

Matthias Americo Villalobos Bollen
Dr. med.

Stellenwert von Biomarkern der DNA-Reparatur und der epithelialen-mesenchymalen Transition beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Thomas

Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie, wird bei der Mehrheit der Patienten das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom in einem fortgeschrittenen Stadium mit eingeschränkter Prognose diagnostiziert. Die palliative, platin-basierte Chemotherapie ist weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Therapie. Das Fehlen von Biomarkern, die das Ansprechen vorhersagen können, resultiert in der Exposition einer erheblichen Toxizität ohne messbaren Vorteil bei einer Vielzahl von Patienten. Auch für den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren bei Patienten ohne EGFR-Mutation gibt es keine prädiktiven Biomarker. Die INNOVATIONS-Studie, eine multizentrische, open label randomisierte Phase II-Studie, prüfte eine Therapie mit Erlotinib und Bevacizumab versus Cisplatin, Gemcitabine und Bevacizumab bei unselektierten Patienten mit einem nicht-plattenepithelalem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (inoperables Stadium IIIB und Stadium IV). In der vorliegenden Arbeit wurden die Biomarker ERCC1 (DNA-Reparatur) sowie E-cadherin und Vimentin (epitheliale-mesenchymale Transition) im Patientenkollektiv dieser Studie retrospektiv auf ihren prognostischen und prädiktiven Wert geprüft. Analysen im Vergleich beider Therapiearme zeigten ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben für ERCC1-negative Patienten, die im Arm B (Cisplatin/Gemcitabine/Bevacizumab) behandelt wurden. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass die ungünstige Prognose von ERCC1-negativen Patienten durch eine Cisplatin-haltige Chemotherapie verbessert werden kann. Hinsichtlich eines prognostischen Stellenwerts wurde im Arm A (Erlotinib/Bevacizumab) für ERCC1-positive Patienten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben nachgewiesen; allerdings nur bei Analyse mit dem traditionellen H Score und nicht mit dem modifizierten H Score. Die widersprüchlichen Ergebnisse der unterschiedlichen Scores unterstreichen die Notwendigkeit eines internationalen Konsensus für eine homogene Methodik. Für E-cadherin und Vimentin konnte in der vorliegenden Arbeit insgesamt kein prognostischer und prädiktiver Wert nachgewiesen werden. Im Widerspruch zur Literatur, die die Entwicklung von Chemotherapie-Resistenz durch die epitheliale-mesenchymale Transition beschreibt, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine Überlegenheit der Behandlung im Chemotherapie-Arm (Arm B=PGB) bei Patienten mit mesenchymalem Phänotyp (niedriges E-cadherin/hohes Vimentin). Die potentielle Rolle von Bevacizumab in der Überwindung der Chemotherapie-Resistenz bei Tumoren mit mesenchymalem Phänotyp lässt sich aufgrund des Studiendesigns nicht endgültig klären und sollte Grundlage zukünftiger Studien sein.