



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

**Die Rolle des von Willebrand Faktors im Plasma und Tumorgewebe
im Hinblick auf tumorassoziierte Thromboembolien, Progression
und Mortalität maligner Tumorentitäten**

Autor: Julian Hermann Kött
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Nowak

Patient*innen mit krebsassoziiierter Thrombose (CAT) haben eine schlechtere Prognose als Tumorpatient*innen ohne venösen Thromboembolie (VTE). Wir stellen die Hypothese auf, dass der Von Willebrand Faktor (VWF), ein Marker für endotheliale Dysfunktion, das Risiko für die Entwicklung von CAT und metastasenbedingter Mortalität erhöht. Ziel dieser Studie ist es, den prädiktiven Wert von Biomarkern der endothelialen Dysfunktion, einschließlich VWF, des VWF abbauenden Enzyms a disintegrinlike and metalloproteinase with thrombospondin type I repeats 13 (ADAMTS-13), des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGF-A) und Angiopoietin-2 (Ang2) als prognostische Parameter bei der Überwachung verschiedener solider Tumorerkrankungen zu bewerten.

Wir haben eine explorative Analyse bei Patient*innen mit malignen Tumoren des Kolorektums, des Magens, der Speiseröhre, des Pankreas und der Lunge ($n = 155$), bei Patient*innen mit Basalzellkarzinom (BCC; $n = 39$) und bei gesunden Probanden ($n = 56$) durchgeführt. Klinische Merkmale, die Häufigkeit von VTE, das Krankheitsstadium und das Gesamtüberleben wurden erfasst und mit den VWF, VEGF-A- und Ang-2-Spiegeln sowie der ADAMTS-13-Aktivität in Beziehung gesetzt. Immunfluoreszenzfärbungen für VWF und intraluminale Thrombozyten wurden in Tumorproben durchgeführt und mit den korrespondierenden peritumoralen Regionen verglichen.

Die VWF-Konzentration ist bei Patient*innen mit kolorektalem ($p \leq 0,01$), gastralem ($p \leq 0,0001$), ösophagealem ($p \leq 0,0001$) und pankreatischem ($p \leq 0,0001$) Karzinom signifikant erhöht, was mit einer signifikant verringerten ADAMTS-13-Aktivität einhergeht (Spearman's $\rho = -0,41$, $p \leq 0,001$). Während der sechsjährigen Nachbeobachtungszeit haben 26,5 % der Patient*innen eine VTE entwickelt, die mit einem höheren Risiko eines tumorbedingten Todes einhergeht. Multivariable Analysen haben die VWF/ADAMTS-13-Ratio als Prädiktor für VTE und Mortalität bei Krebspatient*innen identifiziert. Ergänzend konnten wir die Bildung von ultralangen VWF-Fäden (ULVWF) im vaskulären Lumen des Tumorgewebes im Vergleich zum peritumoralen Gewebe und die damit verbundene Bindung und Aggregation von Thrombozyten nachweisen. Die relativ höhere Anzahl intratumoraler Gefäße mit ULVWF im Verhältnis zu peritumoral ist signifikant und die erhöhte Anzahl der Gefäße mit ULVWF im Tumorgewebe sind mit einem reduzierten Gesamtüberleben verbunden. Ein Zusammenhang zwischen VWF Defizienz und Ang2-Reduktion konnte in vitro nachgewiesen werden.

Die Daten bestätigen, dass erhöhte plasmatische und lokale VWF-Antigenspiegel in Verbindung mit einer systemischen Verringerung der ADAMTS-13-Aktivität mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse und einem schlechteren Überleben von Krebspatient*innen verbunden sind und gemeinsam mit der VWF/ADAMTS-13-Ratio daher in prospektiven, groß angelegten Studien weiter untersucht werden sollte.