

Claudia Alexia Logothesis  
Dr. med. dent.

## **Untersuchung zur Ätiologie, Epidemiologie sowie potentiell prognostischer Faktoren des Nasenrachen-Karzinoms unter besonderer Berücksichtigung des EBV-Genprodukts LMP1 sowie des Expressionsstatus des Retinoblastomprodukts und p16**

Geboren am 07.03.68 in Miltenberg  
Reifeprüfung am 21.05.87 in Neu-Isenburg  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS93 bis WS95/96 und vom WS97/98 bis SS2000  
Physikum am 15.03.96 an der Universität Frankfurt am Main  
Klinisches Studium an der Universität Heidelberg  
Staatsexamen am 12.12.2000 an der Universität Heidelberg  
Assistenzzeit seit 10/2001 in der Oralchirurgischen Praxis von Dr. med. dent. Klaus Becker in Karlsruhe

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

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) ist ein aggressiver Tumor, der aufgrund später Symptomatik oft erst an den Nah- und Fernmetastasen erkannt wird und daher eine relativ schlechte Prognose aufweist. Bei Therapiebeginn in frühen Stadien haben betroffene Patienten eine relativ gute Aussicht auf langjähriges rezidivfreies Überleben, da die prätherapeutische Tumorgroße direkt mit dem Erfolg einer Strahlenbehandlung assoziiert ist. Die Diagnose wird oft erschwert durch makroskopisch unauffällige Schleimhautbefunde trotz bereits stattgefundener mikroskopischer Invasion des Tumors. Aufgrund der niedrigen Inzidenz, ist noch relativ wenig über das klinische Verhalten des NPC in Deutschland bekannt. Die meisten Informationen kommen aus dem chinesischen/asiatischen Raum, wo das NPC endemisch vorkommt.

Ziel dieser Arbeit war es, die Epidemiologie der Nasopharynxkarzinome in Deutschland anhand des Heidelberger Kollektivs zu untersuchen, potentielle Risikofaktoren aufzudecken sowie die Assoziation zum Epstein-Barr Virus und eventuell zum Humanen Papillomavirus (HPV) zu überprüfen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Methode zum Einsatz von Tyramid bei der immunhistochemischen Nachweisreaktion auf das in NPC exprimierte, EBV-kodierende latente Membranprotein (LMP1) vorgestellt, welche okkulte NPC-Biopsien mit großer Sensitivität (in 97 % der Fälle) nachweisen konnte. Die beim EBV-Nachweis angewandte konventionelle Immunhistochemie zeigte dagegen eine deutlich geringere Sensitivität. Die zusätzlich durchgeführte immunhistochemische Untersuchung der Onkoproteine pRb und p16 zeigte in 76 % der NPC-Biopsien eine positive Reaktion auf pRb, was nicht für eine generelle Assoziation mit dem HPV sprach. Die Expression von p16 variierte stark und erklärte sich durch die vorhandene intratumorale Heterogenität der pRb-Expression.

Das Remissionsergebnis nach primärer Bestrahlung als Ausdruck des Therapieerfolges stand in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Strahlendosis. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Dosis über 60 Gy erreicht. Gleichzeitig erhöhte sich hierbei erwartungsgemäß die Toxizität. Patienten, die einen den Median von 14,39 g/dl

überschreitenden prätherapeutischen Hb-Wert aufwiesen, erreichten einen um fast 50 % höheren Anteil an Vollremissionen nach Strahlentherapie.

Als prognostisch positiv erwiesen sich Tumore mit positiver oder schwach positiver LMP1-Expression ( $p=0,0582$ ). Wichtigste günstige prognostische Einflussgrößen waren ein niedriger T-Status bei Diagnosestellung sowie eine Vollremission nach Primärtherapie ( $p=0,0040$ ) in Bezug auf das Gesamtüberleben, ebenso wie auf die lokoregionäre Kontrolle ( $p=0,0201$ ). Weiterhin prognostisch günstig wirkte sich das Alter (zw. 35-50 Jahren) bei Diagnosestellung auf das Gesamtüberleben aus ( $p=0,0477$ ), ebenso die Histologie vom undifferenzierten Typ ( $p=0,0177$ ). Eine genetische Komponente bei der NPC-Entstehung ist in unserem Kollektiv jedoch nur mit einer schlechteren lokoregionären Kontrolle ( $p=0,0685$ ) in Verbindung zu bringen, da zwar bei 52 % familiär Krebs nachweisbar war, darunter jedoch keine Nasopharynxkarzinome zu finden waren. Eine ätiologische Rolle des Alkohol- und Nikotinkonsums ist nach unserer Untersuchung bei deutschen NPCs nicht zu vermuten. Desweiteren konnten keine speziellen Schadstoffe als relevante auslösende Faktoren ausgemacht werden.

Zusammengefasst zeigt sich eine eindeutige EBV-Assoziation der untersuchten NPCs durch den Nachweis von LMP1 in 97 % der Fälle. Eine Assoziation zum HPV ließ sich nach unseren Ergebnissen nicht herstellen. Möglichst frühe Diagnostik und eine konsequente hochdosierte, auf möglichst komplette Remission abzielende Strahlentherapie nehmen eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle der Nasopharynxkarzinome ein.

Die von uns verwendete tyramidverstärkte IHC ist der konventionellen deutlich überlegen, indem sie LMP1 auch in okkulten Biopsien, welche bei konventioneller Färbung falsch-negative Ergebnisse erbrachten, mit hoher Sensitivität nachweisen kann. Sie eignet sich daher zur schnellen Abklärung unklarer Lymphknotenmetastasen sowie okkulten NPC-Biopsien und könnte beim Routineeinsatz in der Klinik einen wertvollen Beitrag zur Frühdiagnostik leisten.