

Sarah Maria Bade

Dr.med.

Validierung von potentiell prognostisch relevanten differentiell exprimierten Genen bei Lungenmetastasen kolorektaler Primärtumore- Eine immunhistochemische Studie

Geboren am 24.12.1981 in Bad Bergzabern

Staatsexamen am 26.11.2009 an der Karl-Ruprecht Universität Heidelberg

Promotionsfach: Thoraxchirurgie

Doktorvater: Priv.-doz. Dr. med. J. Pfannschmidt

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, molekulare Marker zur Abschätzung der individuellen Prognose nach Metastasenresektion bei kolorektalen Tumoren mit Hilfe von retrospektiv erhobenen Daten zu etablieren. Die immunhistochemische Studie setzte sich aus den Präparaten von 39 Patienten zusammen, die alle in der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg auf Grund pulmonaler Metastasen kolorektaler Karzinome operiert wurden. Folgende Prognosefaktoren wurden berücksichtigt: Alter, Geschlecht, TNM des Primarius, präoperativer Serum-CEA, thorakaler Lymphknotenstatus, Anzahl Metastasen, Färbegrad nach immunhistochemischer Färbung mit den Antikörpern FosB, MAGE A, VEGF-D, Datum des Rezidivs nach pulmonaler Metastasektomie (pulmonale Lokalrezidive), Rezidivlokalisierung (Lokalrezidiv und/ oder Fernmetastasen), Überlebensdauer.

Die Überlebenszeitanalysen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode, Korrelationsanalysen mittels Spearman-Rho durchgeführt. Zur Unabhängigkeitskontrolle der einzelnen Variablen untereinander bezüglich der prognostischen Aussagekraft, wurde die Cox-Regressionanalyse eingesetzt (multivariate Analyse).

Unter den klinischen Parametern mit prognostischer Bedeutung fanden sich neben der Radikalität des Eingriffs ($p=0,006$), das Tumorstadium des Primärtumors ($p=0,021$) und der thorakale Lymphknotenbefall ($p=0,016$) in der univariaten Analyse prognosebedeutsam. Weder für das krankheitsfreie Intervall noch für das Alter oder das Geschlecht der Patienten konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Langzeitprognose nachgewiesen werden.

Die statistische Untersuchung der in der univariaten Analyse prognosebedeutsamen klinischen und molekularbiologischen Parameter, unter Einschluss der Parameter VEGF-D und FosB, ergab in der multivariaten Analyse die Faktoren: „Primärtumorstadium nach Duke“ ($p=0,001$) und „präthorakotomie Serum-CEA Wert“ ($p=0,001$) als unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben. Bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens konnten die Faktoren: „Primärtumorstadium nach Duke“ ($p=0,029$), „thorakaler Lymphknotenbefall“ ($p=0,006$) als prognosewirksam identifiziert werden, die immun-histochemische Expression von FosB wies dabei ein Trend auf ($p=0,059$).

Der Nutzen von molekularen Markern zur Prognosebeurteilung und zur Bestimmung von Risikoprofilen wird unter Berücksichtigung der aktuellen Situation nicht vorhandener prospektiv-randomisierter Studien zur Lungenmetastasen Chirurgie zunehmend an Bedeutung gewinnen. Aussagekräftige Daten auf der Basis molekularer Prognosefaktoren sind jedoch nicht nur für die Lungenmetastasen Chirurgie bedeutsam, sondern führen auch zu einem weiteren Verständnis der Tumorprogression und Metastasierung.