

## **4. Diskussion**

### **4.1 Screening nach ösophagealen Plattenepithelneoplasien bei Kopf-Hals-Tumorpatienten**

Die in dieser Arbeit prospektiv erhobenen Daten zeigen, dass Patienten mit anamnestischen Kopf-Hals-Tumoren ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einer Plattenepithelzweitneoplasie des Ösophagus zu erkranken.

So wurden bei 21 der 148 (14,2%) untersuchten Kopf-Hals-Tumorpatienten Zweitneoplasien des Ösophagus gefunden, davon lag bei 11 der 148 untersuchten Patienten (7,4%) ein invasives Plattenepithelkarzinom des Ösophagus vor. Diese Daten befinden sich im Einklang mit prospektiven Studien aus Japan und Frankreich (Makuuchi et al. 1996, Petit et al. 2001, Muto M et al. 2002b).

Eine Erklärung für das deutlich erhöhte Risiko der Kopf-Hals-Tumorpatienten, an einer Zweitneoplasie des Ösophagus zu erkranken, bietet das Modell der sog. „field cancerization“, das auf Slaughter zurückgeht (Slaughter et al. 1953). Hierbei wird postuliert, dass Zweitkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes auf dem Boden von Arealen vorgeschädigter Zellen („fields“) mit erhöhtem Entartungsrisiko entstehen. Dieses Konzept wurde im Lauf der Zeit um die Untersuchung genetischer Marker zur Beschreibung der Schädigung der DNA und damit des Entartungsrisikos erweitert (Braakhuis et al. 2003).

Diese „Felder“ aus genetisch vorgeschädigten Zellen haben ihren Ursprung in ebenfalls vorgeschädigten epithelialen Stammzellen. Da deren Wachstumsrate im Vergleich zu nicht-vorgeschädigten epithelialen Stammzellen erhöht ist, breiten sich diese Zellen intraepithelial aus und bilden Areale erhöhter Entartungstendenz. Bei weiteren Mutationen dieser Zellen auf dem Boden fortgesetzter Zellschädigungen entwickelt sich nach diesem Modell in einem solchen Feld schließlich ein invasives Karzinom. Eine Ausbreitung solcher Felder bis in den

Ösophagus und die Bronchien könnte das erhöhte Risiko von Kopf-Hals-Tumorpatienten erklären, multifokal an Zweitkarzinomen im Bereich der Kopf-Hals-Region, des Ösophagus und der Atemwege zu erkranken (Kato et al. 1990).

Acht von neun Dysplasien der Ösophagusschleimhaut wurden synchron, d.h. innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnose des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich, diagnostiziert, während die überwiegende Zahl der Zweitkarzinome (sieben von elf) metachron, d.h. später als sechs Monate nach Erstdiagnose des Kopf-Hals-Tumors, diagnostiziert wurden.

Legt man das Modell der „field cancerization“ zugrunde, so deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass die Entstehung eines invasiven Zweitkarzinoms eine längere Zeit benötigt als die Entstehung von Dysplasien als histologisch sichtbaren Präkanzerosen. Zweitkarzinome des Ösophagus wären somit präventiven Maßnahmen im Rahmen der Tumornachsorge zugänglich.

Solche präventiven Maßnahmen wie die endoskopische Überwachung der Speiseröhre sollten folglich möglichst frühzeitig nach Diagnose des Kopf-Hals-Tumors einsetzen.

Für die Überwachung mittels Endoskopie sprechen die guten und komplikationsarmen Therapiemöglichkeiten von in frühen Stadien diagnostizierten Ösophagusneoplasien (Dysplasien und Frühkarzinomen). Hier sind an erster Stelle die endoskopische Mukosektomie (Makuuchi et al. 1996, Ell et al. 2000) und in speziellen Fällen die photodynamische Therapie (Savary et al. 1998) als therapeutische Optionen zu nennen. Durch die endoskopische Überwachung und endoskopische Mukosaresektion von früh diagnostizierten Ösophaguszweitneoplasien erlangen die Patienten zudem einen Überlebensvorteil (Horiuchi et al. 1998). Generell ist eine regelmäßige endoskopische Überwachung des Ösophagus

bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen der Tumornachsorge zu empfehlen (Scherübl et al. 2002a und 2002b).

Um dysplastische Veränderungen des Ösophagus frühzeitig und effektiv zu erfassen, wurden in der hier durchgeführten Studie auch aus makroskopisch unauffälliger Ösophagusschleimhaut zahlreiche Biopsien entnommen und untersucht. Allerdings ist unsere Vorgehensweise ähnlich wie die von anderen Arbeitsgruppen gewählten Strategien – u.a. die brush-Zytologie (Leoni-Parvex 2000), die halbjährliche Ösophagoskopie (Petit et al. 2001) oder die Lugol-Chromoendoskopie ohne oder mit Entnahme von Routinebiopsien (Fagundes et al. 1999, Shiozaki et al. 1990, Makuuchi et al. 1996) – kosten- und zeitaufwendig. Um die effizienteste, effektivste und kostengünstigste Form der Überwachung für diese Patienten zu etablieren, sollten die verschiedenen Überwachungsstrategien in klinischen Studien prospektiv miteinander verglichen werden.

#### **4.2 Hochregulation von COX-2 während der Karzinogenese von ösophagealen Plattenepithelkarzinomen bei Kopf-Hals-Tumorpatienten**

Einen weiteren Ansatz zur Senkung des Zweitkarzinomrisikos bei Patienten mit anamnestischen Kopf-Hals-Tumoren könnte eine Chemoprävention mit COX-2-Inhibitoren darstellen.

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde ein chemopräventiver Effekt nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAIDs) bei zahlreichen Krebsformen nachgewiesen, darunter auch gegenüber dem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Funkhouser und Sharp 1995, Farrow et al. 1998, Corley et al. 2003). Dieser Effekt wird überwiegend auf eine Hemmung von COX-2 zurückgeführt, obwohl auch mehrere COX-2-unabhängige Wirkungen der NSAIDs beschrieben

wurden (zusammengefasst in Tegeder et al. 2001). Diese COX-2-unabhängigen Effekte wurden allerdings erst bei 10-fach höheren Wirkstoffkonzentrationen nachgewiesen als in vivo erreicht werden (Hawk et al. 2002), sodass der Beitrag dieser COX-2-unabhängigen Effekte ebenso wie die Hemmung von COX-1 (Raz 2002) und COX-3 an dem chemopräventiven Potential der NSAIDs in vivo umstritten bleibt.

Ein Zusammenhang zwischen der Überexpression von COX-2 und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entstehung verschiedener maligner Tumoren wurde tierexperimentell gezeigt. So neigten transgene Mäuse, die verstärkt COX-2 exprimierten, gehäuft zur Ausbildung von Tumoren (Liu et al. 2001, Neufang et al. 2001), während bei COX-2-knock-out-Mäusen (Chulada et al. 2000, Tiano et al. 2002) und bei Mäusen, die mit einem selektiven COX-2-Inhibitor gefüttert wurden (Oshima et al. 1996, Harris et al. 2000, Fischer et al. 1999) eine geringere Häufigkeit von Tumoren und Präkanzerosen zu beobachten war.

Eine COX-2-Überexpression wurde in zahlreichen humanen Tumoren und Präkanzerosen nachgewiesen, darunter auch in Kopf-Hals-Tumoren, im Barrett-Ösophagus, im Adenokarzinom des Ösophagus und im Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (zusammengefasst in Subbaramaiah und Dannenberg 2003).

Auch bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), deren Risiko, an einem Adenokarzinom des Kolons zu erkranken, in der homozygoten Form bis zum 70. Lebensjahr 100% beträgt, wurde bereits in kolorektalen Adenomen eine verstärkte COX-2-Expression gezeigt (Chapple et al. 2000). Da eine selektive Hemmung von COX-2 zu einer verringerten Ausbildung von adenomatösen Polypen und somit zu einer Senkung des Karzinomrisikos führt (Steinbach et al. 2000), wird eine prophylaktische Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren bei Patienten mit FAP bereits empfohlen.

Obwohl die Mechanismen, über die eine COX-2-Überexpression die Entstehung von Tumoren fördert, noch nicht endgültig geklärt sind, wurden auf molekularer Ebene bereits mehrere Mechanismen beschrieben, die den Beitrag einer verstärkten COX-2-Expression bei der Entwicklung humaner Tumoren erklären helfen.

So verursacht die verstärkte COX-2-Expression eine vermehrte Produktion verschiedener mutagener Substanzen, u.a. von Malondialdehyd, die mit der DNA kovalente Bindungen eingehen und somit potentiell mutagen sind (Marnett et al. 1992).

Eine selektive COX-2-Inhibition führt zudem zu verstärkter Apoptose und reduzierter Zellproliferation (Zimmermann et al. 1999). Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass durch eine COX-2-Überexpression auftretende antiapoptotische Effekte wegfallen. Dazu gehören die Verminderung freien intrazellulären Arachidonats, die Hochregulation von bcl-2 sowie die verminderte Synthese des Apoptose-Mediators Ceramid (Tsujii und Dubois 1995, Chan et al. 1998). Diese Effekte legen nahe, dass eine COX-2-Hochregulation die Überlebensfähigkeit der Zelle steigert und damit den Boden bereitet für weitere Mutationen, die zur Karzinomentstehung führen (Dempke et al. 2001).

Neben diesen die Apoptose beeinflussenden Mechanismen wirkt eine COX-2-Überexpression auch über eine veränderte Eicosanoidsynthese auf Zelldifferenzierung und Zellwachstum. Hierbei scheinen Eicosanoide als Liganden nukleärer Rezeptoren der Peroxisome-proliferator-activated-Rezeptor-Familie (PPAR, Badawi und Badr 2003) sowie membranständiger EP-Rezeptoren (Matsumoto et al. 1995) eine Rolle zu spielen.

Weiter zeigen einige Arbeiten, dass COX-2 eine Rolle in der Tumorangiogenese spielt (Jones et al. 1999, Uefuji et al. 2000) und eine COX-2-Überexpression mit einer verstärkten Tumorinvasivität korreliert (Tsuji und DuBois 1995).

Der Eigenschaft einiger Prostaglandine, auf Zellen des Immunsystems antiproliferativ zu wirken, wird ebenfalls eine die Karzinogenese fördernde Wirkung zugeschrieben. So inhibiert das bei einer COX-2-Überexpression vermehrt entstehende PgE<sub>2</sub> die B- und T-Zell-Proliferation sowie die Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF $\alpha$ , während die IL-10-Synthese gesteigert wird (Huang et al. 1996, Huang et al. 1998). Außerdem wird durch PgE<sub>2</sub> die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen herabgesetzt (Huang et al. 1996).

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten belegen für die untersuchte Gruppe aus Patienten mit einem oder mehreren anamnestischen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, dass COX-2 auch in normaler Ösophagusschleimhaut auf mRNA-Ebene und Proteinebene exprimiert wird, wenn auch in geringem Maße. Die Daten zeigen weiter, dass COX-2 während der ösophagealen Plattenepithelkarzinogenese hochreguliert wird, was auf eine wichtige Rolle dieses Enzyms in der Karzinogenese dieser Tumorentität hinweist. Bereits in dysplastischem Plattenepithel ist eine im Vergleich zu normaler plattenepithelialer Schleimhaut stärkere COX-2-Expression nachweisbar, am stärksten jedoch wird COX-2 in Plattenepithelkarzinomen exprimiert. Da für COX-2 auch auf mRNA-Ebene eine verstärkte Expression nachgewiesen wurde, spricht dies für eine Hochregulation auf transkriptionaler Ebene.

Diese COX-2-Überexpression scheint jedoch nur in einem Teil der Ösophaguskarzinomzellen stattzufinden. Insgesamt zeigt der schrittweise Anstieg der COX-2-Expression, dass dieses Enzym während der Entstehung von Zweitkarzinomen des Ösophagus bei Kopf-Hals-Tumorpatienten hochreguliert

wird. COX-2 stellt somit einen aussichtsreichen Ansatzpunkt für eine Chemoprävention von Zweitneoplasien in dieser Risikogruppe dar (Scherübl et al. 2003).

Künftige klinische Studien müssen deshalb die Sicherheit und Wirksamkeit einer Chemoprophylaxe mit NSAIDs oder selektiven COX-2-Inhibitoren bei Kopf-Hals-Tumorpatienten hinsichtlich Zweitneoplasien im Kopf-Hals-Bereich, im Ösophagus und den Atemwegen untersuchen (so auch Thun 2003, Scherübl und Zeitz 2004).

Ein Anstieg der COX-2-Expression ist bereits bei Ösophagusdysplasien zu beobachten. Da diese häufig synchron zu einem Kopf-Hals-Tumor auftreten, sollte eine COX-2-inhibierende Therapie möglichst früh einsetzen, um den Einfluss dieses Enzyms auf die Entstehung von ösophagealen Zweitkarzinomen zu minimieren.