

Alexander Muckenhuber
Dr. med.

Tyrosinkinaserezeptoren der Her-Familie und cMet im duktalem Adenokarzinom des Pankreas und korrespondierenden Lymphknotenmetastasen

Fach/Einrichtung: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wilko Weichert

Die Diagnose eines duktalem Adenokarzinoms des Pankreas ist für die betroffenen PatientInnen, aufgrund der aggressiven Tumorbilologie mit frühzeitiger lymphogener Metastasierung und Infiltration angrenzender vitaler Strukturen, in der Mehrzahl der Fälle mit einer deletären Prognose verbunden. Auch gegenüber den etablierten systemischen Therapien zeigt sich das duktalem Adenokarzinom des Pankreas hochgradig resistent, so dass diese, trotz teils äußerst belastender Nebenwirkungen, bestenfalls zu einer Verlängerung des PatientInnenüberlebens in der Größenordnung weniger Monate führen. Durch das seit Mitte des letzten Jahrhunderts stetig zunehmende Wissen um tumorbiologisch relevante Signalwege, welche Wachstum, Überleben und Differenzierung lenken, rücken pharmakologische Interventionen, welche in diese Signalwege eingreifen, zunehmend in den Fokus der onkologischen Forschungsgemeinschaft, nicht zuletzt aufgrund des erfolgreichen Einsatzes entsprechender Therapeutika in der Behandlung des Mamma- und Lungenkarzinoms. Insbesondere für PatientInnen, welche mit einer so schlechten Prognose konfrontiert sind wie es im Falle des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas der Fall ist, stellen diese zielgerichteten Therapien bessere Therapieerfolge bei geringeren Nebenwirkungen in Aussicht. Der nur äußerst bescheidene Therapieerfolg, mit einer durchschnittlichen Verlängerung der Überlebenszeit um 11 Tage, der durch den Einsatz des, mittlerweile im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine zur Behandlung des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas zugelassen, Her1(EGFR)-Inhibitors Erlotinib erzielt werden kann zeigt jedoch, dass eine Blockade eines singulären Wachstumsfaktorrezeptors, zumindest ohne vorhergehende PatientInnenstratifizierung, wohl nicht ausreichen wird um dieses hehre Ziel zu erreichen. Aufgrund der ausgeprägten Redundanz der entsprechenden Signalwege erscheint somit, neben der Identifizierung weiterer potentieller Ziele für Signalinhibitoren, eine im klinischen Alltag einsetzbare, schnelle und kostengünstige Analyse der Expressionsniveaus unterschiedlicher entsprechender Proteine zur Therapieplanung und fortlaufenden Therapiesteuerung vonnöten. Aufgrund dieser Tatsachen erscheint es geradezu verwunderlich, dass wie wenige Arbeiten die Expression der tumorbiologisch relevanten Tyrosinkinaserezeptoren der Her-Familie und des c-Met Rezeptors in duktalem Adenokarzinomen des Pankreas mittels immunhistochemischer Verfahren untersuchen. Auch erschwert die teils deutliche Diskrepanz der publizierten Ergebnisse und die mangelnde Analyse des Expressionsverhaltens in metastatischen Tumormanifestationen, welche im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, die mit einer chirurgischen Resektion des Primärtumors einhergehen, für systemische Therapien von besonderer Relevanz sind, eine adequate Interpretation der Datenlage.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit die Expression der Tyrosinkinaserezeptoren der Her-Familie (Her1-4) und des c-Met Rezeptors in 56 primären duktalem Adenokarzinomen des Pankreas und korrespondierenden Lymphknotenmetastasen untersucht. Ferner wurde der Amplifikationsstatus des MET-Gens mittels chromogener in-situ Hybridisierung analysiert um festzustellen, ob dieser ein tumorbiologisch relevanter Regulator der c-Met Expression ist. In den nachfolgenden statistischen Analysen wurde zudem untersucht ob eine Assoziation der untersuchten Marker mit Tumor- oder PatientInnencharakteristika zu beobachten ist, die eine Hypothesenbildung hinsichtlich der tumorbiologischen Bedeutung zulässt.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass c-Met im duktalem Adenokarzinomen des Pankreas ein tumorbiologisch bedeutsamer Tyrosinkinaserezeptor ist, welcher in nahezu allen der 56 untersuchten Fälle nachweisbar ist, in etwa der Hälfte der Fälle in mittlerer und starker Expressionsintensität. Die Rezeptoren der Her-Familie scheinen demgegenüber eine untergeordnete Rolle zu spielen, mit Her1 als dem am häufigsten exprimierten Familienmitglied, welches ein überwiegend geringes Expressionsniveau in etwa 80 % der Fälle erkennen ließ ohne eine signifikante Überexpression in einem der untersuchten Fälle zu zeigen. Die Expression von Her2 und Her3 lag deutlich dahinter zurück, wiederum ohne Fälle mit erkennbarer Überexpression. Eine membranäre Her4 Expression war in keinem der untersuchten Fälle zu verzeichnen, bei lediglich schwacher, zytoplasmatischer Anfärbung in einzelnen Fällen. Abgesehen von einem geringen, statistisch (knapp) nicht signifikanten Anstieg der Färbintensität von c-Met in Lymphknotenmetastasen schienen die Expressionsniveaus aller Marker in den zu den Primärtumoren korrespondierenden Lymphknotenmetastasen stabil, so dass bei einer an Material des Primärtumors durchgeführten Charakterisierung der Markerexpression ein gleichartiges Expressionsprofil in Lymphknotenmetastasen angenommen werden kann. Es konnte durch die durchgeführte chromogen in-situ Hybridisierung gezeigt werden, dass, unabhängig vom Expressionsstatus des c-Met Proteins, keine high-level Amplifikationen des MET-Genlocus vorlagen, sodass eine entsprechende Amplifikation nicht als primärer Mechanismus der Tumordisregulation des c-Met Rezeptors angenommen werden kann. Abgesehen von einer gewissen positiven Assoziation der c-Met und Her1 Expression mit einer geringeren Tumordifferenzierung gemäß histopathologischem Grading war keiner der untersuchten Marker mit tumorbiologischen oder klinischen PatientInnencharakteristika assoziiert. Was das PatientInnenüberleben angeht waren Trends, wie ein etwas reduziertes Überleben bei mäßiger und starker c-Met Expression in G1/2 oder nachweisbarer Her2 Expression in G3 Tumoren erkennbar, welche jedoch aufgrund der geringen Kohortengröße nicht als klinisch valide prognostische Marker überinterpretiert werden sollten.

Sämtliche der erhobenen Ergebnisse waren, abgesehen von den in Vorarbeiten deutlich höher berichteten Expressionsfrequenzen von Her3 und Her4, in guter Übereinstimmung mit der publizierten Datenlage. Zukünftige Studien sollten daher in Anbetracht der hier erhobenen Daten das Potential des c-Met Rezeptors als pharmakologische Zielstruktur in der Therapie des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas ausloten. Ferner legt das hohe Level an Redundanz in den Signalwege der hier untersuchten Proteine nahe, dass es im Rahmen einer solchen Therapie, ebenso wie durch eine Therapie mit Inhibitoren von Her-Familienproteinen, zu signifikanten Veränderungen der Expressionsniveaus kommen könnte, welche ebenfalls eine genauere Analyse erfahren sollten, um Mechanismen der Resistenzentwicklung, durch entsprechende Kombinationstherapien oder sequentielle Therapieschemata, vorbeugen zu können.