

Samra Shencoru

Dr. med.

Die Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio als prädiktiver Marker der pathologischen Komplettremission bei nicht-metastasierten Mammakarzinompatientinnen

Fach/Einrichtung: Frauenklinik

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Christoph Domschke

Für Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und Indikation zur Chemotherapie stellt die neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer anschließenden operativen und gegebenenfalls adjuvanten Therapie eine valide Option dar. Ein Ziel dieser Therapie ist das Erreichen einer pathologischen Komplettremission. Patienten, die eine pathologische Komplettremission erreicht haben, zeigen gemäß der aktuellen Literatur einen deutlich günstigeren Langzeitverlauf. Hierbei ist es von großem Interesse prognostische und prädiktive Marker zu detektieren, die im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie eine Vorhersage des Krankheitsverlaufes und des Therapieerfolges ermöglichen, um Patienten mit einer pathologischen Komplettremission in Zukunft früher zu erkennen beziehungsweise Therapieoptionen individuell anpassen zu können, sodass eine pathologische Komplettremission erreicht werden kann. Viele Studien zeigten, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung und -progression einnimmt und tumorassoziierte Entzündungsreaktionen die Prognose tumorerekrankter Patienten beeinflussen. Die vorliegende Arbeit untersucht daher, ob die Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio beim Mammakarzinom im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie als aussagekräftiger unabhängiger prädiktiver Marker der pathologischen Komplettremission im Blut dienen kann. Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung von insgesamt 862 Patientinnen mit Mammakarzinom die an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg in den Jahren 2003 - 2015 behandelt worden sind. Eingeschlossen sind nur die Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie in diesen Jahren erhalten haben. Aufgrund des retrospektiven Designs und lückenhafter Dokumentation konnten 711 Patientinnen nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass eine pathologische Komplettremission im Vergleich zum nicht Erreichen einer pathologischen Komplettremission tendenziell mit einer höheren prätherapeutischen Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio vergesellschaftet ist ($p = 0,095$).

Ein signifikantes Ergebnis konnte in der Subgruppenanalyse erzielt werden, in welcher luminal B/ HER2 negative Patientinnen separat betrachtet worden sind. Hier zeigten Patientinnen die eine pathologische Komplettremission erreicht haben mit einer prätherapeutischen Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio von 3,304 im Vergleich zu den Patientinnen die keine pathologische Komplettremission erreicht haben (Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio: 2,379) einen signifikant höheren Mittelwert ($p = 0,048$). In der Literatur wird die prätherapeutische Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio oftmals in der Adjuvanz mit dem Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben korreliert, was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit unseren aufgrund des hier vorliegenden neoadjuvanten Chemotherapieregimes erschwert. Entgegen unserer Ergebnisse ist in der Literatur eine niedrige prätherapeutische Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio mit einem prognostisch günstigeren und eine hohe prätherapeutische Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio mit einem prognostisch schlechteren Krankheitsverlauf vergesellschaftet. Zu beachten ist, dass viele Studien Patientinnen mit unterschiedlichen Therapieansätze (adjuvante Chemotherapie, operative Therapie, Radiatio) in deren Analyse mit einbezogen haben. In unserer Arbeit sind ausschließlich Patientinnen eingeschlossen worden, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert ist. Wie die Ergebnisse der deskriptiven Analyse unterstreichen, weist das untersuchte Kollektiv eine wesentlich höhere Tumormasse auf (siehe Grading, Häufigkeitsverteilung der Phänotypen). Wie in der Literatur beschrieben, korrelieren ein hoher Ki-67, ein hohes Grading, insbesondere auch das triple negative Mammakarzinom und ein junges Erkrankungsalter bei Erstdiagnose mit dem Komplettremissionsstatus, sodass höhere Raten einer pathologischen Komplettremission erreicht werden. Da das triple negative Mammakarzinom und HER2 positive Karzinom von allen Phänotypen mit der schlechtesten Prognose hinsichtlich Gesamt - und krankheitsfreiem Überleben assoziiert sind, kann bei diagnostizierter pathologischer Komplettremission durch erfolgte neoadjuvante Chemotherapie eine Prognoseumkehr erreicht werden. Auf immunologischer Ebene ist anzunehmen, dass durch die Aggressivität des Primarius mit konsekutivem infiltrierendem und destruktivem Wachstum eine Entzündungsreaktion die lokale und systemische Expansion von neutrophilen Granulozyten zur Folge hat. Zudem ist durch weitere Studien noch zu klären in wie fern die Migration von neutrophilen Granulozyten durch weitere Faktoren wie beispielsweise die Interleukin-17 Produktion durch T Lymphozyten beeinflusst wird.

Zusammengefasst ist anzunehmen, dass eine prätherapeutisch erhöhte Neutrophile/Lymphozyten-Ratio als ein Marker für Tumoraggressivität und Prognose gesehen werden kann. Bei luminal B/ HER2 negativen und postmenopausalen Patientinnen ist aufgrund der signifikanten Korrelationsanalyse zwischen der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio und dem Komplettremissionsstatus eine hohe prätherapeutische Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio als Marker für ein gutes Therapieansprechen zu werten.