



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die Bedeutung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark als  
neuer Prognosefaktor, sowie Instrument im Verlaufsmontoring  
beim Mammakarzinom**

Autor: Stefan Stöcklein  
Institut / Klinik: Frauenklinik des Zentralklinikums Augsburg  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Wischnik

Das Mammakarzinom stellt den häufigsten malignen Tumor der Frau mit rund 46000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland dar. Bei steigenden Inzidenzen und Morbiditätsraten ist trotz intensiver Forschung und Entwicklung neuer Prognosefaktoren und therapeutischer Konzepte, einschließlich pharmakologischer Innovationen, die Behandlung des Mamma-Ca's nur bedingt erfolgreich. Die hohe Rezidivrate von ca. 45% innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärtherapie, sowie die hohe ossäre Metastasierung von rund 70% lassen Fragen an der Zuverlässigkeit der bestehenden Staging- Parametern aufkommen. Rund 100 neue Prognosefaktoren befinden sich derzeit auf dem Prüfstand klinischer Untersuchungen. Ein Neuanatz findet sich in der immunhistochemischen Untersuchung der DIC im KM. Der pathophysiologische Hintergrund für dieses Nachweisverfahren besteht in der systemischen Dissemination von Tumorzellen im Rahmen der Tumorprogression. Der häufigste Metastasierungsort beim Mammakarzinom ist das Skelettsystem. Physiologischerweise finden sich dort keine epithelialen Zellen. Ein positiver immunhistochemischer Nachweis spricht für DIC und für eine Mikrometastasierung. In vorliegender Untersuchung wurden 72 Patienten im Zeitraum von Mai 1995 bis Juni 2000 in der Frauenklinik am Zentralklinikum Augsburg klinisch nachuntersucht, um Aussagen über die Bedeutung der DIC im Follow-up treffen zu können. Von Interesse war die Fragestellung, ob DIC im KM die Kriterien eines neuen prognostischen Faktors erfüllen bzw. ob DIC im KM geeignet sind, valide und reliabel eine Tumorprogression anzuzeigen. Ferner sollten Aussagen zur Tumorprogression und zum Therapiemonitoring getroffen werden. Letztlich interessierte der Einfluß der DIC auf die Gesamtüberlebensrate sowie die Rezidivhäufigkeit. Zusammengefasst lassen sich die Fragen wie folgt beantworten:

Disseminierte Tumorzellen erfüllen alle Kriterien eines Prognosefaktors. Die Nachweismethode ist valide und reliabel, lässt aber internationale Nachweisstandards vermissen. Zu den „klassischen“ Prognosefaktoren zeigten sich hochsignifikante Korrelationsverhältnisse. Die verwendeten monoklonalen Antikörper waren gegen Zytokeratin 8 und 18- Komponenten gerichtet, sie waren hoch sensitiv und spezifisch und erfüllten die Kriterien eines Stagingparameters. Der Nachweis von Zytokeratin im KM erwies sich in der Beurteilung der Tumorprogression als zuverlässiger prognostischer Faktor. Im Therapiemonitoring erwiesen sich die DIC als zuverlässige Verlaufparameter einer Chemo-, Hormontherapie. Auch in der Frage nach der Aggressivität einer adjuvanten Therapie konnte als Fazit der frühzeitige und radikale chemotherapeutische Einsatz selbst bei Nachweis lediglich einer einzigen Zytokeratinzelle gezogen werden. Das gleiche konnte für T1-Tumoren, sowie bei nodal-negativen Patientinnen nachgewiesen werden. Unter onkologischer Behandlung konnten die Zytokeratinzellen quantitativ und qualitativ identifiziert werden. Unter Chemotherapie kam es zu einem signifikanten Rückgang der Zellzahlen bzw. konnten sie bis auf 0 gesenkt werden. Wiederauftretende Zytokeratinzellen im KM waren frühe Hinweise einer Metastasierung bzw. Rezidivbildung. Mittels DIC im KM kann in Verbund mit den herkömmlichen Staging-Parametern eine Einteilung in „low-risk“ und „high- risk“ Patientinnen vorgenommen werden. Die Rezidivhäufigkeit betreffend erwiesen sich DIC als sensitiver im Vergleich zum Nodalstatus, der „verspätet“ ein Rezidiv anzeigte. Der höchste prädiktive Wert für ein Rezidiv ist die Kombination aus positivem Lymphknotenstatus, positivem Progesteronrezeptor sowie positivem Knochenmarkspunktat. DIC im KM stellen einen unabhängigen prognostischen Faktor für Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben dar. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und Repunktionen, auch zytokeratin-negativer Patientinnen im Follow- up sollten erfolgen.