

Hanne Elisabeth Weber  
Dr. med.

## **Immunhistochemische Expressionsanalyse von CD166 / ALCAM und ADAM17 / TACE beim Pankreaskarzinom und ihre Korrelation mit klinischen und histopathologischen Parametern**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

ALCAM (Activated Leucocyte Cell Adhesion Molecule, Synonym CD166) ist ein Zelladhäsionsmolekül, das zur Superfamilie der Immunglobuline gehört. Unterschiedliche Studien deuten darauf hin, dass die Zerstörung ALCAM-vermittelter Zellzusammenhalte durch proteolytische Sheddase (Shedding-Enzyme) wie ADAM17 (ADAM Metallopeptidase Domäne 17, Synonym TACE) einen relevanten Einfluss auf die Tumorinvasion hat.

Obwohl die Expression von ALCAM im Gewebe verschiedener Typen epithelialer Tumoren bereits einen Stellenwert als prognostisch und prädiktiv wertvoller Tumormarker besitzt, wurde bislang noch nicht über seine Rolle als Prognoseparameter beim Pankreaskarzinom berichtet.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bedeutung von ALCAM / CD166 und ADAM17 / TACE als prognostische Marker beim duktalem Pankreaskarzinom zu untersuchen.

In der Studie wurden Paraffinschnitte von 97 Pankreaskarzinompatienten immunhistochemisch gegen die Antikörper des Zelladhäsionsmoleküls ALCAM und der Metalloprotease ADAM17 gefärbt. Das untersuchte Gewebe stammte von primären duktalem Adenokarzinomen des Pankreas, die mit kurativem Ansatz chirurgisch reseziert worden waren.

Die Expression von ALCAM und ADAM17 im Tumorgewebe wurde semiquantitativ evaluiert und die Ergebnisse mit retrospektiv analysierten klinischen und pathologischen Parametern der Studienpatienten korreliert.

Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie zeigten, dass ALCAM im normalen Pankreasgewebe vorrangig an der Zellmembran exprimiert wird. In Tumorzellen war es hingegen hauptsächlich im Zytoplasma lokalisiert.

Mittels uni- und multivariater Analysen konnte bewiesen werden, dass eine gesteigerte ALCAM-Expression im duktalem Pankreaskarzinom ein relevanter, unabhängiger, negativer Prognosemarker hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens der Patienten ist.

Die Expression von ADAM17 korrelierte trotz seiner entscheidenden Rolle bei der Tumorinvasion und -progression im duktalem Pankreaskarzinom und anderen Neoplasien statistisch weder signifikant mit klinischen oder pathologischen Parametern der Patienten, noch konnte eine immunhistochemische Koexpression mit ALCAM im Pankreaskarzinomgewebe nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit bestärken die Hypothese, dass die Zerstörung des ALCAM-vermittelten Zellzusammenhalts einen relevanten Schritt in der Tumorprogression des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas darstellt. Eine gesteigerte ALCAM-Expression

im Pankreaskarzinomgewebe signalisiert ein frühzeitiges Auftreten von Tumorrezidiven sowie geringere Gesamtüberlebenschancen für die Patienten.