



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Evaluation molekularer Angiogenese-und Apoptosemarker im lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom unter neoadjuvanter Radiochemotherapie

Autor: Melanie Hahn
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Erben

Seit den 90er Jahren hat sich die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standard in den Leitlinien zum lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom etabliert. Doch obwohl viele verschiedene Substanzen zur Verfügung stehen, ist der Einfluss der kombinierten Chemotherapie auf die Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben gering bei nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Kosten. Bislang gibt es kaum valide Marker, die das Therapieansprechen oder die Prognose vorhersagen könnten. Die Identifikation und Etablierung prädiktiver und prognostischer, molekularer Faktoren ist daher eine der Kernherausforderungen der aktuellen Forschung mit dem Ziel einer patientenorientierten Individualisierung der Therapie.

Da Apoptose und Angiogenese eine Schlüsselrolle in der Tumorprogression und der Therapieresistenz spielen, wurde in der vorliegenden Studie die prognostische und prädiktive Relevanz der Apoptosemarker Annexin 4, Annexin 5 und Survivin sowie der Angiogenesefaktoren Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A), Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor 2 (VEGFR-2), Platelet Derived Growth Factor B und Placental Growth Factor (PLGF) im lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom unter neoadjuvanter Radiochemotherapie analysiert.

Es wurden Gewebeproben von 43 Patienten (29 Männer, 14 Frauen, medianes Alter: 58 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom unter neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Irinotecan, Capecitabine und Cetuximab untersucht. Ein Vergleich der mRNA-Expression zwischen Tumorgewebe und Normalgewebe zeigte eine signifikante Überexpression aller analysierten Apoptose- und Angiogenesegene im prätherapeutischen Tumorgewebe. Die prätherapeutische Überexpression von VEGFR-2 sowie die posttherapeutische Überexpression der Gene VEGF-A und PLGF korrelierte mit einer signifikanten Prognoseverschlechterung. Eine erniedrigte Expression von Annexin 4, Survivin und VEGF-A korrelierte zudem signifikant mit einer besseren Tumorregression. Außerdem zeigte sich eine signifikante Korrelation der Expression der Angiogenesegene untereinander und zu den zugehörigen Rezeptoren.

Die Überexpression der analysierten Marker unterstreicht die Bedeutung von Apoptoseevasion und Angiogenese im lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Zur Etablierung der prognostischen oder prädiktiven Marker und Validierung aussagekräftiger Cut-off-Werte sind jedoch große, randomisierte, prospektive Studien mit uniformen Studienprotokollen und Endpunkten notwendig. Daneben ist die weitere Erforschung komplexer Vorgänge und Zusammenhänge der Apoptose und Angiogenese in der Tumorentstehung, Progression und Therapieresistenz eine der Kernherausforderungen der zukünftigen Tumorforschung und Therapieentwicklung.