

Kathrin Weidmann

Dr. med.

**Nachweis und prognostische Bedeutung der Serumaktivität angiogener Faktoren und Korrelation mit der hämatogenen Tumorzell dissemination bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Die essentielle Bedeutung der, durch angiogene Faktoren regulierten, Gefäßneubildung für die Tumorprogression ist hinreichend bekannt. Ferner ist die antiangiogene Therapie, welche die Tumorangiogenese hemmen soll, als Therapieoption für Patienten mit kolorektalem Karzinom etabliert. Dennoch ist die biologische Bedeutung der Serumaktivität zirkulierender angiogener Faktoren nicht hinreichend untersucht. Eine mögliche Assoziation der Serumaktivität angiogener Faktoren mit zirkulierenden oder disseminierten Tumorzellen ist zudem unbekannt. Aufgrund der bekannten Bedeutung der Tumorangiogenese für die Entwicklung und das Fortschreiten des kolorektalen Karzinoms, stellen angiogene Faktoren, welche im systemischen Blut nachgewiesen werden können, vielversprechende prognostische und prädiktive Biomarker dar.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden von Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium I-III, die sich einer kurativen Resektion unterzogen, präoperativ Serumproben entnommen. Mittels ELISA wurden die Serumkonzentrationen acht verschiedener, zirkulierender angiogener Faktoren quantitativ bestimmt und mit denen einer Kontrollgruppe verglichen. Der Tumorzellnachweis aus Blut- und Knochenmarkproben erfolgte an Hand einer nested CK20 RT-PCR.

In die finale Analyse wurden 219 Patienten und 103 gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Die Expression der zirkulierenden angiogenen Faktoren variierte signifikant zwischen Patienten mit kolorektalem Karzinom und den gesunden Probanden. Für die Faktoren VEGF ( $p = 0,01$ ), PlGF ( $p < 0,0001$ ) und IL-8 ( $p < 0,0001$ ) wurden signifikant höhere Konzentrationen im Serum von Patienten gemessen. Indes waren die Konzentrationen von zirkulierendem von EGF, PDGF-AA, PDGF-BB und bFGF (jeweils  $p < 0,0001$ ) im

Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant erniedrigt. Tumorzellen wurden in 70 von 126 (56 %) Blutproben und in 34 von 102 (33 %) Knochenmarkproben nachgewiesen. Weder der Tumorzellnachweis im peripheren Blut noch im Knochenmark war in statistisch signifikanter Weise mit der Serumkonzentration der hier untersuchten angiogenen Faktoren assoziiert.

Die multivariate Analyse ließ ein hohes Lebensalter ( $p = 0,05$ ) sowie erhöhte Serumkonzentrationen von zirkulierendem VEGF ( $p = 0,04$ ), PlGF ( $p = 0,05$ ) und PDGF-AA ( $p = 0,02$ ) als unabhängige prognostische Faktoren für ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom erkennen. In Bezug auf das rezidiv-freie Überleben konnten das UICC-Stadium III ( $p = 0,03$ ) sowie erhöhte Serumkonzentrationen von zirkulierendem VEGF ( $p = 0,01$ ) und PlGF ( $p = 0,04$ ) als unabhängige prognostische Biomarker für verkürztes rezidiv-freies Überleben nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die biologische Bedeutung zirkulierender angiogener Faktoren für die Tumorprogression des kolorektalen Karzinoms. Es ist die erste Arbeit, welche ein Panel von verschiedenen angiogenen Faktoren im selben Patientenkollektiv untersuchte. Die Ergebnisse, dass verschiedene angiogene Faktoren in paralleler Weise mit dem onkologischen Ergebnis von Patienten mit kolorektalem Karzinom assoziiert sind, deutet darauf hin, dass der Nutzen angiogener Faktoren als prognostische oder prädiktive Biomarker durch Berücksichtigung multipler Faktoren erhöht werden kann.

Es sind weitere prospektive Analysen notwendig, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu validieren. Die Studien könnten dazu beitragen, zirkulierende angiogene Faktoren als prognostische oder prädiktive Biomarker für Patienten mit kolorektalem Karzinom zu etablieren und somit das individuelle Risiko eines Patienten noch präziser vorherzusagen sowie die Behandlung dieser Patienten zu verbessern.