

Monika Katharina Mühlbayer  
Dr. med.

## **Nachweis und prognostische Bedeutung der Serumaktivität angiogener Faktoren und Korrelation mit der hämatogenen Tumorzellzirkulation bei Patienten mit hepatischer Metastasierung des kolorektalen Karzinoms**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Moritz Koch

Zirkulierende angiogene Faktoren haben bereits ihre Bedeutung als therapeutisches Ziel und prognostische Biomarker beim metastasierten kolorektalen Karzinom unter Beweis gestellt. Ihre Korrelation mit zirkulierenden Tumorzellen ist allerdings unbekannt, wie auch ihre Rolle als prognostischer Biomarker bei Patienten mit einer potentiell kurativen Resektion kolorektaler Lebermetastasen.

In dieser Studie wurde bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die sich einer potentiell kurativen Resektion unterzogen haben, präoperativ Blutproben entnommen. Darin wurde jeweils die Serumkonzentration acht verschiedener zirkulierender angiogener Faktoren mittels ELISA bestimmt. Die Konzentration zirkulierender Tumorzellen wurde durch eine CK20 RT-PCR nachgewiesen. Außerdem wurden prognostische Faktoren mittels Cox-Modell (proportional hazard model) identifiziert.

Insgesamt wurden 107 Patienten in die endgültige Analyse eingeschlossen. Die Serumkonzentrationen von PIGF, EGF und bFGF zeigten sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden erhöht, während die Serumkonzentrationen von PDGF-A und Ang-1 bei den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erniedrigt waren. Zirkulierende Tumorzellen wurden bei 36 von 63 Patienten (57.1 %) nachgewiesen. Diese waren mit einer signifikant niedrigeren Serumkonzentration von EGF und bFGF assoziiert. Bei der univariaten Analyse waren multiple Metastasen ( $p = 0.04$ ), ein MSKCC Score  $> 2$  ( $p = 0.004$ ) sowie der Nachweis zirkulierender Tumorzellen ( $p = 0.05$ ) signifikant mit einem erhöhten Krankheitsrezidiv assoziiert. Die multivariaten Analysen inklusive des Panels aus acht zirkulierenden angiogenen Faktoren zeigten den MSKCC Score  $> 2$  (hazard ratio (HR), 2.01; 95 % confidence interval (CI) 1.11-3.82;  $p = 0.02$ ) und niedrige Konzentrationen von PIGF (HR, 0.26; 95 % CI, 0.08-0.81;  $p = 0.02$ ) als unabhängige Vorhersagewerte für ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben.

Zirkulierende angiogene Faktoren, insbesondere PLGF, können somit potentiell Patienten vorhersagen, die ein hohes Risiko für ein Krankheitsrezidiv haben. Allerdings werden weitere prospektive Untersuchungen nötig sein um unsere Ergebnisse zu überprüfen.