

Luisa Fabienne Mayer
Dr. med.

Das Mikromilieu des Knochenmarks im Prozess der ossären Metastasierung und seine Bedeutung als prognostischer Faktor beim Mammakarzinom

Fach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph Domschke

Das Mammakarzinom ist mit einer jährlichen Inzidenz von circa 69.000 Neuerkrankungen die häufigste maligne Erkrankung der Frau in Deutschland. Bis zu 13,6% aller Mammakarzinompatientinnen zeigen nach einer Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren eine ossäre Metastasierung, was in der Regel die Aufgabe eines kurativen Therapiekonzeptes nach sich zieht. Das Auftreten von Komplikationen (wie pathologischen Frakturen und damit verbundenen Schmerzen sowie Sensibilitäts- und Bewegungseinschränkungen) kann mit einem erheblichen Verlust der Lebensqualität einhergehen. Dies macht eine möglichst effektive Prävention sowie im Verlauf eine frühe Diagnosestellung und suffiziente palliative Therapie unabdingbar. In diesem Zusammenhang können prognostische Faktoren eine zentrale Rolle für die Risikostratifizierung und folglich für die Art und den Umfang der induzierten Therapie spielen. Da, wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, etablierte Prognosefaktoren (wie beispielsweise klinisch-pathologische Charakteristika) für eine Risikostratifizierung hinsichtlich der Entstehung ossärer Metastasen unzureichend sind, ist die Identifikation zusätzlicher prognostischer Faktoren in diesem Zusammenhang erstrebenswert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Definition eines Knochenmarkmikromilieus in den verschiedenen Phasen des ossären Metastasierungszyklus und damit die Etablierung eines prognostischen Faktors sowie die Identifikation möglicher Angriffspunkte für Prävention und Therapie ossärer Metastasen.

Vorausgegangene Untersuchungen konnten zeigen, dass es bereits in einem frühen Stadium einer malignen Erkrankung zu einer Dissemination von Tumorzellen kommen kann. Für den Prozess der Tumorprogression und Metastasierung ist neben der genetischen Instabilität und epigenetischen Modifikationen der Tumorzelle die Zusammensetzung des Tumormikromilieus von entscheidender Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst das Mikromilieu der sogenannten prämetastatischen Nische vor der Einnistung disseminierter Tumorzellen beleuchtet. Hier zeigt sich ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren, welches vor allem durch die Anlockung und Aktivierung tumorfördernder Immunzellen, die Hemmung von gegen den Tumor gerichteten Immunzellen und eine gesteigerte Angiogenese zu erklären ist. Parallel ist aufgrund des beobachteten Mikromilieus im Knochenmark der Patientinnen mit fehlendem Nachweis disseminierter Tumorzellen allerdings auch der Ablauf tumorgerichteter Immunantworten anzunehmen, was zur Abtötung disseminierter Tumorzellen führt und damit die sogenannte Eliminationsphase im ossären Metastasierungszyklus verkörpert.

Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Arbeit im Knochenmark der Mammakarzinompatientinnen mit positivem Nachweis disseminierter Tumorzellen ein deutlich verändertes Mikromilieu beobachtet werden. Hier zeichnet sich anhand der beobachteten Verteilung von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren ein fragiles Gleichgewicht zwischen metastasenfördernden und –supprimierenden Prozessen ab, was einerseits das Überleben der disseminierten Tumorzelle im Knochenmark ermöglicht, andererseits eine Progression hin zu einer manifesten ossären Metastasierung verhindert.

In einer ergänzenden Analyse hinsichtlich der Entwicklung einer ossären Metastasierung nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren konnten Veränderungen im Mikromilieu des

Knochenmarks nachgewiesen werden, welche neben den bereits zuvor beobachteten metastasenfördernden Prozessen vor allem eine gesteigerte Neoangiogenese, sowie immunsuppressive Prozesse und Knochenumbauprozesse, als notwendige Voraussetzung für die Entstehung einer manifesten ossären Metastasierung vermuten lassen. Durch diese detaillierte Abbildung des Krankheitsverlaufs im Hinblick auf die Entstehung ossärer Metastasen stellt das Knochenmarkmikromilieu - in Abhängigkeit der Präsenz disseminierter Tumorzellen - einen vielversprechenden prognostischen Faktor dar. Für die Validierung desselben, beziehungsweise Evaluation der klinischen Bedeutung, sind in Zukunft weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv sowie zu unterschiedlichen Zeitpunkten notwendig. Prospektiv könnten sich daraus möglicherweise neue beziehungsweise weiterführende immuntherapeutische Ansätze sowie eine zusätzliche Entscheidungsgrundlage für (adjuvante) Therapiekonzepte ergeben.