

Nerma Crnovrsanin

Dr. med.

**Kompartmentspezifische Proteinexpressionsanalyse und prognostische Bedeutung der Wachstums- und Angiogenesefaktoren in Tumor- und tumorassoziierten Stromazellen des intestinalen Magenkarzinoms**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Schmidt

Das Magenkarzinom ist in Deutschland bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsart des Gastrointestinaltraktes.

Die relativen 5 – Jahresüberlebensraten betragen in Deutschland aktuell für Frauen 33% und für Männer 30 %, da das Karzinom in zwei Drittel der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird.

In den letzten Jahren hat sich die Umgebung der Tumorzellen - das tumorassoziierte Stroma - als ein immer wichtigerer Faktor in der Tumorgenese herausgestellt. Zusätzlich stellt das tumorassoziierte Stroma ein Haupthindernis für Chemotherapeutika dar und somit ein vielversprechendes Ziel der antionkogenen Therapie.

Das Stroma wird unter anderem aus tumorassoziierten Fibroblasten gebildet, die das Tumorwachstum, die Angiogenese, die Metastasierung sowie die Sekretion von Wachstums- und Angiogenesefaktoren mitbeeinflussen.

In dieser Dissertation wurde die Expression von 11 verschiedenen Wachstums – und Angiogenesefaktoren in den Tumor- und tumorassoziierten Stromazellen des intestinalen Magenkarzinoms untersucht und in eine Korrelation mit dem Überleben gebracht. Das Ziel war es, ein besseres Verständnis des tumorassoziierten Stromas beim Magenkarzinom zu erlangen und einen möglichen Einfluss auf die Prognose zu untersuchen.

Die Analyse der Daten ergab eine vermehrte Expression von FGF und PECAM im Tumorstroma und von VEGF-A, VEGF-D und SCF in den Tumorzellen. Eine höhere Expression von VEGF-R in den Tumorzellen korrelierte mit einem höheren T-Stadium und eine höhere Expression an IL-6 und PECAM in den Tumorzellen mit einem positiven Lymphknotenstatus. Ein erhöhtes Expressionsmuster von VEGF-A und SCF im Stroma konnte durch die Korrelation mit den klinischen Daten der Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden.

Zwischen den Patienten, die primär operiert wurden und die eine präoperative Chemotherapie erhalten haben, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die multivariate Analyse ergab keinen unabhängigen prognostischen Faktor.

Die Studie bestätigt die in der Literatur vorbeschriebene Rolle von VEGF-A in der Tumorgenese des Magenkarzinoms und seinen prognostischen Wert.

Die widersprüchlichen Ergebnisse zu SCF in der Literatur zeigen, dass dieser Wachstumsfaktor eine möglicherweise größere Rolle spielt, als bisher angenommen, und dass mehr Forschung in diesem Bereich notwendig ist.

In den Zeiten der individualisierten Therapie könnten die dargestellten lokalisationsabhängigen Expressionsmuster Ansätze für zielgerichtetere Therapien darstellen. Die Tatsache, dass VEGF-A durch Tumorzellen exprimiert wird, aber einen prognostischen Wert erst durch eine vermehrte Expression im Stroma besitzt, untermauert die komplexe und wichtige Rolle des tumorassoziierten Stromas.

Zusammenfassend hat diese Arbeit zu einem besseren Verständnis und Analyse der kompartmentspezifischen Unterschiede der Wachstums- und Angiogenesefaktoren und deren Zusammenhang mit der Prognose und dem Überleben der Patienten mit Magenkarzinom geführt. Zusätzlich wurde erneut verdeutlicht, wie komplex die Tumorgenese und das Zusammenspiel der dazugehörenden Komponenten ist. Schließlich wurde bestätigt, dass diese Komponenten sowohl auf molekularen als auch auf klinischen Ebenen eine große Rolle spielen.

Allerdings ist noch mehr Forschung auf diesem Feld erforderlich, um eine personalisierte Therapie und Strategie bei Patienten mit Magenkarzinom zu entwickeln und somit die Prognose und die Lebensqualität zu verbessern.