

Annelene Schmitt
Dr.med.

Analyse des Effekts einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie auf die Tumorregression und die Marker-Expression tumorinitiierender Zellen bei Patienten mit Rektumkarzinom

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Klose

Für Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III repräsentiert die neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von der totalen mesorektalen Exzision den Goldstandard der Therapie. Daraus resultiert eine niedrige Lokalrezidivrate (Weitz et al. 2005). Dennoch treten bei etwa einem Drittel der Patienten Fernmetastasen auf. Dabei handelt es sich insbesondere um Lebermetastasen (Engelen et al. 2013). Dies bleibt ein noch immer ein ungelöstes Problem. Man geht davon aus, dass sogenannte Tumorstammzellen für ein Rezidiv verantwortlich sind. Das Ziel dieser Studie war die Analyse des Effekts einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die Tumorregression und die Marker-Expression tumorinitiierender Zellen. Dazu wurden 218 Heidelberger Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III untersucht, welche eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Rektumresektion erhalten haben. Zur Bestimmung der Proliferationsrate die immunhistochemische Färbung von Ki67, sowie zur Bestimmung der Tumorstammzellrate die immunhistochemischen Färbungen von CD44 und CD133 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im Anschluss mittels statistischer Tests (Chi-Quadrat-Test, t-Tests, Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test, Likelihood-Quotienten-Test, Random Survival Forest Methode, univariate und multivariate Cox-Regression, Propensity Score Analyse und Mediationsanalyse) mit dem Gesamtüberleben korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass bei 17 % der Patienten noch immer vitale und proliferierende Tumorzellen nachzuweisen waren. Das Vorhandensein dieser CD44⁺/Ki67⁺ Signatur ist mit einem signifikant geringeren Gesamtüberleben assoziiert. Für CD133 konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Außerdem bestätigt die Mediations-Analyse den relevanten direkten, negativen Impact der CD44⁺/Ki67⁺ Signatur auf das Überleben und belegt damit eine kausale Assoziation. Bemerkenswert dabei ist, dass sich die CD44⁺/Ki67⁺ Expression unabhängig vom TRG zeigte. Dies indiziert, dass die histopathologische Klassifikation des TRG für neoadjuvant behandelte Patienten mit Rektumkarzinom nicht akkurat genug ist, um das Outcome zu prognostizieren. Auch Ki67 allein ist als prädiktiver Faktor nicht geeignet. Die Ergebnisse dieser Studie sollten in einer weiteren Studie bestätigt werden. Dann wäre eine weitere Charakterisierung der Tumorstammzellen berechtigt, um die Mechanismen der Resistenz gegenüber der bisherigen Therapie zu identifizieren und das Therapieregime entsprechend anzupassen mit dem Ziel das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern.