

Thomas Michael de Rossi

## **Untersuchungen zur Bedeutung von solublen E-Selectin als Verlaufsmarker im Serum von Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom**

Geboren am 22.04.1976 in Karlsruhe

Staatsexamen am 07. Mai 2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Gunther Bastert

### **Hintergrund:**

Das Mammakarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung der Frau in den westlichen Industrienationen dar. Allein in Deutschland erkranken jährlich etwa 48.000 Frauen neu. Im metastasierten Stadium gilt die Erkrankung als unheilbar und nur einer palliativen Therapie zugänglich. Insbesondere das Auftreten von Lebermetastasen ist mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose verbunden. Der Median der Lebenserwartung wird in der Literatur mit zwischen ein und 20 Monaten angegeben. Lebermetastasen eines Mammakarzinoms sprechen häufig schlechter auf endokrine oder zytostatische Behandlungsmaßnahmen an, zusätzlich kann eine hepatische Dysfunktion die therapeutischen Möglichkeiten limitieren.

Neuere Arbeiten weisen auf eine bedeutende Funktion des endothelialen Adhäsionsmoleküls E-Selectin im Rahmen der hämatogenen Metastasierung des Mammakarzinoms hin. Insbesondere bei Patientinnen mit Lebermetastasen wurden erhöhte Serumkonzentrationen von solublen E-Selectin gefunden, welches die endotheliale Expression von E-Selectin repräsentiert.

Es war das Ziel dieser Arbeit, die Serumkonzentration von solublen E-Selectin bei Patientinnen mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms im Verlauf unter systemischer Tumorthherapie zu studieren und mit Prognosefaktoren sowie klinischen Verlaufsparemtern zu vergleichen.

### **Wissenschaftliche Fragestellungen/Zielsetzungen:**

1. Vergleich der Serumkonzentration von solublen E-Selectin bei Patientinnen mit progredient bzw. neu hepatisch metastasiertem Mammakarzinom und definierten Kontrollgruppen.
2. Vergleich der Serumkonzentration von solublen E-Selectin bei Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom mit klinischen und histopathologischen Prognosefaktoren des Primärtumors. Gibt es Zusammenhänge zwischen Tumorbiologie und Endothelaktivierung ?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen der Tumormarklast („tumor burden“), repräsentiert durch die Serumkonzentrationen der Tumormarker CEA und Ca 15-3, und der korrespondierenden Serumkonzentration an solublen E-Selectin ?
4. Verlaufsbeobachtung der Serumkonzentrationen von sE-Selectin, CEA und Ca 15-3 unter Tumorthherapie. Ist die Serumkonzentration von solublen E-Selectin assoziiert mit dem Verlauf der metastasierten Erkrankung ?
5. Lassen sich neue diagnostische oder therapeutische Ansätze im Zusammenhang mit E-Selectin aus den o.g. Beobachtungen formulieren ?

### **Patientinnen, Material und Methoden:**

Untersucht wurden die Serumkonzentrationen von löslichem E-Selectin bei Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom (n=69) unter laufender systemischer Tumorthherapie (Chemotherapie/ Herceptintherapie). Bei n=44 Patientinnen wurde eine jeweilige Tumorthherapie wegen Tumorprogression, bei n=25 Patientinnen wegen Erstdiagnose einer Leberfilialisierung eingeleitet. Die Serumkonzentrationen von löslichem E-Selectin, CEA und Ca 15-3 wurde jeweils vor jedem Therapiezyklus mittels spezieller ELISA (*R&D Systems, USA*) bestimmt. Die Serumkonzentrationen an löslichem E-Selectin vor Therapiebeginn wurden verglichen mit definierten Kontrollgruppen. Zusätzlich wurde die Studiengruppe stratifiziert hinsichtlich klinischer (Alter, krankheitsfreies Intervall) und histopathologischer Prognosefaktoren des Primärtumors (Tumorhistologie, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Expression, Proliferationsmarker Ki-67, p53-Tumorsuppressor-Gen sowie Lymphangiomas carcinomatosa). Im Folgenden wurde die Serumkonzentration von löslichem E-Selectin vor Therapiebeginn sowie im Mittel unter Therapie mit den jeweils korrespondierenden Serumkonzentrationen von CEA und Ca 15-3 korreliert. Der Verlauf aller drei Serumkonzentrationen während der Therapie wurde für jede Patientin graphisch aufgetragen.

### **Ergebnisse:**

1. Die Serumkonzentrationen von sE-Selectin lagen vor Therapiebeginn bei allen n=69 Patientinnen im Mittel bei 73 ng/ml und damit signifikant über dem in der Literatur bekannten Normwerten für gesunde Patientinnen (40 ng/ml,  $p < 0,05$ ).
2. Patientinnen mit einem Alter  $< 50$  Jahre zeigten höhere Serumkonzentrationen an löslichem E-Selectin als ältere Patientinnen (85,8 ng/ml vs. 67,9 ng/ml (Gesamtkollektiv) und 115,4 ng/ml vs. 59,0 ng/ml Erstdiagnose Leberfilialisierung).
3. Patientinnen mit HER2/neu-Überexpression zeigten deutlich unterschiedliche Serumkonzentrationen von löslichem E-Selectin (92,4 ng/ml vs. 63 ng/ml (Gesamtkollektiv) und 78,9 ng/ml vs. 68,5 ng/ml (Erstdiagnose Leberfilialisierung)). Grading, Expression von Ki-67 und p53 waren ebenso deutlich mit unterschiedlichen Serumkonzentrationen von löslichem E-Selectin assoziiert. Kein Unterschied wurde hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus gefunden.
4. Die Serumkonzentrationen von sE-Selectin waren in nicht-linearer Weise mit den Serumkonzentrationen von den Tumormarkern CEA und Ca 15-3 korreliert. Steigende Tumormarker waren mit erhöhten Konzentrationen an sES verbunden. (Pearson Correlation  $r=0,44$ ,  $p < 0,0005$  (log sES/log CEA) resp. Spearman Correlation  $r=0,33$ ,  $p < 0,01$  (log sES/log Ca 15-3)).
5. An einer Reihe von exemplarischen Einzelfällen konnte gezeigt werden, daß die Konzentrationen von sES unter Therapie in ähnlicher Weise verlaufen wie die der korrespondierenden Tumormarker, analog zur Aktivität der Erkrankung (Progression, Stable Disease, Remission).

### **Schlußfolgerungen:**

1. Bei Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom scheint die Expression von E-Selectin besonders erhöht zu sein bei Vorliegen bestimmter ungünstiger prognostischer Parameter (jüngere Frauen, HER2/neu-Überexpression, schlecht differenzierte Tumore, erhöhte Expression von Ki-67 und p53). Dies könnte darauf hindeuten, daß aggressivere Tumore vermehrt eine Endothelaktivierung über E-Selectin für Ihre metastastische Progression nutzen.
2. Die Serumspiegel von sES sind mit dem Verlauf der Tumormarker als Korrelat der Tumorlast des metastasierten Mammakarzinoms assoziiert.

3. Weitere prospektive klinische Studien sind erforderlich, um die Frage zu klären, ob die Serumkonzentration von solublen E-Selectin als möglicher Tumormarker in bestimmten klinischen Situationen dienen kann.
4. E-Selectin sollte weiter als mögliches Target im Rahmen antimetastatischer Therapiestudien untersucht werden.