

Lena Dreikhausen  
Dr. med.

## **Die Rolle der Zytokine, Chemokine, Wachstums- und Angiogenesefaktoren in Tumorgewebe und Serum für das Ansprechen und die Prognose von Patienten mit Ösophaguskarzinom**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Katja Ott

Das Ösophaguskarzinom ist eine Erkrankung, die mit einer meist sehr schlechten Prognose einhergeht. Um diese Situation zu verbessern, werden Patienten multimodalen Therapiekonzepten zugeführt. Im Rahmen dieser erhalten viele eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie. Ein deutliches Ansprechen ist jedoch meist bei weniger als der Hälfte der Patienten zu finden. Um die Patienten deshalb der für sie geeigneten Therapie zuführen zu können, gewinnen Methoden zur Prognose- und Responseprädiktion anhand von Faktoren aus der Tumorumgebung an Bedeutung. Das Verständnis von Tumoren dreht sich nicht länger um eine Ansammlung proliferierender Tumorzellen, sondern beschreibt sie als komplexe Organe. In diesen kommunizieren verschiedenste Zelltypen – ortsständig oder rekrutiert – miteinander auf meist para- und autokrine Weise. Dieses Netzwerk, in dem Faktoren reziprok und teilweise divergent miteinander interagieren, ist in seiner Komplexität noch nicht verstanden. Mittels Methoden wie der Multiplex-Technologie können durch die Analyse vieler verschiedener Faktoren einzelne im Verband relevante Zytokine ermittelt werden, die dann im Folgenden mittels weiterer Technologien untersucht werden können. In bisherigen Studien wurde häufig ein einzelner Faktor im Serum oder im Tumorgewebe analysiert. In dieser Studie wurden simultan verschiedene Faktoren in Serum und korrespondierendem Tumorgewebe untersucht. Dies ist insbesondere in Anbetracht der Heterogenität von Tumoren von großer Bedeutung. Die simultane Bestimmung im Serum und im Tumorgewebe ermöglicht Aufschlüsse über Zusammenhänge innerhalb des Tumornetzwerks und über die Wirkung auf den gesamten Organismus. Ziel dieser Arbeit war es, an einem Kollektiv von 78 Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG I/II) und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus wichtige Zytokine, Chemokine und Angiogenesefaktoren in Hinblick auf Response und Prognose zu analysieren. Prognosefaktoren in dieser Studie waren vor allem Angiogenesefaktoren und Chemokine im Tumorgewebe (HGF, Follistatin, Eotaxin und IP-10). In der Gruppe der AEG I/II waren TGF- $\beta$ 3 im Serum sowie TGF- $\beta$ 1 und TGF- $\beta$ 3 im Gewebe Prognosefaktoren. Assoziationen mit dem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie zeigte sich im Gesamtkollektiv für IL-12, IP-10 im Serum und für TGF- $\beta$ 1 und TGF- $\beta$ 2 im Tumorgewebe.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Angiogenesefaktoren, Chemokine und Wachstumsfaktoren mit dem Fortschreiten von Ösophaguskarzinomen und der Prognose der Patienten assoziiert sind, wobei in dieser Arbeit den im Gewebe gemessenen Faktoren eine größere Bedeutung zukommt als den präoperativ im Serum gemessenen Faktoren. Weitere Studien, die diese Faktoren in einem prospektiven Ansatz analysieren, könnten weiteren Aufschluss geben und helfen, Responseprädiktoren und Prognosefaktoren zu validieren und ggf. auch Patienten für antiangiogenetische Therapiestrategien zu selektieren.