



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Rolle der Endothelzellaktivierung bei Patienten mit thorakalen soliden Tumoren im Vergleich zu malignen Weichgewebstumoren

Autor: Laura Schwarzwälder
Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Nowak

Es ist schon lange bekannt, dass Patienten mit einer malignen Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von thrombembolischen Ereignissen haben. Das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen bei Tumorpatienten ist mit einer deutlich schlechteren Prognose und höherer Metastasierungstendenz assoziiert. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Endothelaktivierung bei einigen Tumoren eine entscheidende Rolle für die Entwicklung von Thrombembolien spielt. Da das Risiko unter anderem von der Tumorart abhängig ist, wurde in dieser Studie die Rolle der Endothelzellaktivierung bei Patienten mit hochaggressiven Tumorarten anhand des Lungen- und Ösophaguskarzinoms untersucht. Vergleichend dazu wurden Patienten mit lokal infiltrativ wachsendem Weichgewebssarkom untersucht.

Hierfür wurde die Konzentration von von-Willebrand-Faktor, ADAMTS-13, Angiopoetin-2 und vascular endothelial growth factor im Blutplasma der Patientengruppen gemessen und mit den Konzentrationen von gesunden Probanden verglichen. Zudem wurden Immunfluoreszenzfärbungen bei Gewebeschnitten angefertigt und auf die Bildung von ultra large von-willebrand-factor und Thrombozytenaggregationen untersucht.

Es zeigte sich, dass sich die gemessenen Faktoren im Plasma beim Lungenkarzinom und Ösophaguskarzinom ähnlich verhielten. Vor allem die Konzentration von vascular endothelial growth factor war bei beiden Tumorentitäten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht. Bei den Konzentrationen von Angiopoetin-2 und von-Willebrand-Faktor waren lediglich bei Patienten mit Ösophaguskarzinom signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu den Kontrollen zu messen. Dagegen zeigten sich beim Weichgewebssarkom keine signifikanten Unterschiede in den Messungen von vascular endothelial growth factor, Angiopoetin-2 und von-Willebrand-Faktor. Allerdings war die Aktivität von ADAMTS-13 bei Sarkompatienten signifikant erniedrigt.

Durch die Bildung des Quotienten VWF/ADAMTS-13 eröffnete sich die Möglichkeit zur Objektivierung der Thrombogenität. Mit dem Einbezug von vascular endothelial growth factor errechnete sich VWF/ADAMTS-13xVEGF. Dieser Quotient berücksichtigt zusätzlich noch den Faktor der Endothelzellaktivierung. Beide Quotienten waren bei den Karzinompatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht.

Bei den histologischen Untersuchungen konnten zwar keine signifikanten Unterschiede evaluiert werden, aber sowohl beim Lungenkarzinom als auch beim Ösophaguskarzinom zeigte sich die Tendenz zu einer vermehrten Bildung von ultra large von-willebrand-factor und einer erhöhten Thrombozytenaggregation. Dies bestätigte passend zu den Ergebnissen der systemischen Messungen die Relevanz der Endothelzellaktivierung beim Lungenkarzinom und Ösophaguskarzinom. Beim Weichgewebssarkom ließ sich die Rolle der Endothelaktivierung hingegen nicht eindeutig darstellen. Zwar zeigte sich auch hier die Tendenz zu einer vermehrten Bildung von ultra large von willebrand factor, allerdings schien die Thrombozytenaggregation vermindert zu sein.

Zusammenfassend demonstrieren unsere Ergebnisse, dass die Endothelaktivierung bei Patienten mit Lungenkarzinom und Ösophaguskarzinom eine wichtige Rolle bei der Tumorausdehnung zu spielen scheint. Wohingegen bei Patienten mit Weichgewebssarkom die Endothelaktivierung nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben scheint. Mit dem Quotienten VWF/ADMATS-13xVEGF wurde zudem ein möglicher Surrogatmarker für die Thrombogenität durch Endothelzellaktivierung gebildet.

Für zukünftige Studien ist es wichtig diesen Mechanismus und die Hypothese dieser Studie in groß angelegten klinischen Studien zu untersuchen und den Quotienten als Surrogatmarker zu etablieren.