

Eva Seyfarth
Dr. med.

Der Einfluss der epithelial-mesenchymalen Transition auf zirkulierende Tumorzellen und die Metastasenbildung beim kolorektalen Karzinom

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Die hier vorgestellte Promotion hat zirkulierende Tumorzellen im Blut von Patienten mit Kolorektalkrebs auf den mesenchymalen Marker der epithelial-mesenchymalen Transition Vimentin untersucht. Dafür wurde Vimentin als zusätzlicher Marker im bereits zugelassenen Veridex CellSearch® System neu etabliert. Nach der Etablierung wurde die Vimentin Expression von zirkulierenden Tumorzellen im Blut von Patienten mit kolorektalem Karzinom mit dem Veridex CellSearch® System und dem Anti-Vimentin-Antikörper als zusätzlichen Marker gemessen. Die Ergebnisse der Expressionsanalyse wurden mit den klinischen Parametern und den Ergebnissen der Nachsorge der Patienten korreliert und auf ihre prognostische Aussagekraft hin untersucht.

Die Assoziation zwischen der Detektion von zirkulierenden Tumorzellen und fortgeschrittenen Tumorstadien und der prognostische Wert der zirkulierenden Tumorzellen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom können mit dieser Arbeit bestätigt werden. Zirkulierende Tumorzellen wurden signifikant häufiger bei Patienten mit metastasiertem Tumorleiden, UICC Stadien III/IV sowie pathologischen Tumormarkern nachgewiesen und auch bei Patienten, die während der Nachsorge Metastasen entwickelt haben.

Durch die Etablierung des mesenchymalen Markers Vimentin im bereits zugelassenen Veridex CellSearch® System konnten die Vimentin positiven zirkulierenden Tumorzellen von Patienten mit kolorektalem Karzinom erfolgreich detektiert und damit ein weiterer Schritt in Richtung der molekularen Charakterisierung der zirkulierenden Tumorzellen gemacht werden. Mit der Detektion von Vimentin positiven zirkulierenden Tumorzellen, mit einem von dem epithelialen Zelladhäsionsmolekül abhängigen Detektionssystem, wurde zudem die Koexistenz von mesenchymalen und epithelialen Markern auf zirkulierenden Tumorzellen verifiziert.

Bei der kleinen Anzahl von Patienten mit detektierten Vimentin positiven zirkulierenden Tumorzellen ließen sich jedoch keine unabhängigen relevanten Korrelationen zwischen den Patientencharakteristiken, der Nachsorge und den Vimentin positiven zirkulierenden Tumorzellen aufweisen. Die Rolle von Vimentin für die epithelial-mesenchymale Transition und damit die Metastasierung und den Krankheitsverlauf von Patienten mit kolorektalem Karzinom bleibt damit weiter unklar. Unsere Ergebnisse zeigten weniger Vimentin positive zirkulierende Tumorzellen bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden, schlecht oder entdifferenzierten Tumoren, sowie pathologischen Tumormarkern. Um herauszufinden, ob dieses Ergebnis an der niedrigen Fallzahl oder an der Detektionslücke des CellSearch® System liegt, sollte die Messung der Vimentin positiven zirkulierenden Tumorzellen mit einem Detektionssystem wiederholt werden, das unabhängig von epithelialen Markern wie dem epithelialen Zelladhäsionsmolekül ist.

Die Überlebensanalyse zeigte, dass sowohl die Detektion von zirkulierenden Tumorzellen als auch die Detektion von Vimentin positiven zirkulierenden Tumorzellen in unserem Patientenkollektiv signifikant mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert sind. Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagekraft der zirkulierenden Tumorzellen für die Prognose des kolorektalen Karzinoms und machen Vimentin zu einem vielversprechenden Marker für zirkulierende Tumorzellen mit mesenchyalem Phänotyp.

Um prognostisch relevante Faktoren aufzuzeigen, die den Patienten mit kolorektalem Karzinom eine individuell angepasste Therapie ermöglichen und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, sollte deshalb die molekulare Charakterisierung der zirkulierenden Tumorzellen, insbesondere im Verlauf der epithelial-mesenchymalen Transition, weiter vorangetrieben werden.