

J. R. Siewert · A. Sandler

Onkologische Prognosefaktoren

Die Evaluation von Prognosefaktoren wird allgemein als sinnvoll erachtet, weil sie nicht nur Rückschlüsse auf die individuelle Prognose eines Patienten erlaubt, sondern auch mögliche therapeutische Optionen eröffnet. Um derartige Faktoren als prognostisch relevant akzeptieren zu können, müssen folgende Gesichtspunkte beachtet werden:

- klare Trennung zwischen tumorassoziierten, therapieassoziierten und patientenassoziierten Prognosefaktoren;
- methodisch einwandfreie Erfassung der jeweiligen Prognosefaktoren, gleichermaßen in experimentellen wie in klinischen Arbeiten. So ist es z.B. nur statthaft, über den nodulären Status als wichtigsten Prognosefaktor zu spekulieren, wenn die pN-Kategorie methodisch und statistisch einwandfrei erfaßt worden ist.
- Evaluation an einem ausreichend großen und einheitlich therapierten Krankengut – am besten gemäß eines prospektiv festgelegten Protokolls. Bei chirurgischen Therapiekonzepten ist die Residualtumorfreiheit am Ende der Operation (sog. R-Kategorie) wichtigste Voraussetzung.
- Der posttherapeutische Verlauf muß zuverlässig und vollständig (zumindest 95%ig) dokumentiert sein.
- Selbstverständlich ist darüber hinaus eine adäquate statistische Aufarbeitung mittels multivariater Analysen erforderlich.

Direktesten Einfluß auf die Therapie haben naturgemäß die therapieassoziierten Prognosefaktoren. So konnten in den letzten Jahren die sog. UICC-R-Kategorie und die sog. Lymphknoten-Ratio als wichtige Prognosefaktoren identifiziert werden. Neu ist, daß auch postoperative Komplikationen eine eigenständige prognostische Bedeutung haben. Unter den tumorassoziierten Prognosefaktoren hat sich das Tumorstadium, besonders der nodale Status, als

prognostisch wichtig erwiesen. Er wird wiederum geprägt durch die Wandinfiltrationstiefe des Tumors.

Durch den immensen Fortschritt in der Molekular- und Zellbiologie in den letzten Jahren sind weitere Prognosefaktoren in das klinische Interesse gerückt. Als Prognosefaktoren sind u.a. Veränderungen der DNA (Protoonkogene, Tumorsuppressororgane etc.), im Zellzyklus (Cycline), der Zellproliferation (proliferationsassoziierte Antigene wie Ki-67 oder PCNA) oder der Oberflächenantigene der Tumorzellen (Adhäsionsmoleküle) untersucht worden. Auch diese Parameter sollen den Verlauf der Tumorerkrankung vorhersagen können oder, anders formuliert, Patientengruppen unterschiedlichen Risikos charakterisieren helfen.

Welche Bedeutung haben nun diese zellorientierten Faktoren für die klinische Forschung?

Eine wichtige Aufgabe im Rahmen der klinischen Forschung wäre es z.B., bestimmte Risikogruppen aufgrund tumorindividueller Parameter herauszufiltern, denen multimodale Therapieansätze nützen könnten. Um in solche klinische Therapieplanungen Eingang finden zu können, müssen derartige Prognosefaktoren aber zunächst unter folgenden Qualitätskriterien überprüft werden:

- Evaluation bzw. Konfirmation der entsprechenden Prognosefaktoren im Rahmen von prospektiven Studienprotokollen. Die bis heute vorliegenden Untersuchungen sind meist retrospektiv an einem schlecht oder nur unzureichend charakterisierten Patientengut durchgeführt worden und liefern sich oft widersprechende Ergebnisse.
- Evaluierung in Subgruppen der gleichen Krankheitsstadien gemäß dem TNM-System der UICC. Dies setzt ein exaktes und umfangreiches präoperatives Staging wie auch eine äußerst genaue pathohistologische Begutachtung der Resektionspräparate voraus.
- Verlaufsbeobachtung nur nach kompletter Tumorexstirpation (R0-Resektion UICC). Die R1- oder R2-Resektion (mikroskopischer oder makroskopischer Tumorrest) prägen den weiteren Krankheitsverlauf zu negativ.

Wenn ein Faktor in prospektiven Untersuchungen unter diesen strengen Einschlußkriterien als prognostisch prä-

gend bestätigt wird, kann er in multimodalen Therapiestudien als Stratifikationsmerkmal überprüft werden. Bis dahin muß die Frage offenbleiben, ob eine so definierte Hochrisikogruppe tatsächlich von dem gewählten Behandlungsprotokoll profitiert. Diese Evaluation geschieht derzeit für einige Parameter (ki-67, p53, Proteasen etc.) im Rahmen multizentrischer Phase-III-Studien.

Die vorliegende Arbeit von Igekuchi et al. stellt einen weiteren möglichen Prognosefaktor vor. Die Nuclear organizer regions (NORs) sind ein Maß für die proliferative Aktivität eines malignen Tumors. Ein hoher AgNOR-Score kann theoretisch mit einer frühzeitigen, durch das Staging noch nicht erfaßbaren Metastasierung vereinbar sein. Es wird in dieser Arbeit jedoch auch deutlich, wie

lang und schwierig der Weg ist, bevor ein tumorbiologisches Phänomen zum Prognosefaktor wird, evtl. sogar mit therapeutischer Relevanz in Hinblick auf adjuvante oder additive Behandlungsmodalitäten. Die Suche nach prädiktiven Faktoren, die das Ansprechen eines Tumors auf Radio- oder Chemotherapie vorhersagen könnten, ist noch schwieriger, da hier mehrere intratumorale Faktoren wie Proliferationskinetik, Gefäßversorgung und Verteilung im Zellzyklus miteinander interferieren und beachtet werden müssen.

Die klinische Forschung steht mit dem Thema Prognosefaktoren erst an einem spannenden Anfang. Es steht zu hoffen, daß die Mühe der Bearbeitung dieses Themas sich lohnen wird. In diesem Sinne ist jeder Beitrag willkommen.