

Christoph Kunz
Dr. med.

Immunhistochemische Bestimmung von Zellzykluskomponenten bei fortgeschrittenen inoperablen Kopf-Hals-Karzinomen

Geboren am 04.12.1974 in Singapur
Reifeprüfung am 21.06.1994 in Kornwestheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis SS 2001
Physikum am 09.09.1997 an der Universität Tübingen
Klinisches Studium Heidelberg
Staatsexamen am 22.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Dietz

Etwa 5% der Malignome im Erwachsenenalter treten im Kopf-Hals-Bereich auf, wobei vor allem die Oro- und Hypopharynxkarzinome meist lange symptomlos wachsen und erst in weit fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert werden. Sie sind deshalb zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft nicht mehr sinnvoll resektabel. Bei diesen Tumoren werden in der Regel eine Strahlentherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie angewandt, die jedoch mit einer nicht unerheblichen Toxizität einhergehen. Ca. 30% der Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen erleben dennoch eine dauerhafte Remission nach Radiochemotherapie. Es gibt bisher kaum prognostische Marker, die eine Vorhersage erlauben, welche Patienten von einem aggressiven Therapieansatz profitieren. Neben klinischen Faktoren wie TNM-Status, Tumolvolumen und Tumorlokalisation wurden einige molekularbiologische Faktoren als mögliche Marker ins Gespräch gebracht. Aufgrund vielversprechender erster Ergebnisse in der Literatur war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Zellzyklusproteine p53, pRb, CyclinD1, CDK4, p21^{CIP1/WAF1} und p16^{INK4a} sowie den Apoptoseinhibitor Bcl-2 und den Proliferationsmarker Mib-1/Ki-67 auf ihre prognostische Aussagekraft bezüglich des Verlaufs von Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen Kopf-Hals-Karzinomen nach einer Radio- bzw. kombinierten Radiochemotherapie zu prüfen.

Für diese Arbeit wurden Paraffinschnitte aus Tumorbiopsien von 53 Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen Oro- und Hypopharynxkarzinomen verwendet. Diese Patienten stellten bezüglich der klinischen Daten ein sehr homogenes Kollektiv dar. Sie wurden zum größten Teil (43/53) im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie behandelt. Bis auf eine Ausnahme handelte es sich bei den Tumoren um Karzinome im Stadium IV nach UICC. Zunächst wurde durch immunhistochemische Färbungen der Expressionsstatus der verschiedenen Proteine in den einzelnen Tumoren bestimmt. Anschließend wurde der Expressionsstatus in Bezug zum Therapieansprechen und zum posttherapeutischen Verlauf gesetzt, um eine prognostische Aussagekraft einer pathologischen Expression aufzudecken. Dabei wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten bei fortgeschrittenen inoperablen Kopf-Hals-Karzinomen keine Hinweise für eine prognostische Relevanz der prätherapeutischen immunhistochemischen Bestimmung des Expressionsstatus der Zellzyklusproteine p53, pRb, CyclinD1, CDK4, p21^{CIP1/WAF1} und p16^{INK4a}, sowie des Apoptoseinhibitors Bcl-2 und des Proliferationsmarkers Mib-1/Ki-67 gefunden werden.

Wahrscheinlich ist der Einfluss der Aktivität einzelner Zellzyklusproteine auf den weiteren Krankheitsverlauf eines Patienten bei weit fortgeschrittenen Tumoren nicht so groß, dass der prätherapeutisch immunhistochemisch dargestellte Expressionsstatus eine Aussage über den

Verlauf nach Radio-, bzw. Radiochemotherapie erlaubt. Kritisch muss diskutiert werden, welchen Stellenwert punktförmige Untersuchungen von Expressionsmustern der Zellzykluskomponenten bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs überhaupt haben. Wahrscheinlich wurde diese Form der Analyse bislang überschätzt, da sie der genetischen Heterogenität dieser Tumoren und der Dynamik des Tumorwachstums nicht ausreichend gerecht wird. Möglicherweise werden die neuen Mikroarraytechniken, bei denen gleichzeitig multiple Parameter befundet werden können und damit deren Interaktion studiert werden kann, v.a. durch mehrere zeitlich aufeinander folgende Untersuchungen mehr Klarheit in das Thema bringen.