

Achim Magener

Dr. med.

Prädiktive Bedeutung histologischer, immunhistologischer und DNA-zytometrischer Untersuchungen für die neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

Geboren am 25.09.1963 in Mannheim-Neckarau

Reifeprüfung am 22.5.1983 in Weinheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1984 bis WS 1991

Physikum am 26.08.1986 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Paris, Frankreich, und Bruchsal/ Heidelberg

Staatsexamen am 11.04.1991 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. F. Otto

Die neoadjuvante Chemotherapie stellt ein potentes Verfahren in der Behandlung des primären Mammakarzinoms der Frau dar. Sie erzielt die Operabilität des lokal fortgeschrittenen und inflammatorischen Mammakarzinoms, ermöglicht durch Tumorverkleinerung die Durchführung einer brusterhaltenden Therapie (BET) bei Tumoren >3 cm und dient als präoperatives "Down Staging" zur möglichen Verminderung der Tumorzellaussaat und Verbesserung der Prognose.

Da die Response eines Tumors auf die neoadjuvante Therapie klinisch schwer vorherzusagen ist, war es Ziel dieser Arbeit, zu prüfen, ob an der prätherapeutischen Tumorstanziopsie immunhistologisch und DNA-zytometrisch prädikative Faktoren zu bestimmen sind, die mit dem Ansprechen auf pCHT korrelieren und für eine individuelle prognostische Aussage herangezogen werden können. Dadurch könnte der Klinik unterstützend eine objektive Entscheidungshilfe gegeben werden, einerseits zur Auswahl von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die ein Benefit durch die pCHT erfahren würden, bzw. andererseits zum Ausschluß von Mammakarzinom-Patientinnen ohne therapeutischem Nutzen durch die pCHT.

Bei 200 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom der Universitätsfrauenklinik Heidelberg wurde wegen unterschiedlichen Indikationen unter Studienbedingungen eine hochdosierte neoadjuvante Chemotherapie mit 2 bis 4 Zyklen Epirubicin (90mg pro m²)/Cyclophosphamid (600 mg pro m²) und anschließender Tumorresektion (brusterhaltend bzw. ablativ) durchgeführt. An der prätherapeutischen Tumorstanziopsie erfolgte die histologische Diagnosesicherung eines invasiven Mammakarzinoms. Immunhistologisch wurde an der Tumorstanziopsie und am Tumorresektat das Tumor-Suppressor-Genprodukt p53, das Onkogenprodukt c-erbB-2 und der Ki-67-Proliferations-Index sowie DNA-zytometrisch Angaben zum Zellzyklus (S- und G2M-Phase, Proliferationsindex [PI]) und zum DNA-Gehalt (Ploidie) bestimmt. Als Kriterium des Ansprechens wurde die Reduktion der invasiven Tumorgröße in Form eines histologischen Regressionsgrades von 0 bis 4 eingeteilt.

Der histologische Regressionsgrad als Maß für das Ansprechen des Tumors auf die pCHT wurde mit verschiedenen konventionellen prädiktiven und immunhistologischen Parametern (c-erbB-2, p53 und Ki-67) und den mit der DNA-Durchflußzytometrie bestimmten Zellzykluswerten korreliert. In der multivariaten Analyse in Form einer Entscheidungsbaum-(CART-) Analyse ergab, daß bei Berücksichtigung von nur zwei Parametern (der mit DNA-Durchflußzytometrie bestimmte Proliferationsindex (PI) und die Überexpression des Onkogens c-erbB-2) mit hoher Wahrscheinlichkeit (negativer prädiktiver Wert) ein Nichtansprechen des Tumors vorgeschagt werden kann.

Für das in dieser vorliegenden Untersuchung analysierte Epirubicin-Cyclophosphamid-(EC) Protokoll findet sich ein Zusammenhang des beobachteten heterogenen Tumoransprechens mit der Tumorproliferation und der c-erbB-2-Expression. Die Ergebnisse können insbesondere für klinische Vorhersage des Nicht-Ansprechens auf die Therapie von Bedeutung sein.