

Hannah Solveig Tielesch
Dr. med.

Kolonkarzinom Stadium II: Evaluation des Benefits einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen operativen Therapie in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zu bestimmten Risikogruppen

Fach: Chirurgie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Yakup Kulu

Zusammenfassung

Obwohl es sich bei UICC-II-Kolonkarzinomen um ein Kollektiv handelt, das sich in einem lokalisierten Tumorstadium befindet, in dem weder Fernmetastasen noch positive lokale Lymphknoten vorliegen, beträgt die Rate an Rezidiven je nach Subgruppe zwischen 10 und 50% (Church et al., 2013). Es handelt sich somit um ein äußerst heterogenes Kollektiv, was in der Ausprägung verschiedener klinischer und molekulargenetischer Risikofaktoren begründet liegt.

Es gilt daher, die relevanten Risikofaktoren ausfindig zu machen, die zu erhöhter Rezidiventwicklung führen, um dieser mit adjuvanter Chemotherapie vorzubeugen.

Diese Studie ist darauf ausgelegt, eben jene Risikofaktoren ausfindig zu machen, um eine bessere Therapieplanung zu gewährleisten und Rezidive zu vermeiden. Ebenso wichtig ist es jedoch auch, aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der damit einhergehenden Mortalität nicht unangemessen vielen Betroffenen, die ggf. gar nicht davon profitieren, Chemotherapie zu verabreichen.

Das hier betrachtete UICC-II-Kollektiv, das zwischen 2001 und 2014 am Universitätsklinikum Heidelberg operiert wurde, umfasst 278 Patientinnen und Patienten und wurde anhand der klinischen Parameter Tumorausdehnung, Anzahl entnommener Lymphknoten, Tumorperforation und Notfalloperation in eine Hoch- oder Niedrigrisiko-Gruppe eingeteilt.

Es erfolgte die Analyse zusätzlicher klinisch-pathologischer Risikofaktoren wie lymphovaskuläre und vaskuläre Invasion, Differenzierungsgrad, Tumorlokalisierung und die Analyse molekulargenetischer Risikofaktoren wie Mikrosatellitenstatus und 12-gene Recurrence Score. Diese Parameter wurden mit der tatsächlichen Rezidiventwicklung in diesem Kollektiv korreliert.

Zusätzlich wurde das rezidivfreie Überleben ohne und mit Chemotherapie evaluiert, um den Benefit der adjuvanten Therapie zu objektivieren.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit umfasste DNA- und RNA-Isolation und in der Folge die Durchführung von rt-qPCR anhand von Tumor- und Mukosagewebe der Studienteilnehmenden.

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann der Schluss gezogen werden, dass die etablierten Parameter zur Differenzierung zwischen Hoch- und Niedrigrisiko-Gruppe innerhalb dieses Kollektivs in ihrer Aussagekraft bestätigt werden können. In der Hochrisiko-Gruppe ist das rezidivfreie Überleben statistisch signifikant verringert, ebenso wie bei jedem einzelnen der Risiko-definierenden und somit prognostisch unabhängigen Faktoren (T4, <12LK, Tumor-Perforation, Not-OP).

Bei Hochrisiko-Konstellation entwickelten sich signifikant mehr Rezidive als im Niedrigrisiko-Fall. Betroffene mit Tumoren im rechten Kolon haben einen prognostischen Vorteil gegenüber jenen mit Tumoren im linken Kolon.

Mikrosatelliten-stabile Patientinnen und Patienten, die zusätzlich der Hochrisiko-Gruppe angehören, haben einen onkologisch eher disfavorablen Verlauf. Zudem wurde gezeigt, dass im linken Hemikolon mehr MSS- als MSI-Tumore zu finden waren und rechtsseitig andersherum. Die Tumorlokalisation korreliert somit a.e. aufgrund der Tumorbiologie mit der Prognose (rechtsseitige Tumoren bieten wegen des erhöhten MSI-Vorkommens eine bessere Prognose).

Die Mikrosatelliten-Instabilität konnte innerhalb dieses Kollektivs jedoch nicht als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden.

Es ließ sich a.e. aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb des experimentellen Studienabschnitts keine prognostische Aussagekraft des Recurrence Scores nachweisen.

Allein die isolierte Expression des Gens BGN ist in Mukosagewebe bei Rezidiv-Fällen statistisch signifikant erhöht. Die Genexpressionsanalyse der übrigen Gene FAP, INHBA, Ki67, cMYC, MYBL2, GADD45B, CDX2 ließ keine Korrelation mit der Rezidiventwicklung zu.

In diesem Kollektiv konnte weder die Hochrisiko- noch die Niedrigrisiko-Gruppe statistisch signifikant von adjuvanter Chemotherapie-Gabe profitieren. Es zeigte sich nur ein Trend, der tendenziell etwas in Richtung einer besseren Prognose bei adjuvanter Chemotherapie ausschlägt.

Diese Ergebnisse zusammengenommen kann geschlussfolgert werden, dass die Entscheidung für adjuvante Chemotherapie im UICC-II-Stadium eher zurückhaltend und nach individueller Abwägung getroffen werden sollte. Um hierzu abschließende Aussagen treffen zu können, sind jedoch weitere Analysen zur Evaluation von Nutzen und Risiken der Chemotherapie im Stadium II erforderlich. Ebenso sollten Studien zum weitergehenden tieferen Verständnis der Tumorbiologie des UICC-II-Kolonkarzinoms sowohl auf molekulargenetischer Ebene wie auch auf immunmodulatorischer Ebene durchgeführt werden.