

Kornelia Klich

Dr. med.

Inzidenz zytokeratin-positiver Zellen im Knochenmark von Mammakarzinom-Patientinnen nach primärer Chemotherapie

Geboren am 16.06.1979 in Kowary.

(Staats-) Examen am 25.06.2007 an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Promotionsfach: Frauenheilkunde.

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Gebauer

Der Nachweis zytokeratin-positiver Zellen im Knochenmark von Brustkrebspatientinnen stellt mittlerweile einen etablierten Prognosefaktor dar. Dennoch wird die tumorbiologische Relevanz dieser Zellen in Bezug auf eine spätere Metastasierung nach wie vor kontrovers diskutiert. Insbesondere ist unklar, inwieweit Systemtherapien einen Einfluss auf den Nachweis dieser Zellen im Knochenmark haben. Ein ideales Modell um den Effekt von Systemtherapien auf einen Tumor und seine Streuung zu untersuchen, stellt derzeit die neoadjuvante Therapiesituation dar. Das zentrale Thema der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung und Auswertung des Knochenmarkstatus von Brustkrebspatientinnen im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapiesituation. Zusätzlich wurden die beiden in der neoadjuvanten Situation bereits etablierten Prognoseparameter Tumorgröße und Lymphknotenstatus ausgewertet.

Durchgeführt wurde diese Studie an einem Kollektiv aus 34 Brustkrebspatientinnen, die primär chemotherapiert und im Rahmen der folgenden operativen Therapie unter Vollnarkose knochenmarkpunktiert worden waren. Die histopathologische und immunhistochemische Untersuchung der Präparate ist in Zusammenarbeit mit dem pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover erfolgt. Für die immunhistochemischen Färbungen der Knochenmarkpunkate wurden die Anti-Zytokeratin-Antikörper CK 8/18 und CK 19 verwendet. Da keine seriellen Knochenmark- und Lymphknotenuntersuchungen möglich waren, wurde zur Darstellung des unbehandelten Krankheitsstadiums ein Vergleichskollektiv aus 66 Brustkrebspatientinnen erstellt, die keiner primären Chemotherapie zugeführt worden

waren. Hinsichtlich der klinischen Tumorerkrankung (Tumorgroße, Grading, Menopausenstatus, Lymphknotenstatus, Östrogen- und Progesteronstatus, Her2-Status, Ki67-Status, p53-Positivität) stimmte das Vergleichskollektiv mit der neoadjuvanten Gruppe statistisch überein.

Als ein besonders entscheidendes Resultat ist zu nennen, dass zytokeratin-positive Zellen im Knochenmark von Brustkrebspatientinnen nach erfolgter Chemotherapie detektiert wurden, was zum einen für einen schwachen Effekt der genannten Therapieform auf systemischer Ebene und zum anderen für die Persistenz einer minimalen Resterkrankung spricht. Bestätigt wird das Ergebnis durch ähnliche Resultate zweier anderer Studien, die sich mit vergleichbarer Thematik befassten. Für die schwache Wirksamkeit auf die systemische Erkrankung sprechen im Weiteren auch die Ergebnisse der Lymphknotenuntersuchung der vorliegenden Studie; die Positivität der neoadjuvanten Gruppe lag bei 44% gegenüber 47% im Vergleichskollektiv.

Eine gute Wirkung der primären Chemotherapie konnte nur auf lokaler Ebene belegt werden. Bei ca. 74% der primär chemotherapierten Patientinnen wurde eine partielle Tumormassenreduktion erreicht, wobei die Rate der histopathologischen Komplettremission, die für die Langzeit-prognose von höherer Relevanz als die partielle Tumormassenreduktion ist, mit 6% im unteren Bereich beim Vergleich mit Literaturwerten lag. Auffallend war zudem, dass alle Fälle von Tumorprogression mit einem positiven Knochenmarkbefund einhergingen. Insgesamt konnte jedoch statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis zytokeratin-positiver Zellen im Knochenmark und dem lokalen Ansprechen des Primärtumors gefunden werden. Dies ist dahingehend von Bedeutung, da auch in der neoadjuvanten Situation nur die Subgruppe der Patientinnen, die eine Komplettremission aufweist, langfristig von dieser Therapie profitiert. Der Knochenmarkstatus stand auch in keinem Zusammenhang zu den standardmäßig erhobenen etablierten Prognoseparametern. Dieses spricht für die Theorie, dass die systemische Dissemination von Tumorzellen einen früh beginnenden Prozess in der Tumorentwicklung darstellt, der im weiteren Verlauf unabhängig vom Primärtumor verläuft und daher unabhängig von diesem bewertet werden sollte.

Zusammenfassend lieferte die vorliegende Studie Hinweise dafür, dass die primäre Chemotherapie zwar eine gute lokale Effektivität aufweist, diese jedoch nicht für die systemische Erkrankung zutrifft. Um die komplexen Zusammenhänge zwischen

systemischer Tumorerkrankung und Therapie zu verstehen, sind daher weitere Studien, insbesondere mit längerer follow-up Zeit, auf diesem Gebiet dringend notwendig.