

Nikola-Maria Adler  
Dr.med.

## **C-myc Onkogenamplifikation beim Mammakarzinom im Verlauf der lokoregionären Tumorprogression**

Geboren am 03.06.1976 in Freiburg im Breisgau  
Staatsexamen am 12.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr.med. P. Sinn

Bei der in letzter Zeit erheblich verbesserten Therapie des Mammakarzinoms (Mastektomie, brusterhaltende Operation, Strahlen- und Chemotherapie) und seiner Rezidive ist die eigentliche Tumorbiologie während der Tumorprogression weitgehend ungekannt. In der vorliegenden Studie sollte die c-myc-Amplifikation bei der Tumorprogression im Primärtumor und seinen Rezidiven untersucht werden, um Rückschlüsse auf den Verlauf des Mammakarzinoms zu erlangen.

Hierzu wurde von 49 Patientinnen in Paraffin eingebettetes Biopsiematerial des Primärtumors und seiner Rezidive verwendet, von dem histologische Schnitte zur konventionellen Histologie und Immunhistochemie und Stenzen für das Tissue Micro Arrays zur Fluoreszenz-Mikroskopie der in-situ Hybridisierung (FISH) gewonnen. Die erzielten Meßdaten wurden umfangreich statistisch analysiert.

Es wurden verschiedene klinische Daten (Alter, angewandte operative und adjuvante Therapie, lokale Rezidive) zusammengetragen und histologische Charakteristika (Tumortyp, Differenzierungsgrad, Tumorgröße und Tumorstadium und IHC) berücksichtigt. Bei der numerischen Auswertung der in-situ Hybridisierung von c-myc fanden sich 2,0-6,5 Signale (durchschnittlich 3,1 Signale) pro Zellkern mit einem Häufigkeitsgipfel von durchschnittlich 4,5 Signalen im Primärtumor. Bei den Rezidiven wurden durchschnittlich mindestens 5 c-myc Signale pro Zellkern festgestellt, so daß festgelegt wurde, daß ein Tumor ab 5 Signalen als amplifiziert gilt. In der multivariaten Analyse ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer c-myc Amplifikation und dem Hormonrezeptorstatus, weder für die Primärtumore noch für die Rezidive. Ebenso gab es keinen Zusammenhang zwischen c-myc und den weiteren hier untersuchten immunhistochemischen Faktoren wie Her-2/neu, p53 und Ki67. Jedoch war der Gewinn einer c-myc Amplifikation bei den Rezidiven signifikant. Sechs primär c-myc negative Tumore waren im Rezidiv positiv ( $p=0,0197$ ). Im Ergebnis dieser Untersuchungen hatten Patientinnen mit c-myc amplifizierten Primärtumoren oder Rezidiven einerseits eine kürzere rezidivfreie Überlebenszeit im Vergleich zu Patientinnen mit einer normalen Genkopienzahl und andererseits eine kürzere Überlebenszeit nach einem Rezidiv. Eine c-myc-Amplifikation kann in frühen Stadien des Mammakarzinoms bei hochdifferenzierten und hormonrezeptor-negativen Tumoren von jüngeren Patienten beobachtet werden. Sie scheinen häufig später in die Tumorentwicklung einzugreifen und sind mit dem Krankheitsverlauf und frühen Lokalrezidiven assoziiert.