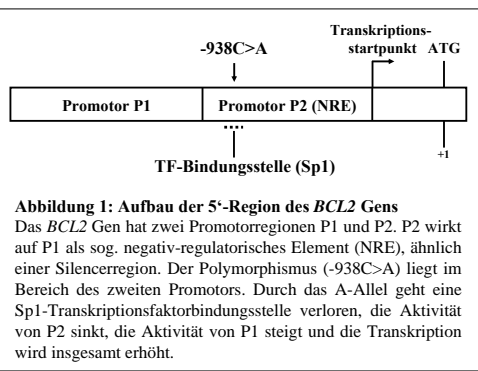


Der AA-Genotyp des regulatorischen *BCL2* Promotorpolymorphismus' (-938C>A) ist mit einem günstigen 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (PEC) des Oropharynx assoziiert

Franz P¹, Lehnerdt G¹, Bankfalvi A², Kelava A², Grehl S³, Lang S¹, Schmid KW², Nüchel H⁴, Siffert W⁵, Bachmann HS⁵
¹Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, ²Institut für Pathologie und Neuropathologie, ³Klinik für Strahlentherapie, ⁴Klinik für Hämatologie ⁵Institut für Pharmokogenetik, Universitätsklinikum Essen



Einleitung:

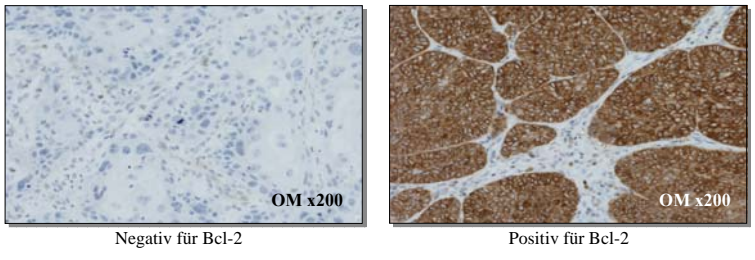
Das antiapoptotische und antiproliferative Protein Bcl-2 spielt eine wichtige Rolle in der Tumorbologie. Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit PEC der Kopf-/Halsregion mit immunhistochemischem Nachweis von Bcl-2 ein verbessertes Gesamtüberleben aufweisen. Es existiert ein regulatorischer Singulärer Nukleotid Polymorphismus (SNP), -938C>A, in der Promotorregion des *BCL2*-Gens (Abb. 1). Für diesen SNP konnte gezeigt werden, dass das A-Allel mit verstärkter Promotoraktivität assoziiert ist und den klinischen Verlauf der B-CLL und des Mammakarzinomes in verschiedener Weise beeinflusst.

Ziel der Untersuchung war die Evaluation des Einflusses des (-938C>A) SNPs auf die Bcl-2 Expression und den klinischen Verlauf bei PEC des Oropharynx.

Methoden:

Es wurden 133 Patienten (105♂: 28♀) mit PEC des Oropharynx sämtlicher Stadien und Therapieregime ausgewertet. Bei 59 Patienten wurde die Bcl-2 Expression im Tumorgewebe immunhistochemisch untersucht (Primärer AK: Monoklonaler Maus anti-Human Bcl-2 AK, Verdünnung 1:300; Abb. 2). Nach DNA-Extraktion aus Paraffin-Gewebe wurden die Genotypen des *BCL2* SNPs durch Pyrosequenzierung ermittelt und anschließend mit der Bcl-2 Expression in neoplastischem Paraffin-Gewebe und den klinischen Verlaufsdaten korreliert.

Abbildung 2: Bcl-2 Expression im Tumorgewebe



Ergebnisse:

Immunhistochemisch ließ sich eine signifikant häufigere Bcl-2 Expression im Tumorgewebe von A-Allel-Trägern nachweisen (Abb. 3)

Die Genotypenverteilung lag im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zum Referenzkollektiv (Tab.1). Dies spricht gegen eine starke Assoziation des SNPs mit einer Prädisposition für Oropharynx-PEC.

Die Verlaufsanalyse zeigte, dass die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant mit den Genotypen korrelierte (Abb. 4): A-Allel-Träger hatten ein prognostisch signifikant günstigeres 5-Jahres-Überleben.

In der Multivariatanalyse konnte der *BCL2* (-938CC) Genotyp als unabhängiger Prognosefaktor für das 5-Jahres-Überleben bei Oropharynx-PEC identifiziert werden (Tab. 2).

Abbildung 3: Bcl-2 Expression in Abhängigkeit vom Genotyp

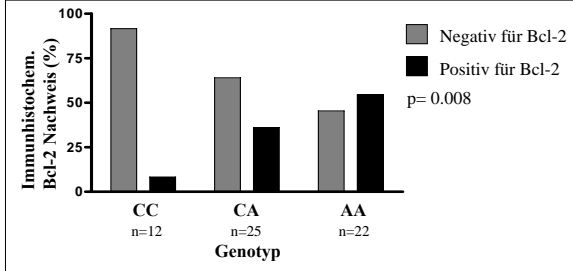


Tabelle 1: Genotypverteilung und Allelfrequenzen im Patienten- und Kontrollkollektiv

<i>BCL2</i> -938	Patienten	Kontrollen
Genotypenverteilung:		
AA	36 (27%)	36 (30.0%)
AC	59 (44%)	63 (52.5%)
CC	38 (29%)	21 (17.5%)
Allelfrequenz:		
A	0.492	0.562
C	0.508	0.438

Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Genotyp

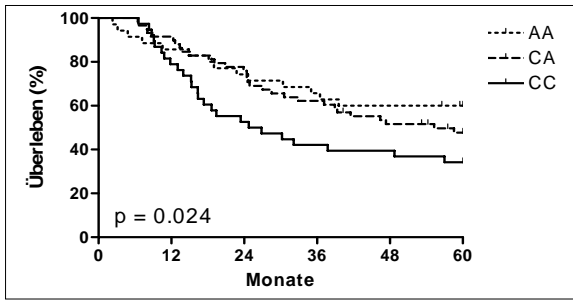


Tabelle 2: Auszug der Multivariatanalyse

<i>BCL2</i> -938	HR (95% CI)	p
AA	1	
AC	1.208 (0.625-2.334)	0.575
CC	2.137 (1.074-4.250)	0.030

Kofaktoren der Cox-Regression:
 Nikotin- und Alkoholabusus, Alter bei Erstdiagnose, Differenzierungsgrad, AJCC-Stadium

Schlussfolgerungen:

Der (-938C>A) SNP des *BCL2*-Gens bei Oropharynx-PEC stellt einen potentiellen genetischen Tumormarker und unabhängigen Prognosefaktor des klinischen Verlaufes dar. Er könnte als Indikator einer Hoch-Risikogruppe bei Patienten mit Oropharynx-PEC dienen.