

Alexandra Barbara Kärner-Heil

Dr. med.

## **Bedeutung von CD 44+CD24- Zellen beim Mammakarzinom – Korrelation mit bekannten Prognosefaktoren und klinischem Verlauf**

Geboren am 18. November 1982 in Lindau am Bodensee

Staatsexamen am 27. Mai 2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Gebauer

Die vorliegende Doktorarbeit hatte zum Ziel, das Vorhandensein der als Tumorstammzellen beim Mammakarzinom beschriebenen CD44+/CD24-Tumorzellen in histologischen Präparaten zu quantifizieren und die Bedeutung ihres Vorkommens auf den klinischen Verlauf zu evaluieren.

Dabei wurden unter Zuhilfenahme einer immunhistochemischen Doppelfärbung mit anschließender individueller Mikroskopie 240 Präparate untersucht und der Anteil CD44+/CD24-Tumorzellen am Gesamttumor in 5% Schritten semiquantitativ geschätzt. Als weitere Variablen wurden unter Rückgriff auf die Daten der NCT Gewebebank gängige klinisch-pathologische Angaben zu Alter, Operationsdatum, histologischem Subtyp, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Hormonrezeptor- und Her2neu Status den Präparaten zugeordnet. Es folgte ein ausführliches Aktenstudium der papierbasierten und elektronischen Akten der entsprechenden Patientinnen zur Extraktion der klinischen Verlaufsparemeter (Überleben, Lokalrezidiv, Fernmetastasierungen).

In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur ist der Anteil CD44+/CD24-Tumorzellen beim Mammakarzinom in der Mehrzahl der Fälle (in unserer Studie in 66,5%) kleiner als 10%. In den Fällen, in denen der Anteil CD44+/CD24-Tumorzellen grösser als 10% zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Her2neu Status ( $p=0.023$ ), die sowohl experimentell als auch empirisch in der Literatur nachvollziehbar ist. Korrelationen zu anderen pathologischen (histologischen wie molekularbiologischen) Prognosefaktoren können nicht eruiert werden. Im Hinblick auf die Bedeutung des Vorkommens CD44+/CD24-Tumorzellen auf den klinischen Verlauf sind die Angaben in der Literatur ebenso uneinheitlich wie in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie. Es gibt sowohl Hinweise von

einer günstigen Prognose bei Vorliegen der sogenannten Tumorstammzellen auszugehen als auch gegenteiligen Angaben hierzu.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Angaben zum Anteil CD44+/CD24-Zellen an den Tumorzellen in Mammakarzinompräparaten reproduzierbar einheitlich sind. Bezüglich der klinischen Bedeutung, der sich in aller Regel über die Korrelation mit bekannten Prognoseparametern beziehungsweise über onkologische Zielgrößen genähert wird, ist die Diskussion derzeit kontrovers, teilweise sogar widersprüchlich.

Die erörterten, kontroversen Studienergebnisse lassen die Frage in letzter Konsequenz offen, in wie fern es sich bei den genannten Zellen tatsächlich um Tumorstammzellen handelt. Es erscheint möglich anzunehmen, dass die sogenannten Tumorstammzellen noch detaillierter molekularbiologisch charakterisiert werden müssen als dies mit der dargestellten immunhistochemischen Methode unternommen wurde. Dabei könnte sowohl ein Ansatz über die Untersuchung mehrerer Oberflächenmarker gewählt werden als auch über funktionelle Analysen sowohl auf genomischer als auch proteomischer Ebene.

In jeder Hinsicht unbeantwortet ist die Frage, in wie fern die Kenntnis von Tumorstammzellen therapeutisch sinnvolle Konsequenzen nach sich ziehen könnte. Es kann spekuliert werden, dass auch hier eine spezifische Therapie möglich sein könnte, die in der Folge zu einer geringeren Metastasierungsrate und in dieser Logik zu einem besseren Überleben führen müsste.