



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

**Analyse und Identifikation eines neuroendokrinen
Expressionsprofils in Gewebeproben von Patienten mit
Prostatakarzinom**

Autor: Patrick Julian Altrichter
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Erben

Das neuroendokrin differenzierte Prostatakarzinom (NEPC) ist mit aggressiveren Verläufen assoziiert als das Adenokarzinom der Prostata. In Ermangelung vorhandener prospektiver Studien kann Diagnostik und Therapie des NEPC bislang kaum durch Evidenz gestützt werden. Relevanz erhält es nicht zuletzt, da das kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC) in bis zu 17 % neuroendokrin differenziert ist. Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Analyse der Genexpression neuroendokriner Marker sowie Marker, deren Expressionsveränderung in CRPC auftritt, ein molekulares Profil zu identifizieren, das für das Vorliegen eines NEPC spricht. Zudem wird der Frage nach der Assoziation mit dem klinischen Verlauf und Überleben nachgegangen.

Grundlage für die retrospektive Untersuchung waren Gewebeproben von Patienten mit Prostatakarzinom. Ferner wurden 10 Kontrollpatienten mit einer benignen Prostatahyperplasie hinzugezogen. Die Gewebeproben wurden durch radikale Prostatektomie sowie in palliativer Intention durchgeführte transurethrale Prostataresektion im Zeitraum von 1998 bis 2016 gewonnen. Mithilfe immunhistochemischer Methoden waren die Proben, welche durch radikale Prostatektomie erhalten wurden, auf neuroendokrine Differenzierung untersucht worden. Es erfolgten Genexpressionsanalysen zweier Östrogenrezeptoren (ESRA / B), dreier Keratine (KRT5, KRT14, KRT17) sowie der neuroendokrinen Marker Chromogranin A (CGA) und Neuronenspezifische Enolase (ENO2). Die Expressionsdaten wurden mithilfe der internationalen Datenbanken des Krebsgenomatlases und des Krebszentrums Memorial Sloan Kettering validiert.

Durch die Analyse der Genexpression von ESRA, ENO2 und KRT14 konnte ein Test für die Vorhersage einer neuroendokrinen Differenzierung von Tumoren etabliert werden. Die durch den Test generierten Gruppen zeigten keinen Unterschied im Überleben oder krankheitsfreien Intervall. Einzelne untersuchte Gene wurden als potenzielle Prädiktoren für eine schlechtere Prognose im Gesamtüberleben identifiziert. So zeigten Patienten mit deutlich erhöhter Expression der neuroendokrinen Marker ENO2 und CGA ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben auf. Die Expressionsdaten deckten sich nur teilweise mit den publizierten Daten der internationalen Datenbanken.

Die Ergebnisse legen nahe, dass das untersuchte genetische Profil die frühzeitige Erkennung eines neuroendokrinen Phänotyps auf molekularer Ebene ermöglichen könnte, ohne auf immunhistochemische Verfahren angewiesen zu sein. Ferner ging eine hohe Expression neuroendokriner Marker regelhaft mit neuroendokriner Differenzierung einher. Darüber hinaus könnte die Expression des ESRA hierfür wegweisend sein. Die Analyse der Genexpression sollte vorwiegend als wertvolles Instrument zur Verbesserung der derzeitigen Diagnostik verstanden werden. Ziel sollte es sein, Patienten mit NEPC frühzeitig zu erkennen, um eine individualisierte und effektive Therapie anbieten zu können.