

Anja Stephanie Schleider
Dr. med. dent.

Morphologische, klinische, molekulare und zytogenetische Charakterisierung von Azinuszellkarzinomen der Mundspeicheldrüsen

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Kern

Azinuszellkarzinome der Mundspeicheldrüsen sind seltene maligne epitheliale Tumoren. In der Literatur existieren bislang nur wenige Studien, die sich mit Azinuszellkarzinomen der Mundspeicheldrüsen befassen. Deshalb sollte im Rahmen dieser Arbeit ein möglichst großes Kollektiv zusammengestellt und klinisch, pathologisch, immunhistochemisch und zytogenetisch charakterisiert werden. Hierzu wurden aus dem Archiv des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg 25 Azinuszellkarzinome der Mundspeicheldrüsen von 23 Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass entsprechend vormaliger Publikationen Frauen etwas häufiger als Männer betroffen waren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 54 Jahren. Im Einklang mit früheren Ergebnissen war der größte Teil der Azinuszellkarzinome in der Glandula parotidea lokalisiert, gefolgt von den kleinen Speicheldrüsen. Nur wenige Tumoren waren in der Glandula submandibularis lokalisiert. Keiner der Tumoren unseres Kollektivs betraf die Glandula sublingualis. Anhand der klinischen Daten konnten keine Risikofaktoren abgeleitet werden, die bei der Entstehung von Azinuszellkarzinomen in Mundspeicheldrüsen eine Rolle spielen könnten. Patienten über 60 Jahre zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Rezidiven beziehungsweise an der Tumorerkrankung zu versterben.

Immunhistochemisch zeigte sich, dass die Azinuszellkarzinome insbesondere Amylase sowie auch CK7 und CK18 als charakteristische Marker exprimierten. In unterschiedlicher, insgesamt schwacher Ausprägung fand sich in den Tumoren Expression der Matrixmetalloproteinasen MMP-1, -2 und -9 sowie insbesondere von den MMP-Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2. Erwartungsgemäß korrelierte die Expression von MMP-1 und TIMP-1 invers, für MMP-2 und TIMP-2 zeigte sich ein entsprechender Trend. Eine signifikante Korrelation der Expression dieser Proteine mit dem klinischen Verlauf konnte nicht abgeleitet werden, ebenso wenig wie mit der Ki-67 Proliferationsaktivität oder der in einzelnen Fällen detektierten nukleären Akkumulation von p53.

Ein Teil der Tumoren zeigte immunhistochemisch Positivität gegenüber den potentiellen therapeutischen Zielstrukturen EGFR, C-Kit, L1CAM und Somatostatinrezeptor-2. Relevanz für eine additive Antikörper-Therapie könnte hierbei insbesondere EGFR zukommen, das in

knapp 60% der untersuchten Patienten exprimiert war, und für welches in der Therapie von Mundspeicheldrüsentumoren mit Cetuximab bereits erste klinische Erfolge erzielt werden konnten. Für die Expression von C-KIT zeigte sich darüber hinaus ein Trend für eine ungünstige Prognose.

Mittels comparativer genomischer Hybridisierung (CGH) wurden die Azinuszellkarzinome in dieser Studie zytogenetisch untersucht. Von 14 verfügbaren Tumoren zeigten sechs chromosomale Imbalancen. Die Anzahl der detektierten Imbalancen war im Gegensatz zu anderen Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich gering. Verluste traten häufiger auf als Zugewinne. In jeweils zwei Fällen wurden Verluste auf 1p und 18q detektiert, wo auch in vormals publizierten Studien molekulare Aberrationen gefunden worden waren. Chromosomale Imbalancen fanden sich insbesondere bei mitotisch aktiven Azinuszellkarzinomen, was Rückschlüsse auf das biologische Verhalten erlaubt. Die im vorliegenden Kollektiv nachgewiesenen zytogenetischen Aberrationen wurden CGH-Ergebnissen von Azinuszellkarzinomen des Pankreas gegenübergestellt. Hierbei zeigten sich bezüglich der Imbalancen zwar Überlappungen, allerdings zeigten Azinuszellkarzinome des Pankreas nicht nur zahlreiche weitere sondern auch in bislang allen untersuchten Fällen chromosomale Imbalancen. Die weitaus niedrigere Frequenz chromosomaler Imbalancen in Azinuszellkarzinomen der Mundspeicheldrüsen könnte durch das biologisch weniger aggressive Verhalten dieser Tumoren erklärt werden. Die vorliegenden zytogenetischen Untersuchungen schaffen die Grundlage für weiterführende molekulargenetische Forschungsansätze bezüglich der Entstehung und Progression von Azinuszellkarzinomen der Mundspeicheldrüsen.