

Dorejd Kastrati
Dr. med.

Prognostischer Wert der hämatogenen Tumorzelldissemination bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium II

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Kienle

Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit. Für Patienten im UICC Stadium II wird das Risiko, ein Rezidiv oder eine Metastase zu entwickeln, generell als niedrig angesehen. Deswegen wird bei diesen Patienten, im Gegensatz zu Patienten mit positiven Lymphknotenbefunden (UICC Stadium III), keine routinemäßige adjuvante Chemotherapie empfohlen. Trotz des niedrigen Tumorstatus entwickeln jedoch einige Stadium-II-Patienten ein Rezidiv. Es bleibt daher in Diskussion, ob alle Stadium-II-Patienten oder zumindest Stadium-II-Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren eine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten. Es ist deswegen sehr wichtig, für diese Patientengruppe prognostische Kriterien zu definieren, die helfen können, Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Neuauftreten des Tumors zu identifizieren, die von adjuvanten Therapie-Regimes profitieren könnten.

Viele molekulare Marker sind als plausible prognostische Marker bei Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht worden. Jedoch keiner davon ist im klinischen Alltag in Verwendung bezüglich der Entscheidung, ob Patienten mit kolorektalem Karzinom Stadium II eine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten. Das Auftreten von zirkulierenden Tumorzellen, die das primäre Ziel einer adjuvanten Chemotherapie sind, ist das Ergebnis zweier grundlegenden, konkurrierenden Faktoren: erstens, der Fähigkeit der Tumorzellen zu disseminieren und zweitens, der Effektivität der tumorzelleneliminierenden Mechanismen, insbesondere des Immunsystems. Deswegen scheint der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen ein logischer Ansatz zu sein, die Prognose der Patienten zu evaluieren und dadurch die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie zu definieren. Bezüglich der Methode des Nachweises konnte die Sensitivität und Spezifität der CK20-Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) beim Erkennen kolorektaler Tumorzellen im Blut und Knochenmark von mehreren Arbeitsgruppen demonstriert werden. Deswegen war das Ziel dieser Arbeit, die prognostische Relevanz von disseminierten Tumorzellen, nachgewiesen durch CK20-RT-PCR im Blut und Knochenmark von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium II, zu untersuchen.

Unsere Studie untersuchte prospektiv eine homogene Gruppe von Patienten mit kolorektalem Karzinom Stadium II, die einer R0-Resektion unterworfen wurden. Die mediane Follow-up-Zeit betrug fast 5 Jahre. Wir verwendeten die CK20-RT-PCR-Methode für den Nachweis der Tumorzellen in Blut- und Knochenmarkproben. In früheren Studien wurde die Sensitivität und Spezifität dieser Methode demonstriert. In diesen Studien zeigten 174 Blutproben von 98 Patienten und Knochenmarkproben von 30 Patienten ohne maligner Erkrankung reproduzierbar negative Ergebnisse für die CK20-Expression. Intraoperativ entnommene Blutproben von Patienten, die sich einer Operation wegen benigner kolorektaler Erkrankungen unterzogen, zeigten ebenso konsistent ein negatives Ergebnis. Die multivariate Analyse identifizierte 3 unabhängige prognostische Marker in unserer Patientenkohorte: die Anzahl der entfernten Lymphknoten, die T-Kategorie und der Nachweis von Tumorzellen im Blut. Die ersten zwei Parameter sind in der Literatur eindeutig definierte Marker mit bewiesener prognostischer Relevanz. Die jetzige Studie ist die erste Studie, die zeigt, dass der

Nachweis von Tumorzellen in Blutproben ein unabhängiger prognostischer Marker für das rezidivfreie und krankheitsspezifische Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium II ist. Von besonderem Interesse ist, dass, prognostisch gesehen, der beste Zeitpunkt für den Nachweis von Tumorzellen im Blut 24 Stunden nach der Operation ist. Die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit negativer postoperativer Blutprobe war 100% verglichen mit nur 77% bei Patienten mit nachweisbaren Tumorzellen zu diesem Probeentnahmezeitpunkt.

Zusammengefasst unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit eine prognostische Rolle von Tumorzellen, die in Blutproben von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium II nachgewiesen werden. Sobald dieses in weiteren Studien bestätigt wird, können diese Ergebnisse als Basis genutzt werden, um eine randomisierte Studie durchzuführen, die den Effekt der adjuvanten Therapie bei Stadium-II-Patienten mit nachgewiesenen zirkulierenden Tumorzellen untersucht.