



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Bedeutung chromosomaler Aberrationen in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung als prognostische und therapierelevante Faktoren für die Strahlensensibilität bei Patienten mit Prostatakarzinom

Autor: Catarina Schock
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. R. Hildenbrand

Der Verlauf einer Prostatakarzinomerkrankung kann abhängig von klinischen Parametern und Prognosefaktoren unterschiedlich sein. Verschiedene Therapieoptionen stehen zur Auswahl, jedoch variiert der therapeutische Erfolg bzw. die Ansprechrate interindividuell und lässt sich im Einzelfall schwer vorhersagen.

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Therapieform der Strahlentherapie. Ziel der Untersuchungen war es, beim Prostatakarzinom anhand von Patientengruppen mit unterschiedlichem Ansprechen auf Bestrahlung, charakteristische Muster chromosomaler Veränderungen zu identifizieren, die eventuell Rückschlüsse auf die Radiosensibilität dieser Tumorentität zulassen.

Zur Erfassung der chromosomalen Anomalien und Aberrationsmuster diente die FISH-Technik, angewendet an Prostatastanzbiopsien und TUR-P-Gewebsmaterial. Darüberhinaus wurden in Bezug auf einzelne Genprodukte (c-myc, Cyclin D1) immunhistochemische Färbungen von Gewebsschnitten durchgeführt. Die Studie umfasste insgesamt 36 Patienten mit Prostatakarzinom im lokalisierten Stadium, die sich hinsichtlich des Therapieansprechens unterschieden: 18 Patienten erlitten nach kurativ intendierter Radiatio im Laufe des Follow up ein Rezidiv, während 18 weitere Patienten in kompletter Remission blieben. Beide Gruppen wurden hinsichtlich genetischer Aberrationen im Bereich der Chromosomen 8 und 11 untersucht und verglichen.

Anomalien des Cyclin D1-Gens auf Chromosom 11 waren selten vertreten und lieferten wenig Aufschluss über Prognose und Krankheitsverlauf. Als häufigstes Ereignis wurde eine Deletion des kurzen Armes von Chromosom 8 bei 44 % der Patienten beobachtet. Der 8p-Verlust zeigte zwar keinen Einfluss auf die Prognose, ließ aber die Postulierung eines Tumor-progressionsmodells zu. Die Analyse von Aberrationen der MYC-Genregion erlaubte in der statistischen Auswertung eine zuverlässige Vorhersage des Therapieerfolgs anhand der Bestimmung der MYC-Kopienzahl. Ein Zugewinn im Bereich der MYC-Region korrelierte mit einem aggressiven Tumorwachstum und erhöhter Rezidivrate. Eine aus den FISH-Daten abgeleitete Formel ermöglichte die Berechnung des individuellen Risikos jedes einzelnen Patienten, nach Radiatio ein Rezidiv zu erleiden. Die Daten aus der Immunhistochemie zeigten weder eine Korrelation des Genstatus mit der Genexpression, noch konnte ein prädiktiver oder prognostischer Vorhersagewert aus den Analysen abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erlauben die Anpassung der Intensität, Strategie und Modalität einer Therapie an das Risikoprofil. Gleichzeitig kann die berechnete Rezidivwahrscheinlichkeit als Entscheidungshilfe für ein bestimmtes Therapieverfahren dienen.

Künftige prospektive, randomisierte Studien haben zum Ziel, die Validität der gewonnenen Prognosefaktoren auf molekulargenetischer Basis zu prüfen und die prognostische Aussagekraft weiter zu untermauern.