Die prognostische Bedeutung der Impulszytophotometrie (ICP) bei Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches

R.		Laskawi ^a
J.		Brauneis ^a
M.		Schröder ^c
W.		Göhde ^b

^aUniversitäts-HNO-Klinik Göttingen ^bInstitut für Strahlenbiologie der Universität Münster
^cHNO-Klinik der Städtischen Kliniken Kassel

Sonderdruckbestellungen an: Dr. R. Laskawi, Universitäts-HNO-Klinik, Robert-Koch-Str. 40, D-3400 Göttingen (BRD)

Einleitung

Die Impulszytophotometrie (ICP) hat sich als Methode zur Beschreibung von zellbiologischen Eigenschaften einer entnommenen Tumorzellpopulation zunehmend etabliert und gestattet es, individuelle Aussagen über die Aggressivität eines Tumor zu machen. Impulszytophotometrische Messungen erlauben eine Aufschlüsselung der Interphase einer Zellteilung, d.h. es kann der jeweilige prozentuale Anteil der Zellen in der G₀ oder z. B. der Synthese-Phase als Maß für die Proliferativität einer Zellpopulation bestimmt werden. Bei Kopf-Hals-Malignomen wurde die Impulszytophotometrie in den letzten Jahren vermehrt angewandt, um Fragen nach der Tumorbiologie, dem Ansprechverhalten auf eine eventuelle Chemotherapie bzw. Bestrahlung zu beantworten [1-3,5].

Es finden sich bislang nur wenige Arbeiten, die die prognostische Aussagekraft der Methode darlegen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu überprüfen, ob der Methode eine prognostische Bedeutung zukommt.

Material und Methodik

Insgesamt wurden von 93 Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches Tumorbiopsate impulszytophotometrisch untersucht. Es handelte sich in 80 % um Plattenepithelkarzinome (46 % niedrig differenziert, 27 % mittelgradig differenziert, 27 % hochgradig differenziert). Vom Gesamtpatientengut entfielen 33% auf den Bereich des Oropharynx, 17% auf den Mundhöhlenbereich, 12% auf den Hypopharynx sowie 13% auf den Bereich des Larynx. Es handelte sich bei den untersuchten Tumoren zum größten Teil um fortgeschrittene Karzinome (T_{3/4} = 82%) mit einer regionären Metastasierung (N⁺) in 64% der Fälle. Fernmetastasen waren mit 6% insgesamt selten und traten ausschließlich bei T₄-Tumoren auf.

Vor und nach Therapie wurden Proben aus dem Tumorbereich entnommen. Nach Fixierung (70%iger Alkohol) und Pepsinierung wurde die gewonnene Kernsuspension impulszytophotometrisch untersucht (zur Methode siehe [4]). Bei der Auswertung der ICP-Kurven wurde der Ploidiestatus bestimmt und eine Auswertung des prozentualen S-Phase-Anteils der entsprechenden Tumorseite durchgeführt. Als Grenze zu einem aggressiven Tumorstadium wurde nach eigenen vorliegenden Erfahrungen ein S-Phase-Anteil von 8 % gewählt und eine Gruppe von proliferativen Tumoren (> 8 % S-Phase-

1 Mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe

Anteil) und wenig proliferativen Tumoren (< 8% S-Phase-Anteil) gebildet. Diese Gruppen wurden hinsichtlich unterschiedlicher Therapieerfolge bzw. Gesamtverläufe untersucht. Unter gleichen Gesichtspunkten wurden die Gruppen der verschiedenen histologischen Differenzierungsgrade überprüft. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 2 Jahre.

Ergebnisse

61% > der Tumoren waren aneuploid, 39% diploid. Bei den aneuploiden Tumoren waren 93% uniklonal, d.h., diese Tumoren zeigten nur eine Tumor-GT-Zelllinie. Die Gruppen verschiedener histologischer Differenzierungsgrade zeigten alle einen hohen Anteil (mehr als 80% >) von sog. «Respondern» bei primärer Chemotherapie oder Radiatio. Die Gruppen zeigten hinsichtlich des Gesamtverlaufes der Tumorerkrankung (Rezidive, Metastasen (NM), Todesfälle, Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven) keine wesentlichen Unterschiede. Tumoren gleicher histologischer Differenzierung zeigten zum Teil verschiedene Verläufe der Tumorerkrankung hinsichtlich der oben genannten Parameter. Der durchschnittliche S-Phase-Anteil (%) für diploide bzw. aneuploide Tumoren sowie für die verschiedenen histologischen Differenzierungsgrade der Plattenepithelkarzinome ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Durchschnittlicher S-Phase-Anteil (%) für diploide und aneuploide Tumoren sowie für verschiedene histologische Differenzierungen der Plattenepithelkarzinome

Diploid	Aneuploid	Niedrig	Mittelgr.	Hochgr.
diff.	diff.	diff.		

15,57%

10,35%

10,94%

15,09%

20,68%

Tabelle 2. Metastasierungsverhalten und Gesamtverlauf der Tumorerkrankung für Tumoren mit mehr bzw. weniger als 8% S-Phase-Anteil

> 8% S-Phase

< 8% S-Phase

Rezidive

50%

31%

Rezidive n. Monaten (x)

9,3 Monate

12 Monate

N+

71%

53%

M,

15%

6%

Tumorabhängige Todesfälle

48%

31 %

Laskawi et al.: Bedeutung der Impulszytometrie bei Kopf-Hals-Tumoren

75% der Tumoren mit mehr als 8% S-Phase-Anteil zeigten eine Tumorverkleinerung, 85% der Tumoren mit weniger als 8% S-Phase-Anteil. Tabelle 2 gibt für beide Gruppen die Häufigkeit von Rezidiven, von regionären Metastasen, von Fernmetastasen sowie von tumorabhängigen Todesfällen sowie den durchschnittlichen Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven wieder. Zusammenfassend zeigen die Tumoren mit mehr als 8% S-Phase-Anteil bezogen auf die genannten Parameter ein deutlich «aggressiveres» Wachstum.

S-Phase-Anteil (%), gewinnt insofern prognostische Bedeutung, als eine Aussage über den «Aggressivitätsgrad» eines Verlaufs einer Tumorerkrankung möglich scheint. Es wird ebenso deutlich, daß sich die Tumorbilogie aller Therapie zum Trotz durchzusetzen vermag und letztendlich den schicksalhaften Verlauf der Erkrankung bestimmt. Für den Kliniker sollte sich aus diesen Erkenntnissen die Folgerung ableiten, bei «aggressiven, fortgeschrittenen» Karzinomen von einer umfangreichen, destruierenden Chirurgie Abstand zu nehmen, da wegen des zu erwartenden kurzen Krankheitsverlaufes der Patient nur die Nachteile dieser Invasivität erfährt.

Diskussion

Zytophotometrische Untersuchungen wurden in den letzten Jahren vermehrt auch für Kopf-Hals-Tumoren durchgeführt. Ganzer et al. [3] berichten darüber, daß es kein typisches «strahlenbiologisches Reaktionsmuster» für die DNS gibt. Adler et al. [1] wiesen auf eine eventuelle prätherapeutische Aussagekraft der Impulscytophotometrie bezüglich der Empfindlichkeit auf eine Chemotherapie hin. Franzen et al. [2] gaben eine Bedeutung des S-Phase-Anteils bzw. des Ploidie-status für das Ansprechen auf eine Chemotherapie bzw. Radiatio an. Im eigenen Patientengut zeigten die Gruppen verschiedener histologischer Differenzierungen, wie auch «proliferative» und «gering proliferative» Tumoren, einen hohen Anteil von Respondern bei primärer Chemotherapie oder Radiatio.

Müller et al. [5] berichten über kurze Überlebenszeiten bei diploiden Tumoren mit einem hohen S-Phase-Anteil. Die eigenen Untersuchungen zeigten, daß Patienten mit einem hohen S-Phase-Anteil ein insgesamt aggressiveres Metastasierungsverhalten, wie auch einen aggressiveren Verlauf der Tumorerkrankung zu verzeichnen hatten. Dies war unabhängig davon, um welchen histologischen Differenzierungsgrad es sich handelte oder ob es sich um aneuploide oder diploide Tumoren handelte. Die Methode, insbesondere der

Literatur

Adler, D.; Feichter, G. E.; Maier, H.: Zur Anwendbarkeit der DNS-Impulscytophotometrie (ICP) bei der Diagnostik von Platten-epithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Laryng. Rhinol. Otol. 187-190 (1986).

Franzen, G.; Klintenberg, C; Olofsson, J.; Risberg, B.: DNA measurement – An objective predictor of response to irradiation? A review of 24 squamous cell carcinomas of the oral cavity. Br. J. Cancer 53: 643-651 (1986).

Ganzer, U.: Beziehungen zwischen dem DNS-Verteilungsmuster und der Strahlensensibilität verschiedener Gewebe des Kopf- und Halsbereiches. Zytophotometrische Untersuchungen. Arch. Oto-Rhino-Laryng. 106: 155-172 (1974).

Göhde, W.; Schumann, J.; Büchner, Th.; Otto, F.; Barlogie, B.: Pulse Cytophotometry: Application in tumor cell biology and clinical oncology; in Melamed, Mullaney, Mendelsohn: Flow Cytometry and Sorting, p. 599-620 (J. Wiley, New York 1979).

Müller, R.-P.; Addicks, H.-W.; Meier, E. M.: Pretherapeutic flow cytometry DNA investigations in radiotherapy patients with maxillo-facial carcinomas. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 11: 1613-1619 (1985).

Symposium ZNS-Metastasen des Mammakarzinoms

21. Oktober 1989 Berlin, Auditorium der Firma Schering

Veranstalter: Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft, Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie, Arbeitsgemeinschaft für Radioonkologie, Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft.

Organisation: Prof. Dr. R. Herrmann, Berlin

Programmkomitee: Prof. Dr. M. Bamberg, Tübingen; Prof. Dr. E. H. Grothe, Tübingen; Prof. Dr. P. Krauseneck, Würzburg; Prof. Dr. K. Lackner, Würzburg; Priv.-Doz. Dr. H.E. Meerpohl, Freiburg.

Themen: Klinik, Diagnostik und Therapie von Hirnmetastasen, der Meningiosis carcinomatosa und der Rückenmarkskompression beim Mammakarzinom.

Ziele des Symposiums sind die interdisziplinäre Diskussion dieser Themen und die Erarbeitung von Richtlinien für die Behandlung dieser vom Arzt und der Patientin als bedrohlich empfundenen Krankheitsentwicklung.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. R. Herrmann, Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Rudolf-Virchow, Standort Charlottenburg,
Spandauer Damm 130,
1000 Berlin 19