



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Prospektive Studie zur Evaluierung endoskopisch-immunzytochemischer Früherkennungsmarker des Barrett-Karzinoms

Autor: Alexander Schreiber
Institut / Klinik: Abteilung für Endoskopie der Chirurgischen Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. C. Manegold

Der Barrett-Ösophagus zählt zu den prämaligen Konditionen und stellt eine Zylinderepithel-metaplasie dar, die mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und einem gegenüber der Normalbevölkerung 30-125 fach erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom assoziiert ist. Das Barrett-Karzinom weist in den Industrienationen mit Ausnahme des malignen Melanoms die am steilsten ansteigende Inzidenzrate auf und hat sich aus diesem Grund zu einem wichtigen Forschungsthema entwickelt.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit aktuell diskutierter Früherkennungsmarker prospektiv zu untersuchen, um Patienten mit einem Barrett-Ösophagus einer rational begründeten, risikostatifizierten Überwachung zuzuführen. Im einzelnen sollte die Wertigkeit der intravitalfärbungsgesteuerten Biopsie zur Erkennung von Dysplasien geklärt werden sowie die Frage bearbeitet werden, ob mittels quantitativ-selektiver Messung spezifischer Barrett-Epithelzellpopulationen (Zellpopulation mit Expression der Proliferationsmarker PCNA, Ki67 oder Überexpression von p53) Dysplasien frühzeitiger und sensitiver als bisher erfaßt werden können. Weiterhin sollten klinisch-epidemiologische Merkmale von möglichen Hoch-Risikogruppen innerhalb der Patientengruppe mit Barrett-Ösophagus charakterisiert werden.

In der immunhistochemischen Färbung der 58 Gewebelöcke von 49 Patienten konnte in der Gruppe HGD/Karzinom eine p53-Überexpression im Vergleich zur Gruppe ohne Dysplasien signifikant häufiger nachgewiesen werden ($p < 0,05$, Fisher-Test); ebenso statistisch signifikant erhöht zeigte sich sowohl der PCNA- als auch der Ki67-Index bei Vergleich der HGD/Karzinom-Gruppe mit der Gruppe ohne Dysplasien ($p < 0,05$; t-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitig). Die 40 durchflußzytometrisch untersuchten Proben zeigten bei Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte und Standardabweichungen einen nicht signifikanten Anstieg der Fluoreszenz innerhalb des entsprechenden histopathologischen Bewertungsgrades. Vor allem bei der Färbung mit den Proliferationsmarkern Ki67 und PCNA konnte eine Zunahme der Fluoreszenz beobachtet werden. Bei der p53-Färbung zeigte sich ein gegenüber dem Leerwert (ohne Färbung) erhöhter geometrischer Mittelwert bei HGD und Karzinomen. In einem methodischen Frageansatz wurde an vier Adenokarzinom-Zelllinien (PaTu 8902, CAPAN-1, CAPAN-2, DAN-G) drei unterschiedliche Zellbearbeitungsmethoden durchflußzytometrisch analysiert. Eine deutliche Steigerung der durchschnittlichen Fluoreszenz wurde durch Verwendung eines Präparationskits der Firma Pharmingen erzielt. An 30 Patienten konnte in einer prospektiven Studie mit intravitaler Methylenblaufärbung des Barrett-Epithels gezeigt werden, daß vor allem in fokal angefärbten Bezirken mit gesteigerter Färbeheterogenität Dysplasien und neoplastisch veränderte Epithelien deutlich häufiger präsent sind, als in diffus und gleichmäßig gefärbten Bereichen; die Detektionsrate dieser Epithelien stellte sich bei dieser Index-Endoskopie als nicht signifikant erhöht heraus. Auch die photodynamische Diagnostik mit 5-ALA wies eine Verbesserung der Detektionsrate von kleinen dysplastischen Arealen auf, kann jedoch den Goldstandard der Quadrantenbiopsie nicht ersetzen. Die endoskopisch-biopsischen Daten von 117 Patienten zeigen, daß alle 25 Karzinome und bis auf eine Ausnahme auch alle 15 Dysplasien auf dem Boden eines LSB entstanden sind, d.h. die Segmentlängen stiegen statistisch signifikant von Metaplasie-, Dysplasie- bis zu Karzinom-Patienten an.

In einem Zeitraum von 3 Jahren nahmen von 55 erstdiagnostizierten Barrett-Patienten 20 an einem Überwachungsprogramm teil, von denen 5 (25%) nach durchschnittlich 20,4 Monaten eine Progredienz zu dysplastischem Epithel (3 LGD, 2 HGD) und 1 Patient (5%) mit initialer HGD innerhalb von 6 Monaten ein Adenokarzinom (pT1N0M0) aufzeigten. Die Inzidenz für eine HGD lag somit bei 1 in 26,3 Patientenjahren. Die Analyse eines strukturierten Interviews an 40 Patienten ergab, daß der

Nikotin-Abusus der Dysplasie- und Karzinom-Patienten statistisch signifikant erhöht ist gegenüber den der Metaplasie-Patienten ($p < 0,05$, Fisher-Test). Die Daten zeigen weiterhin, daß Karzinom-Patienten einen verstärkten Alkoholkonsum aufweisen, dies jedoch nicht statistisch signifikant erhöht war. Auch die Analyse der Parameter Dysphagie, Alter der Patienten, Sodbrennen und BMI lieferte keine statistisch signifikanten Ergebnisse.