

Christine Hannak
Dr. med. dent.

Untersuchungen zum Tumorsuppressorgen p53 und seiner Bedeutung für Entstehung und Fortschreiten des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle - Vergleichende Studie von p53 in Gewebe und Serum

Geboren am 15. 11. 1969 in Kronstadt
Reifeprüfung am 08. 05. 1990 in Mannheim
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1990 bis SS 1996
Physikum am 27. 09. 1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 20. 08. 1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Mund-Zahn-Kieferheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. Dr. J. Mühling

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des Tumorsuppressorgen p53 für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle untersucht.

Bei den Karzinomen des Kopf - Hals - Bereiches ist in den letzten Jahren eine kontinuierliche Zunahme zu verzeichnen. Unter den oralen Neoplasien kommt dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit einem Anteil von 90 % die größte Bedeutung zu. Aus zahlreichen Studien ist bekannt, daß bei seiner Entstehung Nikotin - und Alkoholabusus neben einer Reihe weiterer Faktoren die beiden Hauptrisikofaktoren sind.

Die Untersuchung von Onkogenen und Tumorsuppressorgen konnte bis heute einige Fragen zum Prozeß der Krebsentstehung beantworten. Das p53 - Gen ist das in bezug auf die Tumorentstehung am besten untersuchte Tumorsuppressorgen. Seine Mutation ist die am häufigsten beobachtete Veränderung bei menschlichen Tumoren.

Die Rolle des p53 - Gens beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wurde in dieser Studie wie folgt untersucht: Gewebeproben von 80 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wurden einer immunhistochemischen Färbung unterzogen. Dabei wurde der Primär - Antikörper Do1 verwendet, der das veränderte p53 - Gen nachweist. Zur Untersuchung des Proliferationsverhaltens wurde ein weiterer Primärantikörper, der Proliferationsantikörper MIB1, verwendet. Die Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Gewebefärbung wurden daraufhin mit folgenden klinisch - pathologischen Parametern verglichen: Alter, Geschlecht, Raucher - und Alkoholanamnese, TNM - Status, Tumolvolumen, histologischer Differenzierungsgrad, p53 - Antikörper, Rezidiv / Primärtumor.

Die statistische Auswertung erfolgte in zwei Schritten. Zum einen wurde das vorhandene Datenmaterial beschrieben, zum anderen wurden die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern untersucht.

Durch die allgemeine Charakterisierung des Patientengutes anhand der Merkmale Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, TNM - Status und Tumolvolumen konnte gezeigt werden, daß die meisten Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkranken, in der Altersklasse 50 - 59 Jahre zu finden sind. Männer sind von dieser Erkrankung häufiger betroffen als Frauen, was sicher mit der höheren Risikobelastung zusammenhängt. Ein weiteres Mal konnte bestätigt werden, daß Tabak- und Alkoholkonsum die Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle darstellen. Weiterhin wurde deutlich, daß bei dem Großteil der Patienten die Diagnose eines Karzinoms erst im fortgeschrittenen Tumorstadium gestellt wird.

Durch die immunhistochemische Färbung mit dem monoklonalen Antikörper Do1 konnte in 53 % der Fälle eine p53 - Überexpression nachgewiesen werden. Die Färbung mit dem Proliferationsmarker MIB1 zeigte in 99 % der Fälle eine gesteigerte proliferative Aktivität der Zellen. Durch den Vergleich dieser beiden Färbungen wurde deutlich, daß die p53 - Überexpression im Großteil der Fälle mit der Mutation des p53 - Gens gleichzusetzen ist. Die quantitative Auswertung der p53 - Überexpression und der Vergleich mit klinisch - pathologischen Daten ergab folgende Ergebnisse: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der p53 - Überexpression und dem Alter / Geschlecht der Patienten. Es konnte hingegen ein Zusammenhang festgestellt werden zwischen der p53 - Überexpression und der Belastung der Patienten bzgl. der Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum, was die Bedeutung der kanzerogenen Substanzen als Mutagene unterstreicht.

Zwischen folgenden Parametern konnte weiterhin kein Zusammenhang festgestellt werden: p53 - Überexpression im Gewebe und TNM - Status, Tumolvolumen sowie histologischem Differenzierungsgrad.

Durch Auswertung der Ergebnisse der Blutuntersuchung derselben Patienten konnte festgestellt werden, daß 24 % der Patienten Antikörper gegen p53 bilden, wobei die Antikörperbildung nicht von der Überexpression von p53 im Gewebe abhängt, sondern vermutlich von anderen Faktoren ausgelöst wird. Ein Zusammenhang zwischen der Bildung von Antikörpern und dem Alter / Geschlecht der Patienten konnte nicht festgestellt werden.

Der Vergleich der Bildung von Antikörpern mit dem TNM - Status und dem histologischen Differenzierungsgrad erlaubt die Vermutung, daß Antikörper gegen p53 erst im späten Tumorstadium gebildet werden, und daß weiterhin p53 - Antikörper möglicherweise ein Malignitätsindikator sein könnten, der für eine schlechte Prognose spricht.