

Die Bedeutung von löslichen und zellgebundenen Biomarkern für den Nachweis systemischer Entzündung und Immunsuppression bei soliden Tumoren unter regionaler Chemotherapie

Systemic Inflammation and Immune Suppression Biomarkers in Patient with Solid Tumors Undergoing Regional Chemotherapy

Autoren

E. Marion Schneider¹, David Zielberg^{1, 2}, Karl R. Aigner², Haouraa Mostafa¹, Julian M. Schneider, Stephan Paschke³

Institute

- 1 Sektion Experimentelle Anaesthesiologie, Uniklinik Ulm, Ulm
- 2 Medias Klinikum GmbH, Burghausen
- 3 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Uniklinik Ulm, Deutschland

Schlüsselwörter

prognostische Biomarker, myeloide Suppressorzellen, Ferritin, regionale Chemotherapie

Key words

prognostic biomarkers, myeloid suppressor cells, ferritin, regional chemotherapy

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-104756>
Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2017; 49: 8–14
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 1617-5891

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Marion Schneider
Sektion Experimentelle Anästhesiologie
Universitätsklinikum Ulm
Neubau Chirurgie
Albert-Einstein-Allee 23
Labor Nr c1.659
89081 Ulm
Marion.Schneider@uniklinik-ulm.de

ZUSAMMENFASSUNG

Mithilfe der Durchflusszytometrie und dem Nachweis von Biomarkern im Plasma lassen sich bei infektiösen Erkrankungen und auch bei Trauma, d. h. Gewebeerletzungen und Kontakt mit toxischen Umweltfaktoren Aussagen über immunstimulatorische Prozesse machen. Bei malignen Erkrankungen fehlt die Aktivierung oft und stattdessen findet man eine Überaktivierung von immunsuppressiv wirkenden Zellen und löslichen Liganden. Im Rahmen einer Studie mit Patienten, die mit einem regionalen Chemotherapieverfahren behandelt wurden [1], haben wir den Behandlungserfolg mit dem Nachweis der Autoinflammation über Biomarker verfolgt. Hier zeigte sich Ferritin als besonders aussagekräftiger Marker für die Inflammation. Zusätzlich haben wir aus peripherem Blut Makrophagen und dendritische Zellen identifizieren können, welche an dem sterilen Entzündungsgeschehen beteiligt zu sein scheinen, das durch die Therapie in einem immunsupprimierten Patienten ausgelöst wurde.

ABSTRACT

Flow cytometric analyses addressing immune phenotypes as well as plasma derived biomarkers may help to understand immune deviating events in infectious diseases as well as Trauma and environmental toxicities. In malignant diseases immune activation is rarely seen; by contrast activation of immune suppressive cell phenotypes and soluble ligands can be determined. Within a study performed with patients treated by regional chemotherapy [1], we followed a successful therapy by biomarker determinations addressing autoinflammation, i. e., innate immune activation. We found that ferritin as prognostically valid marker for patients relapsing within 6 months following therapy. In addition, we identified macrophages and dendritic cells to be involved in therapy induced inflammation which might have conditioned the pro-inflammatory immune response in an immunosuppressed host.

Einleitung

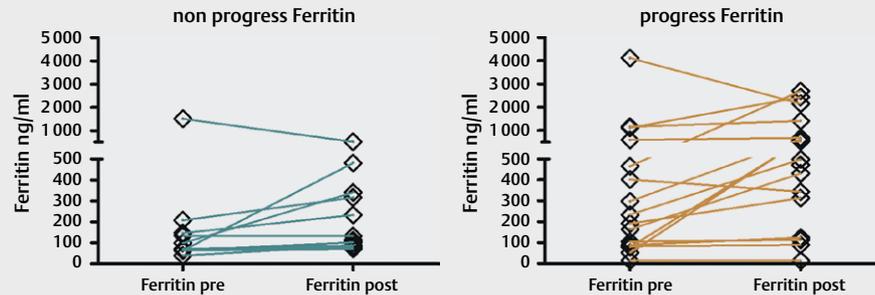
Neben dem Nachweis von regulatorischen T-Zellen [12], regulatorischen B-Zellen, suppressiven, neutrophilen (granulocyte-like myeloid suppressor cells, G-MDSC) und monozytoiden MDSC [7, 11], welche immunsuppressiv wirken, zeigen Patienten mit Tumoren auch eine stark inflammatorische Komponente, die sich mithilfe etablierter Plasmamarker, z. B. Ferritin oder auch CRP, quantifizieren lässt. Diese Inflammation/Entzündung ist bei fehlendem Erregernachweis auf autoinflammatorische Prozesse zurückzuführen, welche mit der Freisetzung von Interleukin-1 β (IL-1 β) verbunden ist [6]. Eine Autoinflammation wird auch als „sterile Inflammation“ bezeichnet und beeinflusst eine adaptive T-Zellantwort so wesent-

lich [10], dass die Entwicklung einer spezifischen Immunität beeinträchtigt wird.

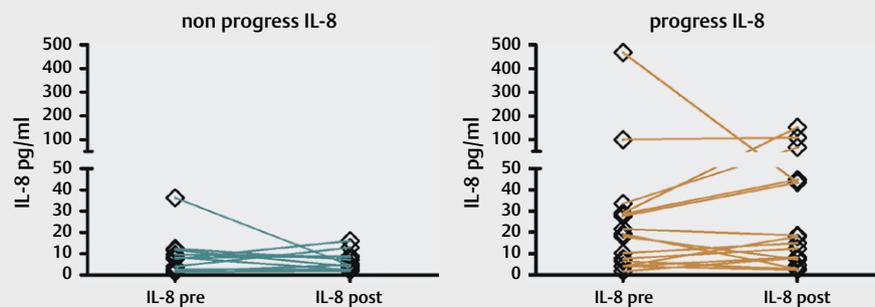
Im Rahmen einer Studie mit Patienten, die mit einem regionalen Chemotherapieverfahren behandelt wurden [1], haben wir den Behandlungserfolg mit dem Nachweis der Autoinflammation über Biomarker verfolgt. Hier erwiesen sich Marker für granulozytäre und monozytäre MDSC (M-, G-MDSC) sowie Ferritin und IL-8 als pro-inflammatorische Biomarker, aber auch Marker für Immunsuppression (IL-10) als prognostisch aussagekräftig. Zusätzlich haben wir ein hypothetisches Konzept entwickelt, welches die Etablierung eines immunsuppressiven Microenvironments unter erhöhtem oxidativen Stress konditioniert.

► Tab. 1 In die Studie eingeschlossene Patienten.

Pat.-Nr.	Pat.-Alter	Tumorart	vorangegangene systemische Chemotherapie	UICC-Klassifikation	Regionale Chemotherapeutika	lebend 6 Mo nach Therapie	Rezidiv innerhalb von 6 Mo
1	51	Mammakarzinom	Ja	IV	Cisplatin, Mitomycin C, Doxorubicin	Ja	Nein
2	73	Malignes Melanom	Nein	IV	Melphalan, Cisplatin	Nein	Nein
3	45	Mammakarzinom	Nein	IIb	5-Fluorouracil, Mitomycin C, Doxorubicin	Ja	Ja
4	72	Endometriumkarzinom	Ja	II	Cisplatin, Mitomycin C, Doxorubicin	Ja	Ja
5	73	Non-Hodgkin-Lymphom	Nein	III	Cisplatin, Taxotere, Novantron	Ja	Ja
6	37	Nierenzellkarzinom	Ja	IV	Cisplatin, Adriamycin, Melphalan	Ja	Nein
7	21	Ewing-Sarkom	Nein	III	Cisplatin, Adriamycin, Melphalan	Ja	Ja
8	53	Kolorektales Karzinom	Nein	IIIc	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Nein
9	65	Kolorektales Karzinom	Ja	IV	Mitomycin C, Adriamycin	Nein	Nein
10	49	Mammakarzinom	Ja	IV	Adriamycin, Cisplatin, Taxotere	Nein	Nein
11	54	Mammakarzinom	Nein	IIa	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Nein
12	49	Pankreaskarzinom	Ja	I	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Nein
13	69	Prostatakarzinom	Nein	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C, Taxotere	Ja	Ja
14	37	Mammakarzinom	Ja	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Ja
15	31	Mammakarzinom	Ja	IV	5-Fluorouracil, Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Nein	Nein
16	42	Leiomyosarkom	Ja	IIb	Cisplatin, Adriamycin, Melphalan	Ja	Nein
17	67	Kolorektales Karzinom	Nein	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Nein
18	66	Mammakarzinom	Ja	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Nein	Nein
19	77	Non-Hodgkin-Lymphom	Nein	III	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Nein	Ja
20	67	Mammakarzinom	Nein	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Nein	Ja
21	44	Cholangiozelluläres Karzinom	Ja	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Nein
22	63	Cholangiozelluläres Karzinom	Ja	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C	Ja	Ja
23	58	Mammakarzinom	Ja	IV	Gemcitabine, Taxotere, Adriamycin	Ja	Ja
24	68	Prostatakarzinom	Nein	IV	Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin C, Taxotere	Ja	Ja



► **Abb. 1** Ferritin-Konzentrationen mit einem vorteilhaften Verlauf („non progress, grüne Linien“) im Vergleich zu Patienten mit einem schlechten Verlauf („progress, braune Linien“). Plasmaferritin wurde vor und 24 h nach regionaler Chemotherapie bestimmt.



► **Abb. 2** IL-8-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit einem vorteilhaften Verlauf („non progress, grüne Linien“) im Vergleich zu Patienten mit einem schlechten Verlauf („progress, braune Linien“). Plasma-IL-8 wurde vor und 24 h nach regionaler Chemotherapie bestimmt.

Patienten, Material und Methoden

Bei 24 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit soliden Tumoren (► **Tab. 1**) wurde jeweils vor und 24 h nach regionaler Chemotherapie [1] sowie in 4 wöchentlichen Abständen über einen Zeitraum von 6 Monaten (jeweils vormittags) der Immunstatus erhoben. Nach 6 Monaten entwickelten 11 Patienten ein Rezidiv (R, relapse) und 13 Patienten waren tumorfrei (NR = non relapse). Der Immunstatus wurde mithilfe der Oberflächenmarkertypisierung am FACS-Calibur unter Verwendung etablierter CD-Markerklassifizierungen vorgenommen (CD1a, -2, -3, -4, -8, -11b, -14, -16, -33, -36, -45, -56, -57, -80, -86, -123, -272, -273, -PD-1, PD-L1, PD-L2, BDCA-2, BDCA4, HLA-DR, NKG2D); Zytokine, Ferritin und die lösliche α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors (sCD25) wurde im Immulite 1000® (Siemens) bestimmt. Für die Untersuchungen waren je Patient 2 ml EDTA-antikoaguliertes Vollblut erforderlich. Die Untersuchungen wurden im Rahmen immundiagnostischer Routineuntersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse

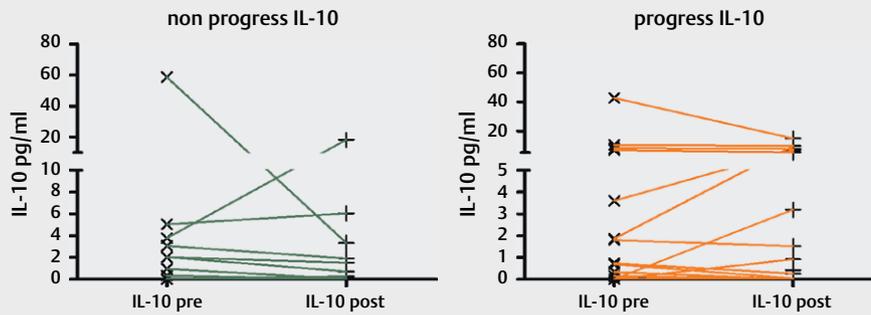
Proteinbiomarker in Körperflüssigkeiten dienen der Beschreibung einer bestimmten Situation bei einem individuellen Patienten. Sie sind geeignet, um einen definierten Zustand im Vergleich zu einer vorangegangenen oder zukünftigen Situation zu beschreiben. Der

Begriff „Biomarker“ wurde 1994 von Keith Williams und Marc Wilkins geprägt. Mithilfe bioinformatischer Methoden können Biomarker einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis von Pathomechanismen beitragen. Klassische Biomarker sind Proteine. „Das Proteom ist eine kollektive Bezeichnung von allen Proteinen, welche durch das Genom eines Organismus kodiert werden. Jeder Augenblick wird demnach durch Elemente des Proteoms genau beschrieben“. (übersetztes Zitat nach [en.wikipedia.org/Marc Wilkins](http://en.wikipedia.org/Marc_Wilkins)). Im Prinzip gibt es eine unzählige Anzahl an Variationen, die alle durch ein bestimmtes Genom kodiert werden. In-vitro-Stimulationen können dazu beitragen, die In-vivo-Bedingungen zu verstehen, welche zu i) Inflammation und ii) Immundefektsituationen führen. Im Folgenden sind Biomarker vor und nach regionaler Chemotherapie gezeigt, welche von denen gesunder Kontrollen nur z.T. abweichen.

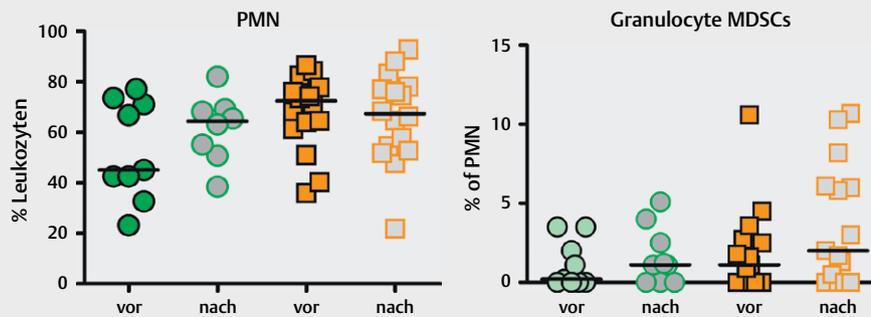
► **Abb. 1** zeigt die quantitativen Messergebnisse des inflammatorischen Biomarkers Ferritin im Plasma der Patienten mit Rezidiv (6 Monate nach Chemotherapie) im Unterschied zu den Patienten, die sich nach 6 Monaten noch in Remission befanden.

Ähnliche Veränderungen wie beim Ferritin beobachteten wir mit dem inflammatorischen Zytokin IL-8 (► **Abb. 2**). Nur sind hier die Unterschiede noch viel dramatischer als bei Ferritin. Die Patienten mit gutem Verlauf hatten initial und nach regionaler Chemotherapie deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen an IL-8.

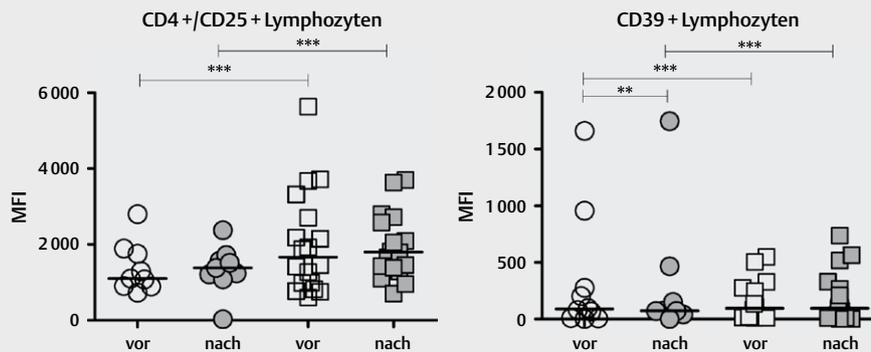
Im Folgenden wurde versucht, die Beobachtungen mit Bestimmungen anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10 zu korrelieren.



► **Abb. 3** IL-10-Plasmakonzentrationen bei Patienten vor und nach regionaler Chemotherapie. Guter Verlauf (non progress; links, grüne Linien); schlechter Verlauf mit Relapse oder Progress innerhalb von 6 Monaten nach regionaler Chemotherapie (progress; rechts, orangefarbene Linien).



► **Abb. 4** Relative Anteile neutrophiler Granulozyten bei Patienten vor und nach regionaler Chemotherapie mit gutem Verlauf (offene/geschlossene Kreise) und schlechtem Verlauf (offene/geschlossene Quadrate). Alle Gruppen unterscheiden sich mit einem p-Wert von $<0,078$ nach dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (links). Anteilsmäßige MDSC der granulozytären Zellreihe (G-MDSC = MDSCs PMN), welche in der Streulichtanalyse der Durchflusszytometrie quantifiziert wurden. Alle Gruppen unterscheiden sich mit einem p-Wert von $<0,0091$ nach dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (rechts).

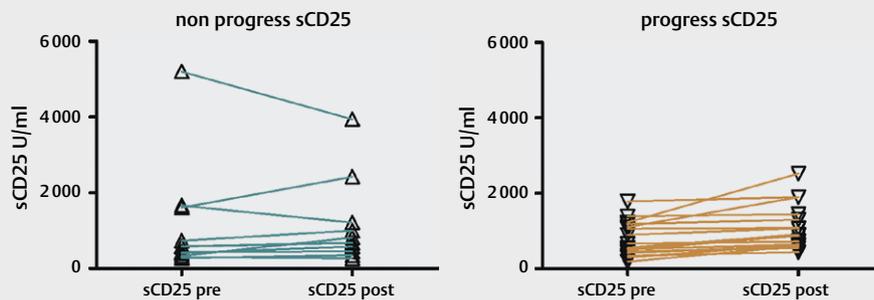


► **Abb. 5** Expressionsdichte gemessen als MFI (Mean Fluorescence Intensities) von Oberflächenbiomarkern bei Patienten mit günstigem Verlauf (Kreise) und ungünstigem Verlauf, d. h. nachweisbarer Tumor 6 Monate nach regionaler Chemotherapie, für regulatorische T-Zellen (Treg): CD4/CD25 und CD39 (Exonukleotidase). Das Signifikanzniveau nach dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test beträgt $p < 0,005$ (**); $p < 0,0005$ (***) .

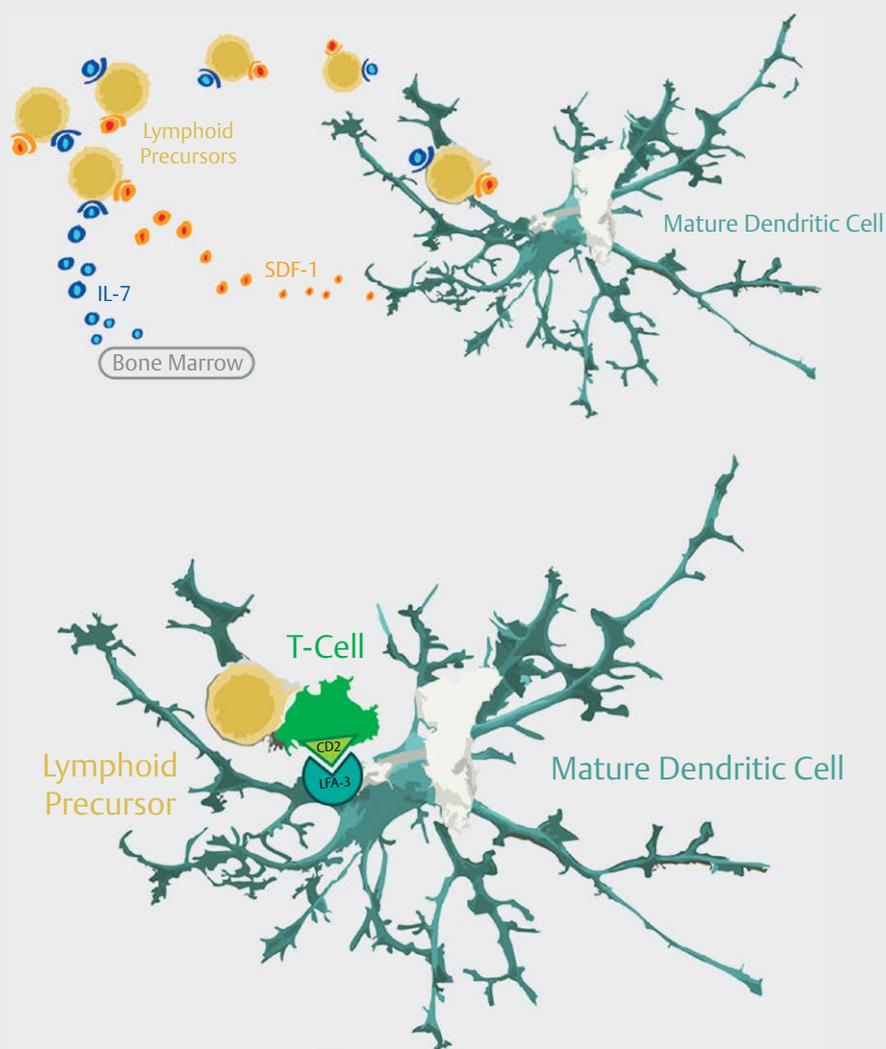
Anders als erwartet, zeigten auch für diesen Biomarker Patienten mit ungünstigem Verlauf deutlich höhere Werte als Patienten mit einem besseren Verlauf (► **Abb. 3**).

Zusammen mit dem Biomarkerprofil, welches oxidativen Stress anzeigt, hatten Patienten mit einem schlechteren klinischen Verlauf auch erhöhte relative Anteile an neutrophilen Granulozyten (► **Abb. 4**) – wobei die klinische Einschätzung aber nicht notwendigerweise mit dem Outcome korrelierte. Mit Hilfe der Streulicht-

analyse können MDSC, also myeloide Suppressorzellen der granulozytären Zellreihe, quantifiziert werden. Diese G-MDSC (syn. MDSCs PMN) sind bei allen Patienten mit malignen Erkrankungen nachweisbar. In unserer Beobachtungsgruppe liegen die Mediane der Verteilung der G-MDSC in den Patienten mit Frührezidiv (innerhalb von 6 Monaten) signifikant höher als bei Patienten mit günstigem Verlauf. Diese Unterschiede betreffen sowohl die Bestim-



► **Abb. 6** sCD25 bei Patienten vor und nach regionaler Chemotherapie. Guter Verlauf (non progress; links, grüne Linien); schlechter Verlauf mit Relapse innerhalb von 6 Monaten nach regionaler Chemotherapie (progress; rechts, braune Linien).



► **Abb. 7** Für die Etablierung eines immunsuppressiven Microenvironments im Patienten muss die Rekrutierung von lymphoiden Vorläuferzellen aus dem Knochenmark postuliert werden, welche Rezeptoren für SDF-1 (CXCR4) und IL-7 (CD127) exprimieren. Diese Markerkonstellation ist auch für regulatorische T-Zellen charakteristisch (links) [4]. Die spezifische Interaktion mit reifen dendritischen Zellen (links) garantiert die ausbleibende Sensibilisierung von spezifischen antigenrestringierten T-Lymphozyten (rechts).

mung vor als auch 24 Stunden nach regionaler Chemotherapie (► **Abb. 4**).

Weiterhin zeigten sich mit dem Hinweis auf erhöhten oxidativen Stress bei Patienten mit ungünstigem Verlauf nach regionaler Chemotherapie auch erhöhte relative Anteile und Expressionsdichten von Markern, welche regulatorische T-Lymphozyten auszeichnen. Neben IL-10 (► **Abb. 3**) haben wir die Lymphozytenpopulation untersucht, welche Träger von CD4 und CD25 sowie CD39, einer sogenannten Exonukleotidase, ist. Diese T-Lymphozyten werden als regulatorische T-Zellen eingestuft und sind vor der Apoptose-induktion durch freiwerdendes ATP im Tumorenvironment geschützt. ► **Abb. 5** zeigt die unterschiedliche Verteilung dieser Markerprofile bei Patienten mit gutem und schlechtem Verlauf nach regionaler Chemotherapie.

Zusätzlich konnten wir auch eine Erhöhung von sCD25 (der löslichen alpha-Kette des IL-2 Rezeptors) bei Patienten mit ungünstigem klinischem Verlauf dokumentieren (Daten hier nicht gezeigt); sCD25 wird nicht nur von T-Lymphozyten, sondern auch von unreifen monozytären Zellen gebildet, welche als monozytäre myeloide MDSC (M-MDSC) eingestuft werden, und werden ebenfalls zum immunsuppressiven Repertoire bei Patienten mit Tumorerkrankungen gerechnet. Demnach sind M-MDSC bei Patienten mit malignen Erkrankungen erhöht, die Unterschiede zwischen Patienten mit gutem oder schlechtem Verlauf waren in unseren Untersuchun-

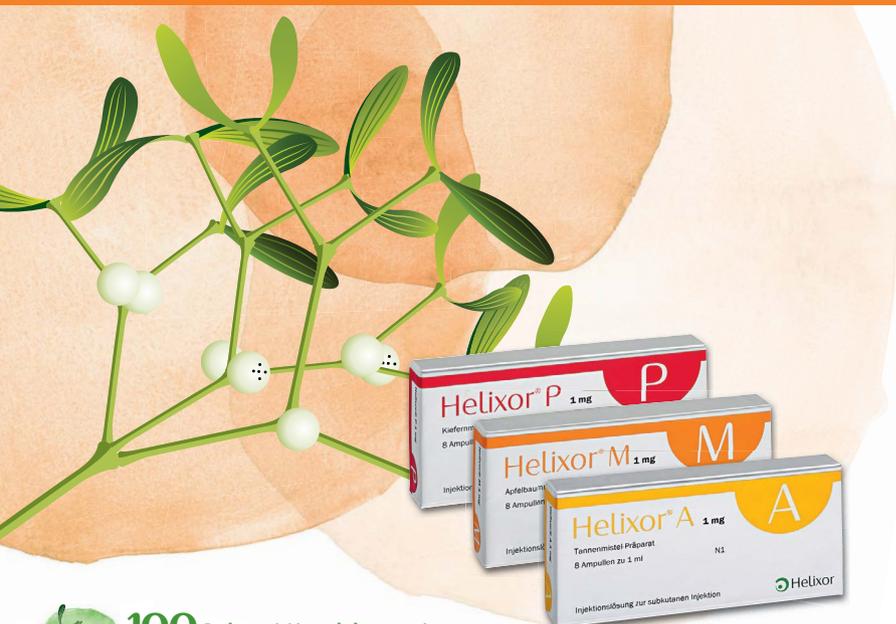
gen deutlich (► **Abb. 6**). Interessanterweise zeigten die guten Verläufe keine Erhöhung des Plasma-sCD25 nach regionaler Chemotherapie, wohingegen die Patienten mit schlechtem Verlauf vor Chemotherapie erhöhte Werte aufwiesen und auch ein Anstieg nach Therapie verzeichnet werden konnte.

Das Schema in ► **Abb. 7** beschreibt die Bedeutung der zellulären Komponenten für die Entwicklung einer profunden Immunsuppression.

Diskussion

Die Diagnose „Krebs“ ist mit einer tiefgreifenden Veränderung der Myelopoese assoziiert, welche durch oxidativen Stress ursächlich in Zusammenhang gebracht wird [3]. Oxidativer Stress kann mithilfe von Plasmabiomarkern wie Ferritin, IL-8, IL-6 u. a. quantifiziert werden [8]. Diese Beobachtungen bestätigen, dass das Vorhandensein von oxidativen Stressbiomarkern mit einem schlechteren klinischen Verlauf, gemessen an einem frühen Rezidiv, verbunden ist. Im Vergleich unterschiedlicher Biomarker erwiesen sich Ferritin und IL-8 als besonders aussagekräftig (► **Abb. 1, 2**).

Erhöhter oxidativer Stress ist auch mit erhöhten absoluten und relativen Anteilen neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut verbunden. Dieser Zelltyp ist prädestiniert, Sauerstoffradikale abzugeben und oxidativen, aber auch nitrosativen Stress zu induzie-



Helixor® Misteltherapie bei Tumorerkrankungen

Tumorpatienten integrativ behandeln

- Verbesserung der Lebensqualität
- Stimulation des Immunsystems
- Verbesserung der Verträglichkeit onkologischer Therapien
- Behandlung in allen Phasen der Tumorerkrankung

**Kontakt zur medizinischen Beratung:
Telefon 0800 9353-440***



100 Jahre Misteltherapie

Mehr Lebensqualität für Patienten.
Aktuell. Bewährt. Seit 1917.

Helixor
Dem Leben Leben geben.

Helixor® A/-M/-P Injektionslösung enthält Wirkstoff: Auszug aus frischem Mistelkraut (1:20). Herstellung von Helixor® A aus Tannenmistel, Helixor® M aus Apfelbaummistel, Helixor® P aus Kiefernmistel. Die zur Herstellung einer Ampulle verwendete Frischpflanzenmenge ist in mg angegeben. **Auszugsmittel:** Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid (99,91:0,09). **Anwendungsgebiete:** Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis. Bei Erwachsenen: Bösartige Geschwulstkrankheiten auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe, gutartige Geschwulstkrankheiten, Vorbeugung gegen Rückfälle nach Geschwulstoperationen, definierte Präkanzerosen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Mistelzubereitungen, akut entzündliche fieberhafte Erkrankungen, chronisch granulomatöse Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen mit stark ausgeprägten Krankheitszeichen oder solche unter einer immunsuppressiven Behandlung, Schilddrüsenüberfunktion mit Herzrasen. **Nebenwirkungen:** Lokale entzündliche Reaktionen an der s.c. Injektionsstelle, Fieber, grippearartige Symptome, regionale Lymphknotenschwellung, Aktivierung von Entzündungen, allergische Reaktionen. Es wurde berichtet über chronisch granulomatöse Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen. **Dosierung:** s.c. nach Richtlinien für die Therapie mit Helixor®. Grundsätzlich mit kleinen Dosen beginnen. Dosis unter Beachtung der Patientenreaktion allmählich steigern. **Handelsformen:** Serienpackungen (SE I-IV) mit 7 Ampullen; Originalpackungen (OP 0,01-100 mg) mit 8 Ampullen; Großpackungen (GP) mit 50 Ampullen sowie Bündelpackungen (BP) mit 4 x 7 Amp. von SE II + SE IV. Helixor Heilmittel GmbH • Fischermühle 1 • 72348 Rosenfeld • www.helixor.de *Medizinische Beratung (gebührenfrei aus dem deutschen Festnetz): Tel.: 0800 9353-440/Fax: -500 • beratung@helixor.de

ren. Wie in ► **Abb. 5** dokumentiert, haben die Patienten mit schlechtem Verlauf höhere Neutrophilenanteile, eine Beobachtung, welche schon früher durch andere Arbeitsgruppen beschrieben wurde [9].

Neben den pro-inflammatorischen Markern beweisen die hier geführten Untersuchungen auch deutlich erhöhte Biomarker für den Nachweis immunsuppressiver Komponenten wie IL-10 (► **Abb. 3**) und regulatorischer T-Zellen (► **Abb. 5**). Demnach ist die schlechteste immunologische Voraussetzung eine Koexistenz von Pro-Inflammation (gemessen an oxidativem Stress) und Immunsuppression (hier gemessen durch IL-10), welche mit einer erhöhten Rezidivrate verbunden zu sein scheinen. Diese auf den ersten Blick paradox erscheinende Situation von Pro- und Anti-Inflammation bei Patienten mit malignen Erkrankungen wurde bereits ausführlich durch Dinarello beschrieben [2] und erschwert therapeutische Ansätze aufgrund dieser Biomarkerprofile.

Trotzdem sollte es Ziel unserer Bestrebungen sein, ein kleines Markerpanel für die Überwachung eines individuellen Patienten zu erstellen. Die Bedeutung der myeloischen Zellkomponenten inklusive der inflammatorischer M1, M2 und MOX (Monozyten, welche durch oxidierte Lipide und Phosphatidylserin induziert werden) nehmen eine Schlüsselstellung in der Diagnostik ein. Demnach ist Ferritin nicht nur als inflammatorischer Marker zu interpretieren, sondern gibt zusätzlich Hinweis auf die Aktivierung von M1-Makrophagen, welche eine TH₁-Immunantwort und damit bessere Immunitätslage konditionieren sollten.

Unsere kleine Kohorte sehr unterschiedlicher Tumorentitäten zeigt hingegen, dass Ferritin in der Mehrzahl der Patienten mit einem schlechteren klinischen Verlauf verbunden zu sein scheint und zusammen mit weiteren Biomarkern als Teil eines potenziell geeigneten Biomarkermusters in der Onkologie geeignet sein könnte. Wie die regionale Chemotherapie, vermitteln auch andere Tumortherapieverfahren (z. B. die chirurgische Tumoresektion), Chemo- und Radiotherapie, aber auch psychosomatischer Stress und erhöhte Infektionsraten (bakteriell und viral) zusätzlichen oxidativen Stress, der durch pro-inflammatorische Zytokine, v. a. beim einzelnen Patienten in der Aktivierung und Proliferation suppressiver Zellkomponenten, resultiert [5].

Diese Beobachtungen und Überlegungen beherrschen zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Strategie der spezifisch wirksamen Immunmodulation und die Diskussion einer innovativen Therapie-strategie und Überwachung durch Biomarker in einem individuellen Setting. Die technischen Voraussetzungen für Schnelltests sind durch Bedside-ELISA-Verfahren und durchflusszytometrische Bestimmungen schon heute möglich [13–15].

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Dr. Harald Hohmann und Alexandra Altmann für die Unterstützung bei der Immunphänotypisierung und der Bestimmung der Biomarker, bei Albina Logunov für die Dokumentation und Auswertung der Daten und bei Prof. Dr. Knut M. Wittkowski für die Diskussion der statistischen Analyse.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

Literatur

- [1] Aigner KS, Stephens FO, Vogl TJ, Padberg W. Regionale Therapie maligner Tumoren. Heidelberg: Springer; 2013
- [2] Dinarello CA. The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 307–313
- [3] Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2015; 23: 1144–1170
- [4] Liu C, Workman CJ, Vignali DAA. Targeting regulatory T cells in tumors. *FEBS J* 2016; 283: 2731–2748
- [5] Mougiakakos D, Johansson CC, Kiessling R. Naturally occurring regulatory T cells show reduced sensitivity toward oxidative stress-induced cell death. *Blood* 2009; 113: 3542–3545
- [6] Okamoto M, Liu W, Luo Y, Tanaka A, Cai X, Norris DA, Dinarello CA, Fujita M. Constitutively active inflammasome in human melanoma cells mediating autoinflammation via caspase-1 processing and secretion of interleukin-1beta. *J Biol Chem* 2010; 285: 6477–6488
- [7] Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol* 2009; 182: 4499–4506
- [8] Park SY, Han J, Kim JB, Yang MG, Kim YJ, Lim HJ, An SY, Kim JH. Interleukin-8 is related to poor chemotherapeutic response and tumorigenicity in hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50: 341–350
- [9] Piccard H, Muschel RJ, Opendakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 296–309
- [10] Shaw PJ, McDermott MF, Kanneganti TD. Inflammasomes and autoimmunity. *Trends Mol Med* 2011; 17: 57–64
- [11] Solito S, Marigo I, Pinton L, Damuzzo V, Mandrizzato S, Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1319: 47–65
- [12] Su H, Longhi MS, Wang P, Vergani D, Ma Y. Human CD4+ CD25(high) CD127 (low/neg) regulatory T cells. *Methods Mol Biol* 2012; 806: 287–299
- [13] Vashist SK, Czilwik G, van Oordt T, von Stetten F, Zengerle R, Schneider EM, Luong JH. One-step kinetics-based immunoassay for the highly sensitive detection of C-reactive protein in less than 30min. *Anal Biochem* 2014; 456: 32–37
- [14] Vashist SK, Schneider EM, Lam E, Hrapovic S, Luong JH. One-step antibody immobilization-based rapid and highly-sensitive sandwich ELISA procedure for potential in vitro diagnostics. *Sci Rep* 2014; 4: 4407
- [15] Vashist SK, Mudanyali O, Schneider EM, Zengerle R, Ozcan A. Cellphone-based devices for bioanalytical sciences. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 3263–3277