

Stefan Michael Zink

Dr. med.

**Klinische, immun- und ligandohistochemische Untersuchung von Primärtumor und korrespondierender Lungenmetastase bei Patienten mit kolorektalem Karzinom unter besonderer Berücksichtigung der postoperativen Überlebenszeit und des metastasenfreien Intervalls**

Geboren am 04.11.1967

Reifeprüfung am 05.06.1987

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1995

Physikum am 15.03.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Dres. h.c. K. Kayser

In der vorliegenden Studie wurden klinische Daten von insgesamt 110 Patienten, die primär an einem kolorektalen Karzinom erkrankten und wegen der in der Folgezeit entwickelten solitären Lungenmetastasen in der Thoraxklinik Heidelberg gGmbH zwischen dem 1.1.1988 und dem 1.3.1999 reseziert wurden, analysiert. Bei 60 dieser Patienten konnten zusätzlich Gewebeschnitte des Primärtumors und der Lungenmetastasen immun- und ligandohistochemisch sowie strukturanalytisch untersucht werden.

An Ergebnissen bleibt festzuhalten:

Hinsichtlich der klinischen Parameter (Alter und Geschlecht der Patienten, Tumorstadien und Tumorgröße des Primärtumors) ergaben sich zwischen Patienten mit einem Rektumkarzinom und denen mit einem Kolonkarzinom mit Ausnahme des Alters, sowohl zum Zeitpunkt der Primärdiagnose als auch der Resektion der Lungenmetastasen, keine wesentlichen Unterschiede. Patienten mit Rektumkarzinom waren statistisch signifikant jünger als Patienten mit Kolonkarzinom. Das mediane metastasenfreie Intervall betrug in beiden Fällen 35 Monate. Auch Patienten mit geringen TNM-Stadien des Primärtumors entwickelten Lungenmetastasen. Die mediane Überlebenszeit nach

Resektion der Lungenmetastasen betrug 41 Monate. Von Einfluß waren für das Gesamtüberleben die Länge des metastasenfrenen Intervalls, die Anzahl der Lungenmetastasen, die Gesamtmetastasenmasse und Infiltration der Lymphknoten im Bereich der Metastase (berechnet nach einer nicht hirarachischen Multivarianzanalyse).

Bei der vergleichenden Analyse der Primärtumore mit den intrapulmonalen Metastasen im Bereich der Immun- und Ligandohistochemie zeigte sich, daß das nachgewiesene Expressionsverhalten hinsichtlich der verwendeten Antikörper im Einzelfall stark variierte. Dennoch korrelierte das Expressionsverhalten von Primärtumor und korrespondierender Lungenmetastase im Falle von p53 und CA19/9 statistisch signifikant. Auch hat der Nachweis von ARP im Primärtumor mit einer statistisch signifikant größeren Anzahl von Lungenmetastasen korreliert. Die immun- und ligandohistochemische Analyse der Lungenmetastasen erbrachte eine statistisch signifikant positive Korrelation des Expressionsverhaltens von p53 und der Anzahl der Lungenmetastasen. Der Nachweis von Bindungskapazität von Sarcolectin im Bereich der Lungenmetastasen war statistisch hochsignifikant mit der resezierten Gesamtmetastasenmasse korreliert. Die quantitative Analyse der Gefäßparameter der Primärtumoren und Metastasen zeigte größere Gefäßquerschnitte sowie absolute Volumina bei vergrößerter mittlerer Diffusionslänge der Metastasen im Vergleich zum Primärtumor. Auch Rektum und Kolonkarzinome zeigten hinsichtlich der Vaskularisation statistisch signifikante Unterschiede. Von Einfluß auf das Gesamtüberleben bzw. die Zeitspanne nach Entfernung der Lungenmetastasen waren die strukturelle Entropie des Blut-B in der Metastase sowie der strukturelle Entropiefluß von Galektin 3. Auch hinsichtlich der Länge des metastasenfrenen Intervalles (DFI) ergab sich ein Einfluß von Gefäßparametern sowie eine fehlende Bindungskapazität von Histoblutgruppen B und A Antigen sowie des fehlenden Nachweises von ARP im Primärtumor.

Die Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, daß auch ein geringes Tumorstadium der Primärtumoren nicht vor dem Auftreten späterer Lungenmetastasen schützt, da es Lungenmetastasen von kolorektalen Karzinomen auch nach relativ langen Zeitpannen (>5 Jahren) auftreten können und daß sich die Metastasen hinsichtlich ihrer immun- und ligandohistochemischen Eigenschaften der untersuchten Parameter im Einzelfall häufig unterscheiden; d.h. daß von diesen Eigenschaften des Primärtumors nicht auf das Vorliegen einer Metastase geschlossen werden kann. Die Analyse der Überlebensparameter ergab einen wesentlichen Einfluß der Tumorvaskularisation auf die untersuchten Überlebensparameter. Das postoperative Überleben nach Metastasektomie wird im wesentlichen bestimmt durch die Anzahl der Metastasen und die Höhe des Serum CEA-Wertes zum Zeitpunkt der klinischen Metastasendiagnostik.