

Susanne Haas

Dr. med.

Expression von Zellzykluskomponenten in fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen und ihre Bedeutung für die Prognose nach primärer akzelerierter Radiochemotherapie

Geboren am 12.10.1970 in Mannheim

Reifeprüfung am 11.5.1990 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/00

Physikum am 25.8.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium im Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 23.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Weidauer

Fortgeschrittene Karzinome im Bereich des Oro- und Hypopharynx sind aufgrund ihres ausgedehnten, funktionelle Nachbarstrukturen infiltrierenden Wachstums einer chirurgischen Therapie oft nicht mehr zugänglich. Daher gewinnt eine Radiochemotherapie als primäre Therapiemaßnahme in diesen Fällen zunehmend an Bedeutung. Es gibt jedoch große Unterschiede im Ansprechen auf eine solche Radiochemotherapie, die meist mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht. Bislang mangelt es an prognostischen Faktoren, die eine Aussage darüber erlauben, ob ein Patient von der Therapie profitieren wird oder nicht.

In den letzten Jahren wurden vor allem verschiedene molekularbiologische Marker, die an der Regulation des Zellzyklus in der späten G1-Phase beteiligt sind, als potentiell bedeutsam für das Tumorgeschehen diskutiert. Eine zentrale Rolle spielen dabei Cyclin/CDK (cyclin-dependent-kinase)-Proteinkomplexe, die eine wesentliche Funktion für die Zellzyklusprogression haben. Liegen Schäden in der DNA vor, kann durch Hemmung dieser Komplexe ein Zellzyklusarrest zur Reparatur der DNA-Schäden ausgelöst werden. Zu den Proteinen, die direkt oder indirekt mit Cyclin/CDK-Komplexen interagieren, gehören p53, p21^{WAF1/CIP1}, pRb (Retinoblastomprotein) und p16^{INK4a}. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass die Zelle durch funktionelle Inaktivierung einzelner oder mehrerer dieser Komponenten die Kontrolle über die Proliferation verliert und es hierdurch zu einer erhöhten Therapieresistenz, Rezidivneigung und Metastasierung des Tumors kommt.

Für die vorliegende Arbeit wurden Biopsien von 43 Patienten untersucht, die von 1992 bis 1994 im Rahmen einer Phase-II-Studie der HNO-Universitätsklinik Heidelberg mit einer akzelerierten „Concomitant-boost-Radiochemotherapie“ mit Carboplatin behandelt worden

waren. Mittels Immunhistochemie wurden an Paraffinschnitten die Zellzykluskomponenten p53, p21^{WAF1/CIP1}, pRb, p16^{INK4a}, CDK4, Cyclin D1, sowie das apoptosehemmende Protein BCL-2 und der Proliferationsmarker MIB1 nachgewiesen.

Die aberrante Expression einzelner Komponenten beziehungsweise bestimmte kombinierte aberrante Expressionsmuster wurden mit einigen klinischen Daten wie den T- und N-Stadien und der Lokalisation, sowie mit dem initialen Therapieansprechen und den posttherapeutischen Verläufen der Patienten (Rezidivierung, Fernmetastasierung, Überlebenszeiten) verglichen.

Es zeigte sich, dass keiner der Marker p53, p21, pRb, p16, MIB und BCL-2 mit klinischen Daten oder mit den posttherapeutischen Verläufen korrelierte. Dahingegen korrelierte die Überexpression von CDK4 (10 Tumoren, 23%) und Cyclin D1 (8 Tumoren, 18%) signifikant mit einer kürzeren allgemeinen Überlebenszeit der Patienten ($p=0.019$ und 0.026). Patienten mit CDK4-überexprimierenden Tumoren bekamen häufiger und früher lokoregionäre Rezidive ($p=0.034$). Im initialen Therapieansprechen sowie im Auftreten von Fernmetastasen gab es in der Gruppe der CDK4-/Cyclin D1-positiven keinen Unterschied zu CDK4/Cyclin D1-negativen Patienten. Beide Marker waren unabhängig von T- und N-Stadien. CDK4 und Cyclin D1 zeigten außerdem eine signifikante Koexpression ($p<0.001$).

Über die Gründe für die deutlich kürzere Gesamtüberlebenszeit der CDK4-/ Cyclin D1-positiven Patienten nach der Therapie kann derzeit nur spekuliert werden. Cyclin/CDK-Komplexe stellen das letzte Glied in einer Kette von Prozessen dar, die einen Zellzyklusarrest zur Reparatur von DNA-Schäden ermöglichen. Die Deregulation dieser Komplexe kann offenbar nicht mehr durch andere Mechanismen kompensiert werden. Die Konsequenz könnte sein, dass es durch Weitergabe fehlerhafter DNA an die Tochterzelle zu einer Häufung von Mutationen kommt. Es besteht somit die Vermutung, dass CDK4/Cyclin D1-überexprimierende Tumoren besonders anfällig für genetische Veränderungen sind, die nach primärer Radiochemotherapie zur Bildung hochmaligner Zellklone und Tumorrezidive führen. Es muss daher überprüft werden, ob die Assoziation einer CDK4/Cyclin D1-Überexpression mit einer schlechten Prognose in Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven ihre Bestätigung findet.