

Christopher Seiler
Dr. med.

Morphologische und molekulare Charakterisierung potentieller Vorstufen des duktales Pankreaskarzinoms

Geboren am 18.08.1979 in Stuttgart
Staatsexamen am 15.11.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Schirmacher

In tierexperimentellen Studien haben sich sowohl TC als auch PanIN als potentielle Vorläuferläsionen des PDAC etabliert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es mit Hilfe von histomorphologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Untersuchungen im humanen Pankreasgewebe beide Strukturen näher zu charakterisieren. Um ein Auftreten der Läsionen auch außerhalb des PDAC-Kontextes zu evaluieren, werden zusätzlich Proben von CP- sowie SCA-Erkrankten untersucht.

Die histomorphologischen Ergebnisse zeigen zunächst das Auftreten von TC oder MTC in einem überwiegenden Teil der Fälle in sämtlichen Diagnosegruppen. Zudem finden sich auch im menschlichen Material die bei der Maus beobachteten muzinös differenzierten TC (MTC), welche sich phänotypisch nicht von PanIN-1 unterscheiden lassen. Weiterhin fällt auf, dass der Anteil an diffus auftretenden MTC in PDAC-Fällen am größten ist und eine enge räumliche Assoziation zwischen Arealen mit TC und PanIN-1 besteht.

Die sich aus diesen Erkenntnissen ergebende Hypothese einer Sequenz aus TC -> MTC -> PanIN -> PDAC wird durch die immunhistologischen Untersuchungen gestützt. So bestätigt der Nachweis von Trypsin in sämtlichen Läsionsschweregraden eine Existenz azinär differenzierter Zellen in PanIN. Außerdem gibt die nachgewiesene azinär-duktiläre Doppeldifferenzierung einzelner PanIN-Zellen einen Hinweis darauf, dass die Transdifferenzierung von Azinuszellen zur PanIN-Entstehung beiträgt. Sind der Ausfall der Tumorsuppressorproteine p53 und Smad4 ein zu spätes Ereignis in der Karzinogenese um Frühläsionen beurteilen zu können, so fällt in diesem Zusammenhang auch die kontinuierliche Zunahme des Proliferationsmarkers Mib-1 bereits ab MTC auf. Die bereits um die TC zu beobachtende Bindegewebsreaktion mit α -SMA, Tenascin C, Annexin II und Kollagen V gleicht der des Tumors, wodurch kein tumordeterminierendes, aber ein -förderndes Klima zu entstehen scheint.

Vergleicht man die Ergebnisse der einzelnen Diagnosegruppen, so fällt auf, dass sich in PDAC- und CP-Fällen MTC und PanIN immunhistologisch nicht unterscheiden. Histomorphologisch bestehen Differenzen im Auftreten höhergradiger PanIN-3 ausschließlich bei PDAC sowie in der MTC-Verteilung. SCA-Läsionen hingegen isolieren sich beispielsweise durch einen Nachweis von Muc-2 in MTC und PanIN sowie durch eine schwächere Stromareaktion. Dies lässt darauf schließen, dass die Entstehung von PanIN mit ähnlichen molekularen Mechanismen verbunden ist, die Progression zu zunehmend dysplastischen und letztendlich invasiven Läsionen jedoch PDAC-spezifisch bleibt.

Die molekularbiologischen Untersuchungen bestätigen Mutationen des Onkogens k-ras als wichtigen Bestandteil der PanIN-Sequenz. Ein entscheidendes Ergebnis liegt darin, dass sich

Mutationen sowohl in MTC-A als auch -B nachweisen lassen. Ein großer Vorteil der vorliegenden Arbeit liegt darin, dass die Mutationsanalysen an verschiedenen Läsionsschweregraden innerhalb einzelner Fälle durchgeführt wurden. So zeigt sich in den untersuchten Fällen, in denen PanIN-2, -3 und PDAC untersucht wurden, eine Übereinstimmung der Mutation des Tumors mit PanIN-3, jedoch nur in 2 von 3 Fällen mit PanIN-2. Ein ähnlicher Mutationswechsel lässt sich in 3 von 6 Fällen auch zwischen MTC und PanIN nachweisen. Dies offenbart eine genetische Heterogenität innerhalb der PanIN-Sequenz. Ebenso weisen aber auch 3 von 6 MTC-Fällen bereits die Mutation des assoziierten Karzinoms auf. Damit widersprechen die Ergebnisse dem heutigem Verständnis insofern, als dass dadurch eine Verbindung zwischen den als benignen reaktiven Läsionen eingeschätzten MTC und den kontinuierlich maligne entartenden PanIN hergestellt wird.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen somit eine Modifikation der PanIN-Sequenz nahe mit Verlagerung des Ausgangspunktes von den kleinen und mittleren Pankreasgängen in das CAAC. Dies schließt eine Einbeziehung von TC und MTC in die Karzinogenese des PDAC mit ein. Dabei wird eine Analogie zum Adenokarzinom der Mamma gesehen. Auch dort lässt sich ein histomorphologisches Kontinuum zwischen der TDLE und dem späteren Karzinom nachweisen, das auch mit den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen immunhistologisch und molekularbiologisch verifiziert wurde. Eine weitere mögliche Modifikation der PanIN-Sequenz ergibt sich aus der genetischen Heterogenität von PanIN-2 innerhalb einzelner Fälle. Dies könnte dafür sprechen, dass die Grenze zwischen reaktiven Low-Grade-Läsionen und obligat präkanzerösen High-Grade-Läsionen zwischen PanIN-2 und -3 verlaufen könnte.

Mit der Verlagerung der PanIN-Sequenz in das CAAC wird auch die Frage nach der Ursprungszelle des PDAC neu gestellt. Die vorliegende Arbeit lässt keine eindeutige Bewertung dieser Problematik zu, da die Entstehung von TC aus azinären Zellen oder zentroazinären nicht abschließend geklärt werden kann. Hinweise ergeben sich beispielsweise durch die Muc-Färbung, die ein undifferenziertes Expressionsmuster der verschiedenen Typen bei zentroazinären Zellen nachweisen kann. Dies könnte für ein entsprechendes Stammzellpotential sprechen. Einen entscheidenden Durchbruch könnten in naher Zukunft Tiermodelle darstellen, die sowohl die zellspezifische Aktivierung eines Onkogens (z.B. k-ras) als auch die Verfolgung spezifischer Zelltypen über mehrere Generationen hinweg bewerkstelligen. Für die vorliegende Arbeit gilt, dass zur Beurteilung des beschriebenen Mutationswechsels von MTC auf PanIN-1 die Untersuchung eines größeren Kollektivs weitere wertvolle Erkenntnisse erbringen könnte. Festzuhalten bleibt, dass der Widerspruch zweier Vorläuferläsionen für eine Tumorentität durch die vorliegende Arbeit über eine Modifikation des bisherigen Progressionsmodells mit sequentielltem Übergang der einen Läsionen in die andere aufgelöst wird.