

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Immunhistochemische Untersuchungen  
zur Zusammensetzung der  
Extrazellulärmatrix beim  
Pankreaskarzinom**

Brunner J, Stöß H

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (2), 7-12

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**  
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the 

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Immunhistochemische Untersuchungen zur Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix beim Pankreaskarzinom

J. Brunner, H. Stöß

**Kurzfassung:** *Hintergrund:* Wechselwirkungen zwischen Karzinomen und der extrazellulären Matrix (EZM) haben eine zunehmende Bedeutung.

*Methode:* An 51 Pankreaskarzinomen und 18 Kontrollpankreaten wurden immunhistochemische Untersuchungen zur Zusammensetzung der EZM mit Antikörpern gegen Kollagen Typ I, III, IV, V und VI, Fibronectin, Laminin und Tenascin durchgeführt.

*Ergebnisse:* Den höchsten Anteil an der Zusammensetzung der interstitiellen EZM bei Pankreaskarzinomen zeigten Fibronectin, Kollagen I und III. Kollagen I war um so öfter intrazytoplasmatisch nachzuweisen je dedifferenzierter die Karzinome waren. Kollagen III trat intrazytoplasmatisch kaum auf. Kollagen VI trat peritumorös auf. Je dedifferenzierter ein Tumor war, umso unstrukturierter waren die Verteilung von Kollagen I, III und V. Kollagen IV und Laminin

waren bei gut differenzierten Adenokarzinomen als feine Basalmembranstruktur zu identifizieren. Tenascin war peritumorös bei gut differenzierten Karzinomen stärker als bei schlecht differenzierten Karzinomen nachzuweisen.

*Schlussfolgerung:* Aufgrund der Interaktion von Tumorzellen und EZM könnten sich zukünftig aus diesem Bindungsverhalten Therapiekonzepte entwickeln lassen, die einen Erhalt der Basalmembranstrukturen zum Ziel haben.

## **Abstract: Immunohistochemistry of the Extracellular Matrix in Pancreatic Carcinoma.**

*Background:* Interactions between carcinomas and extracellular matrix (EZM) are of increasing importance.

*Methods:* 51 pancreatic carcinomas and 18 pancreas from normal pancreatic healthy donors underwent immunohistochemical examinations.

Aim was the analysis of the composition of the EZM. Investigation was done with antibodies against collagen types I, III, IV, V, and VI, fibronectin, laminin, and tenascin.

*Results:* The major components of the EZM in pancreatic carcinomas are fibronectin, collagen I and III. Collagen I was more cytoplasmatic in dedifferentiated carcinomas. Collagen VI was localized around the tumor cells. In dedifferentiated tumors, the distribution of collagen I, III, and V was very non-pointed. Collagen IV and laminin were localized in the basic membrane, especially in differentiated adenocarcinomas of the pancreas. Tenascin was more detectable in well-differentiated carcinomas.

*Conclusion:* The interaction of tumor cells and EZM could be the foundation for developing new therapeutic concepts. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (2): 7–12.**

## ■ Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes nach dem Kolon- und dem Magenkarzinom [1]. Die Karzinome gehen von den Epithelien der Ausführungsgänge oder den Azinuszellen aus [2]. Bei der Tumorentstehung und der Invasion von Tumorzellen im Organismus müssen die Tumorzellen mit Komponenten der extrazellulären Matrix (EZM) kommunizieren. Dadurch kommt es durch Tumormigration, Infiltration, Intra- und Extravasation zur Manifestation und Metastasierung. Dafür spielen Veränderungen in der Zellbindung der Tumorzellen an die EZM und Veränderungen in der Zusammensetzung der EZM eine wichtige Rolle [3, 4]. Die EZM gliedert sich in kollagene und nicht kollagene Bestandteile. Kollagen I und III sind Hauptkomponenten des interstitiellen Bindegewebes und finden sich im normalen Pankreasgewebe intralobulär und in den Interlobulärsepten [5]. Kollagen IV ist ein Bestandteil der Basalmembranen in den Azinuszellen, in den kleinen Gefäßen und den intralobulären Ausführungsgängen nachzuweisen [5]. Kollagen V und VI findet sich im Pankreas im perivaskulären Bindegewebe [5, 6]. Fibronectin fördert die Migration und Proliferation von Tumorzellen und damit auch ihre Metastasierung. Es kann sowohl in der Basalmembran als auch in der interstitiellen Matrix nachgewiesen werden [5]. Laminin ist ein Bestandteil der Basalmembran an der Azinuszellbasis, an den intralobulären Gefäßen und Gängen [5]. Tenascin findet sich in Gefäßwänden und in der

glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts [7]. Ziel dieser Arbeit ist, mit immunhistochemischen Techniken bei verschiedenen Pankreaskarzinomtypen, unterschiedlichen Tumorstadien und unterschiedlicher Tumordifferenzierung die Interaktionen zwischen den strukturellen Elementen der extrazellulären Matrix und dem Karzinomgewebe darzustellen.

## ■ Material und Methode

Für die immunhistochemischen Untersuchungen standen 51 Adenokarzinome des Pankreas aus dem Archiv des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg zur Verfügung. Von den Patienten waren 34 Männer und 17 Frauen. Der Anteil der duktaalen Adenokarzinome betrug 80 %, der Großteil der Karzinome war mäßig differenziert (Tab. 1). Als Negativkontrolle wurden die Reaktionen an nicht tumorösem, gesundem Pankreasgewebe durchgeführt. Dafür standen 18 Präparate zur Verfügung, die von Pankreaten von Spenderpatienten für eine Organtransplantation stammten.

Für die Darstellung der EZM wurden monoklonale Antikörper gegen Kollagen I, III, IV und V, sowie gegen Fibronectin, Laminin und Tenascin verwendet. Der Antikörper gegen Kollagen VI war polyklonal. Die Reaktionen wurden mit der Avidin-Biotin-Complex- (ABC-) Methode beziehungsweise der Alkalische-Phosphatase-Anti-Alkalische-Phosphatase- (APAAP-) Methode dargestellt (Tab. 2).

Die immunhistochemischen Ergebnisse wurden nach Intensität der Farbreaktion (FI 0: keine Reaktion, FI 1: geringe Reaktion, FI 2: mäßige Reaktion, FI 3: starke Reaktion) und der Verteilung der untersuchten extrazellulären Matrixproteine semiquan-

Aus dem Department für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Mag. Dr. med. Dipl. oec. med. Jürgen Brunner, Department für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: juergen.brunner@uki.at

**Tabelle 1:** Histologie, Differenzierungsgrad (G) und Tumorstadium (pT) der untersuchten Karzinome

Histologie	n	Differenzierungsgrad	n	Tumorstadium	n
Duktale Adenokarzinome	41	G1	11	pT1	4
Muzinöse Karzinome	5	G2	30	pT2	7
Großzellige pleomorphe Karzinome	2	G3	10	pT3	33
Kleinzellige pleomorphe Karzinome	1	–	–	pT4	7
Platteneithelkarzinome	1	–	–	–	–
Inselzellkarzinom	1	–	–	–	–

**Tabelle 2:** Charakterisierung der verwendeten Antikörper

Antikörper	Spender	Andauung	Andauzeit	Färbemethode	Verdünnung
Kollagen I	Kaninchen	Pepsin	90 min.	ABC	1:50
Kollagen III	Maus	Hyaluron	120 min.	APAAP	1:100
Kollagen IV	Maus	Pepsin	90 min.	ABC	1:500
Kollagen V	Ziege	1. Hyaluron 2. Trypsin	90 min. 90 min.	ABC	1:500
Kollagen VI	Kaninchen	keine	keine	APAAP	1:1000
Fibronektin	Kaninchen	Pepsin	50 min.	ABC	1:500
Laminin	Kaninchen	Pepsin	90 min.	ABC	1:400
Tenascin	Maus	Pronase	90 min.	APAAP	1:25

tativ in Abhängigkeit von Karzinomtyp, Differenzierungsgrad und Tumorstadium ausgewertet. Anhand von Routine-schnitten wurde zusätzlich die desmoplastische Begleitreaktion in der Umgebung der Pankreaskarzinome in die Beurteilung einbezogen.

**Ergebnisse**

In der Kontrollgruppe zeigten alle untersuchten Bestandteile der EZM ein zu erwartendes Verteilungsmuster. Die 51 Pankreaskarzinome zeigen 12x (23,5 %) eine geringe, 23x (45,1 %) eine mäßige und 16x (31,4 %) eine starke desmoplastische Reaktion. Diese ist umso kräftiger ausgeprägt, je dedifferenzierter das Karzinom ist. Eine Korrelation mit dem histologischen Typ liegt nicht vor. Die stärksten Reaktionen höchstens der EZM ergeben sich für Fibronektin sowie Kollagen I und III.

**Immunhistochemische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad**

Von den 41 dukталen Adenokarzinomen sind 12 gut, 22 mäßig und 7 schlecht differenziert. Zwei Karzinome sind im Stadium I, 13 im Stadium II, 23 im Stadium III und 3 im Stadium IV. Die Bestandteile der EZM zeigen überwiegend eine mäßige bis starke Farbreaktion. Der Hauptanteil ist Fibronektin, Kollagen I und III. Deutlich schlechter ist die Reaktion bei Kollagen IV und VI (Abb. 1). Von den Basalmembrankomponenten ist Laminin stärker als Kollagen IV nachzuweisen. Bei den gut differenzierten Adenokarzinomen ist im Tumorstroma Fibronektin am stärksten und immer zusammen mit Kollagen I nachzuweisen. Kollagen III kommt periäzinär und perivaskulär vor. Tenascin findet sich in mäßigem Umfang vermehrt peritumorös und in einzelnen Tumorzellen. Laminin ist in allen Karzinomen im gesamten Tumor als basalmembranartige Struktur um die Tumorzellnester wie auch perivaskulär nachzuweisen (Abb. 2). Bei den mäßig differenzierten dukталen Adeno-

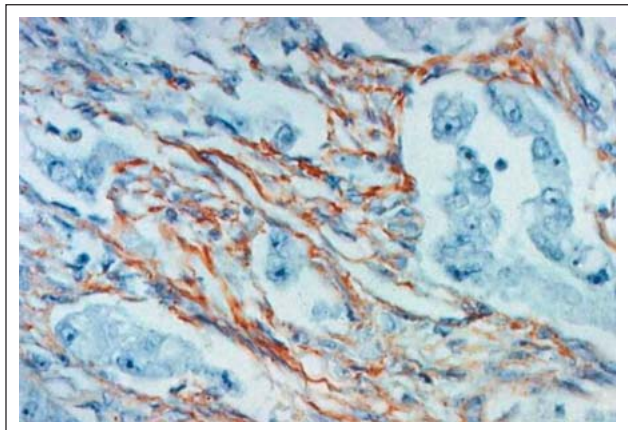


Abbildung 1: Matrixverteilung von Kollagen VI bei einem gut differenzierten dukталen Adenokarzinom des Pankreas (pT 3; APAAP; Originalvergrößerung [OV]: 40x).

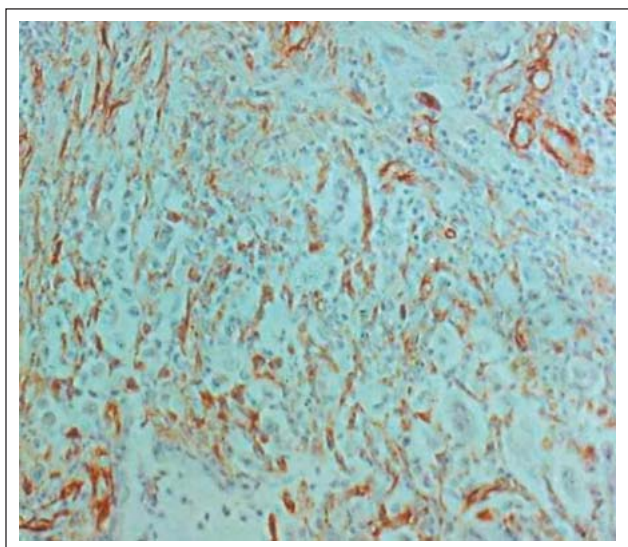
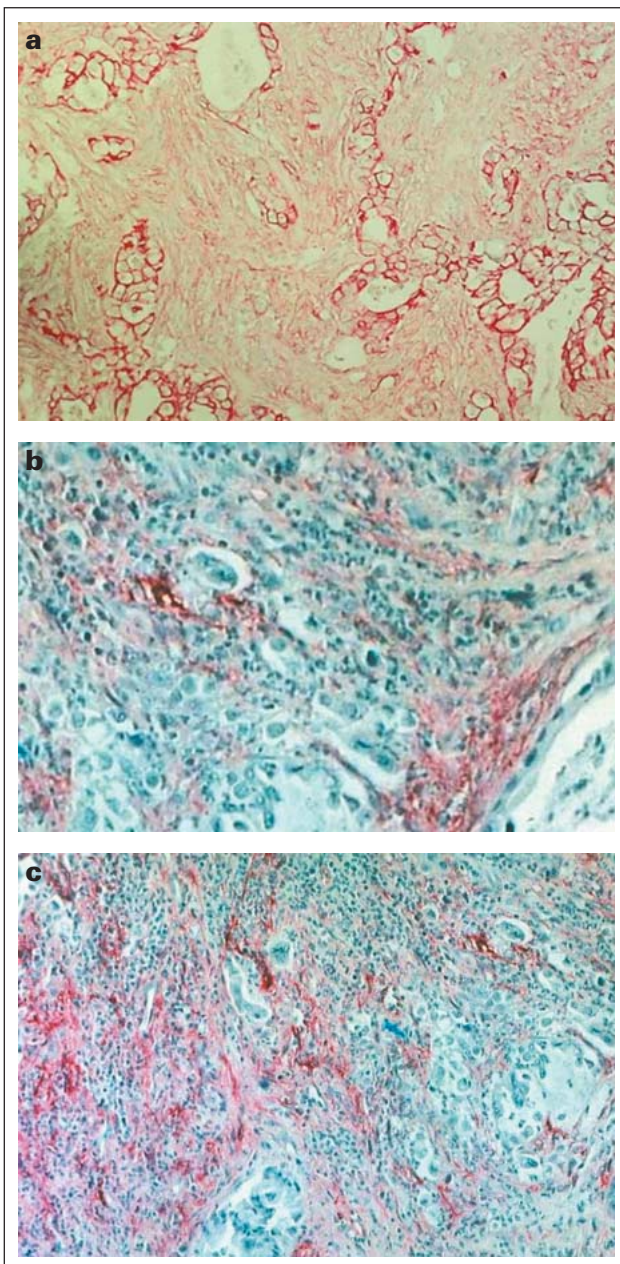


Abbildung 2: Basalmembranartige Matrixverteilung von Laminin bei einem gut differenzierten dukталen Adenokarzinom des Pankreas (pT 2; ABC; OV: 40x).

karzinomen zeigt Fibronektin im Tumorstroma die kräftigste Farbreaktion (Abb. 3a). Diese ist noch stärker als bei den gut differenzierten Karzinomen. Der Kollagen-I-Anteil (Abb. 3b) war etwas schwächer als bei den G1-Karzinomen. Die Tumorzellen sind für Kollagen I positiv. Kollagen V präsentiert sich in mäßigem Umfang vorwiegend perivaskulär und 14x intrazellulär. Laminin zeigt in allen Fällen unabhängig vom Tumorstadium eine Koexpression mit Kollagen IV. Beide kommen einheitlich als basalmembranartige Struktur zur Darstellung. Diese ist jedoch deutlich diskontinuierlicher ausgeprägt als bei den gut differenzierten Karzinomen und der Kontrollgruppe. Bei 8 Pankreaskarzinomen findet sich auch Tenascin intra-zytoplasmatisch und peritumorös (Abb. 3c).

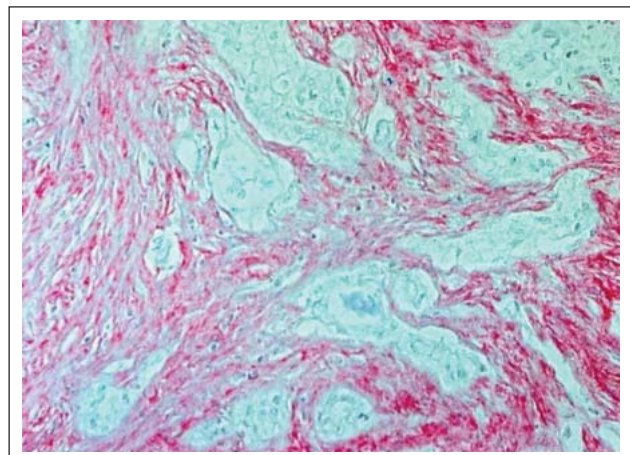


**Abbildung 3:** Matrixverteilung: (a) von Kollagen I bei einem mäßig differenzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pT 2; ABC; OV: 40x); (b) von Tenascin bei einem mäßig differenzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pT 2; APAAP; OV: 40x); (c) von Tenascin bei einem schlecht differenzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pT 3; APAAP; OV: 40x).

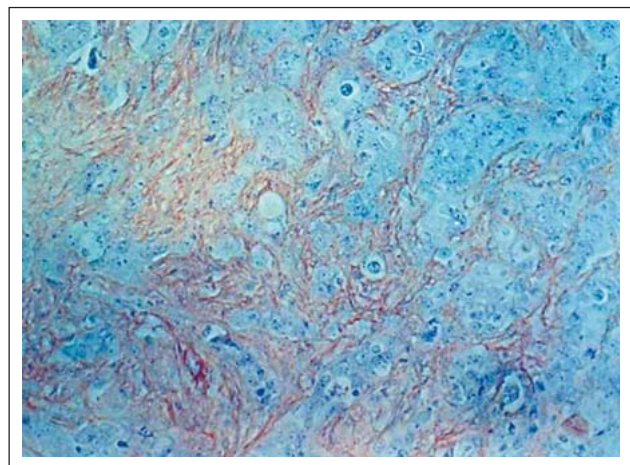
Bei den 7 schlecht differenzierten duktalem Adenokarzinomen ist im Tumorstroma Fibronektin am stärksten und Kollagen VI am geringsten nachweisbar. Der Kollagen-I-Anteil ist deutlich geringer als bei den gut und mäßig differenzierten Adenokarzinomen. Kollagen I ist bei allen 7 Karzinomen im Zytoplasma nachweisbar. Der Kollagen-III-Anteil (Abb. 4) dagegen ist sehr viel größer als bei den besser differenzierten Karzinomen. Laminin und Kollagen IV kommen im Gegensatz zu den besser differenzierten Karzinomen nur noch ungeordnet und gering im Tumorstroma sowie an ortsständigen Strukturen wie kleinen Gefäßen vor (Abb. 5).

### Immunhistochemische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Bei den beiden pT 1-Karzinomen sind Kollagen I und III stark, interstitiell und an der Azinuszellbasis nachzuweisen. Bei den 13 Karzinomen im Stadium pT 2 ist Fibronektin am stärksten im Tumorstroma nachzuweisen. Bei 12 Karzinomen ist Kollagen I und III in den Tumorzellen nachweisbar. Laminin und Kollagen IV präsentieren sich in 50% noch als basalmembranartige Strukturen. Tenascin ist herdförmig betont peritumorös in mäßigem Umfang zu finden. Die 23 pT 3-Karzinome zeigen eine starke Abfärbung mit Fibronektin und



**Abbildung 4:** Matrixverteilung von Kollagen III bei einem schlecht differenzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pT 3; APAAP; OV: 40x).



**Abbildung 5:** Matrixverteilung von Kollagen IV bei einem schlecht differenzierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas (pT 3; ABC; OV: 40x).

zwar perivaskulär und periazinär auf. Tenascin tritt überwiegend perivaskulär und herdförmig peritumorös auf. Im Stadium pT 4 sind Kollagen I und V in den Tumorzellen zu finden. Kollagen III zeigt sich in Koexpression mit Kollagen I in den Septen und perivaskulär. Zusammenfassend sind die immunhistochemischen Ergebnisse in Tabelle 3 dargestellt.

## Diskussion

Für die Prognose des Pankreaskarzinoms sind Tumorstadium und histologischer Karzinomtyp wichtig [1]. Durch interstitielles Bindegewebe wird Gewebe getrennt, durch Basalmembranen verbunden. Bei der Tumordinvasion müssen die Karzinomzellen zum Überschreiten von Gewebegrenzen diese beiden Barrieren überwinden. Tumorgewebe ist offensichtlich in der Lage, die EZM bei seiner Ausbreitung durch eine Degradation der Matrixkomponenten, die sich zum Beispiel in einer Desorganisation der Basalmembran äußert, zu seinen Gunsten zu verändern. Andere Möglichkeiten der Tumorreaktion bestehen in der lokalen Anhäufung von Bindegewebe (Desmoplasie), der reduzierten Synthese von Matrixkomponenten oder der Induktion der Angiogenese [8]. Im normalen Pankreasgewebe finden sich geordnet aufgebaute, schmale Bindegewebssepten aus Kollagen I, III, V, VI, Fibronectin und Tenascin um die Azini, die Drüsenausführungsgänge und um die Blutgefäße, sowie Kollagen IV und Laminin an typischen Basalmembranlokalisationen. Kollagen I ist in den vorliegenden Untersuchungen in einigen Karzinomen intrazellulär nachweisbar, korreliert aber nicht immer mit der Desmoplasie des Stromas. Möglicherweise wird es von Karzinomzellbestandteilen produziert. Kollagen I und Fibronectin weisen im Karzinomgewebe in den Bindegewebssepten ein gleichartiges Verteilungsmuster auf. Fibronectin hat Bindungsstellen für Zelloberflächen und Kollagene. Es kann die Proliferation von Tumorzellen fördern [9]. In kultivierten Pankreaskarzinomzellen bildet sich um so mehr Fibronectin, je besser differenziert die Karzinome sind [10]. Diese Beobachtung bestätigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht. Fibronectin war stets bei gut und schlecht differenzierten Karzinomen in gleichem Umfang vorhanden. Eine Korrelation mit dem Tumorstadium bestand nicht.

Mit Antikörpern gegen Kollagen I, III, V und Fibronectin können breite Bindegewebsstränge und größere lokale Bindegewebsansammlungen im Tumorstroma als Desmoplasie nachgewiesen werden. Eine strukturierte Anordnung des interstitiellen Bindegewebes ist vor allem bei den schlecht differenzierten Karzinomen nicht mehr gegeben. Möglicherweise initiieren Fibroblasten eine erhöhte Produktion von Kollagen I, III und V [11]. Die Pankreaskarzinomzellen sind dazu auch in der Lage. Sie synthetisieren vor allem Kollagen I [12]. Als Zeichen der Kollagensynthese durch Pankreaskarzinomzellen wird bei den vorliegenden Untersuchungen beobachtet, dass durch zunehmende Dedifferenzierung der Karzinome die Reaktion für Kollagen I, III und V stärker, die Verteilung der Kollagene aber ungeordneter wird. Die Ergebnisse für Laminin und Kollagen IV als wesentliche Bestandteile der Basalmembran korrelieren mit der Literatur [13]. Beide Basalmembrankomponenten kommen im normalen Pankreas an den intralobulären Septen, in den kleinen Gefäßen und an der Basis der Azinus-

**Tabelle 3:** Bestandteile der EZM im Gastrointestinaltrakt

- Desmoplasie ist bei weniger differenzierten Karzinomen kräftiger
- Tumorstadien und histologische Typen sind ohne Einfluss auf die EZM
- Fibronectin zeigt die stärksten Matrixreaktionen
- Kollagen I ist bei den differenzierten Karzinomen stark nachweisbar
- Kollagen III + V ist bei den differenzierten Karzinomen schwach nachweisbar
- Tenascin ist bei den differenzierten stärker nachweisbar

zellen gemeinsam vor [13]. Je dedifferenzierter die Karzinome sind, umso schlechter und ungeordneter sind Laminin und Kollagen IV nachweisbar. Nur bei gut differenzierten Pankreaskarzinomen ist die Struktur der Basalmembran partiell oder auch weitgehend erhalten. Dabei gleicht die Verteilung von Laminin und Kollagen IV der im normalen Pankreasgewebe oder der bei Pankreatitiden [13]. Bei schlecht differenzierten Karzinomen sind Laminin und Kollagen IV nur noch ungeordnet im Tumorstroma nachweisbar, da Tumorkollagenasen offensichtlich die Basalmembranbildung verhindern [14]. Die unregelmäßige Anfärbung der Basalmembran spricht für eine Degradation der Basalmembran durch Enzyme der malignen Tumoren. Die Verminderung von Laminin und Kollagen IV als Hinweis für den Verlust der Basalmembran korreliert mit dem Invasionsverhalten von Karzinomen und dem schlechten prognostischem Verlauf [2]. Auch bei den vorliegenden Ergebnissen korrelierte eine zunehmend unstrukturierte Lamininfärbung mit einer zunehmenden Tumordinvasion: Am gesunden Pankreasgewebe zeigte Laminin eine basalmembrantypische Lokalisation, während es bei mäßig differenzierten Adenokarzinomen des Pankreas nur verstreut nachgewiesen werden konnte und an seinen typischen Lokalisationen der Basalmembran der Gänge und der Azini fehlt, da diese nur noch zum Teil intakt waren [3].

Auf Laminin kultivierte Adenokarzinomzellen besitzen ein langsames Wachstum als auf Fibronectin kultivierte Zellen. Laminin kann die Tumorzellproliferation *in vitro* hemmen. Gleichzeitig zeigen die Tumorzellen einen höheren Differenzierungsgrad [2]. Damit beeinflusst Laminin Metastasierung und Differenzierung. So ist es vorstellbar, dass Laminin auch *in vivo* die Tumorzellen in einen höheren Differenzierungsgrad überführt, die Zellproliferation hemmt und damit zu einer Verbesserung der Prognose des Pankreaskarzinoms beitragen könnte.

Der Basalmembranverlust der Pankreaskarzinome korreliert mit einem höheren Malignitätsgrad und mit einer nicht linearen Verteilung von Laminin [3]. Die Penetration der Basalmembran ist entscheidend für die Invasion und Metastasierung der malignen Tumoren [1]. Sie binden über Proteine an die Basalmembran und sezernieren Kollagenasen, die Basalmembran und EZM abbauen. In Tumorzellen korreliert die Aktivität der basalmembrandegradierenden Enzyme mit der Metastasierungsfähigkeit der Tumoren und mit dem Stadium [8]. Durch die Blockierung der Zellmembranbindungskomponenten mit spezifischen, synthetischen Peptiden aus Matrixbestandteilen kann dagegen die Metastasierungsfähigkeit von Malignomen im Tiermodell deutlich reduziert werden [8].

Laminin und Fibronectin verändert das Invasionsverhalten von malignen Zellen. Laminin kann die invasive Aktivität von Tumorzellen steigern, da Laminin möglicherweise die Aktivierung und Sekretion von Enzymen fördert, die die Basalmembran degradieren [8].

Durch die Auflockerung und Destruktion der Basalmembran stehen die Tumorzellen in dichtem Kontakt mit dem interstitiellen und perivaskulären Bindegewebe. Tumorzellen haben nach Destruktion der Basalmembran mit allen Komponenten der EZM Kontakt. Die Tumorzellen infiltrieren die interstitielle Matrix, durchbrechen die Basalmembran und gelangen in die Blutzirkulation. Tumorzellen weisen eine hohe mitotische und proteolytische Aktivität auf, was zur Gewebszerstörung sowie begleitenden, entzündlichen und fibrotischen Prozessen führt [10]. In dedifferenzierten Tumoren wird häufiger eine desmoplastische Bindegewebsreaktion beobachtet. Im Tumorstroma sind vermehrt Fibronectin und Kollagene nachweisbar. Die septale, sich an Gefäßen orientierende Bindegewebsanordnung ist aufgehoben. Bei hochdifferenzierten Malignomen ist die Basalmembran im Gegensatz zu den schlecht differenzierten Karzinomen zum Teil noch intakt [15]. Auch bei den vorliegenden Untersuchungen war die Basalmembranstruktur bei hoch differenzierten Malignomen noch intakt. Bei niedrig differenzierten Karzinomen findet sich eine deutliche Vermehrung von irregulärem, ungeordnetem Basalmembranmaterial im Tumorstroma.

Tenascin kommt vor allem im embryonalen Gewebe vor und ist für die Ausdifferenzierung von unreifem Gewebe bedeutend [16]. Tenascin reagierte in den Befunden in den höheren Tumorstadien ausgeprägter und stellte sich vorwiegend peritumorös und perivaskulär dar. Die Untersuchungen ergaben keine Korrelation mit dem Tumortyp. In dem die Tumorzellen umgebenden Mesenchym ist Tenascin deutlich vermehrt zu finden [16, 17]. Eine herdförmige peritumoröse Tenascinsammlung findet sich häufig unabhängig von histologischem Typ, Stadium und Differenzierungsgrad [16, 17]. In gut differenzierten Tumorearealen findet sich eine fibrilläre, sich an der Basalmembran orientierende Verteilung, bei schlecht differenzierten Karzinomen eine netzförmige Verteilung von Tenascin. In den vorliegenden und anderen Untersuchungen werden Tumorzellgruppen von einem kräftig tenascinpositiven Stroma umgeben [16, 17]. Das Ausmaß der Expression von Tenascin korreliert mit der Tumordinfiltration in Venen und Lymphgefäßen und mit der Tumorprognose für die Patienten [18]. Möglicherweise stellt Tenascin einen prognostischen Faktor dar und kann als immunhistochemischer Marker etabliert werden [18]. Die peritumoröse Anhäufung fand sich in den vorliegenden Untersuchungen bei den gut differenzierten Adenokarzinomen stärker als bei den schlecht differenzierten Karzinomen.

Da Tumorzellen mit der EZM interagieren und sich daraus die Möglichkeiten für eine Tumordinvasion und Metastasierung ergeben, könnte dieses Bindungsverhalten auch ein wichtiger Ansatzpunkt für therapeutische Überlegungen sein. Zur Modulation der Tumorzelloberflächen könnten sich Proteasen eignen. Durch einen therapeutischen Einsatz könnte möglicherweise die Adhäsivität von Tumorzellen an die Matrixkomponenten herabgesetzt, und somit Tumordinvasion und Metastasierung günstig beeinflusst werden.

### ■ Relevanz für die Praxis

- Verständnis der Pathologie des Pankreaskarzinoms.
  - Entwicklung von therapeutischen Optionen.
1. Aus welcher Struktur gehen Pankreaskarzinome hervor?
    - a) Von den Epithelien der Ausführungsgänge.
    - b) Von den Inselzellen.
    - c) Von den Azinuszellen.
    - d) Von Endothelzellen der versorgenden Gefäße.
  2. Welche kollagenen Bestandteile sind Komponenten der Basalmembran?
    - a) Kollagen I
    - b) Kollagen II
    - c) Kollagen III
    - d) Kollagen IV
  3. Bei welchen Karzinomen ist die Struktur der Basalmembran partiell oder weitgehend erhalten?
    - a) Bei gut differenzierten Pankreaskarzinomen.
    - b) Bei mäßig differenzierten Pankreaskarzinomen.
    - c) Bei schlecht differenzierten Pankreaskarzinomen.

Auflösung hier

### Literatur:

1. Tannapfel A, Wittekind C, Hünefeld G. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. Histopathological features and prognosis. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 145–52.
2. Lack EE. Primary tumors of the exocrine pancreas. Classification, overview, and recent contributions by immunohistochemistry and electron microscopy. *Am J Surg Pathol* 1989; 13 (Suppl 1): 66–88.
3. Ingber DE, Madri JA, Jamieson JD. Neoplastic disorganization of pancreatic epithelial cell-cell relations. Role of basement membrane. *Am J Pathol* 1985; 121: 248–60.
4. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic study of 96 cases with immunohistochemical observations. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19: 14–22.
5. Von der Mark K. Localization of collagen types in tissues. *Int Rev Connect Tissue Res* 1981; 9: 265–324.
6. Peltonen J, Jaakkola S, Hsiao LL, Timpl R, Chu ML, Uitto J. Type VI collagen. In situ hybridizations and immunohistochemistry reveal abundant mRNA and protein levels in human neurofibroma, schwannoma and normal peripheral nerve tissues. *Lab Invest* 1990; 62: 487–92.
7. Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, Sakakura T. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986; 47: 131–9.
8. Liotta LA, Rao CN, Barsky SH. Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 1983; 49: 636–49.
9. van den HA. Stromal involvement in malignant growth. *Adv Cancer Res* 1988; 50: 159–96.
10. Mollenhauer J, Roether I, Kern HF. Distribution of extracellular matrix proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma and its influence on tumor cell proliferation in vitro. *Pancreas* 1987; 2: 14–24.
11. Minamoto T, Ooi A, Okada Y, Mai M, Nagai Y, Nakanishi I. Desmoplastic reaction of gastric carcinoma: a light- and electron-

**Mag. Dr. med.**  
**Dipl. oec. med. Jürgen Brunner**

Geboren 1967. Studium der Medizin in Erlangen, in der Schweiz und den USA. Studium Krankenhausfinanzmanagement in Braunschweig. Studium der Gesundheitswissenschaften in Hall/Tirol. Facharztausbildung in Kinder- und Jugendheilkunde und pädiatrischer Rheumatologie in Homburg/Saar, Garmisch-Partenkirchen und Vancouver (Kanada). Seit 2004 Geschäftsführender Oberarzt am Department für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Innsbruck. 2006 Visiting Professorship in Pediatric Rheumatology in Toronto (Kanada).



microscopic immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. *Hum Pathol* 1988; 19: 815–21.

12. Barsky SH, Rao CN, Grotendorst GR, Liotta LA. Increased content of Type V collagen in desmoplasia of human breast carcinoma. *Am J Pathol* 1982; 108: 276–83.

13. Uscanga L, Kennedy RH, Stocker S, Grimaud JA, Sarles H. Immunolocalization of collagen types, laminin and fibronectin

in the normal human pancreas. *Digestion* 1984; 30: 158–64.

14. Imamura T, Manabe T, Ohshio G, Wang ZH, Yamaki K, Yoshimura T, Suwa H, Imamura M. Immunohistochemical staining for type IV collagen and laminin in the stroma of human pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 95–9.

15. Mai M, Brune K, Jacoby B, Kern HF, Mollenhauer J. Laminin interactions with

ductal pancreatic adenocarcinoma cells: identification of laminin- and collagen-binding proteins. *J Cell Sci* 1990; 95 (Pt 1): 65–74.

16. Koch M, Wehrle-Haller B, Baumgartner S, Spring J, Brubacher D, Chiquet M. Epithelial synthesis of tenascin at tips of growing bronchi and graded accumulation in basement membrane and mesenchyme. *Exp Cell Res* 1991; 194: 297–300.

17. Melis M, Baiocchi A, Soda G, Bosco D. Tenascin expression in elastotic cuffs of invasive ductal carcinoma of the breast. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 479–84.

18. Mackie EJ, Chiquet-Ehrismann R, Pearson CA, Inaguma Y, Taya K, Kawarada Y, Sakakura T. Tenascin is a stromal marker for epithelial malignancy in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 4621–5.

---

# **Immunhistochemische Untersuchungen zur Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix beim Pankreaskarzinom**

J. Brunner, H. Stöß

**Auflösung aus J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (2), Seite 11:**

**1a,c, 2d, 3c**



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)