

Alexandra Bettina Kircher

Dr. med

Quantifizierung von zirkulierenden Tumorzellen in verschiedenen Blutkompartimenten bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Moritz Koch

Das kolorektale Karzinom ist bei Männern und Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland und stellt somit ein großes gesundheitliches Problem in unserer westlich industrialisierten Gesellschaft dar. Weltweit erkranken jedes Jahr fast 1 Million Menschen an einem kolorektalen Karzinom und ungefähr 500.000 Patienten versterben daran. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes erkrankten in Deutschland im Jahr 2012 38.300 Männer und 31.100 Frauen an kolorektalen Tumoren. Wie auch bei anderen soliden Tumorerkrankungen ist die primäre Ursache für den Tod eines an Krebs erkrankten Patienten die Entwicklung und das Auswachsen von Metastasen in entfernt gelegenen Organen. Der genaue molekulare Mechanismus, der sich hinter der metastatischen Kaskade verbirgt, ist noch nicht absolut aufgeklärt. Die Tatsache, dass zirkulierende Tumorzellen (CTCs), die vom Primärtumor stammen, an der Bildung von Fernmetastasen beteiligt sind, ist jedoch weithin akzeptiert. Die prognostische Relevanz zirkulierender Tumorzellen (CTCs) beim kolorektalen Karzinom wurde bereits nachgewiesen. In der vorliegenden Arbeit sollte die qualitative und quantitative Tumorzelldetektion im mesenterial- und zentralvenösen Blutkompartiment untersucht werden. Dies sollte dazu beitragen, das Verhaltensmuster der hämatogenen Tumorzell dissemination bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom aufzuklären. Insgesamt wurden 200 Patienten, die aufgrund eines kolorektalen Karzinoms zwischen Mai 2009 und April 2011 an der chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg operiert wurden, prospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die Gewinnung der Blutproben erfolgte intraoperativ aus dem zentralvenösen Blutkompartiment (CVBC) über einen zentralen Venenkatheter und die Gewinnung des mesenterialvenösen Blutes aus der Tumor drainierenden Vene. Mithilfe des CellSearch Systems wurden zirkulierende Tumorzellen (CTCs) nachgewiesen und quantifiziert. Faktoren, die mit der Tumorzell detektion in beiden Blutkompartimenten assoziiert waren, wurden mit univariaten und multivariaten Analysen ausgewertet. Retrospektiv erfolgte die Analyse von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) bei 200 Patienten im zentralvenösen Blutkompartiment (CVBC) und bei 80 Patienten im mesenterialvenösen Blutkompartiment (MVBC). Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) wurden häufiger ($p = 0,01$) und auch in einer höheren Anzahl ($p = 0,006$) im mesenterialvenösen Blut gefunden, verglichen mit dem zentralvenösen Blut. In den multivariaten Analysen war das UICC-Stadium IV (Odds ratio 3,83; 95 % Konfidenzintervall 1,42 – 10,35) und ein präoperativ erhöhtes CA 19-9 im Serum (Odds ratio 3,57; 95 % Konfidenzintervall, 1,30 – 9,79) mit der Tumorzell detektion im zentralvenösen Blutkompartiment (CVBC) assoziiert. Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) wurden häufiger ($p = 0,05$) und auch in einer höheren

Anzahl ($p = 0,05$) im zentralvenösen Blut bei Patienten mit einem tiefsitzenden Rektumkarzinom nachgewiesen - verglichen mit Patienten, die ein mittel bis hochsitzendes Rektumkarzinom aufwiesen. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die qualitative und quantitative Tumorzell-detektion im mesenterialvenösen Blutkompartiment (MVBC) höher ist als im zentralvenösen Blutkompartiment (CVBC). Zukünftige Studien mit standardisierten Methoden und langen Nachbeobachtungszeiten an großen Patientenkollektiven sind erforderlich, um die prognostische Bedeutung zirkulierender Tumorzellen (CTCs) abschließend zu klären.