Csaba Tóth
Dr. med.

Evaluation of Tissue Micro Array technology in relation to epidemiological and molecular pathological data in colorectal cancer patients of the DACHS study

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hendrik Bläker

Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten malignen Tumorarten. Allerdings sind die Verknüpfungen zwischen epidemiologischen und molekularen Faktoren noch nicht ganz geklärt. In Allgemeinen ist das kolorektale Karzinom eine sehr heterogene Tumorart nicht nur histologisch, sondern auch molekularpathologisch und auf epidemiologischer Ebene. Um Verknüpfungen zwischen molekularen, prognostischen und epidemiologischen Faktoren zu identifizieren, ist eine populationsbasierte Studie, namentlich DACHS, initiiert worden. Die DACHS Studie ist eine der größten populationsbasierten Fall-Kontroll-Studien in Europa. Sie weist eine große Datenmenge auf, die es uns erlaubt, die bisher bekannten Risikofaktoren und molekularen Veränderungen miteinander in Verbindung zu bringen.

In der vorliegenden Arbeit ging es zum einen um die Etablierung der Tissue-Micro-Array Technologie (TMA) am DACHS Kollektiv und zum zweiten um die Testung molekular-subtypisierender und prognostisch relevanter Biomarker: In Anbetracht der Bedeutung des Östrogen Rezeptor-β für die kolorektale Karzinogenese haben wir daher ein neues vereinfachtes Östrogen Rezeptor-β Scoring System etabliert. Wir konnten feststellen, dass unsere Ergebnisse nicht nur mit den Literaturdaten übereinstimmen sondern aufgrund der hohen Fallzahl auch stärkere Korrelation des Östrogen Rezeptor-β Verlustes mit der Prognose und dem Mortalitätsrisiko nachweisen. Der Verlust der Östrogen Rezeptor-β-Expression ist mit schlechter Prognose und einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Es sollten jedoch weitere Untersuchungen klären, welche Bedeutung die unterschiedlichen Spleißvarianten des Östrogen Rezeptor-β für die Prognose haben. Daraufhin könnten dann neue Therapiestrategien entwickelt werden.

Wir konnten zudem einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Expressionsverlust von MGMT und weiblichem Geschlecht feststellen. Darüber hinaus fand sich eine Korrelation zwischen MGMT-Verlust und p53-Expression. Warum MGMT bei den Frauen signifikant häufiger verloren geht, muss in weiteren Studien untersucht werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass weitere Faktoren (wie MSI-high-Häufigkeit

bei Frauen, erhöhte BMI) zusammenwirken und so einen viel häufigeren MGMT-Verlust bei Frauen resultieren.

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass die Tissue-Micro-Array Technologie eine gute Methode darstellt, um effizient große Fallserien einer Tumorentität zu untersuchen und auf biologisch relevante Marker immunhistologisch zu testen.