

Peter Staritz
Dr. med.

Beeinflussung zirkulierender Tumorzellen metastasierter kolorektaler Karzinome durch eine palliative Chemotherapie

Geboren am 26.09.1976 in Bamberg
Reifeprüfung am 25.06.1996 in Villingen-Schwenningen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/04
Physikum am 14.09.1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 30.10.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Rudi

Hintergrund: Trotz zahlreicher Studien zu den technischen Möglichkeiten der Detektion zirkulierender Tumorzellen im peripheren Blut bei verschiedenen Tumoren und auch schon publizierten Ergebnissen zu zirkulierenden Tumorzellen bei kolorektalen Karzinomen ist die Bedeutung solcher Zellen bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, noch unklar und nicht hinreichend untersucht.

Für in kurativer Absicht operierte Patienten gelten nachgewiesene zirkulierende Tumorzellen als prognostischer Faktor für ein Rezidiv, zu den Auswirkungen von Zytostatika auf die Tumorzelllast im Blut im Allgemeinen und die Korrelation mit dem Ansprechen auf die Therapie und dem Überleben der Patienten sind die Ansichten, die bisher auch im Wesentlichen nur durch Untersuchungen bei anderen Tumorerkrankungen belegt sind, kontrovers.

Ziele: Untersucht wurde peripheres Venenblut zu drei Zeitpunkten: Unmittelbar vor Infusion der Zytostatika, am Tag nach der Therapie und zu einem dritten Zeitpunkt im Intervall, um den Effekt einer Chemotherapie auf zirkulierende Tumorzellen zu erfassen. Die Ergebnisse sollten mit den erhobenen Daten über das Ansprechen der Patienten auf die Therapie und den Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Therapieschema und dem Ausmaß der Metastasierung korreliert werden zur Prüfung auf Tauglichkeit als Prognosefaktor.

Die eingesetzten Nachweismethoden sollten hinsichtlich ihrer Sensitivität miteinander verglichen und die praktischen Einsatzmöglichkeiten getestet werden.

Patienten und Methoden: Rekrutiert wurden 42 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die eine palliative Chemotherapie erhielten.

Als Marker kam das für gastrointestinales Epithel weitgehend spezifische Intermediärfilament Zytokeratin 20 (CK 20) zum Einsatz. Nachgewiesen wurde es mittels Reverser Transkription und anschließender Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) sowie vergleichend mittels Immunzytochemie (ICC) unter Verwendung zweier zu vergleichender Antikörper, Anti-CK 20 und ein Pan-Zytokeratin-Antikörper (PAN-CK).

Ergebnisse: 80,1% der Patienten waren in der RT-PCR zu mindestens einem Zeitpunkt positiv, die in der Sensitivität unterlegene ICC erbrachte einen Anteil Positiver von 29,3%. Patienten mit Multiorganmetastasierung waren vor Therapie zu 62,5% positiv, solche mit nur lokaler Metastasierung nur in 14,3% ($p=0,10$). Nach der ersten Chemotherapie nahm die Prävalenz im Gesamtkollektiv von 46,3% auf 57,5% zu ($p=0,27$), besonders ausgeprägt die Rekrutierung bei den Patienten mit Lokalgeschehen auf 62,5% ($p=0,10$). Ebenfalls besonders stark ist die Rekrutierung bei Patienten, bei denen später ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt wurde, von 28,5% auf 71,4% gegenüber 57,1% auf 60% bei den

Tumorprogreredienten ($p=0,11$). Aggressivere Chemotherapie führte zu einer stärkeren Rekrutierung als ein milderer Regime ($p=0,10$). Die jeweils größte Gruppe mit ca. 50% wird bei jedem Betrachtungswinkel in ihrer Tumorzelllast nicht beeinflusst bei meist hoher Ausgangslage.

Patienten mit nachgewiesenen zirkulierenden Tumorzellen hatten mit 53,9 vs. 69 Wochen eine kürzere Überlebenszeit als negative Patienten, die Therapie-Responder lebten im Mittel nur 3 Wochen länger als die Nonresponder.

Positive Ergebnisse in der Immunzytochemie korrelierten mit der Anzahl positiver PCRs (keine bis maximal vier der durchwegs vier PCRs), so dass die PCR auch zusätzlich in semiquantitativer Sichtweise ausgewertet wurde und damit ähnliche Prozentsätze wie bei rein dichotomer qualitativer Betrachtung der Daten erbrachte bei jedoch größerer auswertbarer Patientenzahl.

Der CK 20-Antikörper ist spezifischer als der Pan-Zytokeratin-Antikörper und führt zu achtmal weniger unspezifischen Anfärbungen. Damit liegt seine Trefferquote pro beliebig gefärbtem Punkt (Tumorzellen und falsch positive Anfärbungen einschließlich Artefakten) mit 3,36% Tumorzellen doppelt so hoch wie die der PAN-CK-Färbung mit 1,79%. Dieser ist jedoch insgesamt sensitiver und erkennt in 7,6% der Präparate Tumorzellen gegenüber 3,3% von Anti-CK 20 detektierten positiven Slides.

Schlussfolgerungen: Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zirkulierender Tumorzellen korreliert mit dem Ausmaß der hämatogenen Metastasierung. Einwirkung von Zytostatika könnte zu einer Rekrutierung von Tumorzellen im peripheren Venenblut führen, insofern die Unterschiede nicht auf den *sampling error* zurückgeführt werden müssen. Um genauere Informationen zu erhalten, müsste ein Patientenkollektiv mit niedrigeren Ausgangswerten und potentieller Rekrutierung untersucht werden.

Das Vorhandensein zirkulierender Tumorzellen ist wahrscheinlich auch im Stadium bereits stattgehabter Metastasierung noch ein ungünstiger prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten. Die Überlebenszeiten wurden bei den untersuchten Patienten offenbar nicht von dem Ansprechen auf die Therapie beeinflusst.

Zur Therapieüberwachung kann die Suche nach zirkulierenden Tumorzellen auf Grund der Datenlage wegen der großen Streubreite der Daten und mangels praktischer Konsequenzen zumindest in diesem Kollektiv momentan nicht vorgeschlagen werden.