

Tina Margarete Mors

Dr. med.

Charakterisierung und prognostische Bedeutung der deletierten Region 13q beim Multiplen Myelom

Promotionsfach: Humangenetik

Doktormutter: Prof. Dr. sc. hum. Anna Jauch

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung terminal differenzierter Plasmazellen, die zytogenetisch durch eine ausgeprägte chromosomale Instabilität gekennzeichnet ist. Auf dieser basieren die großen interindividuellen Unterschiede in der Schwere der Erkrankung und deren Verlauf. Die Identifikation rekurrenter Chromosomenaberrationen und die Deutung deren prognostischer Relevanz dienen der Risikostratifizierung und der Entwicklung von Therapiekonzepten, die auf das individuelle Risiko des Patienten abgestimmt werden können. Obwohl für bestimmte Chromosomenaberrationen ein Konsens über die prognostische Bedeutung besteht, wird die Bedeutung der Deletion 13q, die die häufigste Aberration beim MM darstellt, noch immer kontrovers diskutiert.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg wurde daher die prognostische Relevanz der Deletion 13q an 315 MM-Patienten genauer analysiert. Alle Patienten waren mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation behandelt und im Rahmen der Routinediagnostik auf die Chromosomenregionen 1q21, 5p15/5q35, 6q21, 8p21, 9q34, 11q23, 13q14, 15q22, 17p13, 19q13 und 22q11 sowie auf die IgH-Translationen $t(11;14)(q13;q32.3)$, $t(4;14)(p16.3;q32.3)$ und $t(14;16)(q32.3;q23)$ hin untersucht wurden.

Im ersten Teil der Dissertation wurden CD138-positive Plasmazellen von 72 Patienten mittels Interphase-FISH mit einem neu etablierten SONDENSATZ für die Chromosomenregionen 13q12, 13q21, 13q32 und 13q34 auf die Größe der Deletionsregion 13q hin analysiert, wobei erstmals zwischen Haupt- und Subklonaberrationen der Deletion 13q14 unterschieden wurde. Patienten mit einer Deletion 13q14 im Hauptklon (n = 32) zeigten häufiger einen Verlust aller Sonden

von Chromosom 13q, der als Monosomie gewertet wurde. Patienten mit Deletion 13q14 im Subklon (n = 20) zeigten ein sehr heterogenes Aberrationsmuster, das von interstitiellen Deletionen bis zur Monosomie 13 reichte. Interessanterweise wurden bei 4 von 20 Patienten ohne Deletion 13q14 terminale Deletionen nachgewiesen, die auf unbalancierte Translokationen hinweisen.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde die Deletion 13q14 – ebenfalls unter Berücksichtigung von Haupt- und Subklon-Aberrationen – mit den prognostisch relevanten klinischen Parametern Beta-2-Mikroglobulin und Serum-Albumin sowie dem Internationalen Staging System (ISS) verglichen. Das Beta-2-Mikroglobulin gilt bei erhöhtem, das Albumin bei verringertem Serumspiegel als prognostisch ungünstig. Die Ergebnisse zeigten, dass die Deletion 13q14 im Hauptklon signifikant häufiger mit einem erhöhten Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel und einem verringerten Albuminspiegel einhergeht, als die Deletion 13q14, die nur im Subklon auftritt oder als bei Patienten ohne diese Deletion. Bei der Korrelation mit dem ISS zeigte sich die Deletion 13q14 im Hauptklon deutlich häufiger bei einem höheren ISS-Score, jedoch wurde in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt.

Der dritte Teil der Dissertation befasste sich mit der Evaluation der prognostischen Relevanz der Deletion 13q14 im Gesamtkollektiv. Hierzu wurden 312 MM-Patienten zunächst in einer univariaten Analyse untersucht. Hier stellte sich die Deletion 13q14 sowohl für das progressionsfreie, als auch für das Gesamtüberleben als prognostisch relevanter Faktor dar - nach der Adjustierung des p-Wertes, jedoch nur noch für das progressionsfreie Überleben. Da die Deletion 13q14 häufig gemeinsam mit anderen prognostisch ungünstigen Faktoren auftritt, wurde in einer multivariaten Analyse getestet, ob die Deletion 13q14 auch als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet werden kann. Hierbei zeigte sich, dass die Deletion 13q14 weder für das progressionsfreie noch für das Gesamtüberleben einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt.

Im letzten Teil der Dissertation wurde die Deletion 13q14 – ebenfalls unter Berücksichtigung von Haupt- und Subklon-Aberrationen – im Kontext des gemeinsamen Auftretens bestimmter Chromosomenaberrationen analysiert. Die

Ergebnisse ergaben eine signifikante Assoziation der Deletion 13q14 im Hauptklon mit der prognostisch ungünstig zu wertenden Translokation t(4;14). Die Deletion 13q14 im Subklon ist dagegen signifikant häufiger mit der als prognostisch günstig zu wertenden Translokation t(11;14) und einem hyperdiploiden Chromosomensatz assoziiert.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Dissertation gezeigt werden, dass die Deletion 13q14 eine heterogene Aberration darstellt, deren Vorkommen im Haupt- und Subklon mit einer unterschiedlichen prognostischen Bedeutung einhergeht und daher getrennt bewertet werden sollte. Die Ergebnisse wurden jedoch an einer kleinen Patientenzahl erhoben und sollten durch weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden.