

TSR

DIE PROGNOSTISCHE ROLLE DES TUMOR-STROMA-VERHÄLTNISSSES (TSR) IM DUKTALEN ADENOKARZINOM VOR UND NACH BEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA.



Abstract

Projekttitle:

Evaluierung der Beziehung zwischen dem Tumor-Stroma-Verhältnis und dem Ki-67- und p53-Status im duktalem Adenokarzinom

Kurztitel:

Die prognostische Rolle des TSR in PDAC

Einleitung:

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) ist die vierthäufigste krebserkrankung bedingte Todesursache weltweit. Nur 10% der PDAC-Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach der Diagnose. Ausschlaggebend für das schlechte Gesamtüberleben sind einige klinisch-pathologische Faktoren, unter anderem das Tumorstroma, ein charakteristisches histologisches Erscheinungsbild von PDAC. Aktuelle Studien haben die Rolle des Tumorstromas bereits für einige solide Tumore untersucht, wobei ein hoher Anteil an Tumorstroma mit schlechterer Prognose assoziiert wurde. Die genaue Funktionalität und der prognostische Wert des Tumorstromas, insbesondere für PDAC, ist jedoch weitestgehend ungeklärt. Dieses Projekt wird sich auf die Untersuchung des Tumorstromas von PDAC unter Verwendung von KI-basierten Analyseprogrammen und des Chorion-Allantois-Membran-Modells des Kükens (CAM-Modell), ein 3D-in-vivo-Tumormodell, konzentrieren. Das CAM-Modell ermöglicht die Kultivierung von Primärtumormaterial und die darauffolgende Behandlung mit Chemotherapeutika. Die CAM ist eine extraembryonale, stark vaskularisierte Membran, die für den Gasaustausch im Embryo – ähnlich einer humanen Plazenta – verantwortlich ist. Im Gegensatz zu herkömmlichen Tiermodellen erfüllt das CAM-Modell das 3R-Prinzip (reduce, replace, refine), wonach es aus ethischer Sicht besser zu bewerten ist als konventionelle Tierversuche. Darüber hinaus bietet es hohe Reproduzierbarkeit und geringen Kosten- und Zeitaufwand.

Ziele:

Ziel dieses Projekts ist die Evaluierung der Beziehung des Tumorstroma-Verhältnisses (TSR) mit bekannten klinisch-pathologischen Faktoren, dem p53- und Ki-67-Status. Ein weiteres Ziel besteht darin, PDAC-Primärmaterial auf der CAM zu kultivieren und potenzielle Chemotherapeutika daran zu testen. Anschließend wird der TSR-Score, der p53- und Ki-67-Status zwischen Gewebeproben, die nicht auf der CAM gewachsen sind, mit CAM-Gewebeproben verglichen. Dafür werden die PDAC-Proben einer histopathologischen Untersuchung mittels KI-basierenden Analyseprogrammen unterzogen.

Methoden:

Primäres, humanes PDAC-Material wird auf der CAM kultiviert und das direkt auf das Tumorstroma adressierte Chemotherapeutikum Sunitinib in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin, sowie das konventionelle Chemotherapeutikum Folfirinox daran getestet. Zielgerichtete Therapien wie Sunitinib passen sich genetisch dem Tumor an und fördern so die personalisierte Medizin. Das Antitumorpotenzial der getesteten Wirkstoffkombinationen wird mittels TSR-Scoring und immunhistochemischen Endpunkt-Analysen (p53, Ki-67) bewertet. Dabei werden diese Parameter beim Tumorgewebe vor und nach Wachstum auf der CAM analysiert.

Bei der Quantifizierung des TSR wird ein Schwellenwert von 50% berücksichtigt, wonach mithilfe von deep-learning basierten Ansätzen das Tumorgewebe in TSR-high (Tumorstroma-Menge $\geq 50\%$) und TSR-low (Tumorstroma-Menge $\leq 50\%$) unterteilt wird. Mittels spezifischer Algorithmen in QuPath und IKOSA kann das Tumorstroma vom restlichen Tumorgewebe separiert und so das TSR berechnet werden. Nach immunhistochemischen Färbungen der CAM- und Nicht-CAM-Tumorgewebe mit spezifischen Antikörpern wird die p53- und Ki-67-Expression ebenso mit den oben genannten Programmen analysiert, indem der prozentuelle Anteil an nuklearer Reaktivität für p53 und Ki-67 ermittelt wird.

Ergebnis:

Noch nicht verfügbar

Projektbeteiligte:

Laura Lemberger, Prof. Dr. Silke Härteis, Prof. Dr. Thiha Aung, Prof. Dr. Christina Hackl

Projektpartner:

Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Pathologie der Universität Regensburg

Gefördert durch:

/

Logos:

