

2 Expression und prognostische Bedeutung des peripheren Benzodiazepinrezeptors bei gastrointestinalen Tumoren

2.1 Einführung

Das kolorektale Karzinom stellt die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in der westlichen Welt dar (Jemal et al., 2004). Wird der Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert, so ist er gut operativ behandelbar. Wird ein Karzinom erst nach Befall lokaler Lymphknoten (im Stadium UICC III) erkannt, so beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 44 % - 83 %. Gerade für diese Patienten ist es daher wichtig weitere prognostische Faktoren zu definieren, die eine Risikostratifizierung für diese Patienten bezüglich eines Wiederauftretens oder Fortschreitens der Erkrankung und eine individualisierte Therapieplanung ermöglichen. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass der PBR in 88 % der kolorektalen Karzinome im Stadium UICC III und UICC IV überexprimiert ist. Eine starke Überexpression stellt einen negativen prognostischen Faktor bei kolorektalen Karzinomen im Stadium UICC III dar (siehe 2.2.1).

Beim kolorektalen Karzinom sind weitere molekulare prognostische Marker bekannt (McLeod and Murray, 1999). Neben dem hier beschriebenen PBR sind bei denselben Patienten andere prognostische Faktoren wie neuroendokrine Differenzierung, eine erhöhte Sialyl-LE^(X) und eine verminderte Bax Expression nachgewiesen (Grabowski et al., 2001; Grabowski et al., 2000; Schelwies et al., 2002). In dieser Arbeit wird gezeigt, dass eine Kombination verschiedener prognostischer Marker eine deutliche bessere prognostische Aussagefähigkeit besitzen als nur ein Marker alleine (siehe 2.2.2).

Die Karzinogenese kolorektaler Karzinome ist ein Prozess, der sich aus aufeinanderfolgenden morphologischen und molekularen Ereignissen zusammensetzt. Diese führen vom normalen Epithel zu Schleimhauthyperplasien und über die Entstehung

von benignen adenomatösen Polypen mit Dysplasien verschiedener Grade zu nicht invasiven und später invasiven Karzinomen und schließlich zu Metastasen. Dieser Sequenz liegen eine typische Abfolge genetischer Veränderungen zugrunde wie die Mutationen von Onkogenen wie Ras, Tumor-Suppressor Genen häufig in Chromosom 5q, 17p und 18p. (Fearon and Vogelstein, 1990) haben aus diesen Erkenntnissen das Modell der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“ der kolorektalen Karzinogenese aufgestellt. Demzufolge müssen vier bis fünf Gendefekte akkumulieren, damit eine vollständige maligne Transformation erfolgt.

Um die Bedeutung der PBR Überexpression bei kolorektalen Karzinomen besser zu verstehen, ist es wichtig zu wissen, in welchem Stadium der Karzinogenese die Überexpression erfolgt. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass PBR schon in frühen Adenomen mit vergleichbarer Häufigkeit wie in Karzinomen hochreguliert ist. Ebenso häufig weisen Metastasen kolorektaler Karzinome eine PBR Überexpression auf (siehe 2.2.3). Das Ausmaß der Überexpression war in den Metastasen im Vergleich zu den Karzinomen noch erhöht. Die frühe und bis zur Metastasierung anhaltende Hochregulation des PBR lässt auf eine wichtige Rolle des PBR in der kolorektalen Karzinogenese und Metastasierung schließen. Die häufige Überexpression und prognostische Bedeutung des PBR könnten die Grundlage für PBR-basierte diagnostische und therapeutische Ansätze bilden.

Es wurde bereits gezeigt, dass nicht nur in kolorektalen Karzinomen, sondern auch in weiteren Tumorentitäten wie dem Ovarialkarzinomen und bei Brustkrebs eine höhere Bindungskapazität für spezifische PBR Liganden als in den entsprechenden Normalgeweben besteht (Katz et al., 1990b; Batra and Iosif, 1998; Katz et al., 1990a; Hardwick et al., 1999). In anderen Tumorentitäten, wie in Tumoren der Nebennierenrinde, der Haut oder des Hodens, konnte jedoch keine PBR Hochregulation nachgewiesen werden (Han et al., 2003). Diese Ergebnisse zeigen, dass die PBR Hochregulation kein allgemeines Merkmal aller Tumorentitäten darstellt.

2.2 Ergebnisse in Form von Veröffentlichungen

- 2.2.1 Maaser, K.^{*}, Grabowski, P.^{*}, Sutter, A.P., Höpfner, M., Foss, H.D., Stein, H., Berger, G., Gavish, M., Zeitz, M., and Scherübl, H.

Overexpression of the peripheral benzodiazepine receptor is a relevant prognostic factor in stage III colorectal cancer.

Clin. Cancer Res. 8(10):3205-3209, 2002.

- 2.2.2 Grabowski, P.^{*}, Maaser, K.^{*}, Schindler I., Hanski, C., Stein, H., Sturm, I., Hopfenmüller, W., Zeitz, M., Scherübl, H.

Prognostic value of multimarker analysis in colorectal cancer: one step forward towards an individualized therapy decision.

Onkologie (in press).

- 2.2.3 Maaser K.^{*}, Grabowski, P.^{*}, Oezdem Y., Krahn A., Heine, B., Stein, H., Buhr, H., Zeitz, M., Scherübl H.

Up-regulation of the peripheral benzodiazepine receptor during human colorectal carcinogenesis and tumor spread.

Clin. Cancer Res. 11(5):1751-1756, 2005.