

5 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist in frühen Tumorstadien eine gut behandelbare und potentiell heilbare Erkrankung. Dennoch erleiden etwa 20-40% der Patienten, die mit einem Tumorstadium I oder II in kurativer Absicht operiert wurden, ein Rezidiv, wobei in der Mehrzahl der Fälle Lebermetastasen auftreten. Der Nachweis disseminierter Tumorzellen könnte helfen, Patienten für eine adjuvante Therapie zu selektieren. In dieser Arbeit wurde die Methode der quantitativen RT-PCR mit sechs verschiedenen mRNA-Markern (CEA, CK20, ProtM, WT1, A33, RegIV) für den Nachweis einer minimalen Resterkrankung beim kolorektalen Karzinom evaluiert. Vorversuche an Kolonkarzinom-Gewebsproben und -Zelllinien ergaben eine hohe Expression von CEA und CK20 in Gewebsproben sowie von ProtM in Zelllinien. Alle Marker waren in Blutproben gesunder Spender sowie in Proben von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen nachweisbar (ProtM: 22,5%, CEA: 83,7%, CK20: 84,6%, WT1: 22,7%, A33, RegIV: 100%). Aufgrund der hohen Expression von A33 und RegIV in Gesundblut wurden diese Marker nicht weiter untersucht. Die Untersuchung von 237 peripheren Blutproben von 129 Patienten mit kolorektalem Karzinom ergab, daß ProtM-Transkripte in 17%, CEA in 86%, CK20 in 88,4% und WT1 in 46,5% der Patientenblutproben detektiert wurden. Zur Differenzierung zwischen der Hintergrundexpression der Marker in hämatopoetischen Zellen von dem Anteil, der von Tumorzellen stammen könnte, wurden über die Quantifizierung der Hintergrundexpression Grenzwerte eingeführt. Unter Berücksichtigung der Grenzwertstrategien wurden lediglich 13,2% der Patienten als positiv für mindestens einen der Marker evaluiert. Eine stark erhöhte Marker-Expression (mehr als das 5-fache der Hintergrund-Expression) wurde in nur sechs Blutproben gefunden. Weiterhin konnte kein Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Höhe oder Häufigkeit der Markerdetektion gefunden werden. Für 19 Patienten konnten sowohl prä- als auch postoperativ Blutproben gewonnen werden, wobei zwei Patienten erhöhte postoperative Marker-Konzentrationen aufwiesen. Die Untersuchung von 10 Knochenmarksaspiraten von Patienten mittels quantitativer RT-PCR und Immunzytologie konnte keinen Tumorzellnachweis erbringen. Trotz des hohen Expressionsniveaus von CEA, CK20 und ProtM in Gewebsproben bzw. Zelllinien konnte in dieser Arbeit keine befriedigende Differenzierung zwischen RNA-Markern, die von Tumorzellen oder von hämatopoetischen Zellen stammen, erhalten werden. Die Ergebnisse legen nahe, daß entweder die Anzahl der mRNA-Kopien der verwendeten Marker in zirkulierenden Tumorzellen zu klein ist oder, wahrscheinlicher, daß das periphere Blut kein geeignetes Kompartiment für den Nachweis einer minimalen Resterkrankung beim kolorektalen Karzinom darstellt.