



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Prognostische Marker des Prostatakarzinoms

Autor: Lene Preißner
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. R. Grobholz

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern und wird jährlich in Deutschland etwa 59.000 mal und mit steigender Inzidenz diagnostiziert. Die Wahl einer individuell geeigneten Therapie bleibt weiter schwierig, und erfordert eine möglichst genaue Einschätzung des Krankheitsverlaufes, was bisher nur unzureichend möglich ist. Als potentielle Marker wurden hier p27, PTEN und PSMA untersucht, welche einen Zellzyklusstopp oder Apoptose bewirken oder DNA-Synthese ermöglichen.

Zur Untersuchung der Marker wurden an Tissue Microarrays von 998 Patienten mit Prostatakarzinom immunhistochemische Analysen durchgeführt, die im Zeitraum von 1997 bis 2007 an der Urologischen Klinik der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Mannheim prostatektomiert worden waren. Damit konnte an einem Ausschnitt des Tumors, ähnlich einer präoperativen Stanzbiopsie, die Expressionsprofile an Stufenschnitten untersucht und mit Rezidivdaten korreliert werden.

Es konnte bestätigt werden, dass p27 unter mitogenem Einfluss vermehrt aus dem Zellkern geschleust und dann inaktiv im Zytoplasma vorliegt. Während bei einem Großteil der schlecht differenzierten und organüberschreitenden Tumoren eine nukleäre Expression häufig fehlte, war diese bei gut differenzierten und organbegrenzten Tumoren meist vorhanden. Auch für den Tumorsuppressor PTEN konnte gezeigt werden, dass schlecht differenzierte und organüberschreitende Tumoren durch eine fehlende bis schwache Expression identifiziert werden konnten, sowie gut differenzierte und organbegrenzte Tumoren durch eine mäßig bis starke PTEN-Expression. Im Gegensatz hierzu konnten für das multifunktionale PSMA keine eindeutigen Korrelationen festgestellt werden. Tumoren mit einer mäßig bis starken PTEN-Expression exprimieren ebenfalls p27 im Zellkern. Damit konnten frühere Studien bestätigt werden, die zeigten, dass p27 durch PTEN über die Proteinkinase B beeinflusst wird. Dementsprechend zeigte sich p27 bei einer fehlenden oder schwachen PTEN-Expression in den meisten Tumoren ausschließlich im Zytoplasma. Unterexprimiertes oder fehlendes PTEN kann zu einer gesteigerten Aktivität der Proteinkinase B und damit zu einer vermehrten Ausschleusung von p27 aus dem Zellkern führen. In dieser Arbeit konnten Studien aus unserer Arbeitsgruppe bestätigt werden, die zeigten, dass mit zunehmendem Verlust an PTEN und nicht funktionell lokalisiertem p27 ein drastischer Anstieg an schlecht differenzierten und organüberschreitenden Tumoren zu verzeichnen war. Der steigende Verlust an p27 und PTEN übte einen dosisabhängigen Einfluss auf die Tumorentwicklung hinsichtlich des Stadiums und des Tumorgades aus.

Erstmals konnte für p27, PTEN, PSMA und die Kombination von p27 und PTEN eine Korrelation der Expressionsprofile mit sowohl dem Tumorgrad als auch dem Tumorstadium festgestellt werden. Dies ist besonders im Hinblick auf die negativ prädiktiven Werte des Lymphknotenstatus interessant, da so Patienten eine Lymphonodektomie mit all ihren möglichen Komplikationen erspart belieben könnte.

Bezüglich der Verlaufsdaten bleibt festzuhalten, dass in diesem Patientenkollektiv keiner der Marker mit den Verlaufsdaten korrelierte. An anderen Tumorentitäten hat sich jedoch gezeigt, dass eine Kombination verschiedener Marker mit histopathologischen Parametern der entscheidende Schritt sein kann. Hier sind weitere Untersuchungen mit den hier verwendeten Markern wünschenswert und erforderlich, da diese eine unumstrittene Rolle sowohl in der Induktion als auch der Progression des Prostatakarzinoms spielen.

Bei der Untersuchung der drei Marker hinsichtlich ihrer prädiktiven Werte zeigte sich, dass das PTEN über den höchsten prädiktiven Wert bezüglich des Tumorgades verfügte, welcher sogar höher lag als der positiv prädiktive Wert des Gleasongradings aus den originalen präoperativen Stenzen. So bleibt die Frage: Ist die PTEN-Expression in der Stanze ein besserer prädiktiver Marker als der Gleason Score? Da es sich hier jedoch um ein Biospiemodell handelt müssten dies an tatsächlichen

präoperativen Biopsien validiert werden. Das Tumorstadium konnte durch keinen der drei Marker gut identifiziert werden.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse können die Marker p27, PTEN und PSMA zur Zeit noch keine Verbesserung bieten. Weitere Forschung bezüglich der hier untersuchten Proteine und besonders des Lymphknotenbefalls ist wünschenswert, da sie unbestritten eine entscheidende Rolle für die Tumorentstehung und den Verlauf verschiedener maligner Erkrankungen spielen.