

Thomas Maximilian Deutsch

Dr. med.

Zirkulierende Tumorzellen und zirkulierende micro-RNA beim metastasierten Mammakarzinom

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss

Der negative prognostische Einfluss des Auftretens von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wurde in den letzten Jahren in mehreren großen internationalen Studien gezeigt. >5 CTC/7,5ml Blut gelten dabei als positiver CTC-Befund. Diese Arbeit untersucht die prognostische Bedeutung der CTC-Subpopulationen intakte und apoptotische CTC (iCTC und aCTC). Dazu wurden in einer prospektiven Studie CTC-Messungen bei 442 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bei Einschluss, nach dem ersten Therapiezyklus und bei Progression der Erkrankung vorgenommen. Zur Analyse wurden die Anteile der iCTC- und aCTC-positiven Patientinnen ermittelt und die CTC-Zahlen bestimmt. Außerdem wurden die Veränderung der iCTC und aCTC unter Therapie betrachtet. 25% Abweichung der CTC-Zahlen wurde hierbei als Schwellenwert bestimmt. Das Therapieansprechen wurde anhand der RECIST-Bestimmungen evaluiert. Die erhobenen Daten untermauern die prognostische Bedeutung der seriellen CTC-Enumeration. Sie konnten zusätzlich zur prognostischen Aussagekraft des iCTC-Status bei Therapiebeginn, die Veränderung und die Bedeutung der einzelnen CTC-Subpopulationen im Therapieverlauf verdeutlichen. So konnte erstmals gezeigt werden, dass die aCTC-Kinetik den Erfolg der systemischen Therapie widerspiegeln kann und sich als zusätzliches Instrument zum Monitoring der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eignet.

Bei 33 Patientinnen desselben Studienkollektivs wurden außerdem micro-RNAs (miRNA) sowohl im Plasma als auch im Gewebe des Primärtumors und der Metastasen untersucht. Die Auswahl bezog sich dabei auf 15 beim Mammakarzinom im Plasma prognostisch relevante miRNAs. Darunter befanden sich auch 5 miRNAs die einen Einfluss auf die epithelial-mesenchymalen-Transition (EMT) haben. Der Vergleich der miRNA-Expressionsprofile zeigt eine starke Korrelation zwischen Primärtumor- und Metastasengewebe ($r=0,67$, Pearson-Korrelationskoeffizient). Es konnte dargestellt werden, dass sich die miRNA-Expression des

Primärtumors in der Metastase widerspiegelt, nicht jedoch im Plasma der jeweiligen Patientin. Dies untermauert die Hypothese, dass die im Plasma gemessenen miRNA in erster Linie von Zellen des Blutes abgegeben werden.

Die Arbeit zeigt die zentrale Bedeutung von Blutuntersuchungen für Diagnostik und Prognostik bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. So ermöglichen diese sowohl Rückschlüsse auf das Therapieansprechen und bieten gleichzeitig neue Erkenntnisse über die Differenzierung der Erkrankung.