



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Expressionsanalyse von Serum-Markern bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren unter Carboplatin / 5-Fluorouracil-Chemotherapie

Autor: Guido Manuel Grobschmidt
Institut / Klinik: Klinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Sauter

Etwa 16.000 Menschen erkranken in Deutschland jährlich an einem Kopf-Hals-Karzinom (Plattenepithelkarzinom-HNSCC), trotz des stetigen Fortschritts der multimodalen Therapiekonzepte aus den Teilbereichen der Chirurgie, der Radioonkologie und innovativer chemotherapeutischer Regime hat sich die Überlebensrate der betroffenen Patienten in den letzten 5 Jahrzehnten kaum verändert. Etwa jeder zweite HNSCC-Patient verstirbt innerhalb von fünf Jahren an den Folgen seiner Erkrankung. Das Wachstum sowie das Risiko einer Metastasierung bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen wird durch verschiedene angiogenetische und wachstumsfördernde Mediatoren verstärkt. Um den Therapieverlauf und das Therapieansprechen frühzeitig beurteilen und optimieren zu können, werden heute einige dieser Mediatoren gezielt auf ihre Eignung als Biomarker hin untersucht. Obwohl neuere Studien vielversprechende Ergebnisse aufzeigten, hat sich der standardisierte Einsatz von Zytokinen und onkogenen Mediatoren als Biomarker in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren jedoch noch nicht etabliert. Die hier vorgestellte Studie wurde durchgeführt, um die Validität von sieben serologischen Faktoren (PDGF, VEGF, EGFR, Osteopontin, G-CSF, Interleukin-4 und Interleukin-6) als potentielle Biomarker für HNSCC zu beurteilen. Hierzu wurden die Seren von 20 Patienten, welche aufgrund eines HNSCC über 6 Wochen eine konventionelle adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und 5-Fluorouracil erhielten, prä- und posttherapeutisch auf die o.g. Marker hin untersucht. Ein Kollektiv von 40 gesunden Probanden wurde in einer einmaligen Messung als gesunde Referenzgruppe zusammengefasst. Die jeweilige Konzentration des zu bestimmenden Markers wurde im Labor mittels ELISA erfasst.

Für vier der sieben untersuchten Marker wurden statistisch signifikante Veränderungen für den Vergleich von Patienten und Kontrollkollektiv ermittelt, hierzu zählten das Osteopontin, der EGFR, das Interleukin-4 sowie das Interleukin-6. Die prätherapeutischen Ausgangswerte von Interleukin-4, Interleukin-6 und Osteopontin waren gegenüber der Referenzgruppe signifikant erhöht. Im Falle des EGFR konnte hingegen ein signifikant kleinerer Ausgangswert der Patienten beobachtet werden. Im Therapieverlauf wurden lediglich für Interleukin-6 signifikant erhöhte posttherapeutische Konzentrationen festgestellt. Alle anderen Marker zeigten keine signifikanten Chemotherapie assoziierten Veränderungen auf. Mittels der signifikanten Wertpaare von Osteopontin und Interleukin-4 konnte im Anschluss eine logistische Regression durchgeführt werden, anhand derer das Risiko für HNSCC im Sinne eines Screenings individualisiert berechnet werden kann.

Die vorgestellte Studie konnte signifikante Korrelationen zwischen einigen Markern und einem neoplastischen Geschehen aufzeigen. Für die potentielle Primärdiagnose eines HNSCC eignen sich demzufolge die Analysen von Osteopontin, EGFR, Interleukin-4 sowie Interleukin-6. Im Sinne eines „Multimarker-Konzepts“ erscheint vor allem die Kombination mehrerer Biomarker als Screening-Methode empfehlenswert. Inwieweit die Messung von serologischen Markern zukünftig in der Primärdiagnostik und der Kontrolle des Therapieansprechens bei HNSCC Anwendung finden wird, ist aufgrund der derzeit nach wie vor uneinigen Datenlage jedoch ungewiss.