

5. Zusammenfassung:

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist in Deutschland rund viermal häufiger als das Adenokarzinom des Ösophagus und hat seit vielen Jahren eine unverändert ungünstige 5-Jahres-Überlebensrate von unter 10%. Um die Früherkennung und damit die Prognose zu verbessern, müssen Hochrisikogruppen identifiziert und überwacht werden. Aus Japan ist bekannt, dass Patienten mit einem oder mehreren Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (=Kopf-Hals-Tumorpatienten) eine solche Risikogruppe darstellen.

In dieser Arbeit wird prospektiv an deutschen Kopf-Hals-Tumorpatienten das Risiko untersucht, an einer Plattenepithelzweitneoplasie (Dysplasie und/oder Karzinom) des Ösophagus zu erkranken.

Weiter wird anhand von Ösophagusbiopsien dieser Patienten das Expressionsverhalten des Enzyms COX-2 während der ösophagealen Plattenepithelkarzinogenese in dieser Hochrisikogruppe untersucht.

Bei 148 Kopf-Hals-Tumorpatienten wurde eine einmalige hochauflösende Video-Ösophagoskopie kombiniert mit systematischen Biopsieentnahmen aus der Speiseröhre durchgeführt. Entnommene Proben wurden histologisch untersucht. Zudem wurde die COX-2-Expression von normaler und dysplastischer Ösophagusschleimhaut sowie von invasiven Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus auf mRNA-Ebene durch PCR und auf Proteinebene durch eine immunhistochemische Färbung bestimmt.

Bei 21 der 148 endoskopierte Kopf-Hals-Tumorpatienten (14,2%) wurden neoplastische Veränderungen des ösophagealen Plattenepithels diagnostiziert. Bei zehn dieser 21 Patienten wurden Plattenepitheldysplasien gefunden, bei den übrigen 11 Patienten Plattenepithelkarzinome. Die dabei diagnostizierten

Ösophagusdysplasien traten überwiegend synchron zu den Kopf-Hals-Tumoren auf, während ösophageale Zweitkarzinome überwiegend metachron auftraten.

Auf Proteinebene wurde COX-2 in regelhaft geschichtetem Plattenepithel des Ösophagus von Kopf-Hals-Tumorpatienten nur schwach exprimiert, in dysplastischem ösophagealen Plattenepithel signifikant stärker, am stärksten jedoch in Ösophaguskarzinomen. Auf mRNA-Ebene war die COX-2-Expression in Proben aus Karzinomgewebe im Vergleich zu Proben aus normalem Plattenepithel signifikant erhöht. Die Ergebnisse der PCR korrelierten positiv mit den Ergebnissen der immunhistochemischen Färbung ($r = 0.64$, $p < 0.05$).

Diese prospektive Screeningstudie zeigte ein mit 14,2% deutlich erhöhtes Risiko für Kopf-Hals-Tumorpatienten, an einer Zweitneoplasie des Ösophagus zu erkranken. Die Daten dieser Arbeit sprechen für eine schrittweise Karzinogenese des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus – so traten die Ösophagusdysplasien überwiegend synchron mit den Kopf-Hals-Tumoren auf, während die Zweitkarzinome des Ösophagus in der Mehrzahl metachron diagnostiziert wurden. Diese Befunde sprechen dafür, Kopf-Hals-Tumorpatienten regelmäßige Videoösophagoskopien des Ösophagus zu empfehlen.

Des Weiteren wurde bei Kopf-Hals-Tumorpatienten eine schrittweise Hochregulation der COX-2-Expression während der ösophagealen Plattenepithelkarzinogenese gefunden.

Diese Befunde bilden die rationale Basis für künftige klinische Studien, die prüfen sollen, ob sich COX-2-Inhibitoren für die effektive Chemoprävention von Zweitneoplasien des Ösophagus bei Kopf-Hals-Tumorpatienten eignen.