

Sarah Larissa Britsch

Dr. med.

Expression von Tumorstammzellmarkern in neuroendokrinen Pankreasneoplasien und Azinuszellkarzinomen des Pankreas:

Korrelation mit klinisch-pathologischen Parametern

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hendrik Bläker

NEN und ACC zeigen morphologische Überlappungen, was zu der zur Hypothese eines gemeinsamen Ursprungs beider Entitäten führte. In der vorliegenden Studie sollten NEN, ACC und mixed ACC-NEN bezüglich ihres immunhistochemischen Phänotyps der Expression vormals etablierter Tumorstammzellmarker verglichen werden. Außerdem sollte innerhalb der NEN die Expression von Tumorstammzellmarkern mit klinisch-pathologischen Merkmalen verglichen werden.

Die immunhistochemische Analyse der Tumorstammzellmarkerexpression erfolgte an einem klinisch und pathologisch gut charakterisierten Kollektiv aus 173 NEN, 53 ACC und 8 mixed ACC-NEN. Bei 128 NEN mit vorhandenem Follow-up wurden zudem Überlebensanalysen durchgeführt und die Tumorstammzellmarkerexpression mit weiteren klinisch-pathologischen Merkmalen verglichen. In hierarchischen, unüberwachten Clusteranalysen wurde eine Koexpression der Tumorstammzellmarker untersucht. Um die Gruppierung der mixed ACC-NEN zu überprüfen, wurden alle Tumoren zusätzlich in zwei definierte Gruppen eingeordnet und die Verteilung der Tumorentitäten auf die beiden Cluster erhoben. In Western Blot-Analysen wurde die Expression der Tumorstammzellmarker in der humanen Pankreaskarzinoid-Zelllinie BON überprüft.

Die Expression von ALDH1, CD24, CD44, CD133, CD166 und EpCAM ließ sich in allen untersuchten Tumorentitäten nachweisen. Für NEN ergaben sich für ALDH1, CD133, CD166 und für EpCAM signifikante Assoziationen mit der Diagnose (WHO 2010 und 2004), wobei die Expression von ALDH1, CD166 und EpCAM mit zunehmendem Malignitätsgrad abnahm und für CD133-Expression anstieg. Weitgehend dem entsprechend war die Expression von ALDH1, CD166 und EpCAM bei NEN mit geringem Ki-67-Index und bei ALDH1 zusätzlich bei geringer Mitoserate stärker exprimiert als bei Tumoren mit hoher Proliferationsaktivität. Die zytoplasmatische CD24-Expression und die CD133-Expression nahmen mit ansteigender Proliferationsaktivität zu, wie eine Assoziation mit dem Ki-67-Index (CD24 und CD133) und der Mitoserate (CD133) zeigte.

In univariaten Überlebensanalysen zeigte sich, dass in NEN ALDH1-Expression mit einer günstigen Prognose korreliert, während in NEN starke membranöse CD24-Expression prognostisch ungünstig war. Unter Berücksichtigung von Fernmetastasen und des Ki-67 Index identifizierte die multivariate Überlebensanalyse geringe CD44-Expression als einen unabhängigen Prognoseparameter für ein ungünstiges Patientenüberleben. In Clusteranalysen, die an NEN, aber auch ACC und mixed ACC-NEN durchgeführten wurden, zeigte sich eine häufige, gleichgerichtete Koexpression von CD24 und CD133, von ALDH1 und CD44 sowie von CD166 und EpCAM.

Ein Vergleich von NEN, ACC und mixed ACC-NEN ergab unterschiedliche Expressionsprofile mit signifikanten Differenzen bezüglich der Expression von zytoplasmatischem CD24, CD44, CD166 und EpCAM. Bei der Gruppierung aller untersuchten Tumoren in zwei Cluster exprimieren die Tumoren im Cluster A signifikant mehr CD44, CD166 und EpCAM als die Tumoren im Cluster B. Während Cluster A großteils NEN beinhaltet (94% NEN, 4% mixed ACC-NEN, 3% ACC), lag im Cluster B ein höherer Anteil an ACC vor (67% NEN, 3% mixed ACC-NEN, 30% ACC). Die Fälle von mixed ACC-NEN verteilen sich zu jeweils etwa gleichem Anteil auf beide Cluster. Bei einer nicht-metrischen, multidimensionalen Skalierung auf Basis der Tumorentität zeigte sich eine Tendenz der mixed ACC-NEN, eher eine Gruppe mit den ACC als mit den NEN zu bilden.

In Einklang mit den immunhistochemischen Ergebnissen wurde in Western Blot-Analysen die Expression von ALDH1, CD24, CD166 und EpCAM in der humanen Pankreaskarzinoid-Zelllinie BON auf Proteinebene bestätigt. CD133 und CD44 konnten im Western Blot nicht detektiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wird somit anhand eines großen, repräsentativen Tumorkollektivs gezeigt, dass die Expression von putativen Tumorstammzellmarkern mit der Biologie von NEN korreliert. Ferner wird aufgezeigt, dass sich NEN von ACC hinsichtlich der Expression putativer Tumorstammzellmarker signifikant unterscheiden, und dass mischdifferenzierte Tumoren eher bei den ACC anzusiedeln sind, was sich mit vormals erhobenen klinischen und pathologischen Befunden deckt. Durch Nachweis einer Expression von ALDH1, CD24, CD166 und EpCAM in der humanen Karzinoidzelllinie BON wird eine Grundlage für weitere funktionelle Analysen aufgezeigt, was unter anderem Potential für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze beinhaltet.