Elisa Maria Palm

Dr. med.

Detektion von Mikrometastasen in Lymphknoten bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ph. A. Schnabel

Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob Mikrometastasen in den entnommenen regionären Lymphknoten von Patienten mit der Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) der klinischen Stadien I und II mit Hilfe von immunhistochemischen Verfahren gefunden werden können und inwiefern diese Einfluss auf die Prognose der Patienten haben.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Zu welchem Prozentsatz können Mikrometastasen in den Lymphknoten von Patienten mit NSCLC detektiert werden?
2. Welche Antikörper eignen sich zur Suche von Mikrometastasen in Lymphknoten bei den Untergruppen der NSCLC?
3. Führt die Detektion von Mikrometastasen zu einer Änderung des klinischen Stadiums?
4. Korreliert eine mögliche Änderung des Stadiums der Patienten mit Mikrometastasen mit den Überlebensdaten, im Vergleich zu den Patienten ohne Mikrometastasen?

Hierzu wurden 5299 pulmonale und mediastinale Lymphknoten von 170 an NSCLC erkrankten Patienten (121 männliche und 49 weibliche mit einem durchschnittlichen Alter von 65,5 Jahren) immunhistochemisch untersucht.

Bei den 170 Patienten wurden unterschiedliche Stadien (Stadium I n=122, Stadium II n=48) und histologische Tumortypen (Plattenepithelkarzinom n=80, Adenokarzinom n=74, andere NSCLC n=16) diagnostiziert.

Die Serienschnitte der Lymphknoten wurden mit Hilfe immunhistochemischer Färbungen mit den Antikörpern KL1, BerEP4, CK5/6 und CK7 untersucht.

In einer lichtmikroskopischen Auswertung konnten positive Befunde durch gefärbte Tumorzellen nach bestimmten morphologischen Kriterien identifiziert werden. So wurden in 202 Lymphknoten von 82 Patienten (Mikro-)metastasen gefunden.

Bei der Färbequalität der Antikörper stellten sich nur der Pancytokeratinmarker KL1 (für alle Entitäten) sowie der Cytokeratinmarker CK7 (für Adenokarzinome) als signifikant überlegen gegenüber der Standardfärbung mit HE heraus.

Anhand der durch immunhistochemische Färbung erhobenen Daten ergab sich eine neue Stadieneinteilung hinsichtlich des Nodalstadiums. Bei 39 Patienten wurde das N-Stadium angehoben.

Es zeigte sich ein statistisch signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben bei all jenen Patienten (n=8), welche Mikrometastasen in mediastinalen Lymphknoten aufwiesen. Beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und mit intrapulmonalen Lymphknoten(mikro)metastasen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Zusammenfassend können die gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

1. Mithilfe von immunhistochemischen Verfahren konnten in 202 (3,8%) regionären Lymphknoten von 82 (48,2%) Patienten mit NSCLC Makro- und/oder Mikrometastasen nachgewiesen werden.
2. Zu deren Detektion eignete sich KL1 am besten. Er ist als singulärer Marker ausreichend diagnostisch relevant. Der Cytokeratinmarker CK7 kann nur bei Adenokarzinomen zur Detektion von Mikrometastasen verwendet werden.
3. Dieser Nachweis führte bei 39 (22,9%) Patienten zu einer Änderung des N-Stadiums.
4. Der Befall von mediastinalen Lymphknoten (N2-Stationen) korrelierte statistisch signifikant mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben der betroffenen Patienten.

Die bislang in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zu ähnlichen Fragestellungen fielen durch kleinere Kollektive, geringere Lymphknotenzahlen und abweichende Definitionen von Mikrometastasen sehr heterogen aus. Im Vergleich dazu wurde in dieser Studie eines der bislang größten Patientenkollektive mit der umfassendsten Lymphknotenaufbereitung analysiert. Dies erlaubt die Annahme einer klinischen Relevanz.

Folgende Schlussfolgerungen liegen nahe:

Mediastinale Lymphknotenmikrometastasen bei an NSCLC erkrankten Patienten haben einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose. Die immunhistochemische Analyse von in der HE-Färbung tumorfreien mediastinalen Lymphknoten mit einem Pancytokeratinmarker stellt eine effiziente und sensitive Methode für eine klinisch relevante und optimale Diagnostik dar.