



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**P53-assoziierte Apoptose und Tumorzellproliferation beim
invasiven Adenokarzinom des Pankreas und dessen
Vorläuferläsionen**

Autor: Philipp Ramsauer
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Hildenbrand

Aufgrund der späten Diagnosestellung, des aggressiven Wachstums und der schlechten Prognose des Pankreaskarzinoms kommt einem einfachen frühen (evtl. Gen-) Test herausragende Bedeutung zu. Auch wenn wohl eine Anhäufung mehrerer Genveränderungen für den entscheidenden Schritt zum invasiven Karzinom anzuschuldigen ist, so bleibt doch die Suche nach „dem“ familiären Pankreaskarzinom-Gen Gegenstand aktueller Forschung.

In der vorliegenden Studie wurden 103 Pankreaskarzinome immunhistochemisch auf die Expression des Tumorsuppressorgens p53, des Proliferationsmarkers Ki67 und des Apoptosemarkers M30 untersucht. Des weiteren führten wir die immunhistochemischen Nachweise in normalen duktalem Pankreasepithelien sowie in den Vorläuferläsionen des Pankreaskarzinoms, den pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanINs). Beurteilt wurde zum einen die Rate an mutiertem p53 in Relation zum Stadium der pankreatischen Tumorgenese (Normalgewebe, PanIN-1-3, invasives Pankreaskarzinom). Zum anderen wurde p53 stadienabhängig zu Proliferation und Apoptose – zwei bedeutenden Bereichen seiner Funktion – in Beziehung gesetzt.

Eine signifikante Zunahme der immunhistochemischen p53-Färbung als Hinweis auf mutiertes p53 konnte sowohl in den Vorläuferläsionen (PanINs) sowie im invasiven Karzinom im Vergleich zum Normalgewebe festgestellt werden. Eine statistische Signifikanz in den einzelnen Stufen der PanINs bis zum invasiven Karzinom und insbesondere zwischen den früheren Stadien PanIN-1+2 und der ersten klinisch relevanten Neoplasiestufe PanIN-3 zeigte sich nicht.

Wir favorisieren trotz fehlender statistischer Signifikanz angesichts der vorliegenden Ergebnisse das Stadium PanIN-3 als erste relevante neoplastische Stufe – sofern durch p53-Mutationen beurteilbar. Funktionsloses p53 spielt eine bedeutende Rolle für das Entstehen eines Malignoms. Die vorliegende Untersuchung bekräftigt angesichts der p53-Expressionszahlen in den einzelnen Stufen der pankreatischen Tumorgenese – insbesondere den Stadien PanIN-3 sowie dem invasiven Karzinom, aber auch in den Stadien PanIN-1+2 – die Bedeutung von p53 für das Entstehen des Pankreaskarzinoms.

Während im Zuge der pankreatischen Tumorgenese immunhistochemisch eine deutliche Zunahme der Proliferation zu beobachten war, fand sich keine statistische Korrelation zur p53-Expression bzw. -Färbungsrate. Auch die in den verschiedenen Stadien kaum nachweisbare Apoptose zeigte keine deutlichere p53-Assoziation. Somit gelang es nicht, die p53-Mutationsrate zusätzlich hinsichtlich Proliferation und Apoptose durch die durchgeführten immunhistochemischen Färbungen verbessert zu interpretieren.

Durch das Progressionsmodell der pankreatischen Tumorgenese bleibt die Frage ungeklärt, ob jede intraepitheliale Läsion zu einem invasiven Karzinom führt. Und falls nicht, welche genetischen Veränderungen die „Weichensteller“ sind. Zeitpunkt und die letztlich für die Entwicklung eines invasiven Pankreaskarzinoms wegweisenden Effekte der p53-Mutationen werden auch durch die vorliegenden Resultate nicht vollends geklärt. Daher können wir p53 momentan nicht als *das* Zielgen für einen frühdiagnostischen (immunhistochemischen) Ansatz empfehlen. P53-Veränderungen könnten jedoch aufgrund ihrer herausragenden Bedeutung für die pankreatische Tumorgenese bei Hochrisikopatienten als weitere richtungsweisende Hilfe herangezogen werden. Es werden weitere Studien hinsichtlich der molekulargenetischen Unterschiede zwischen PanINs (insbesondere PanIN-3) und invasivem Karzinom benötigt, um frühdiagnostische (Screeningprogramme) und therapeutische Ansätze verbessern zu können.