Chronische Entzündung und Krebs der Bauchspeicheldrüse präziser unterscheiden

Heutige Diagnoseverfahren unterscheiden nicht immer sicher zwischen einer chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse und Bauchspeicheldrüsenkrebs; etwa ein Drittel aller Diagnosen sind nicht eindeutig. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) suchten daher nach molekularen Markern, die diese Diagnose präzisieren können. Unterstützt durch maschinelles Lernen konnten sie ein Muster an DNA-Methylierungen identifizieren, das eine sehr hohe Treffsicherheit bei der Unterscheidung von chronisch entzündeten und bösartig veränderten Gewebeproben erlaubte. Vorläufige Ergebnisse deuten außerdem an, dass diese Diagnostik an Blutproben durchgeführt werden könnte.

Krebs der Bauchspeicheldrüse, in der Fachsprache als Pankreaskarzinom oder kurz als PDAC („pancreatic ductal adenocarcinoma") bezeichnet, hat eine dramatisch schlechte Prognose. Die Gründe dafür sind seine meist späte Entdeckung im fortgeschrittenen Stadium, Fehldiagnosen und seine ausgeprägte Resistenz gegen die verfügbaren Therapien.

Zur Diagnose werden in der Regel bildgebende Verfahren eingesetzt. Doch die haben den Nachteil, dass sie Pankreaskrebs nicht immer sicher von einer chronischen Pankreasentzündung unterscheiden können. Die chronische Entzündung gilt als wichtiger Risikofaktor für Pankreaskrebs. Etwa 6 bis 9 Prozent der Patienten, die an chronischer Entzündung der Bauchspeicheldrüse leiden, entwickeln später ein Pankreaskarzinom. Doch Bildgebung und sogar die ultraschallgeführte Feinnadelbiopsie liefern zu häufig auch falsche Diagnosen.

„Für die Betroffenen ist das dramatisch: Wird ein bösartiger Tumor fälschlicherweise als chronische Entzündung diagnostiziert, so verlieren sie wertvolle Zeit, um die Erkrankung frühzeitig zu behandeln. Halten die Mediziner jedoch eine Entzündung irrtümlicherweise für ein Karzinom, so muss sich der Patient unnötigerweise einer schweren Operation unterziehen", sagt Jörg Hoheisel vom DKFZ.

Um diese Situation zu verbessern und mit molekularen Markern zu präziseren Differentialdiagnosen zu kommen, hat Hoheisel nun gemeinsam mit Medizinern von der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg eine großangelegte Untersuchung von Pankreasgewebeproben durchgeführt. Für die Analyse konnte das Team auf 345 Gewebeproben (PDAC, chronisch entzündet und gesund) zugreifen, anschließend wurden die Ergebnisse an einem unabhängigen Satz von 48 weiteren Gewebeproben validiert. Zuvor war das verwendete Material von erfahrenen Pathologen zweimal unabhängig beurteilt worden.

Die Analyse umfasste genomweite Variationen der DNA-Methylierung sowie der mRNA und microRNA-Mengen, außerdem Kombinationen der einzelnen Untersuchungen. Um aus der Datenfülle relevante Unterschiede zwischen bösartigen Tumoren und chronischen Entzündungen herauszufiltern, nutzten die Forscher Methoden des maschinellen Lernens. Andere, gängige Verfahren lieferten keine nützlichen Ergebnisse. Dabei stellte sich heraus, dass Unterschiede in der DNA-Methylierung eine substanziell höhere Genauigkeit mit wesentlich weniger Biomarkern erlaubten als die mRNA- oder microRNA-Daten.

Die deutlich beste Unterscheidung lieferte eine Signatur von sechs Methylierungspositionen im Gen PRKCB. Damit ließen sich entzündliche und bösartig veränderte Gewebe korrekt erkennen.

Für eine klinische Nutzung wäre es natürlich günstiger, wenn für die Diagnose keine Gewebeentnahme erforderlich wäre, sondern eine Blutprobe ausreichen würde. Solche Blutanalysen, die die geringen Mengen an DNA nachweisen, die frei im Blut zirkulieren, werden auch als „Liquid Biopsy" bezeichnet. Das Heidelberger Team wandte deshalb die sechs Methylierungsmarker auch auf eine kleine Zahl an Blutproben von Patienten mit chronischer Pankreatitis bzw. Bauchspeicheldrüsenkrebs an, um ihre Anwendbarkeit auch in Blut zu demonstrieren. Wie zuvor im Gewebe konnten über die Methylierungsmarker die Patienten treffsicher diagnostiziert werden.

„Natürlich müssen diese vorläufigen Ergebnisse an einer großen Zahl an Blutproben validiert und in einer Studie unter Klinikbedingungen bestätigt werden, um seinen tatsächlichen Nutzen für die klinische Praxis abschließend zu bewerten", sagt Studienleiter Jörg Hoheisel. „Sollte sich das Ergebnis dabei bestätigen, könnte es wesentliche Auswirkungen auf die klinische Versorgung und die Prognose der Patienten haben."

Der Wissenschaftler geht davon aus, dass der für diese Datenanalyse entwickelte Algorithmus auch bei der Suche nach Biomarkern für weitere Erkrankungen hilfreich sein kann.

Publikation:

Yenan Wu, Isabelle Seufert, Fawaz N. Al-Shaheri, Roman Kurilov, Andrea S. Bauer, Mehdi Manoochehri, Evgeny A. Moskalev, Benedikt Brors, Christin Tjaden, Nathalia A. Giese, Thilo Hackert, Markus W. Büchler und Jörg D. Hoheisel: DNA-methylation signature accurately differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis in tissue and plasma. GUT 2023, DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330155.

Pressemitteilung

19.09.2023
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Universitätsklinikum Heidelberg