

Carolin Mogler

Dr. med.

## **Die zelluläre Heparanase-Expression als potentieller prognostischer Faktor bei Kopf- und Halstumoren**

Geboren am 06.11.1980 in Heilbronn

Staatsexamen am 23.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: PD Dr. med. B. M. Helmke

Die Heparanase, eine beta-D-Endo-Glucuronidase, ist als einziges Enzym im menschlichen Körper in der Lage Heparansulfate zu spalten. Physiologisch findet sie sich in Entwicklungs-, Entzündungs- und Wundheilungsvorgängen, wo sie u.a. Diapedesevorgänge ermöglicht und durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Extrazellulärmatrix die Neoangiogenese fördert. Seit gut fünfundzwanzig Jahren wird die Heparanase auch in malignen Tumoren unterschiedlichster Entitäten beschrieben und mit schlechterem Überleben der betroffenen Patienten assoziiert, da sie aufgrund ihrer Funktion unter anderem das Metastasierungsverhalten und die Bildung neuer Tumorgefäße beschleunigen kann.

Thema dieser Arbeit war die Auseinandersetzung mit der Fragestellung, ob die zelluläre Expression der Heparanase in Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich als prognostischer Faktor dienen kann.

Untersucht wurden Paraffinproben von 71 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, die mit einem monoklonalen, murinen Antikörper gegen das aktive Fragment der Heparanase gefärbt wurden. Klinische Daten wurden zu Alter, Geschlecht, Erstdiagnose, Therapie, Gesamtüberleben und Todesursache ausgewertet.

41 der 71 Tumoren zeigten eine Heparanase-Expression. In der Färbung konnten zwei verschiedene, dominierende Lokalisationen abgegrenzt werden. Die Daten wurden mit den Überlebenszeiten der Patienten (overall survival) mittels univariater (Kaplan Meier Überlebenskurve und log rank Test) und multivariater Analysen (Cox Regressionsanalyse) verglichen. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, dass die Heparanase einen signifikanten Benefit auf das Überleben der Patienten hatte. Einziger, weiterer signifikanter

Einflussfaktor war das Tumorstadium (UICC), welches positiv mit einer verkürzten Überlebenszeit korrelierte. In der Cox Regressionsanalyse konnte der signifikante Einfluß sowohl der Heparanase als auch des Tumorstadiums bestätigt werden.

Zusätzlich wurde die Proliferationsaktivität des Tumors mit dem semiquantitativen Vorkommen der Heparanase durch Bildung eines Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman Korrelation) hinsichtlich einer möglichen Korrelation verglichen. Dabei zeigte sich, dass Proliferation und Heparanasevorkommen invers korrelierten, Tumoren mit hoher Heparanaseexpression zeigten eine geringere Proliferation.

Eine Heparanaseexpression wird bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches in der aktuellen Literatur als prognostisch ungünstig beschrieben. Unsere Daten konnten zum ersten Mal in einem Patientenkollektiv einen prognostisch günstigen Einfluß der Heparanase aufzeigen. Eine Erklärungsmöglichkeit könnte die heparanaseassoziierte verringerte Proliferation der Tumorzellen sein, welche sich so stark auf das Tumorwachstum auswirkte, dass Patienten mit hohem Heparanaseanteil ein signifikant längeres Überleben zeigten.