

Wladislav Seibold

Dr. med. dent.

Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Pankreaskarzinom anhand der Quantifizierung zirkulierender Tumorzellen im Blut

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Diener

Mit 16.451 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2012 gehören Pankreaskarzinome bei uns zu den häufigeren Krebsarten. Es ist jedoch vor allem die sehr hohe Letalität und geringe 5-Jahre-Überlebensrate welche diese Erkrankung zu einem großen gesundheitlichen Problem in den westlichen Industrienationen macht. Weltweit erkranken ca. 340 000 Menschen an Bauchspeicheldrüsenkrebs. Damit befinden sich Pankreaskarzinome an der zwölften Stelle unter den häufigsten Krebsarten, gleichzeitig sind sie in der Krebstodesdiagnostik jedoch an siebter Stelle. In Europa war Bauchspeichel-drüsenkrebs 2012 mit ca. 104.000 Neuerkrankungen im Jahr an 8.er Stelle der häufigsten Krebsarten. Zudem steigen die absoluten Fallzahlen aufgrund einer immer älter werdenden Bevölkerung stetig an.

Wie bei den meisten anderen soliden Tumorarten ist die Mehrheit der Todesfälle auf die Metastasierung des Primärtumors zurückzuführen. Die Pathogenese der Pankreaskarzinome ist noch nicht vollständig geklärt und zur Zeit Gegenstand der Forschung. Paradoxerweise ist dabei vor allem der Vorgang der Metastasierung noch relativ unbekannt. Seit längerem bekannt ist allerdings, dass an der Entstehung der Metastasen sogenannte zirkulierende Tumorzellen (CTCs) beteiligt sind, welche dem Primärtumor entstammen. Es konnte bereits bei fortgeschrittenen kolorektalen-, Prostata- und Mammakarzinomen nachgewiesen werden, dass ein Auftreten solcher zirkulierenden Tumorzellen mit einer schlechteren Prognose zusammenhängt. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel mit Hilfe eines quantitativen und qualitativen präoperativen Nachweises von CTCs im Blut der Patienten die prognostische Relevanz von CTCs bei Patienten mit Pankreaskarzinomen zu prüfen.

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 190 Patienten, bei denen ein Verdacht auf ein Pankreaskarzinom vorlag, prospektiv aufgenommen. In 137 Fällen wurde zwischen Oktober 2009 und Oktober 2012 aufgrund eines duktales Adenokarzinoms in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg mit kurativer Absicht operiert. 53 Patienten wurden bei erst intraoperativ diagnostiziertem fortgeschrittenem Krankheitsstadium palliativ behandelt. Jedem Patienten wurde unmittelbar vor dem Eingriff aus dem zentralvenösen Blutkompartiment eine Blutprobe von 7,5ml entnommen und mit Hilfe des Veridex CellSearch Systems auf zirkulierende Tumorzellen untersucht. Die Patienten wurden im Schnitt über einen Zeitraum von 28 Monaten hinsichtlich sowohl eines allgemeinen Überlebens (OS) als auch eines progressionsfreien Überlebens (PFS) beobachtet.

Mit der Tumorzelldetektion zusammenhängende Parameter wurden jeweils für die gesamte Kohorte, die kurative Gruppe von 137 Patienten und die palliative Gruppe von 53 Patienten mit

univariaten und multivariaten Analysen ausgewertet. Die Ergebnisse der multivariaten Analysen zeigten, dass sowohl ein fortgeschrittenes UICC Stadium von III und IV als auch ein erhöhter präoperativ gemessener Wert des Tumormarkers CA19-9 von statistischer Signifikanz für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben in der gesamten Kohorte und auch in der kurativen Gruppe war. Patienten der gesamten Kohorte und der kurativen Gruppe bei welchen präoperativ intakte zirkulierende Tumorzellen im Blut nachgewiesen wurden wiesen ein deutlich verringertes progressionsfreies Überleben (PFS) auf. Für das Gesamtüberleben wurde die statistische Signifikanz nicht erreicht. In der palliativen Gruppe konnte in der vorliegenden Studie weder für das progressionsfreie Überleben, noch für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem präoperativen Nachweis zirkulierender Tumorzellen festgestellt werden. Allerdings sollte dabei die geringe Ereignismenge in dieser Gruppe berücksichtigt werden.

Zusammenfassend konnte zum ersten Mal in einer großen prospektiven Kohorte von Patienten mit potenziell kurativ resektablen Pankreaskarzinomen mit einer standardisierten qualitativen und quantitativen Nachweismethode ein Zusammenhang zwischen der präoperativen Detektion zirkulierender Tumorzellen und einem verringerten Progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Zudem konnte bei diesen auf CTCs positiv getesteten Patienten eine starke Tendenz zum schlechteren Gesamtüberleben festgestellt werden. Zukünftige Studien an großen Patientenkollektiven sind notwendig um die beste Methode zur quantitativen und qualitativen Analyse zirkulierender Tumorzellen von Pankreaskarzinomen herauszufinden, die Biologie dieser CTCs weiter zu erforschen, ihre relevantesten Untergruppen herauszufinden und unsere Ergebnisse in großangelegten multizentrischen Studien zu bestätigen.