

5 Zusammenfassung

Für die Entwicklung von Larynxkarzinomen stellen Rauchen und chronischer Alkoholkonsum die Hauptrisikofaktoren dar. In Tabakrauch enthaltene Benz[*a*]pyrene und zu Acetaldehyd metabolisiertes Ethanol führen zur Bildung stabiler DNA-Addukte, deren Persistieren Mutationen, Zellzyklusstörungen und maligne Transformationen hervorruft. Bei der Beseitigung derartiger DNA-Schäden spielen die Enzyme der Nukleotidexzisions-Reparatur (NER) eine wesentliche Rolle. Genetische Polymorphismen in diesen DNA-Reparaturenzymen können deren Funktionsfähigkeit beeinflussen und das individuelle Risiko für Krebserkrankungen verändern.

Frühere Untersuchungen gaben Hinweise darauf, dass Polymorphismen in den DNA-Reparaturenzymen ERCC1, XPC, XPF(ERCC4) und PCNA für Tabakrauch-assoziierte Karzinome prädisponieren. Diese Hypothese sollte in der vorliegenden Arbeit auf ihre Gültigkeit für das Larynxkarzinom hin überprüft werden.

In Form einer retrospektiven krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie wurden dazu 295 Larynxkarzinompatienten auf die neun bereits bekannten Genvarianten A₁₉₀₀₇G und C₈₀₉₂A in ERCC1; C₁₆₆₁G und C₁₆₈₄A in PCNA; G₁₇₁₀₃A, T₂₆₇₂₉C, A₃₀₁₄₇G und G₃₀₂₅₈A in XPF(ERCC4) und Poly-AT in XPC hin untersucht. Die Genotypisierung erfolgte mithilfe der Polymerasekettenreaktion und Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen. Zur Überprüfung neu etablierter Methoden wurden die entsprechenden Genabschnitte zusätzlich sequenziert. Der Vergleich erfolgte mit einem Kontrollkollektiv von 179 Patienten ohne maligne Erkrankungen. In Form einer Subgruppenanalyse wurde darüber hinaus der Einfluss der Genvarianten auf das Kehlkopfkrebsrisiko in Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, Alkohol- und Tabakkonsum, Tumorlokalisation und -stadium sowie beruflicher Schadstoffexposition untersucht.

Die Genotypenverteilung aller untersuchten DNA-Reparaturenzymopolymorphismen war in Fall- und Kontrollgruppe sehr ähnlich. Einzig die Genvarianten T₂₆₇₂₉C und G₃₀₂₅₈A in XPF(ERCC4) traten in unseren Kollektiven nicht auf.

Bei differenzierterer Betrachtung des Tabakkonsums ergab sich jedoch ein überraschender Befund: In der Untergruppe der Raucher, die weniger als 30 Packungsjahre aufwiesen, waren Träger mindestens eines Allels der Poly-AT-Variante in XPC (PAT+) statistisch signifikant überrepräsentiert. Während nur 52,6% der Kontrollpatienten heterozygot oder homozygot für diese Genvariante waren, traten diese Genotypen bei 76,4% der Larynxkarzinompatienten auf (OR 2,91; 95%-VB [1,32-6,46]; p=0,011).

Ein ähnlicher Befund – bei jedoch erheblich geringeren Fallzahlen – ergab sich bei Patienten, die nur gelegentlich Alkohol tranken. Auch hier waren Träger mindestens eines PAT⁺-Allels unter den Kehlkopfkrebspatienten statistisch signifikant häufiger vertreten (74,3%) als unter den Kontrollen (30,0%) ($p=0,006$).

Zusätzlich wurde die Assoziation der Genvarianten zu den anatomisch unterschiedlichen Tumorlokalisationen untersucht. Bei Patienten mit subglottischen Larynxkarzinomen traten die Polymorphismen C₁₆₆₁G/C₁₆₈₄A in PCNA (40%), A₃₀₁₄₇G in XPF(ERCC4) (10%) und Poly-AT in XPC (80%) signifikant häufiger auf als bei Patienten mit anderen Tumorlokalisationen (10,8%; 1,2% bzw. 42,8%). Diese Beobachtungen legen einen Einfluss dieser Genvarianten auf die Entwicklung subglottischer Larynxkarzinome nahe und bieten interessante Ansätze für zukünftige Forschungsarbeiten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass die Genvarianten A₁₉₀₀₇G und C₈₀₉₂A in ERCC1; C₁₆₆₁G und C₁₆₈₄A in PCNA; G₁₇₁₀₃A, T₂₆₇₂₉C, A₃₀₁₄₇G und G₃₀₂₅₈A in XPF(ERCC4) und Poly-AT in XPC nicht als eigenständige Risikofaktoren für die Entstehung von Larynxkarzinomen gewertet werden können. Es konnte jedoch der Nachweis erbracht werden, dass Raucher mit weniger als 30 Packungsjahren, die zusätzlich Träger mindestens eines PAT⁺-Allels sind, eine statistisch signifikant erhöhte Sensitivität gegenüber Plattenepithelkarzinomen des Kehlkopfes haben. Eine entsprechende statistisch signifikante Aussage, die jedoch aufgrund geringer Fallzahlen in dieser Untergruppe noch der Validierung durch weitere Studien bedarf, konnte auch für Patienten gemacht werden, die in nur geringem Maße Alkohol konsumierten.