

5 Zusammenfassung

Im Rahmen zahlreicher physiologischer und pathologischer Prozesse induziert das Membranprotein Fas Ligand (FasL) den apoptotischen Zelltod in Fas Rezeptor (Fas, APO-1, CD95) positiven Zellen. Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass sich maligne Zellen durch die Hochregulierung des Fas Liganden und die Herunterregulierung des Fas Rezeptors auf ihrer Zelloberfläche der endogenen Immunabwehr entziehen könnten.

In dieser prospektiven klinisch-experimentellen Studie wurde unter Verwendung der Avidin-Biotin-Methode das Fas Rezeptor- und Fas Ligand-Expressionsmuster bei insgesamt 70 Patienten mit Ösophaguskarzinomen immunhistochemisch untersucht. Anschließend wurden diese experimentellen Ergebnisse mit etablierten pathohistologischen Parametern und Ergebnissen der postoperativen Nachsorgeuntersuchungen korreliert. Zusätzlich wurden 195 konventionell histopathologisch als tumorfrei klassifizierte Lymphknoten von 63 Patienten immunhistochemisch mit Hilfe der Alkalische Phosphatase Anti-Alkalische Phosphatase Methode (APAAP) und dem Antikörper mAb Ber-EP4 auf isolierte Tumorzellen hin untersucht.

Bei 50 von 70 Ösophaguskarzinomen (71,4%) konnte eine *down*-Regulation des Fas Rezeptors, bei 77,1% (n=54) eine starke Expression des Fas Liganden eruiert werden. Bei insgesamt 47 Patienten (74,6%) konnten Ber-EP4 positive Zellen in Lymphknoten nachgewiesen werden. Bei der Korrelation dieser Daten mit den Ergebnissen der Fas Rezeptor- und Ligand-Expression zeigte sich, dass Tumoren mit *down*-reguliertem Fas Rezeptor überdurchschnittlich häufiger isolierte Ber-EP4 positive Zellen ihren Lymphknoten aufwiesen als Tumoren mit normaler Fas Rezeptorexpression (86,4% vs. 47,4%; p=0,002).

Bei der Korrelation der Ergebnisse zur Fas Rezeptor- und Ligand-Expression mit etablierten histopathologischen Parametern, wie pTNM-, UICC- und G-Status zeigte sich dass fortgeschrittenere Tumoren signifikant häufiger Fas Ligand hochreguliert waren als Tumoren in frühen Stadien. So zeigten beispielsweise 33,3% der als pT₁-gewerteten Tumoren eine positive Fas Ligand-Expression auf im Vergleich zu 84,2% der pT₃-Tumoren.

Bei der Berechnung des postoperativen Überlebens (Median 12 Monate ; range 1-75 Monate) zeigte sich, dass Patienten mit Fas Rezeptor positiven Tumoren im Median 55 Monate rezidivfrei überlebten, während Patienten mit Fas Rezeptor down-regulierten Tumoren nach median 20 Monaten ein Rezidiv entwickelten. Auch bei der Analyse des Gesamtüberlebens war dieser Zusammenhang eruierbar. Patienten mit Fas Rezeptor positiven Tumoren überlebten median 64 Monate, während Patienten mit Fas Rezeptor negativen Tumoren im Median nur 24 Monate überlebten. Bei der statistischen Analyse dieser Daten erwies sich das Fas Rezeptor-Expressionsmuster jedoch als nicht signifikant ($p=0,1928$ / $p=0,4247$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Fas Ligandexpression und dem postoperativen Überleben und der Entwicklung eines Rezidivs ergab sich ebenfalls nicht.

Betrachtet man die Koexpressionsmuster von Fas Rezeptor und Fas Ligand, so zeigt sich, dass ein statistisch signifikanten Zusammenhang bei Tumoren mit down-reguliertem Fas Rezeptor und gleichzeitig hochreguliertem Fas Liganden mit der Entwicklung eines Rezidivs gibt. Patienten deren Tumoren die genannte Antigenkombination aufwiesen waren im Mittel 35 Monate kürzer rezidivfrei im Vergleich zu Tumoren mit anderen Koexpressionsmustern (38 vs. 63 Monate; $p=0,0346$).

Die vorliegenden Ergebnisse weisen erstmalig auf einen Zusammenhang zwischen dem immunhistochemischen Lymphknotenstatus histopathologisch als tumorfrei klassifizierter Lymphknoten und der Fas Rezeptorexpression auf Ösophaguskarzinomen hin und beschreiben einen möglichen Einfluss des Fas Ligandstatus auf die Tumorprogression und Prognose der Patienten.