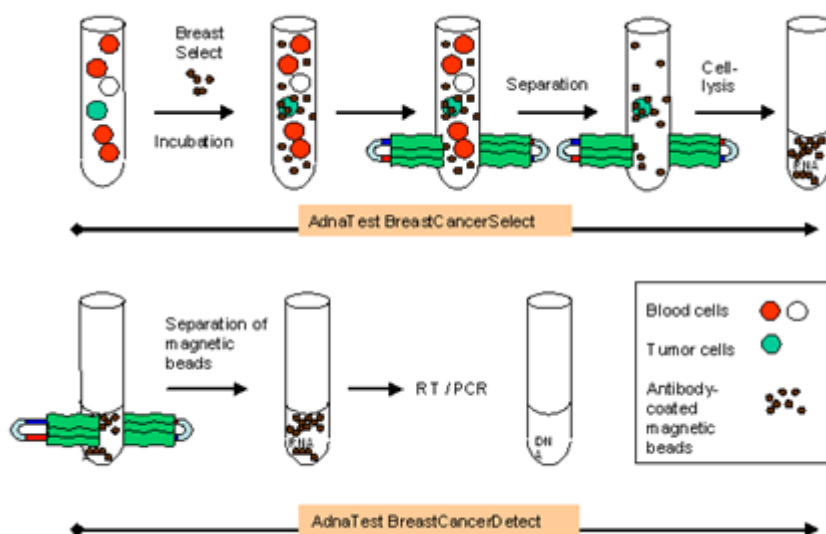
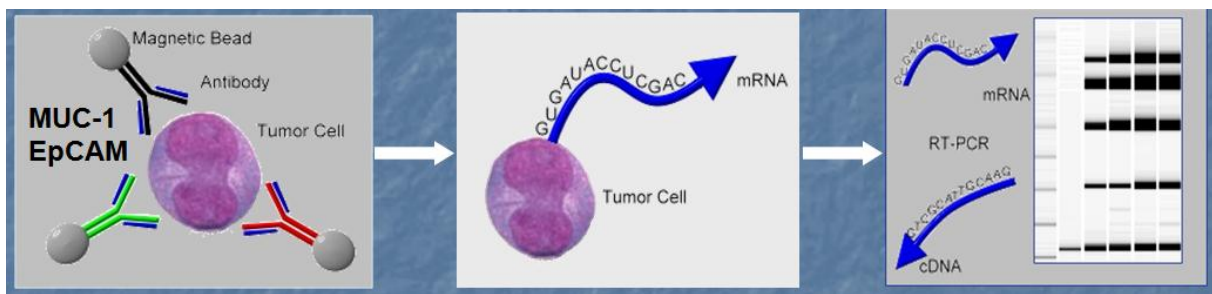


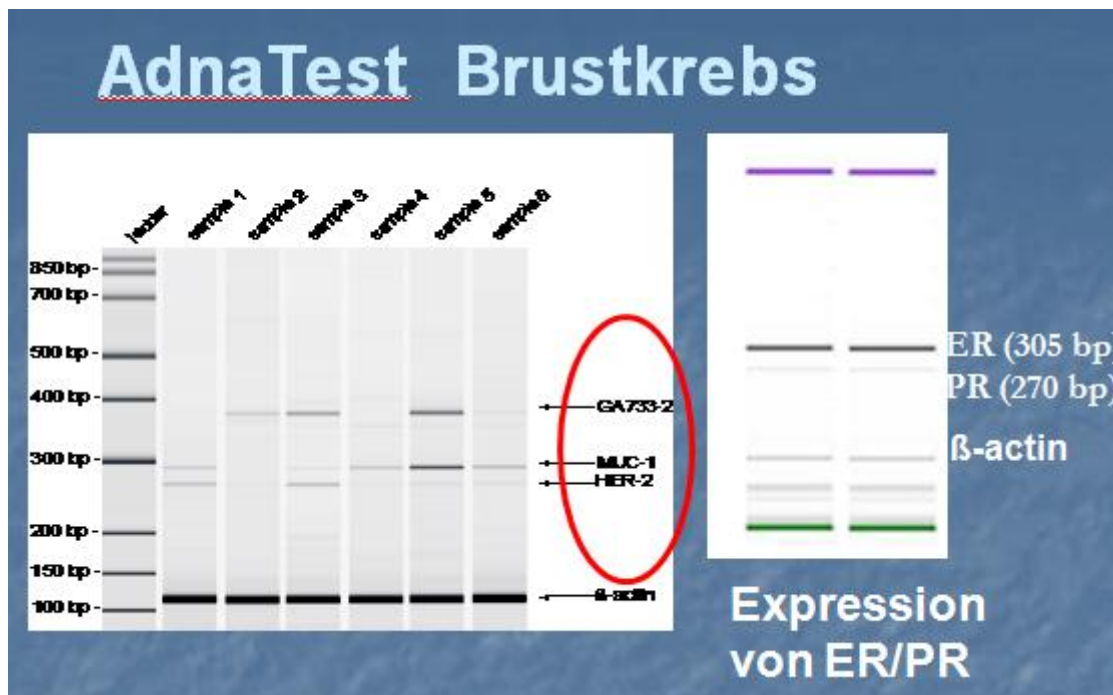
Nachweis von Tumorzellen im Blut

Mittlerweile können auch Tumorzellen im Blut routinemäßig nachgewiesen werden. Ob der Tumorzellnachweis im Knochenmark durch den Blutnachweis ersetzt werden kann, ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch unklar. Es ist jedoch eindeutig, dass beim Brustkrebs (Mammakarzinom) frühe Prozesse der Metastasierung über das Blut- bzw. Lymphsystem erfolgen und der positive Nachweis zirkulierender Tumorzellen mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Mittlerweile stehen Verfahren zur Verfügung, die basierend auf einer immunomagnetischen Anreicherung von Tumorzellen auch deren sensitive und spezifische Charakterisierung ermöglichen.

Wir verwenden in unserem Labor den Adnatest (Firma AdnaGen, Langenhagen, BRD), der nach Anreicherung der Tumorzellen über 3 Magnetbead-gekoppelte Oberflächenmarker von Brustkrebszellen eine molekulare Charakterisierung der Tumorzellen erlaubt. Nachgewiesen wird neben den Gewebemarkern EpCAM und MUC-1 in einem einzigen Schritt auch das Genprodukt HER2, die Zielstruktur von Trastuzumab (Herzeptin). Mit der vorhandenen „cDNA Bank“ können hier auch in einer weiteren molekularen Analyse andere Zielstrukturen von Interesse, wie z.B. Hormonrezeptoren, untersucht werden.



Der AdnaTest Brustkrebs



Nachweis von EpCAM (GA733-2), MUC-1 und HER2 in einer Multiplex-RT-PCR. Die Bestimmung der Hormonrezeptoren erfolgt separat mit der vorhandenen cDNA in einer Single-Plex RT-PCR.

Nachweis und Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen (ZTZ) im Blut bei Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Generell ist das Ziel der adjuvanten Therapie beim *primären Mammakarzinom* die Eliminierung von minimaler Tumorrestkrankung, wobei sich die Auswahl zielgerichteter Therapien derzeit nach dem Expressionsprofil des Primärtumors richtet. ZTZ gelten als mögliche Marker für das Vorliegen einer minimalen Tumorrestkrankung.

Zusammen mit unseren Kooperationspartnern in der Universitätsfrauenklinik Tübingen (Arbeitsgruppe Frau Prof. Dr. Fehm) haben wir das Blut von 431 Mammakarzinompatientinnen untersucht. ZTZ konnten schon bei 13% der Patientinnen nachgewiesen werden. Weiterhin haben wir festgestellt, dass dieser Befund nicht immer mit dem gleichzeitigen Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark gleichzusetzen ist und, dass die Hormonrezeptoren und der HER2-Status des Primärtumors nicht unbedingt mit dem Expressionsprofil auf den ZTZ übereinstimmen. Diese Daten könnten z.B erklären, warum einige Patientinnen auf eine antihormonelle oder Trastuzumabtherapie ansprechen oder nicht (**Literatur 37**).

Molekulare Charakterisierung und prädiktiver Wert zirkulierender Tumorzellen beim metastasierten Mammakarzinom.

Zielsetzung unserer Studie war die molekulare Analyse der ZTZ sowie deren Brauchbarkeit zur Therapiekontrolle. Untersucht wurden 42 Patientinnen, die sich mit einem Rezidiv eines

vor Jahren diagnostizierten Mammakarzinoms vorstellten oder unter laufender Therapie einen Progress der Erkrankung zeigten und vor Beginn einer neuen Chemo-, Hormon- oder Trastuzumabtherapie standen. Blut wurde vor Therapiebeginn und vor jeder Verabreichung der Medikamente entnommen.

Wesentliche Resultate:

Bei 52% der untersuchten Patientinnen konnten vor Start einer neuen Therapie ZTZ nachgewiesen werden. Exprimiert wurden in den meisten Fällen die Gewebemarker EpCAM und MUC-1, HER-2 wurde auf ZTZ bei 32%, der Östrogenrezeptor (ER) bei 35% und der Progesteronrezeptor (PR) bei 12% der Patientinnen nachgewiesen. Interessanterweise hatten einige Patientinnen mit Rezeptor-positiven Primärtumoren Rezeptor-negative ZTZ [ER (45%), PR (78%), HER-2 (60%)]. 29% der Patientinnen mit HER-2 negativen Primärtumoren hatten jedoch HER-2 positive ZTZ. Die Patientinnen, bei denen nie ZTZ gefunden oder durch Therapie beseitigt wurden, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als die Patientinnen, bei denen die Tumorzellen auch nach Therapie noch persistierten (**Literatur 28**).

Molekulare Charakterisierung und prädiktiver Wert zirkulierender Tumorzellen beim Eierstockkrebs.

Unter Anwendung des oben beschriebenen Testsystems habe wir das Blut von Patientinnen mit Eierstockkrebs vor Operation und nach Platin-haltiger Chemotherapie untersucht. Vor Operation wurden bei 19% der Patientinnen ZTZ im Blut gefunden, nach Chemotherapie bei 27%. ZTZ nach Therapie trugen am häufigsten den Gewebemarker EpCAM sowie den Tumormarker CA 125. Ein Vergleich mit dem gleichzeitigen Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark ergab nur eine Übereinstimmung von 59% vor Operation und 56% nach Chemotherapie. Die Präsenz der ZTZ vor Operation und die Persistenz nach Chemotherapie korrelierte signifikant mit einem verkürzten Gesamtüberleben ($p=0.0054$; $p=0.047$) (**Literatur 46**).