

Caroline Modugno

Dr. med.

Die Bedeutung von zirkulierenden Tumorzellen beim metastasierten Mammakarzinom als Prognosefaktor sowie die Rolle beim Monitoring von Therapieansprechen

Fach/Einrichtung: NCT

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiß

In dieser Studie analysierten wir die Relevanz der CTCs als prädiktiver Marker im Vergleich zur Bildgebung. Anhand der CTCs sollten Systemtherapien prospektiv besser gesteuert werden, da die Bestimmung der CTCs im Blut zu einem früheren Zeitpunkt als die Bildgebung einen Progress oder ein Therapieansprechen anzeigen könnte. Zu unseren wissenschaftlichen Fragestellungen gehörte die prognostische Relevanz der CTCs bezüglich des OS und PFS. Das OS und PFS wurde für die Bestimmung der CTCs vor Einleitung einer Systemtherapie, sowie im Verlauf nach einem Therapiezyklus geprüft. Zusätzlich wurde in der Studie analysiert, inwiefern die apoptotischen CTCs prognostisch relevant sind. Es sollte geprüft werden, ob eine höhere Anzahl an apoptotischen CTCs einen Hinweis auf ein besseres Therapieansprechen geben kann. Ein weiterer sekundärer Endpunkt in dieser Studie bestand darin, die CTC-Werte im Blut mit den Ergebnissen der radiologischen Staging-Untersuchungen zu vergleichen, um prädiktive Modelle zu entwickeln. Steigende CTCs nach einem Therapiezyklus galten als Hinweis auf einen Progress, der allerdings bildmorphologisch erst nach 3 Monate Systemtherapie im Rahmen des Stagings diagnostiziert werden konnte. Sinkende CTCs signalisieren ein Therapieansprechen. Ebenfalls wurde der HER2-Status des Primärtumors und der CTCs geprüft und auf eine Korrelation untersucht.

Ausgewertet wurden Proben von 257 Patientinnen, die zwischen Januar 2010 und Januar 2012 eingeschlossen wurden. Rekrutiert wurden Patientinnen mit MBC vor Einleitung einer Systemtherapie. Die erste BE erfolgte noch vor Einleitung einer Systemtherapie. Die 2. BE erfolgte nach dem ersten Therapiezyklus und die 3. BE nach bildmorphologisch festgestelltem Progress nach RECIST. Für die BEs wurden jeweils 40mL Blut abgenommen und mit dem Cell Search System™ ausgewertet. Die apoptotischen CTCs wurden anhand des TUNEL-Assays ausgezählt und der HER2-Status der CTCs mittels FITC markierten anti-HER2

Antikörper. Die radiologischen Verfahren beinhalteten CT, MRT, Sonografie und Szintigrafie und wurden jeweils nach RECIST ausgewertet.

Von unseren 257 Patientinnen waren 88 CTC positiv und 169 CTC negativ. Als positiv galt eine Auszählung von mindestens 5 CTCs pro 7,5mL Blut. OS und PFS wurden nach Kaplan-Meier geschätzt und es zeigte sich ein längeres OS ($p = 3,5e^{-0,7}$) und PFS ($p = 0.0012$) bei CTC negativen Proben bei der ersten BE. Im Verlauf zeigte sich ebenfalls ein längeres OS und PFS bei Patientinnen mit stets negativen CTCs (negativ > negativ) und im Verlauf negativ gewordenen Proben (positiv > negativ), als bei Patientinnen mit stets positiven CTCs (positiv > positiv). Die Verteilung der apoptotischen CTCs korrelierte mit der Anzahl, der im Blut gefundenen CTCs. Negative Proben enthielten deutlich weniger apoptotische CTCs als positive Proben. Verglichen mit den radiologischen Verfahren zeigten Patientinnen mit negativen Proben bei der 1. und 2. BE zeigten häufiger ein radiologisch nachgewiesenes Therapieansprechen als einen Progress (12 von 23). Dies galt ebenfalls für Patientinnen mit positiven Proben bei der 1. BE und negativ gewordenen Proben bei der 2. BE (17 von 26). Bei Patientinnen mit stets positiven Proben zeigten sich die meisten Progresse (14 von 27). Der HER2-Status wurde bei 124 Patientinnen erhoben. Die Mehrheit der Patientinnen mit HER2 negativem Primärtumor zeigte ebenfalls HER2 negative CTCs (77%). Bei 7 Patientinnen wechselte der HER2-Status von einem HER2 negativen Primärtumor zu HER2 positiven CTCs.

Der CTC-Status vor Therapieeinleitung sowie nach einem Therapiezyklus konnte als Prognosefaktor für OS und PFS dienen und konnte zum Monitoring des Therapieansprechens eingesetzt werden. Zusammen mit den bildgebenden Verfahren konnte der CTC-Status Systemtherapien effektiver auf Ansprechen oder Progress steuern. CTCs fungierten als eine Art augenblickliche Biopsie bezüglich des Therapieansprechens. Dies galt vor allem in Anbetracht der apoptotischen CTCs. Zusätzlich sollte der HER2-Status der CTCs analysiert werden. Dies könnte ebenfalls zu einem besseren Monitoring beitragen. In den meisten Fällen ist der HER-Status der CTCs konkordant zum Primärtumor. Im Falle einer Diskrepanz sollte dies jedoch in eine weitere Therapieentscheidung miteinbezogen werden.