das gesamte Patientenkollektiv untersucht, zum anderen erfolgte eine Untergruppierung nach Art der durchgeführten Strahlentherapie. Des Weiteren wurden die Ergebnisse mit der aktuellen Literatur und Studienlage diskutiert.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass für die lokale Tumorkontrolle ($p=0,380$) und für das Gesamtüberleben ($p=0,938$) in Bezug auf den Rezeptorstatus kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Eine statistische Signifikanz konnte aber für das krankheitsfreie Überleben ($p=0,016$) ermittelt werden. Aus diesen Ergebnissen, die mit vielen in der aktuellen Literatur veröffentlichten Studien übereinstimmen, lässt sich ableiten, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Krankheitsrezidiv zu leiden, für die Patienten mit positivem Rezeptorbefund höher ist als in der Patientengruppe mit negativem EGF-Rezeptorstatus.

Ein statistisch signifikanter Einfluss des Rezeptorstatus auf den Therapieerfolg unterschiedlicher Arten von Strahlentherapien konnte mit der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden.

Hierzu muss gesagt werden, dass diese Ergebnisse vom Großteil der aktuellen Studien abweichen. Das heißt, in vielen publizierten Studien konnte ein schlechteres Ansprechen auf die unterschiedlichen Formen der Radiotherapie ermittelt werden. Es muss aber betont werden, dass dieser Einfluss nicht nur vom quantitativen Rezeptorstatus abhängig ist, sondern, dass auch die Intensität der EGF-Rezeptorexpression entscheidend ist. In der vorliegenden Arbeit wurden hauptsächlich schwache Färbintensitäten nachgewiesen werden. Diese lassen sich durch vorausgegangene Radiochemotherapien erklären, wodurch sich die Abweichung der erhobenen Befunde möglich wird.

Bemerkenswert ist jedoch, dass kein Einfluss auf die Gesamtüberlebenschancen ermittelt werden konnte. Dieses Ergebnis lässt sich vor allem auf das gute Ansprechen des lokoregionären Tumorwachstums auf die Brachytherapie, die im Rahmen der Lokalrezidivtherapie Anwendung fand, zurückführen.

Schlussfolgernd lässt sich also sagen, dass durch eine erhöhte EGF-Rezeptorexpression die Wahrscheinlichkeit krankheitsfrei zu überleben verringert ist. Es konnten jedoch durch die Anwendung der Brachytherapie sehr gute Therapieerfolge in Bezug auf die Behandlung des Lokalrezidivs erzielt werden. So wurde die Gesamtüberlebenschancen der untersuchten Patienten durch den Rezeptorstatus nicht beeinflusst. Es wäre jedoch erstrebenswert, diese erhobenen Ergebnisse durch größere und homogener angelegte Studien zu festigen.

Für die Zukunft der Therapie des Rektumkarzinoms wäre eine engere interdisziplinäre Zusammenarbeit, bei der die chirurgische Intervention weiterhin im Mittelpunkt steht, wünschenswert. Um optimale Langzeittherapieerfolge zu erhalten, sollten jedoch auch neueren Therapiestrategien wie der Antikörpertherapie gegen den EGF-Rezeptor und der Brachytherapie, ein größerer Stellenwert zugesprochen werden.

Aktuell findet bereits die Antikörpertherapie gegen den EGF-Rezeptor Anwendung. Neueste Studien belegen jedoch, dass aufgrund einer Mutation der K-ras Genregion nicht alle Patienten von dieser Therapie profitieren. Vor Behandlung mit einer Antikörpertherapie sollten daher zusätzlich Genanalysen durchgeführt werden, um sehr gute Therapieergebnisse mit hoher Effektivität und niedrigen Nebenwirkungen zu erzielen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends, 6.überarbeitete Auflage 2008
- [2] Schlag P.M., Slisow W. 1995: operatives Konzept beim Rektumkarzinom. *Onkologie* 1:1820
- [3] Lynch HT, Rozen P, Schuelke GS. Hereditary colon cancer: polyposis and nonpolyposis variants. *CA Cancer J. Clin.* 1985;35(2):95-114.
- [4] Link KH, Staib L, Kreuser ED, Berger: Adjuvant treatment of colon and rectal cancer: impact of chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy on routine postsurgical patient management. *Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren (FOGT). Recent Results Cancer Res.* 1996;142:311-52. Review.
- [5] Boese-Landgraf J: Epidemiologie, Vorstufen und Pathogenese des kolorektalen Karzinoms. *Onkologie* 4 Suppl 1 (1988): S2-S4
- [6] Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Jun 2;85(11):875-84.
- [7] Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL, Yokochi LA, Ziegler RG; PLCO Cancer Screening Trial Project Team. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Dec;86(6):1754-64.
- [8] Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed.* 2006 Aug;77(2):118-23.
- [9] Hohenberger, W., Hermanek, P., König, H. J., Kolon-, Rektum-, und Analkanaltumore in: Hahn G., Riemann J. F. (Hrsg.) *Klinische Gastroenterologie* in 2 Bänden, Band 1, 3. Auflage (1996), Thieme Verlag Stuttgart, New York: S. 991 ff.
- [10] Hirner, Weiser, *Chirurgie.* Gerorg Thieme Verlag. 2008
- [11] Dukes C.E.: The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol Bacteriol* 35(1932):323-332.
- [12] Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G. *TNM Klassifikation maligner Tumoren.* 4. Auflage
- [13] Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin SH.: *UICC : TNM Supplement 1993. A Commentary on Uniform Use.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- [14] den Dulk M, Krijnen P, Marijnen CA, Rutten HJ, van de Poll-Franse LV, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jansen-Landheer ML, Coebergh JW, van de Velde CJ. Improved overall survival for patients with rectal cancer since 1990: The effects of TME surgery and pre-operative radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2008 Aug;44(12):1710-6. Epub 2008 Jun 21.

- [15] Rödel C, Hohenberger W, Sauer R.: Adjuvant and neoadjuvant therapy of rectal carcinoma. The current status. *Strahlenther Onkol.* 1998 Oct;174(10):497-504.
- [16] Goes RN, Beart RW Jr, Simons AJ, Gunderson LL, Grado G, Streeter O.: Use of brachytherapy in management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997 Oct;40(10):1177-9.
- [17] Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, Girvigian M, Streeter O, Corman ML, Ortega AE, Vukasin P, Essani R, Beart RW.: Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003 Jul;46(7):895-9.
- [18] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ.: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2040-8.
- [19] Starlinger M, Björnsgard M, Bokermeyer C, Eisold H, Geisbe H, Greschniok A, Grund KE, Hebart H, Hoffmann W, Laniado M, Porschein R, Steinke B. *Kolorektale Tumoren. Empfehlungen zur Therapie, Diagnostik und Nachsorge des interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen.* 1996.
- [20] Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse.* Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag. 1999:151
- [21] Riede UN., Schäfer HE. et. al. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Georg Thieme Verlag. 2001.
- [22] Amato A, Pesacaroti M, Butti A. Local recurrence following abdominal excision and anterior resection of rectal cancer. *Dis. Colon* 34.1991, 317:322
- [23] Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of Recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the Colon and Rectum. *Cancer* 37.1976.2861-2865
- [24] Jauch KW. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* Tumorzentrum München 1993.
- [25] Gall FP, Hermanek P. Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms. *Erfahrungsberichte der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen. Chirurg* 63.1992:227-234.
- [26] Lohr F, Wenz F, *Strahlentherapie kompakt.* Urban und Fischer. 2003.
- [27] Strnad V, Pötter R, Kovács G. *Stand und Perspektiven der klinischen Brachytherapie.* 1. Auflage - Bremen: Uni- Med Science.2004.
- [28] Tepel J, Niehoff P, Bokelmann F, Faendrich F, Kremer B, Schmid A, Kovács G. Feasibility and early results of interstitial intensity-modulated HDR/PDR brachytherapy (IMBT) with/without complementary external-beam radiotherapy and extended surgery in recurrent pelvic colorectal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2005 Nov;181(11):696-703.

- [29] Ellis F. Is NSD-TDF useful to radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 May;12(5):847.
- [30] Flower JF, Stern BE. Dose-time relationship in radiotherapy and the validity of cell survival curve models. *Brit. J Radiol.* 36 (1963):163-173.
- [31] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect. I. Fractionated treatment regimes. *Clin Radiol.* 1971 Apr;22(2):145-55.
- [32] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 May 15;21(1):109-22.
- [33] Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Libermann TA, Schlessinger J, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature.* 1984 May 31-Jun 6;309(5967):418-25.
- [34] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem.* 1990 May 15;265(14):7709-12.
- [35] Tiganis T. Protein tyrosine phosphatases: dephosphorylating the epidermal growth factor receptor. *IUBMB Life.* 2002 Jan;53(1):3-14.
- [36] Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. *Endocr Relat Cancer.* 2001 Mar;8(1):11-31.
- [37] Kikkawa U, Nishizuka Y. The role of protein kinase C in transmembrane signalling. *Annu Rev Cell Biol.* 1986;2:149-78.
- [38] Bokoch GM, Der CJ. Emerging concepts in the Ras superfamily of GTP-binding proteins. *FASEB J.* 1993 Jun;7(9):750-9.
- [39] Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene.* 2000 Dec 11;19(53):6102-14.
- [40] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer.* 2001 Sep;37 Suppl 4:S3-8.
- [41] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 Feb;2(2):127-37.
- [42] Sheehan DC, Hrapchak BB. *Theory and practice of histotechnology.* The C.V.Mosby Co. 1980
- [43] Atkins D, Reiffen KA, Tegmeier CL, Winther H, Bonato MS, Störkel S. Immunohistochemical detection of EGFR in paraffin-embedded tumor tissues: Variation in staining intensity due to choice of fixative and storage time of tissues sections. 2003
- [44] NCCLS. *Quality assurance for immunocytochemistry. Approved guideline.* Villanova, PA 1999.

- [45] Pii K, Andersen FG, Jensen S, Spaulding B. Characterization of a new monoclonal antibody, clone 2-18C9, for the measurement of EGFR-Expression in solid tumors. Am Assoc Canc Res 95 annual meeting, Mar 27-31 2004
- [46] Ziegler A, Lange S, Bender R. (2002) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW.
- [47] Ziegler A, Lange S, Bender R. (2004)Überlebenszeitanalyse: der Log Rank Test. Artikel Nr. 17 der Statistik-Serie in der DMW.
- [48] Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. J Clin Oncol. 2002 Apr 1;20(7):1744-50.
- [49] Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence. Eur J Surg Oncol. 1999 Jun;25(3):284-91.
- [50] Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. Am Surg. 2006 Oct;72(10):902-5.
- [51] Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg. 2002 Mar;89(3):327-34.
- [52] Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Sørensen F, Bone J, Jacobsen NO, Sell A, Overgaard J, Bertelsen K, et al. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. Br J Cancer. 1992 Jan;65(1):102-7.
- [53] Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer. 1984 Mar 15;53(6):1354-62.
- [54] Hunter T. Tyrosine phosphorylation: past, present and future. Biochem Soc Trans. 1996 May;24(2):307-27.
- [55] Schlesinger J. EGF as a multifunctional allosteric protein. Biochemistry 1988, 27:3119-3213.
- [56] Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Science. 1985 Dec 6;230(4730):1132-9.
- [57] Hernes E, Fosså SD, Berner A, Otnes B, Nesland JM. Expression of the epidermal growth factor receptor family in prostate carcinoma before and during androgen-independence. Br J Cancer. 2004 Jan 26;90(2):449-54.

- [58] Pohl G, Rudas M, Taucher S, Stranzl T, Steger GG, Jakesz R, Pirker R, Filipits M. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Mar;78(1):97-103.
- [59] Schneider S, Uchida K, Brabender J, Baldus SE, Yochim J, Danenberg KD, Salonga D, Chen P, Tsao-Wei D, Groshen S, Hoelscher AH, Schneider PM, Danenberg PV. Downregulation of TS, DPD, ERCC1, GST-Pi, EGFR, and HER2 gene expression after neoadjuvant three-modality treatment in patients with esophageal cancer. *J Am Coll Surg.* 2005 Mar;200(3):336-44.
- [60] Giralt J, de las Heras M, Cerezo L, Eraso A, Hermosilla E, Velez D, Lujan J, Espin E, Rosello J, Majó J, Benavente S, Armengol M, de Torres I; Grupo Español de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiother Oncol.* 2005 Feb;74(2):101-8.
- [61] Bertolini F, Bengala C, Losi L, Pagano M, Iachetta F, Dealis C, Jovic G, Depenni R, Zironi S, Falchi AM, Luppi G, Conte PF. Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Aug 1;68(5):1455-61. Epub 2007 Apr 18.
- [62] McKay JA, Murray LJ, Curran S, Ross VG, Clark C, Murray GI, Cassidy J, McLeod HL. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer.* 2002 Nov;38(17):2258-64.
- [63] Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrris A, Rontogianni D, Xiros N, Patsouris E, Pectasides D, Economopoulos T. Clinicopathologic significance of EGFR and Her-2/neu in colorectal adenocarcinomas. *Cancer J.* 2006 May-Jun;12(3):229-36.
- [64] Steele RJ, Kelly P, Ellul B, Eremin O. Immunohistochemical detection of epidermal growth factor receptors on human colonic carcinomas. *Br J Cancer.* 1990 Feb;61(2):325-6.
- [65] Sainsbury JR, Farndon JR, Needham GK, Malcolm AJ, Harris AL. Epidermal-growth-factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer. *Lancet.* 1987 Jun 20;1(8547):1398-402.
- [66] Nicholson S, Halcrow P, Sainsbury JR, Angus B, Chambers P, Farndon JR, Harris AL. Epidermal growth factor receptor (EGFr) status associated with failure of primary endocrine therapy in elderly postmenopausal patients with breast cancer. *Br J Cancer.* 1988 Dec; 58(6):810-4.
- [67] Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, O'Fallon JR, Schaefer PL, Scheithauer BW, James CD, Buckner JC, Jenkins RB. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Aug 15;93(16):1246-56.
- [68] Khorana AA, Ryan CK, Cox C, Eberly S, Sahasrabudhe DM. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with Stage II and Stage III colon carcinoma: a role for the host response in prognosis. *Cancer.* 2003 Feb 15;97(4):960-8.

- [69] Li S, Kim JS, Kim JM, Cho MJ, Yoon WH, Song KS, Yeo SG, Kim JS. Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal-cancer patients treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):705-12.
- [70] Sheridan MT, O'Dwyer T, Seymour CB, Mothersill CE. Potential indicators of radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiat Oncol Investig*. 1997;5(4):180-6.
- [71] Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, Mason K, Ang KK, Milas L. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1999 Oct;5(10):2884-90.
- [72] Magné N, Pivot X, Bensadoun RJ, Guardiola E, Poissonnet G, Dassonville O, Francoual M, Formento JL, Demard F, Schneider M, Milano G. The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemo-radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2001 Nov;37(17):2169-77.
- [73] Hickey K, Grehan D, Reid IM, O'Briain S, Walsh TN, Hennessy TP. Expression of epidermal growth factor receptor and proliferating cell nuclear antigen predicts response of esophageal squamous cell carcinoma to chemoradiotherapy. *Cancer*. 1994 Sep 15;74(6):1693-8.
- [74] Motlagh A, Azadeh P, Fazlalizadeh A, Shahrads B, Shafaghi B, Fudazi M, Yosefi A, Davaei M. Expression of epidermal growth factor receptor as a predictive factor for rectal cancer. *Arch Iran Med*. 2007 Jul;10(3):301-8.
- [75] Zlobec I, Vuong T, Compton CC, Lugli A, Michel RP, Hayashi S, Jass JR. Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):450-6.
- [76] Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA, Mauro DJ. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3230-7.
- [77] Balko JM, Black EP. A gene expression predictor of response to EGFR-targeted therapy stratifies progression-free survival to cetuximab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2009 May 13;9:145.
- [78] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Kimmig, Direktor der Klinik für Strahlentherapie an der Universitätsklinik zu Kiel, danke ich für die Bereitstellung des Themas und die mir so gebotene Möglichkeit diese Arbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus PD Dr. med. P. Niehoff, Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Kiel, für die hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung der Untersuchungsdaten. Sowohl seine fachlichen Ratschläge als auch seine kritischen Anmerkungen waren mir bei der Erstellung dieser Arbeit immer eine wertvolle Hilfe.

8. Lebenslauf

Zur Person:

Name	Lena Heine
Geburtsdatum	04.08.1979
Geburtsort	Haltern am See
Familienstand	ledig

Schulausbildung:

1986-1990	Grundschule in Dorsten-Rhade
1990-1999	Gymnasium St. Ursula, Dorsten
1999	Abitur

Studium:

1999-2000	Vorbereitungsjahr am College International, Budapest
2000-2002	Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest
2002-2007	Studium der Humanmedizin an der Christian- Albrechts- Universität Kiel
Juni 2002	Ärztliche Vorprüfung, Semmelweis Universität Budapest
Aug. 2003	Erste Ärztliche Prüfung, Universitätsklinikum der Christian- Albrechts- Universität Kiel
März 2006	Zweite Ärztliche Prüfung, Universitätsklinikum der Christian- Albrechts- Universität Kiel
Juni 2007	Dritte Ärztliche Prüfung, Universitätsklinikum der Christian- Albrechts- Universität Kiel

Ärztliche Tätigkeit:

2008-2010	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin des Diakonie Klinikum Hamburg Elim
seit April 2010	Assistenzärztin in der ZNA der Asklepios Klinik Barmbek Hamburg