

Sebastian Schwarz
Dr. med.

Funktionelle intratumorale Heterogenität beim lokal-fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit Samenblaseninvasion

Fach/Einrichtung: Urologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom unterteilt sich in seinem extraprostatatischen Wachstum in eine rein extraprostatatische Extension (Stadium pT3a) und eine Invasion der Samenblasen (Stadium pT3b). Insbesondere die Samenblaseninvasion ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Die biologischen Hintergründe für diese Beobachtung sind weitgehend unklar. Anhand einer Kohorte von 1003 Patienten konnte zunächst die ungünstigere Prognose des Tumorstadiums pT3b gegenüber dem Tumorstadium pT3a bestätigt werden. Patienten mit Samenblaseninvasion zeigten eine signifikant schlechtere Prognose in Bezug auf das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben sowie beim Gesamtüberleben.

Als nächstes wurde bei ausgewählten Patienten dieser Kohorte untersucht, ob und inwieweit grundlegende tumorbiologische Parameter wie Proliferation und Seneszenz eine Rolle bei der schlechteren Prognose von Patienten mit Samenblaseninvasion spielen könnten. Immunhistochemische Untersuchungen zur Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 und des Seneszenzmarkers p16^{INK4A} konnten zeigen, dass proliferierende, Ki-67 positive Tumorzellen in unmittelbarer Nähe zur Samenblaseninvasionsfront signifikant häufiger auftreten. Bemerkenswerterweise zeigte sich zudem der Nachweis p16^{INK4A} positiver und Ki-67 negativer, also seneszenten, Tumorzellen in verschiedenen Invasionsabschnitten. Dabei wiesen Tumorzellen in der intraprostatatischen Tumorperipherie die global höchste Expression von p16^{INK4A} auf, wohingegen die höchste Expression von nukleärem p16^{INK4A} im Bereich der Samenblaseninvasion auftrat.

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zeigen, dass Invasionsfronten funktionelle Nischen darstellen, in denen häufig seneszente Tumorzellen zu finden sind. Dieser Umstand macht seneszente Tumorzellen und p16^{INK4A} zu vielversprechenden Zielstrukturen neuer Therapieansätze. Derartige Therapieansätze könnten die adjuvante Behandlung lokal fortgeschrittener Prostatakarzinome ergänzen und zukünftig damit eine Grundlage verbesserter personalisierter Therapiemodalitäten bilden.