



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

**Methylierung des O6-Methylguanin-Methyltransferase-Promotors
bei Weichgewebesarkomen**

Autor: Maren Hille
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. P. Hohenberger

Weichgewebesarkome sind eine Gruppe seltener und schwierig zu behandelnder Tumore mit in lokal fortgeschrittenem Stadium ungünstiger Prognose. Ähnliches gilt für Glioblastome – hier wurde durch die alkylierende Substanz Temozolomid bei den Tumoren, die einen methylierten Methylguanin-Methyltransferase-Promoter haben in der Kombination mit Radiotherapie eine prognoseverbessernde Therapieoption geschaffen. Davon ausgehend entstand die Idee, den Anteil der Tumore mit einer Methylguanin-Methyltransferase-Promotermethylierung bei den Weichgewebesarkomen zu untersuchen.

Hierzu wurde bei 78 Sarkomen mittels methylierungsspezifischer Polymerasekettenreaktion (MSPCR) und Immunhistochemie (IHC) ein Methylierungsstatus – also eine Promotermethylierung, die zu einer geringen Expression in der Immunhistochemie führt – bestimmt. Hierbei wurden Proben aus verschiedenen Gruppen der Weichgewebesarkome (Liposarkome, Synovialsarkome, Myxofibrosarkome, Leiomyosarkome, maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST) und undifferenzierte pleomorphe Sarkome) untersucht.

Da sowohl die methylierungsspezifische Polymerasekettenreaktion als auch die Immunhistochemie fehleranfällig sind, wurde die Kombination der beiden Methoden benutzt. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von methylierungsspezifischer Polymerasekettenreaktion und IHC. Allerdings gibt es keine anerkannten Standards für die Bestimmung des Methylierungsstatus und die Interpretation der Untersuchungsergebnisse, vor allem hinsichtlich der Immunhistochemie. Auch liegen zum Einfluss der Vorbehandlung auf die Promotermethylierung unterschiedliche Daten vor. Inhomogenitäten im Tumor lassen sich nicht ausschließen und können das Ergebnis verändern. Die Zahl der untersuchten Proben pro histologischem Typ ist bei uns, jedoch auch in der Gesamtheit der vorliegenden Studien gering.

Bei den 70 Untersuchungen, die ein auswertbares Ergebnis erbrachten, erbrachten insgesamt sechs einen positiven Methylierungsstatus. Diese geringe Rate von unter 10% war über die verschiedenen Gruppen der Weichgewebesarkome relativ gleichmäßig verteilt. Auffällig war, dass in der Gruppe der vorbehandelten Proben mit null von 15 Tumorgeweben kein einziger positiver Promotermethylierungsstatus vorlag gegenüber sieben von 58 Proben bei den nicht vorbehandelten Proben, jedoch ist auch dies kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt scheint die Promotermethylierung bei Weichgewebesarkomen ein seltenes Ereignis zu sein, daher ist die Verfolgung einer auf der Promotermethylierung aufbauenden Therapiestrategie, z. B. im Rahmen einer klinischen Studie, eher nicht erfolgsversprechend.