

Emanuela Magdalena Batke
Dr. med.

Expression von Schlüsselproteinen des TRAIL Signalweges korreliert mit dem Malignitätsgrad des Hepatozellulären Karzinoms

Geboren am 15.08.1981 in Speyer
Staatsexamen am 16.12.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Stremmel

Die in Deutschland steigende Inzidenz und damit wachsende Bedeutung des Hepatozellulären Karzinoms lässt neben neuen Ansätzen präventiver Maßnahmen die Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren notwendig werden. Vor allem jedoch braucht man aufgrund der Organknappheit geeignete Screeningmaßnahmen, durch welche diejenigen Patienten für die Transplantation oder Leberteilresektion selektiert werden können, die von den jeweiligen Therapien am meisten profitieren.

Es wurden 157 Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom der Universitätsklinik Heidelberg, die zwischen 1987 und 2005 lebertransplantiert oder -teilreseziert wurden, in diese Arbeit eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden klinische Daten erhoben und das Tumormaterial aufgearbeitet. Ziel der Studie war es, die Effektivität der Therapieselektion bei HCC-Patienten im nationalen und internationalen Vergleich darzustellen und anhand der immunhistochemischen Untersuchungen von HCC-Gewebe auf Apoptose-relevante Faktoren gegebenenfalls tumorbiologische Marker zu identifizieren, die in Zukunft eine Selektion der Therapiemöglichkeiten verbessern.

Die Geschlechtsverteilung dieser Studie mit $m : w = 5 : 1$ und das durchschnittliche Alter von 57,6 Jahren bei Erstdiagnose entsprechen den Angaben in der deutschen Literatur und bestätigen, dass sowohl männliches Geschlecht als auch zunehmendes Alter als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms angesehen werden müssen. Der Anteil der Zirrhosepatienten am Gesamtpatientengut von 71% deckt sich mit einer anderen deutschen Studie (Kubicka et al. 2000) und bestätigt, dass die Leberzirrhose ein entscheidender Risikofaktor bzw. eine Präkanzerose des Hepatozellulären Karzinoms ist. Im Vergleich zu anderen deutschen Studien liegt der Anteil der HCC-Patienten in Heidelberg mit Alkoholabusus (27%) und mit viraler Hepatitisinfektion (40%) niedriger.

Ist ein HCC bereits diagnostiziert, geht es darum, vor allem potentiell kurativ zu behandeln, d.h. den Patienten zu leberteilresezieren oder zu transplantieren. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil für die lebertransplantierten Patienten. Die Lebertransplantierten hielten nur etwa zu 50% die allgemein üblichen Milan-Kriterien für Lebertransplantationskandidaten ein, interessanterweise war das Auftreten von HCC-Rezidiven jedoch unabhängig vom Einhalten dieser offiziellen Transplantationskriterien. Eine Erweiterung der Transplantationskriterien würde somit vielen Patienten mit HCC die Chance auf eine bessere Prognose ermöglichen, da durch die Transplantation eine Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Überlebensdauer als bewiesen angenommen werden muß.

Die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen zeigten eine statistisch signifikante Korrelation des Gradings der HCC-Tumoren mit der Höhe der TRAIL-Rezeptoren 1 und 4 (TRAIL-R1, TRAIL-R4) und Caspase-8 Expression. TRAIL-R1 kann ähnlich wie TRAIL-R2 nach Stimulation durch seinen Liganden TRAIL Apoptose induzieren. Eine positive Korrelation von TRAIL-R1 (aber nicht TRAIL-R2) mit dem Grading deckt sich mit Untersuchungen beim Kolonkarzinom (Strater et al. 2002) und beim Mammakarzinom

(Ganten et al. 2008 submitted). TRAIL-R4 und Caspase-8 dagegen werden in schlechter differenzierten Tumoren insgesamt höher exprimiert. TRAIL-R4 soll nach Stand der Literatur als sogenannter Scheinrezeptor ohne funktionfähige intrazelluläre Todesdomäne oder aber über direkte sterische Inhibition des proapoptotischen TRAIL-R2 TRAIL-induzierte Apoptose verhindern können. Die Hochregulation von Caspase-8 als Teil der proapoptotischen Signalkaskade in schlecht differenzierten Tumoren scheint eher einer möglichen Therapie dieser Tumoren entgegenzukommen. Interessanterweise wurde von anderen vorgeschlagen, dass eine starke Translokation von Caspase-8 in den Kern zu einer verminderten Sensibilität der Zelle von Caspase-8 abhängigen Prozessen führt. Sollten weitere Studien unsere Entdeckungen bestätigen, könnte die Expression von TRAIL-R1, TRAIL-R4 und Caspase-8 als zusätzliches Screening dienen, um diejenigen Patienten für eine Lebertransplantation zu selektieren, die eine gute Prognose für ein längeres rezidivfreies Überleben hätten. So hätte man neben den erweiterten Milan-Kriterien ein weiteres Auswahlkriterium zur Lebertransplantation. Leider konnte unsere Studie diese Frage aufgrund der niedrigen Rezidivrate (7%) nicht klären.

Die Expression der TRAIL-Rezeptoren ist jedoch nicht nur im Hinblick auf mögliche prognostische Aussagen interessant, sondern auch zur Evaluierung einer TRAIL-basierten Therapie (TRAIL-Agonisten). So könnte eine TRAIL-basierte Therapie insbesondere in Kombination mit Chemotherapeutika bei vorhandener Expression von TRAIL-R1 und TRAIL-R2 ein neuer Ansatz in der Therapie des Hepatozellulären Karzinoms sein.