

Anke Fischaleck
Dr. med.

Prognostische Bedeutung der Angiogenese in Lymphknotenmetastasen im Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms unter multimodaler Therapie

Geboren am 25.09.1980 in Hamm
Staatsexamen am 10.06.2008 an der Universität Münster

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Thomas

Einleitung: Das Bronchialkarzinom stellt die weltweit häufigste Krebstodesursache dar. Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) ist trotz etablierter Prognosefaktoren eine zuverlässige Vorhersage der individuellen Überlebensdauer und des Ansprechens auf die Therapie oft nicht möglich. Daher werden verschiedene neue Faktoren, unter anderem die Tumorangiogenese, auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht.

Der Angiogenese, einem Mechanismus der Gefäßneubildung, wird in Tumoren eine bedeutende Rolle für die Progression des Tumors und der Bildung von Metastasen zugesprochen. Die Bestimmung der intratumorale Mikrogefäßdichte (MVD) gilt als etablierte Methode zur Quantifizierung der Tumorangiogenese. Viele Studien konnten bei verschiedenen Tumoren, unter anderem beim NSCLC, eine Korrelation der intratumoralen MVD mit der Prognose der Patienten und klinisch-pathologischen Faktoren nachweisen. Die meisten Untersuchungen zum NSCLC wurden in Tumoren in frühen Stadien, im Primärtumor und in ausschließlich operativ behandelten Tumoren durchgeführt.

Die Bedeutung der intratumoralen MVD in Lymphknotenmetastasen von Patienten mit einem NSCLC im Stadium III unter multimodaler Therapie ist jedoch noch unbekannt.

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit wurde die klinische Bedeutung der prätherapeutisch bestimmten Angiogenese in Lymphknotenmetastasen von Patienten mit einem NSCLC im Stadium III unter multimodaler Therapie untersucht.

Patienten und Methoden: Bei den 142 Patienten, deren Lymphknoten im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, handelt es sich um Patienten mit einem NSCLC im Stadium III, die im Rahmen der Therapiestudie der German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG) behandelt wurden. Die multimodale Therapie, die die Patienten erhielten, bestand aus

intensiver Polychemotherapie, Strahlentherapie und operativer Behandlung. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 7,39 Jahre.

Die Gewebeproben aus den Lymphknoten wurden vor Beginn der Therapie gewonnen und, zur Darstellung der Gefäße, einer immunhistochemischen Färbung unterzogen. Dabei diente CD31 als endothelialer Marker. Die Zählung der Mikrogefäße erfolgte nach einer leichten Modifikation der Methode von Weidner.

Die intratumorale MVD wurde mit dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und weiteren patienten-, wie auch tumor- und therapieassoziierten Variablen korreliert.

Ergebnisse: Der Median der intratumoralen MVD aller Patienten betrug 33,9 und teilte die Patientenpopulation in eine Gruppe mit hoher und eine mit niedriger MVD.

Die gesamte Patientenpopulation betrachtend korrelierte die Höhe der MVD nicht mit der Überlebensdauer der Patienten. In der Subgruppe der Patienten mit einem Tumorstadium IIIA und tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) jedoch zeigten die Patienten mit einer hohen MVD ein signifikant längeres Gesamtüberleben (Median: 4,96 Jahre) als die Patienten mit einer niedrigen MVD (Median: 1,99 Jahren) ($p=0,041$). Die univariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte die MVD als einen prognostischen Faktor in Bezug auf die Überlebensdauer für Patienten mit einem Tumorstadium IIIA und einer R0-Resektion (Hazard Ratio 0,417).

Außerdem wurde eine signifikante Korrelation der intratumoralen MVD mit dem histologischen Subtyp, dem Tumorstadium und dem Lymphknotenstatus beobachtet. Dabei zeigten Tumore im Stadium IIIA eine signifikant niedrigere MVD als Tumore im Stadium IIIB ($p=0,0062$) und das Adenokarzinom eine signifikant höhere MVD als die anderen histologischen Subtypen.

Des Weiteren konnte in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse gezeigt werden, dass der Resektionsstatus (komplett versus inkomplett) einen unabhängigen prognostischen Wert für das Überleben in der gesamten Patientenpopulation darstellte ($p=0,009$).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit zeigt eine prognostische Bedeutung der prätherapeutisch bestimmten MVD in Lymphknotenmetastasen unter multimodaler Therapie für Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA und einer R0-Resektion.

Dabei korreliert eine hohe MVD mit einer längeren Überlebensdauer.

In Zukunft könnte die intratumorale MVD möglicherweise zur Verbesserung der Therapiestratifizierung und somit der individuell angepassten Behandlung schon zu Beginn der neoadjuvanten Therapie beitragen.