

Emanuel Buck
Dr. med.

Analyse der Expression von Cytochrom P450 3A5 beim kolorektalen Karzinom und dessen Einfluss auf das radiologische Ansprechen auf Irinotecan

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr apl. Prof. Dr. med. Ronald Koschny

Das kolorektale Karzinom ist das dritthäufigste Malignom bei Männern und das zweithäufigste Malignom bei Frauen. Die meisten kolorektalen Karzinome kommen sporadisch vor und entwickeln sich aus Adenomen über Zwischenstufen zum Karzinom.

Die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms erfolgt nach Möglichkeit mit einer multimodalen Chemotherapie. Das Chemotherapeutikum Irinotecan ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie des kolorektalen Karzinoms. Bedingt durch teils starke Nebenwirkungen und unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie profitiert aber nicht jeder Patient vom Einsatz von Irinotecan.

Irinotecan wird unter anderem von Cytochrom P450 3A5 abgebaut. Kürzlich konnte beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas gezeigt werden, dass vom Tumor selbst exprimiertes Cytochrom P450 3A5 Chemotherapeutika metabolisiert und so eine Therapieresistenz gegenüber bestimmten Chemotherapeutika bewirkt.

Auch im Gewebe des kolorektalen Karzinoms wurde die Expression von Cytochrom P450 3A5 beobachtet. Ziel dieser Arbeit war es, die Expression von Cytochrom P450 3A5 im Gewebe des kolorektalen Karzinoms sowie im Adenom- und Normalgewebe des Kolons systematisch zu analysieren und die Auswirkungen der Cytochrom P450 3A5-Expression auf die Irinotecan-Sensitivität beim kolorektalen Karzinom zu untersuchen. Zudem wurde eine Analyse der Cytochrom P450 3A5-Expression in Normalgeweben angestrebt.

Insgesamt wurden 79 Gewebe vom kolorektalen Karzinom, je 10 Gewebe von Kolonnormalgewebe, sessil serratiertem Adenom, tubulärem Adenom und tubulovillösem Adenom sowie ein Tissue-Microarray mit 26 Gewebetypen immunhistochemisch untersucht. Die Auswertung der immunhistochemischen Färbung erfolgte lichtmikroskopisch unter Verwendung eines semiquantitativen Färbescores. Die Patientendaten wurden retrospektiv erhoben und das Tumoransprechen wurde auf Basis der durchgeführten kontrastverstärkten Computertomographien mittels eindimensionaler Messungen gemäß der revidierten „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“-Leitlinie Version 1.1 evaluiert.

Die Expression von Cytochrom P450 3A5 im Kolonnormalgewebe wurde nur in einer Minderheit der Gewebe und mit schwacher Intensität beobachtet. Im Vergleich zum Normalgewebe war die Expression im Adenomgewebe höher, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die Expression in den unterschiedlichen Adenomentypen unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Der Großteil der Gewebe des kolorektalen Karzinoms exprimierte kein Cytochrom P450 3A5. Eine höhere Expression korrelierte statistisch signifikant ($p = 0,034$) mit einem schlechteren

Therapieansprechen auf die erste Irinotecan-haltige Chemotherapie. In Primarius und Metastase wurde Cytochrom P450 3A5 in gleichem Maße exprimiert. Nach einer Irinotecan-haltigen Behandlung wurde keine Veränderung der Expression beobachtet.

In den Normalgewebe konnte eine Expression von Cytochrom P450 3A5 im Dünndarm, der Gallenblase, dem Kolon, der Leber, dem lymphatischen Gewebe der Tonsille, dem Magen, der Niere und der Schilddrüse nachgewiesen werden. Die höchsten Expressionen fanden sich im Gewebe des Dünndarms, der Gallenblase und des Magens.

Zum ersten Mal wurde die Cytochrom P450 3A5-Expression in den verschiedenen Adenomtypen untersucht. Wenngleich im Adenomgewebe mehr Cytochrom P450 3A5 als im Kolonnormalgewebe exprimiert wurde (nicht statistisch signifikant), stellte sich die Expression nicht als Marker für erhöhte Malignität heraus und ist vermutlich in erster Linie von interindividuellen Unterschieden geprägt.

Eine Cytochrom P450 3A5-vermittelte Therapieresistenz mit erhöhtem Irinotecan-Metabolismus beim kolorektalen Karzinom scheint wahrscheinlich. Patienten, die einem Tumorprogress hatten, exprimierten mehr Cytochrom P450 3A5 im Karzinomgewebe ($p = 0,052$). Als prädiktiver Marker ist die Expression allerdings eher ungeeignet, da bei einem Großteil der Patienten andere Faktoren ausschlaggebend für das Therapieansprechen waren. Eine sekundäre Resistenz gegenüber Irinotecan durch vermehrte Expression von Cytochrom P450 3A5 konnte nicht gezeigt werden.

Die Expression von Cytochrom P450 3A5 in Normalgeweben wurde zuvor mit einer Vielzahl unterschiedlicher Methoden und häufig nicht auf Proteinbasis untersucht. Für eine Reihe von Geweben stellt diese Studie die erste immunhistochemische Charakterisierung der Expression dar.

Die hier präsentierten Daten verhelfen zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie des kolorektalen Karzinoms. Die Expression von Cytochrom P450 3A5 erwies sich nicht als verlässlicher Marker für Malignität im kolorektalen Gewebe und für die Abschätzung des Therapieansprechens einer Irinotecan-basierten Therapie beim kolorektalen Karzinom. Die systematische Expressionsanalyse in den Normalgeweben ist ein weiterer Beitrag für das Verständnis der physiologischen Funktion von Cytochrom P450 3A5 und der Rolle von Gewebe-spezifischem Metabolismus.