

5 Diskussion

Bei 39 von 209 (19 Prozent) untersuchten Patienten konnten CK-positive Zellen im Knochenmark nachgewiesen werden. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 56 Monaten.

In Übereinstimmung mit früheren Publikationen von Juhl et al., Broll et al. und Kakeji et al. zeigte sich bei allen 209 Patienten eine signifikante Korrelation zwischen dem positiven Knochenmarksstatus und / oder dem UICC-Stadium bzw. der Fernmetastasierung^{178,275,281}.

Für die statistische Auswertung hinsichtlich Überleben und Rezidivbild selektierten wir ausschließlich eine homogene Gruppe von 109 R0-resezierten Patienten (Tabelle 12). Diese Patienten zeigten zunächst eine nicht-signifikante Korrelation von CK-positivem Knochenmarksbefund und tumorbezogenem Überleben (Abbildung 19). Bei quantitativer Betrachtung der CK-positiven Zellen im Knochenmark wurde ab einer Zahl von >2 CK-positiven Zellen / 2×10^6 untersuchten Knochenmarkszellen eine Signifikanz sichtbar.

Mittels multivariater schrittweiser Cox-Regressionsanalyse konnte eine Anzahl von >2 CK-positiven Zellen je 2×10^6 untersuchten Knochenmarkszellen als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu denen von Jauch et al, welche ebenfalls das Ausmaß einer Tumorzellenpräsenz im Knochenmark von Magenkarzinompatienten mittels multivariater Analyse als unabhängigen prognostischen Faktor hinsichtlich tumorbezogenem Überleben und Rezidiv identifizierten²³¹.

Die Erkennungsrate CK-positiver Zellen im Knochenmark in Höhe von 19% ist vergleichbar mit der anderer Studien, in denen immunhistochemische Methoden angewendet wurden^{273,279,281,282,286}. Allerdings sind in der Literatur

auch höhere Erkennungsraten beschrieben, nach denen mittels CK18-Antikörper-Färbung eine Knochenmarksbeteiligung in 35 bis 82% der Patienten nachgewiesen wurde. Die hohe Variabilität der Detektionsraten kann auch auf unterschiedliche Lokalisationen der Knochenmarksaspiration zurückgeführt werden. Bonavina et al. sowie O'Sullivan et al. konnten substantiell höhere Nachweisraten im Knochenmark von Rippen im Vergleich zu den Beckenkämmen dokumentieren (79% versus 8% und 80% versus 15%). Eine Erklärung hierfür könnte in der höheren Perfusionsrate begründet sein ^{280,282}.

Trotz hoher Erkennungsraten CK-positiver Zellen bei der immunozytochemischen Knochenmarksuntersuchung blieb die prognostische Relevanz dieser weiterhin kontrovers. Die Gründe hierfür liegen darin, dass viele der vorliegenden Studien weniger als 50 Patienten beteiligten, eine Vielzahl verschiedener Antikörper verwendeten und teilweise keine oder nur kurze Nachbeobachtungszeiträume dokumentierten (siehe Tabelle 10)

In der vorliegenden Arbeit wurde bewußt auf eine Kontrollgruppe verzichtet, da frühere Studien bereits zweifelsfrei die Abwesenheit von epithelialen Zellen im Knochenmark von Kollektiven gesunder Freiwilliger dokumentiert haben ^{178,180,231,282,284,285}.

Wir führten eine Hämatoxylin-Eosin- (HE-) und CK2-Doppelfärbung der CK-positiven Knochenmarkszellen sowie zusätzlich May-Grünwald-Giemsa-Kontrastfärbung (MGG) anhand weiterer Zytospins durch. Ein erfahrener Pathologe beurteilte die gefärbten Zellen nach morphologischen Kriterien, wodurch unspezifisch gefärbte Zellen, wie beispielsweise Plasmazellen und Retikulozyten, ausgeschlossen wurden ^{301,302}.

Dies könnte sowohl die vergleichsweise niedrigen Nachweisraten als auch den starken Einfluß der verbliebenen epithelialen Zellen in unserer Arbeit auf die Prognose erklären.

Weitere Gründe für den fehlenden prognostischen Einfluß CK-positiver Zellen im Knochenmark in den bisherigen und relevanten Studien bestehen in der

biologischen Heterogenität von Epithelzellen im Knochenmark und der oft zitierten Problematik des Dormancy dieser Zellen^{303,304}. Nicht das Auftreten solcher okkulten epithelialen Zellen allein, sondern deren Anzahl und spezifische tumorbiologischen Eigenschaften im Sinne eines malignen Potentials wie z.B. Verlust von HLA-Klasse-1-Antigenen, Expression von Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptoren (uPA-R) und Überexpression von HER-2 Onkogenen oder den proliferationsassoziierten Molekülen p120 und ki-67 etc. korrelieren mit einer schlechten Prognose^{209,210,217,218,277,278,283,305-309}.

Obwohl konventionelle Tumor-Staging-Parameter zuverlässige Aussagen über den Anteil der Patienten liefern, welche ein Rezidiv des Magenkarzinoms erleiden werden, können keine zuverlässigen Vorhersagen zum individuellen Rezidiv-Risiko nach Primärtherapie getroffen werden. Dies gilt insbesondere für das Magenfrühkarzinom.

Unser Hauptziel, ein homogenes Kollektiv von Magenkarzinom-Patienten hinsichtlich des Auftretens epithelialer Zellen im Knochenmark und den langfristigen Auswirkungen zu untersuchen, wurde erreicht. Es konnte dargestellt werden, dass CK-positive Zellen im Knochenmark ein Indikator für ein aggressives Tumorwachstum sind, wobei prinzipiell erst ab einer bestimmten Anzahl von CK-positiven Zellen ein unabhängiger prognostischer Effekt entsteht, welcher statistische Signifikanz aufweist. Dies gilt insbesondere dann, wenn Magenkarzinom-Patienten R0-reseziert wurden, da dieses einen bekannten unabhängigen positiv-prognostischen Faktor darstellt. Zukünftig erscheint es wichtig, eine detaillierte Analyse des phenotypischen Profils dieser Zellen durchzuführen, d.h. in weiteren Arbeiten die Identifikation von tumorspezifischen molekularen Markern dieser Zellen anzustreben, welche sie von gesunden Zellen unterscheiden. Ferner könnte diese Analyse hilfreich sein, um Ziel-Moleküle hinsichtlich einer adjuvanten Therapie zu identifizieren, welche sich spezifisch gegen MRD richtet. Da eine Chemotherapie die oft ruhenden Zellen nicht erreicht ist die Bindung selektiver molekularer Marker ein möglicher Weg zu einer gezielten Therapie. Periodische Nachuntersuchungen

von Knochenmarksaspiraten unter dieser Therapie sollten den Therapieerfolg kontrollieren. Damit könnte man auch klären, ob CK-positive Knochenmarkszellen lediglich als Ausdruck eines aggressiven Tumorwachstums zu interpretieren sind oder vielleicht selbst einen direkten prognostischen Einfluß auf das Auftreten von Rezidiv und Fernmetastasierung haben.