

1. Einführung in die Thematik und Fragestellungen

1.1 Das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre

Das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom sind die beiden häufigsten Karzinomformen des Ösophagus. Obwohl die Inzidenz des Adenokarzinoms in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen ist, macht das Plattenepithelkarzinom weiterhin die überwiegende Zahl aller Fälle von Ösophaguskarzinomen in Deutschland aus (Bareiss et al. 2002).

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus tritt weltweit mit sehr unterschiedlichen Inzidenzen auf. Während die Inzidenz im Iran oder in Teilen Chinas mit bis zu 199/100.000 Einwohner (Parkin et al. 1993, Hou et al. 1998) vergleichsweise hoch ist, tritt diese Krebsart in Deutschland mit einer (auf die Weltbevölkerung altersstandardisierten) Inzidenz von 3-5/100.000 Einwohner seit Jahren gleichbleibend auf (Bareiss et al. 2002).

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller diagnostizierten Fälle ist mit <10 % jedoch nach wie vor ungünstig. Die meisten Plattenepithelkarzinome des Ösophagus werden aufgrund einer fehlenden Frühsymptomatik erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (75% in den UICC Stadien III und IV, Bareiss et al. 2002). Es fehlen bislang Konzepte, um diese Situation in Deutschland entscheidend zu ändern.

Welche Faktoren zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus führen, ist nicht vollständig geklärt – allerdings wurden bereits einige Risikofaktoren identifiziert, die zur Entstehung dieses Karzinoms maßgeblich beitragen. So ist das Auftreten dieser Krebsart in Mitteleuropa in den allermeisten Fällen mit langjährigem Alkohol- und/oder Nikotinabusus vergesellschaftet (Valsecchi 1992). Aber auch andere Faktoren tragen zu einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei. Hier sind beispielhaft die sehr seltene autosomal-

dominant vererbte Tylosis sowie ALDH-Polymorphismen zu nennen (Muto et al. 2002b, Yokoyama und Omori 2003). Auch physikalische Faktoren (wie Verätzungen des Ösophagus) und diätetische Faktoren wie ein Mangel an bestimmten Vitaminen und Spurenelementen (Vitamin A, B2 und C, sowie Zink, Molybdän und Selen) (Mellow et al. 1983, Blot et al. 1993), eine hohe Nitrosaminbelastung (Lewin und Appelman 1996), sowie der Konsum von Paan, Areca-Nüssen und Betelpriem (Ko et al. 1995, Wu et al. 2003) werden mit der Erhöhung des Erkrankungsrisikos in Verbindung gebracht.

Nach dem heutigen Verständnis entsteht ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf dem Boden einer Dysplasie des ösophagealen Plattenepithels. Bei einer Dysplasie handelt es sich um eine neoplastische, aber noch nicht invasiv wachsende Transformation von Zellen, in diesem Fall von Zellen des ösophagealen Plattenepithels. Dysplastisches ösophageales Plattenepithel unterscheidet sich durch zahlreiche histologische Veränderungen (Verlust der normalen epithelialen Schichtung, verstärkte mitotische Aktivität und Kernabnormalitäten) von normaler plattenepithelialer Schleimhaut.

Je nachdem, wie viel des vertikalen Durchmessers des Plattenepithels von dysplastisch verändertem Epithel ausgefüllt wird, werden Dysplasien in niedriggradige (weniger als die Hälfte des vertikalen Durchmessers) und hochgradige Dysplasien (mehr als die Hälfte des vertikalen Durchmessers) unterteilt. Der Übergang von einer hochgradigen Dysplasie zu dem den gesamten Durchmesser ausfüllenden Carcinoma in situ ist fließend.

In der Wiener Klassifikation der gastrointestinalen epithelialen Neoplasien werden Dysplasien auch als intraepitheliale Neoplasien (IEN) bezeichnet (Schlemper et al. 2000). Niedriggradige Dysplasien entsprechen hierbei IEN der

Kategorie 3 und hochgradige Dysplasien IEN der Kategorie 4.1 (Schlemper et al. 2000).

Da das Risiko, dass aus ösophagealen Plattenepitheldysplasien ein invasives Plattenepithelkarzinom entsteht, erhöht ist (Dawsey et al. 1994), werden ösophageale Dysplasien als Präkanzerosen angesehen.

Die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms wird folglich als eine schrittweise Abfolge charakteristischer histopathologischer Veränderungen gesehen (Munoz et al. 1982, Crespi et al. 1984), begleitet von Veränderungen auf molekularer Ebene (Mandard et al. 2000, Braakhuis et al. 2003). Es kommt hierbei auf der Grundlage eines chronischen Schädigungs- und Entzündungsreizes zunächst zu einer Ösophagitis und epithelialen Atrophie und im weiteren zeitlichen Verlauf zur Ausbildung von Dysplasien des Plattenepithels, die zu einem Carcinoma in situ und schließlich zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom fortschreiten können.

Da der prognostisch-prädiktive Wert früherer Stadien (chronische Ösophagitis, Atrophie des Epithels) umstritten ist (Dawsey et al. 1994), wurden lediglich Dysplasien als Präkanzerosen in dieser Arbeit berücksichtigt.

Da Prognose und Therapiemöglichkeiten von früh diagnostizierten Plattenepithelneoplasien (Plattenepitheldysplasien und Frühkarzinome im UICC-Stadium I) erheblich besser sind als die von in späteren Stadien diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen (Adachi et al. 1996, Li et al. 1997), sind Maßnahmen, die zu einer verbesserten Früherkennung dieser Krebsart führen, erstrebenswert.

Aufgrund der hierzulande niedrigen Inzidenz sind solche Maßnahmen jedoch nur dann sinnvoll, wenn sie sich auf Gruppen von Hochrisikopatienten beschränken, die ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu erkranken.

1.2 Ösophaguszweitneoplasien bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor

Aus zahlreichen retrospektiv durchgeführten Studien gibt es Hinweise darauf, dass Patienten, die an einem oder mehreren Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx – nachfolgend vereinfachend als Kopf-Hals-Tumoren zusammengefasst – erkrankt waren, eine solche Hochrisikogruppe für ösophageale Zweitneoplasien darstellen. Diese retrospektiven Studien fanden für diese Patienten ein 4-9%iges Risiko, an einem Zweitkarzinom des ösophagealen Plattenepithels zu erkranken, welches dann prognoselimitierend war (Cooper et al. 1989, Shibuya et al. 1995, León et al. 1999). Während Kopf-Hals-Tumorpatienten ohne Zweitkarzinome eine 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von über 50% hatten, verstarben alle Kopf-Hals-Tumorpatienten, die ein Ösophaguskarzinom entwickelten, innerhalb von drei Jahren (León et al. 1999).

Auch prospektiv wurde durch Studien in Japan und Frankreich für Kopf-Hals-Tumorpatienten ein mit 6-14% erhöhtes Zweitkarzinomrisiko beschrieben (Makuuchi et al. 1996, Petit et al. 2001, Muto et al. 2002a).

Aufgrund mangelnder klinischer Daten in Deutschland fanden diese Erkenntnisse jedoch bisher keinen Eingang in die hiesige Routine. Eine systematische Überwachung des Ösophagus mittels hochauflösender Videoendoskopie oder mittels Lugol-Chromoendoskopie wird weder in Deutschland noch in anderen westlichen Ländern routinemäßig im Rahmen der Nachsorge von Kopf-Hals-Tumorpatienten durchgeführt.

1.3 Die Rolle von COX-2 in der Karzinogenese

Die Cyclooxygenasen (COX) spielen eine zentrale Rolle im Eicosanoidstoffwechsel der Zelle. Sie wandeln freies Arachidonat in Prostaglandin H₂ um – der Ausgangssubstanz für die Bildung zahlreicher Eicosanoide wie der Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane. Es sind bisher drei enzymatisch aktive Isoformen bekannt (COX-1, COX-2 und COX-3). COX-1 und COX-2 sind als Angriffspunkte der meisten NSAIDs am besten erforscht und weisen eine 63-prozentige Strukturhomologie auf (Vane et al. 1998).

Während COX-1 meist konstitutiv exprimiert wird und zahlreiche physiologische Funktionen wie die renale Durchblutung mediiert (zusammengefasst in Smith et al. 2000), wurde COX-2 in den meisten Geweben unter physiologischen Umständen bisher nicht oder nur in geringem Ausmaß nachgewiesen. Dieses Enzym wird erst durch den Einfluss von Onkogenen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen induziert und spielt eine wichtige Rolle im Entzündungsgeschehen.

COX-2 wird zudem eine Rolle in der Entstehung verschiedener maligner Tumoren des Menschen zugeschrieben. Dieses Enzym wird in vielen humanen Tumoren und Präkanzerosen überexprimiert, unter anderem auch im Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus (Zimmermann et al. 1999, Shirvani et al. 2000). Der chemoprotektive Effekt nicht-steroidaler antiphlogistischer Medikamente (NSAIDs) gegen diese und zahlreiche andere Krebsarten (exemplarisch Farrow et al. 1998) wird vor allem auf die Hemmung dieses Enzyms zurückgeführt.

Bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), die ein stark erhöhtes Risiko haben, an einem Adenokarzinom des Kolons zu erkranken, wurde bereits in Adenomen des Kolons, die als Präkanzerosen aufzufassen sind, eine Überexpression der COX-2 nachgewiesen. Eine COX-2-Inhibition zur Prävention von

kolorektalen Karzinomen wird bei diesen Patienten empfohlen (Dobbie et al. 2002), da in klinischen Studien ein chemopräventiver Effekt nachgewiesen werden konnte (Steinbach et al. 2000). Entsprechende chemopräventive Maßnahmen werden auch für andere Gruppen von Patienten mit erhöhtem Karzinomrisiko diskutiert, so zur Vermeidung eines Prostatakarzinomrezidives (Pruthi et al. 2004) oder zur Vermeidung der Entstehung eines Adenokarzinoms im Ösophagus (Kaur et al. 2002, Heath et al. 2003).

Die Regulation und Expression von COX-2 während der Entstehung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms ist bei Patienten mit einem oder mehreren anamnestischen Kopf-Hals-Tumoren bislang nicht untersucht. Sollte der COX-2-Hochregulation eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Ösophaguskarzinomen in dieser Patientengruppe zukommen, wäre die medikamentöse Inhibition der COX-2 bei diesen Patienten höchstwahrscheinlich eine erfolgsversprechende chemopräventive Maßnahme.

1.4. Fragestellungen

Durch eine Screening-Videoendoskopie mit systematischer Biopsieentnahme soll prospektiv untersucht werden, bei wie vielen Kopf-Hals-Tumorpatienten sich Plattenepithelneoplasien des Ösophagus finden. Aus diesen Daten soll abgeschätzt werden, ob diese Patientengruppe auch hierzulande ein derart erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zweitneoplasie des Ösophagus hat, dass sie von einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung profitieren könnte.

Es soll weiter untersucht werden, ob sich bei Kopf-Hals-Tumorpatienten die COX-2-Expression in neoplastischem Plattenepithel der Speiseröhre von der in normalem ösophagealen Plattenepithel unterscheidet. Hierfür soll auf mRNA-Ebene eine quantitative Bestimmung der COX-2-Expression mittels PCR etabliert werden, auf Proteinebene soll die COX-2-Expression semiquantitativ mittels Immunhistochemie bestimmt werden.