

Nicole Dostmann

Dr. med.

Entwicklung einer neuen Markerkombination für die Mikrosatelliteninstabilitätsanalyse bei altersselektionierten kolorektalen Adenomen und ihre Bedeutung für die Identifikation hereditärer Tumorpatienten

Geboren am 12.09.1974 in Bonn-Bad Godesberg

Reifeprüfung am 07.06.1994 in Mainz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994 bis SS 2003

Physikum am 02.09.1996 an der Universität RWTH-Aachen

Klinisches Studium an der RWTH-Aachen

3. Staatsexamen am 07.05.2003 an der Universität RWTH-Aachen

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. von Knebel Doeberitz

Das hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit einem geschätzten Lebenszeit-Karzinomrisiko von bis zu 70 % einhergeht. Bei frühzeitiger Detektion und Behandlung kolorektaler Karzinome bestehen Heilungschancen von über 90 %. Durch Vorsorge-Koloskopien kann zudem durch Detektion und Abtragung präneoplastischer Läsionen die Karzinomentstehung verhindert werden. Daher spielt die Erkennung von HNPCC-Anlageträgern eine wichtige Rolle in der Tumorprävention. Der Nachweis von Mikrosatelliteninstabilität im Tumor ist wegweisend für die Identifikation von HNPCC-Patienten. Gegenwärtig werden für die Auswahl der Tumoren, die auf Mikrosatelliteninstabilität getestet werden sollen, die Bethesda-Kriterien angewendet. Ob auch Adenome mit jungem Erkrankungsalter eine Indikation zur MSI-Analyse sind, ist unklar. Weiterhin ist nicht bekannt, in welcher Frequenz und in welchem Stadium der Tumorprogression bei kolorektalen Adenomen MSI auftritt und welche Markerkombination für die Detektion von MSI an Adenomen am besten geeignet ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde CAT25, ein neuer hoch sensitiver Marker für die Detektion von MSI an kolorektalen Adenomen evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass CAT25 im untersuchten Kollektiv von MSI-H-Adenomen die höchste Sensitivität für die MSI-Detektion besitzt, auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Standardmarkern BAT25

und BAT26 nachgewiesen werden konnte. Die Analyse der CAT25-Allelverteilung zeigte jedoch, dass CAT25 im Gegensatz zu BAT25 und BAT26 unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit der untersuchten Individuen keine Polymorphismen aufweist und somit für die MSI-Analyse verwendet werden kann, ohne dass korrespondierendes Normalgewebe des Patienten untersucht werden muss, was besonders für die Analyse von kleinen Adenompräparaten von großem Vorteil ist. Die Kombination von CAT25 und BAT26 zeigte im Testkollektiv eine Sensitivität von 100 % und wurde daher für die weiteren Analysen verwendet.

Um zu untersuchen, wie hoch die Frequenz von MSI in kolorektalen Adenomen mit jungem Erkrankungsalter ist, wurden 108 konsekutive Adenome auf MSI getestet, die im Alter von 45 Jahren oder jünger aufgetreten waren. Es konnte 1 MSI-H-Adenom detektiert werden, was einer MSI-Frequenz von 0,9 % entspricht. Verglichen mit aus der Literatur bekannten Frequenzen von MSI an unselektionierten Adenomen ergibt sich somit kein signifikanter Unterschied. Dies weist darauf hin, dass Altersselektion bei kolorektalen Adenomen nicht zu einer erhöhten MSI-Detektionsrate führt. Weiterhin erscheint der Einschluss von altersselektionierten Adenomen in die Bethesda-Kriterien bei einer so niedrigen MSI-Frequenz nicht sinnvoll.

Die immunhistochemischen Färbungen von MLH1 und MSH2 zeigten im Vergleich zur MSI-Analyse eine deutlich höhere Zahl nicht auswertbarer Färbungen. Im detektierten MSI-H-Adenom waren beide Färbungen nicht auswertbar. In der parallel durchgeführten Analyse von elf altersselektionierten kolorektalen Karzinomen, die in zwei Fällen MSI zeigten, wurde in allen MSI-H-Tumoren auch immunhistochemische Ausfälle beobachtet. Die Fragmentanalyse erscheint somit zur MSI-Detektion in kolorektalen Adenomen besser geeignet als die immunhistochemische Färbung der MMR-Proteinexpression.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sind von wesentlicher Bedeutung für die Erarbeitung standardisierter Methoden für die MSI-Diagnostik an kolorektalen Adenomen und für die Evaluierung der klinischen Kriterien für die Identifikation von HNPCC-Patienten.