

Felix Zeppernick

Dr. med.

Klinische Relevanz des Tumorstammzellmarkers CD133 in Gliomen

Geboren am 21.06.1981 in Bonn

Staatsexamen am 29.10.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

CD133 wurde als putativer Stammzellmarker im zentralen Nervensystem und in entartetem Hirngewebe identifiziert. Bei Gliomen gelang über CD133 die erfolgreiche Anreicherung einer Subpopulation an hochtumorigenen Tumorzellen. Wie das Tumorstammzellkonzept postuliert, sind CD133-positive Zellen zu unbegrenztem Wachstum und zur Tumorneubildung in der Lage und beeinflussen so auch möglicherweise den klinischen Verlauf. Inwieweit CD133 in Gliomen unterschiedlichen WHO-Grades exprimiert wird und ob ein Zusammenhang zwischen dem Expressionsmuster von CD133 und den Überlebensdaten der jeweiligen Patienten besteht, war zu Beginn der vorliegenden Arbeit nicht bekannt.

Deshalb war es Ziel der vorliegenden Arbeit, zum ersten Mal systematisch die Expression des Tumorstammzellmarkers CD133 in einem Kollektiv von Gliomen unterschiedlicher histologischer Subtypen und Malignitätsgrade zu überprüfen. Das repräsentative Studienkollektiv von 95 Gliomen setzte sich zur Hälfte aus Glioblastomen, dem häufigsten primären Hirntumor, und zu je einem Viertel aus niedriggradigen Gliomen WHO II und anaplastischen Gliomen WHO III zusammen. Dabei waren mit Astrozytomen, Oligoastrozytomen und Oligodendrogliomen alle relevanten histologischen Subtypen zu etwa gleichen Teilen vertreten.

Die Auswertung der immunhistochemischen Expression von CD133 erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher ohne Kenntnis der klinischen Daten.

Es konnte gezeigt werden, dass der Anteil an CD133-positiven Zellen mit dem Malignitätsgrad korreliert und von niedriggradigen Gliomen WHO II über anaplastische Gliome WHO III zum Glioblastom WHO IV unabhängig vom histologischen Subtyp ansteigt. Ebenso nimmt das Auftreten von CD133-positiven Zellhaufen (Cluster) mit steigendem Malignitätsgrad zu.

Die Aussagekraft der CD133-Expression und Clusterbildung geht aber über den Anstieg ihrer Häufigkeit mit dem WHO-Grad hinaus. Beide, sowohl ein erhöhter Anteil CD133-positiver Zellen als auch das Auftreten von Clustern, konnten sowohl in univariater als auch in multivariater Analyse als eigenständige prognostische Marker für ein verkürztes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bestätigt werden. Diese waren unabhängig von wesentlichen prognostisch relevanten Faktoren wie dem WHO-Grad, dem Patientenalter und dem Resektionsgrad.

Auch bei getrennter Betrachtung der Subgruppe der WHO II- und WHO III-Gliome erweist sich ein erhöhter Anteil CD133-positiver Zellen als eigenständiger prognostischer Faktor für ein kürzeres Progressions-freies Überleben, ein kürzeres Überleben bis zur malignen Progression und ein kürzeres Gesamtüberleben. Genauso führt das Auftreten von Clustern signifikant früher zu einem Rezidiv und oder einer malignen Progression. Selbst innerhalb der Gruppe der anaplastischen Gliome WHO III erweist sich ein erhöhter Anteil CD133-positiver Zellen als eigenständiger prognostischer Marker für ein signifikant kürzeres Progressions-freies Überleben und Gesamtüberleben.

Diese Beobachtungen liefern erstmalig schlüssige Belege dafür, dass die Expression des Tumorstammzellmarkers CD133 mit der Prognose von Gliom-Patienten korreliert und legen die Vorhersage des klinischen Verlaufs durch den Nachweis von CD133 bei Gliomen nahe. Die vorliegenden Ergebnisse konnten nach deren Publikation durch weitere nachfolgende Studien anderer Arbeitsgruppen bestätigt werden.

Bisher ist immer noch wenig über die klinische Relevanz von Tumorstammzellen bekannt, auch wenn erste Erkenntnisse über ihre Eigenschaften das Verhalten von Tumoren wie die Rezidiv- und Metastasenbildung sowie Therapieresistenz besser erklären. Diesbezüglich leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag.

Die erhaltenen Ergebnisse bestätigen die Wichtigkeit von CD133 in Gliomen und unterstützen die Bedeutung des Tumorstammzellkonzeptes. Sie unterstreichen die Notwendigkeit, diese Untergruppe von Tumorzellen noch besser zu charakterisieren, um langfristig die Therapie von Gliompatienten verbessern zu können.