

Sonja Obradovic

Dr. med. dent.

Expressionsanalyse des Immuncheckpoint-Proteins PD-L1 bei Mundhöhlenkarzinomen und Untersuchung dessen Bedeutung für die Krankheitsprogression und das Überleben

Fach/Einrichtung: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/Mund-, Zahn-, Kieferklinik

Doktorvater: Prof. (apl) Dr. med. Dr. med. dent. Christian Freudlsperger

Plattenepithelkarzinome des Kopf Hals-Bereichs gehören zu den sieben häufigsten Malignomen weltweit. Der heterogene Charakter dieser Tumorentität mit ihrer Tendenz zur Rezidivierung und lokoregionären Metastasierung machen eine effektive Behandlung mit den aktuellen Standardtherapieverfahren häufig schwierig. Die geringe Überlebenswahrscheinlichkeit führt zu dem Wunsch, diese Tumoren besser auf molekularer Ebene verstehen zu können und Biomarker zu entwickeln, welche eine individuelle und zielgerichtete Behandlung der Patienten ermöglichen.

Eine neue Therapiemöglichkeit bei der Behandlung von HNSCCs stellt die Immuncheckpoint-Therapie mit PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab ® oder Pembrolizumab® dar. Ziel der Immuntherapie durch die Blockade des PD-1-Rezeptors ist es, dem Immunsystem die Fähigkeit der Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen zu ermöglichen, indem der Tumormunevasionsmechanismus des PD-L1-Proteins überwunden wird. Aktuell wird das Expressionsniveau von PD-L1 also Voraussetzung für die Indikation sowie den Therapieerfolg angesehen; die Dynamik der Protein-Expression von Primärtumoren zu Metastasen sowie zu einem Rezidiv sowie der Einfluss auf die Krankheitsprogression sind bislang jedoch nicht abschließend geklärt.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde mittels immunhistochemischer Färbungen die Expression des Proteins PD-L1 in 222 primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, in 75 korrespondierenden Lymphknotenmetastasen sowie in 33 Rezidiv-Tumoren untersucht. Das Tumorgewebe wurde zwischen 2010 und 2017 in der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Heidelberg entnommen. Die statistische Analyse umfasste hierbei die Korrelation mit klinisch-histopathologischen Parametern, Kaplan-Meier-Analysen, univariate sowie multivariate Analysen.

Insgesamt zeigt sich eine heterogene PD-L1-Expression in OSCC-Tumorgewebe. Vergleicht man hierbei die verschiedenen Expressionsniveaus in Primärtumoren, Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidiven bzw. regionalen Rezidiven lässt sich ein signifikanter Anstieg der Expression von primären Tumoren zu Lymphknotenmetastasen zu Rezidiven feststellen. In weiteren statistischen Analysen wurde dargelegt, dass eine hohe PD-L1-Expression mit einem höheren T-Status, einem positiven Lymphknotenstatus und einem höheren UICC-Stadium assoziiert ist. Des Weiteren haben Patienten mit einem hohen PD-L1-Expressionscore eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit früher zu versterben. Eine Signifikanz in Bezug auf das progressionsfreie Überleben konnte jedoch nicht beobachtet werden. Zudem zeigten univariate Analysen, dass Patienten mit hohem PD-L1-Expressionsniveau im Vergleich zur Referenzgruppe ein dreifach erhöhtes Risiko haben früher zu versterben.

Zusammengefasst deuten die Daten dieser Dissertation darauf hin, dass PD-L1 eine entscheidende Rolle in der Tumoretablierung und -progression des HNSCCs spielt. Eine Vielzahl an Studien zeigt zum Teil kontroverse Ergebnisse der PD-L1 Expression in Bezug auf klinisch-histopathologische Parameter sowie in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten. Dennoch rechtfertigen etliche erfolgreiche klinische Studien mit PD-1-Inhibitoren die weiterhin hohe Relevanz des PD-L1 Proteins als prädiktiven Biomarker für eine Immuntherapie. So ist eine Selektion der Patienten aktuell anhand der vorliegenden PD-L1-Expression für den Einsatz der PD-1-Inhibitor-Therapie mit Pembrolizumab obligat. Die Checkpoint-Hemmung bei PD-L1-positiven HNSCC-Patienten weist eine höhere Antitumoraktivität auf und führt zudem im Vergleich zu Standardbehandlung zu weniger toxisch-unerwünschten Ereignissen. Vor dem Hintergrund des erhöhten PD-L1-Expressionsniveaus in Lymphknotenmetastasen und Rezidiven, sollte bereits eine frühzeitige Therapiemöglichkeit mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in Betracht gezogen werden. Patienten mit PD-L1-positivem Lymphknotenstatus könnten von einer frühzeitigen Immuncheckpoint-Therapie profitieren. Jedoch sind weitere Studien diesbezüglich notwendig, um die Sicherheit und Effizienz dieser neuartigen Behandlungsmethode bei den Patienten zu evaluieren.