

Technische Universität München
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar

**Expression von EGF-Rezeptor, Aurora-Kinase A (STK15),
p53 und p16^{INK4a} bei Plattenepithelkarzinom
der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen**

Rattha Leng

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ. – Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	1. Priv. – Doz. Dr. A. C. Pickhard
	2. Univ. – Prof. Dr. H. A. Bier

Die Dissertation wurde am 08.01.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.

Widmung

Diese Arbeit ist meinem Onkel Mealy, meiner Großmutter Kay
und meiner Familie gewidmet.

Inhalt

WIDMUNG	2
1. EINLEITUNG	5
1.1. PROBLEMSTELLUNG	5
1.2. PLATTENEPITHELKARZINOME DER NASE UND DER NASENNEBENHÖHLEN.....	6
1.2.1. <i>Epidemiologie</i>	6
1.2.2. <i>TNM Klassifikation</i>	7
1.2.3. <i>Pathologie und Ätiopathologie</i>	10
1.2.4. <i>Therapiestandards</i>	11
1.2.5. <i>Prognosefaktoren</i>	13
1.3. MOLEKULARPATHOLOGIE	15
1.3.1. <i>Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR)</i>	15
1.3.2. <i>Aurora Kinase A (STK15)</i>	16
1.3.3. <i>p16^{INK4a}</i>	17
1.3.4. <i>Tumor Protein TP53</i>	17
1.4. ZIELSETZUNG	19
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1. MATERIAL	20
2.1.1. <i>Studienkollektiv</i>	20
2.1.2. <i>Geräte</i>	21
2.1.3. <i>Chemikalien</i>	22
2.1.4. <i>Antikörper</i>	23
2.1.5. <i>Verbrauchsmaterial</i>	23
2.2. METHODEN.....	24
2.2.1 <i>Immunhistochemie</i>	24
2.2.2 <i>Auswertung</i>	24

2.2.3.	<i>Statistik</i>	25
3.1.	ALLGEMEINE STATISTIK	26
3.2.	SPEZIELLE STATISTIK DER EINZELNEN IMMUNHISTOCHEMISCHEN PARAMETER	35
4.	DISKUSSION	43
5.	ZUSAMMENFASSUNG	49
6.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	50
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	52
8.	TABELLENVERZEICHNIS	53
9.	LITERATURVERZEICHNIS	54
10.	DANKSAGUNG	60

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Tumorerkrankungen des Kopf-Halsbereichs stellen hohe Anforderungen an die behandelnden Ärzte, da es häufig zu Funktionseinschränkungen der Basisfunktionen kommt. Speziell Karzinome der Nase und der Nasennebenhöhlen (NNH) beeinträchtigen die Atmung, Geruch und Geschmack und ziehen ästhetische Veränderungen nach sich.

Aufgrund der Rarität der Erkrankung gibt es keine etablierten Standardtherapien. Zudem erschweren die verschiedenen Unterteilungen der Nase und der NNH und die Existenz von diversen histopathologischen Entitäten eine umfassende Studie.

In dieser Arbeit sollen speziell Plattenepithelkarzinome (squamous cell carcinoma, SCC) der Nase und der NNH hinsichtlich ihres klinisch-pathologischen Verhaltens und der Prognose untersucht werden. Zudem sollen immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden, um mögliche Untergruppen dieser Tumore benennen zu können.

1.2. Plattenepithelkarzinome der Nase und der Nasennebenhöhlen

1.2.1. Epidemiologie

Tumore der Nasenhaupthöhle (NH) und der Nasennebenhöhle (NNH) stellen eine Rarität dar. So liegt die Inzidenz dieser Tumore bei etwa 0,6 auf 100000 Einwohner/Jahr. Sie repräsentieren ca. 0,5% aller Malignome bzw. 3% der Kopf-Halstumore (Ayiomamitis, et al., 1988, Carrau, et al., 1992, Dulguerov, et al., 2001). Als Hauptlokalisationen werden mit 34-44% die Nasenhaupthöhlen und mit 38% die Kieferhöhlen angegeben (Khademi, et al., 2009, Myers, et al., 2002, Turner and Reh, 2012). Hinsichtlich der histologischen Klassifikation kann eine große Streuung gefunden werden. 36-58% davon machen Plattenepithelkarzinome aus (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Bhattacharyya, 2002, Khademi, et al., 2009, Porceddu, et al., 2004, Tiwari, et al., 2000, Turner and Reh, 2012). Aufgrund von uncharakteristischen Symptomen werden Tumore der NH oder der NNH üblicherweise erst sehr spät entdeckt (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Khademi, et al., 2009).

Tumore der NH/NNH treten häufig in der 6. bzw. 7. Lebensdekade auf, wobei Männer häufiger betroffen sind (Carrau, et al., 1992, Khademi, et al., 2009, Porceddu, et al., 2004, Turner and Reh, 2012). Eine Ursache hierfür mag eine vermehrte Noxenexposition von Männern am Arbeitsplatz sein. Zu den Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome zählen die Exposition gegen Stoffe der Nickel-Industrie, Chromsalze, Chromsäure, Chemikalien der Metall- und Lederverarbeitung, Asbest (Benninger, 1999, DiLeo, et al., 1996, Hartung, 1989, Hayes, et al., 1987), das Rauchen (Benninger, 1999) und die maligne Transformation eines invertierten Papilloms (Mirza, et al., 2007).

1.2.2. TNM Klassifikation

Je nach Größe des Tumors oder Ausmaß der Metastasierung können die Tumoren in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Die Einteilung der Tumoren erfolgt nach der neuesten Version der TNM-Klassifikation der International Union against Cancer, welche nachstehend dargestellt ist:

T-Klassifikation Nasenhaupthöhle, Siebbeinzellen, NNH

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
- T2 Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirkes oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasenhöhlen-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
- T3 Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden oder in Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa aus
- T4a Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: vordere Orbita, Haut von Nase, Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbein oder Stirnhöhle
- T4b Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus

Tabelle 1 Primärtumor T Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)

T-Klassifikation Kieferhöhle

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
- T2 Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf den harten Gaumen und/oder mittleren Nasengang
- T3 Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygoidea, Sinus ethmoidalis
- T4a Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle
- T4b Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus

Tabelle 2 Primärtumor T Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)

Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten nicht zu beurteilen
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, ≤ 3 cm Ausdehnung
- N2a Metastasen in solitärem ipsilateralem Lymphknoten > 3 cm aber < 6 cm Ausdehnung
- N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 6 cm Ausdehnung
- N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6 cm Ausdehnung
- N3 Metastasen in Lymphknoten ≥ 6 cm Ausdehnung

In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Tabelle 3 N Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)

Fernmetastasen

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Tabelle 4 Metastasen M Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)

Histopathologisches Grading

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 gut differenziert

G2 mäßig differenziert

G3 schlecht differenziert

G4 undifferenziert

Tabelle 5 Grading G Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)

Hierbei steht T für die Ausdehnung des Tumors, N für das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen und M für Fernmetastasen. Die histologische Differenzierung wird mit Hilfe des Gradings (G1-4) beschrieben. Während das Suffix c eine klinische Einschätzung beschreibt, zeigt das Suffix p an, dass bereits eine histologische Sicherung erfolgte. Ein in Klammern gesetztes m beschreibt multiple Primärtumore in einem anatomischen Bezirk. Das Präfix y kennzeichnet, dass bereits eine multimodale Therapie erfolgt ist, r bedeutet, dass ein Rezidivtumor vorliegt.

Nachstehend wird die Stadieneinteilung anhand der TNM-Klassifikation aufgezeigt:

Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IVA	T1,T2,T3,	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 6 Tumorstadien Einteilung (Christian Wittekind, 2010)

1.2.3. Pathologie und Ätiopathologie

Nasen- und NNH-Tumore stellen mit 0,5% aller bösartigen Neubildungen eine Rarität dar (Dulguerov, et al., 2001).

Plattenepithelkarzinome stellen den häufigsten histologischen Typ der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen-Malignome dar. 36 – 58% der Malignome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind Plattenepithelkarzinome. Der restliche Anteil verteilt sich auf die Entitäten Adenokarzinome, Melanome, adenoidzytische Karzinome, Ästhesioneuroblastome oder Weichteiltumore wie z.B. Sarkome. Neben primären Tumoren können aber auch Lymphome oder Fernmetastasen gefunden werden (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Bhattacharyya, 2002, Khademi, et al., 2009, Porceddu, et al., 2004, Reiter, et al., 2002, Thorup, et al., 2010, Turner and Reh, 2012).

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die regelmäßige Exposition gegen Nickel, Leder- und Wollstäube, Gerbmittel, Nitrosamine, aromatische Kohlenwasserstoffe, Dioxinverbindungen, Vinylchlorid, Chromate, Tabakrauch und Rauschgifte begünstigt die Krebsentstehung. Ebenfalls kann auch eine Transformation eines invertierten Papilloms eine Ursache sein.

Abhängig von Tumorlokalisation und -größe liegt die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 30% (Ursus-Nikolaus Riede, 1999).

Das Plattenepithelkarzinom ist laut WHO ein maligner epithelialer Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung. Makroskopisch zeigen Plattenepithelkarzinome meist ein endophytisches und ulzerierendes Wachstum. Seltener findet sich auch exophytisches und papilläres Wachstum. Mikroskopisch zeigen Plattenepithelkarzinome spindelförmige Tumorzellen mit großen, atypischen Kernformationen und reichlich Mitosefiguren.

1.2.4. Therapiestandards

Die verschiedenen Behandlungskonzepte sind abhängig von der Tumorgöße. Durch die Nähe zu Gehirn, Augen und großen Gefäßen ist die vollständige Tumorresektion nur begrenzt möglich (Khademi, et al., 2009), deshalb ist ein multimodales Therapiekonzept unumgänglich (Hoppe, et al., 2007, Khademi, et al., 2009, Patel and Shah, 2005, Scurry, et al., 2007, Szutkowski, et al., 2008, Turner and Reh, 2012). So wird bei kleineren Tumoren zunächst eine chirurgische Resektion des Tumors durchgeführt, eventuell bei klinisch positiven Lymphknoten mit einer Halslymphknotenausräumung. Bei Lymphknotenmetastasen oder einem knappen Resektionsstatus (R0/R1) wird zudem eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen. Bei Inoperabilität, einem R2 Status oder einem Kapsel überschreitendem Wachstum der Lymphknotenmetastasen wird eine Radiochemotherapie durchgeführt.

Chirurgische Resektion

Das Ziel eines chirurgischen Vorgehens ist immer eine Resektion im Gesunden. Je nach Tumorgöße werden deshalb unterschiedliche chirurgische Verfahren eingesetzt: Resektionen können endoskopisch oder offen erfolgen (Turner and Reh, 2012). Hierbei sind folgende Zugangswege aufzuführen: intrakranielle Zugänge (die Variationen der klassischen frontalen Kraniotomien darstellen), transfaziale Zugänge (wie z.B. die laterale Rhinotomie, das Midfacial degloving, transnasal endoskopische Verfahren) und laterale Zugänge (wie z.B. über die Fossa infratemporalis) (Dulguerov, et al., 2001, Gonzalez-Garcia, et al., 2012).

Bei Infiltration der Subkutis oder Cutis muss eine Teilablatio nasi oder sogar eine totale Ablatio nasi erfolgen. Anschließend sollte eine epithetische Versorgung erfolgen und erst nach Ausschluss eines lokoregionären Rezidivs ca. ein Jahr nach Erstdiagnose, kann eine plastische Rekonstruktion z.B. mittels Conchaknorpel, Rippenknorpel und verschiedenen Lappenplastiken wie Stirnlappen erfolgen.

Bei Lymphknotenmetastasen ist eine Neck dissection anzuschließen (Sakashita, et al., 2012). Hierbei wird zwischen radiakler, elektiver und selektiver Neck dissection unterschieden.

Radikale Neck dissection

Bei der radikalen Neck dissection werden die Lymphknoten der Level I-V sowie die anatomischen Strukturen Vena jugularis interna, Musculus sternocleidomastoideus, Glandula submandibularis und Nervus accessorius reseziert.

Modifiziert radikale Neck dissection

Um Funktionseinschränkung gering zu halten, wird bei der modifiziert radikalen Neck dissection versucht, möglichst viele der anatomischen Strukturen zu erhalten. Die modifiziert radikale Neck dissection kann wie folgt eingeteilt werden:

- Typ I: Ausräumung Level I-V, erhaltene Struktur: Nervus accessorius
- Typ II: Ausräumung Level I-V, erhaltene Strukturen: Nervus accessorius, Vena jugularis interna;
- Typ III: Ausräumung Level I-V, erhaltene Strukturen: Nervus accessorius, Vena jugularis interna, Musculus sternocleidomastoideus.

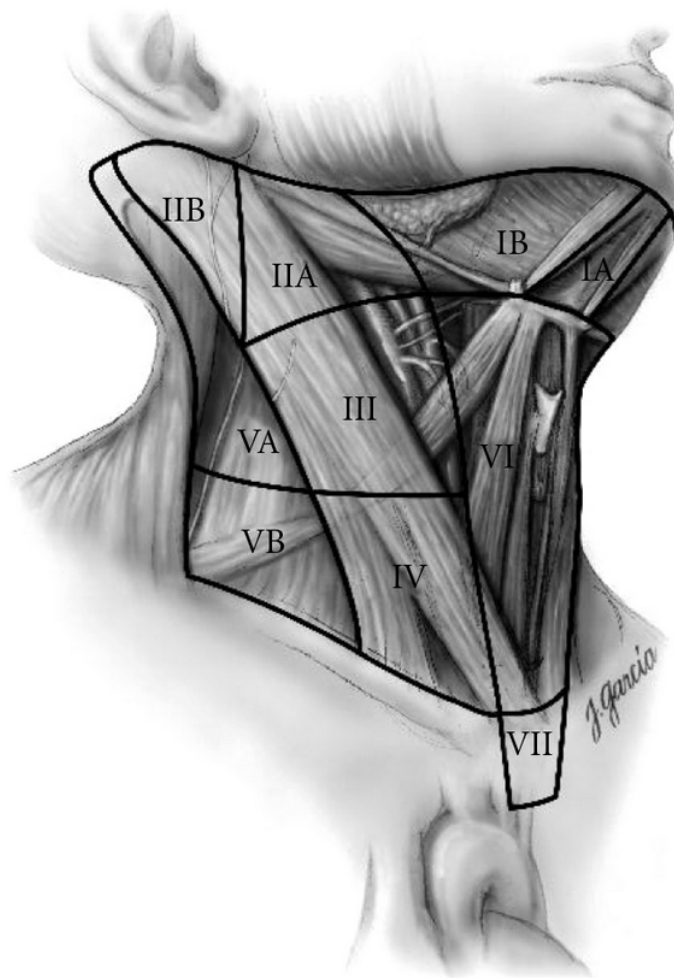


Abbildung 1 Schematisch rechte vordere Schrägansicht Angabe Ebenen des Nackens und der oberen Mediastinum relevanten Halsdissektion (Carty, et al., 2009)

Selektive Neck dissection

Selektiv Neck dissection bedeutet, dass nur bestimmte Lymphknotenregionen einer Halsseite entfernt werden, in denen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen oder vermutet werden. Es kann hierbei eine Unterteilung erfolgen in:

Supraomohyoidal: Level I-III;

Lateral: Level II-IV;

Posterolateral: Level II-V;

Anterior: Level VI

Anterolateral: Level I-IV

Auch, wenn in Voruntersuchungen keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten (N0), kann dennoch eine elektive Neck dissection angezeigt sein, wenn der Primärtumorbefund eine Metastasierung wahrscheinlich erscheinen lässt (Robbins, et al., 2002, Robbins, et al., 1991).

1.2.5. Prognosefaktoren

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller NH/NNH-Tumore hat sich in den letzten Jahren leicht verbessert (Budihna and Smid, 1992, Turner and Reh, 2012). Sie wird zwischen 46% und 60% angegeben. Hierbei kann noch zwischen den einzelnen histologischen Entitäten unterschieden werden: Bei Schleimhautmelanomen beträgt die 5-JÜR 22%, bei undifferenzierten Karzinomen 49% und bei Plattenepithelkarzinomen 50-61% (Bhattacharyya, 2002, Enepekides, 2005, Hosemann, et al., 2002). Zudem haben Karzinome der Nasenhaupthöhle eine bessere 5-JÜR (77-85%) als der NNH (40-62%), da diese deutlich früher erkannt werden (Hosemann, et al., 2002, Turner and Reh, 2012).

Bei der Tumornachsorge ist vor allem auf locoregionäre Rezidive zu achten. Es zeigte sich nämlich, dass diese häufig bereits im ersten Jahr auftreten. Sie werden mit einer Rate von 40-73% angegeben (Khademi, et al., 2009, Szutkowski, et al., 2008).

Symptome

Entscheidend für die Prognose ist aber nicht nur die Nachsorge sondern auch die frühzeitige Diagnosestellung. Diese wird häufig erschwert durch das Vorhandensein großer Hohlräume in den Nasennebenhöhlen, die die asymptomatische Ausdehnung von Tumoren ermöglicht.

Oft sind die Symptome unspezifisch und bergen die Gefahr einer Fehlinterpretation, da sie einer chronischen Rhinitis gleich kommen (Betlejewski, et al., 2006, Budihna and Smid, 1992, Pantelakos, et al., 1994). Dabei können eine Behinderung der Nasenatmung, Epistaxis, Cephalgien

oder Gesichtsschwellungen Leitsymptome sein (Kennedy, 1992, Nazar, et al., 2004). Später treten auch Symptome wie Doppelbilder, Dysfunktionen der Hirnnerven I-VI, Schmerzen, Schwellungen, Sensibilitätsstörungen und Ulcera auf. Ein Exophthalmus, Sehinderung, Sehverlust, Verlagerung des Auges, Knochenarrosionen, Bewegungseinschränkung des Bulbus und Tränenröufeln weisen auf einen Befall der Orbita hin (DiLeo, et al., 1996).

Patienten mit Tumoren der Nasenhaupthöhle haben bereits früher Beschwerden als Patienten mit Tumoren der NNH. Hierbei wegweisen sind Symptome wie z.B. die Nasenatmungsbehinderung, Nasenbluten oder der eingeschränkten Geruchssinn (Benninger, 1999).

Lokalisationen

Tumore der NH und NNH sind in einer Vielzahl der verschiedenen Untereinheiten vorzufinden. In der Literatur ist ihre Verteilung wie folgt angegeben: 34-44% NH, 36%-38% Kieferhöhle, 9-25% Siebbeinzellen, 2-3% Keilbeinhöhle und etwa 1% Stirnhöhle (Baier, et al., 2005, Dulguerov, et al., 2001, Khademi, et al., 2009, Myers, et al., 2002, Turner and Reh, 2012).

Hierbei ist zu beachten, dass Tumoren der NH bereits in über 50% der Fälle in einem sehr frühen Tumorstadium (T1) entdeckt werden (Bhattacharyya, 2002). Bei Erstdiagnose liegen Lymphknotenmetastasen zu einem kleinen Prozentsatz von ca. 12% vor, Fernmetastasen werden in weniger als 2% der Fälle beobachtet (Khademi, et al., 2009, Patel and Shah, 2005). Allerdings wird in der Literatur auch berichtet, dass – bei Betrachtung der Gesamtheit der NH/NNH-Tumoren – die Diagnosestellung zu einem späten Zeitpunkt (T3-, T4-Stadium) erfolgt (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Khademi, et al., 2009). Dies kann auf die schwierige Diagnosestellung bei NNH-Tumoren zurückzuführen sein.

1.3. Molekularpathologie

Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten Neoplasien im Bereich der Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen. In dieser Arbeit soll unter anderem auch der Expressionsstatus der Proteine EGFR, Aurora Kinase A/STK 15, p53 und p16^{INK4a} untersucht werden, da diese Proteine eine wesentliche Rolle bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynxbereichs spielen.

1.3.1. Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR)

Der EGF-Rezeptor gehört zur ERBB-/Her-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Familie (Ullrich and Schlessinger, 1990). Sie besteht aus vier Rezeptoren: EGFR (ErbB1), ErbB2, ErbB3 und ErbB4. Eine Ligandenbindung an den Rezeptoren setzt eine Phosphorylierungskaskade in Gang. Zu nennen sind hierbei vier Hauptsignalwege: ras/ mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK), phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/ protein kinase B (PKB/AKT), Janus kinase (Jak)/ signal transducer and activator of transcription (STATs) und phospholipase C gamma 1 (PLC- γ)/ protein kinase C (PKC). Durch die Aktivierung der genannten Signalwege werden extrazelluläre Signale schließlich an den Zellkern transportiert, wo dann die Transkription von Genen stattfindet (Marmor, et al., 2004, Pazin and Williams, 1992, Rogers, et al., 2005).

Der EGFR ist auf dem Chromosom 7p12 codiert (Olayioye, et al., 2000). Er besitzt eine zytoplasmatische Tyrosin-Kinase-Domäne, eine einzelne transmembranöse und eine extrazelluläre Domäne, die an der Ligand-Rezeptor-Bindung und Dimerisierung beteiligt ist. Als Reaktion auf toxische Reize aus der Umwelt, wie zum Beispiel UV-Bestrahlung oder Liganden-Bindung, bilden die Rezeptoren Homo- oder Heterodimere mit anderen Untereinheiten aus. Jeder Rezeptor-Komplexe initiiert einen bestimmten Signalweg und leitet dadurch bestimmte Sequenzen von verschiedenen Src Homologien 2 (SH2)-haltigen Effektor-Proteinen ein. Auf Grund der Dimerisierung, die durch die Autophosphorylierung entsteht, zeigt sich eine nachgeschaltete Kaskade von Zellreaktionen, wie Proliferation und Apoptose. Das aktivierte EGFR-Dimer bildet Komplexe mit dem Adapterprotein, Grb, die mit Guanin-Nukleotid-Releasing-Faktor, SOS gekoppelt sind. Der Grb-SOS-Komplex kann entweder direkt an das Phosphotyrosin des Rezeptors oder durch indirekt durch Shc binden. Dies ermöglicht SOS-Protein-Interaktionen in der Nähe von Ras, so dass dadurch eine Ras-Aktivierung erfolgen kann. Hierdurch werden dann die ERK und JNK-Signalwege aktiviert, die wiederum die Transkriptionsfaktoren wie c-fos, AP-1 und Elk-1 aktivieren, was die Genexpression fördert und zur Zellvermehrung führt. (Dassonville, et al., 1993, Qian, et al., 1998, Rosette and Karin, 1996, Wells, 1999)

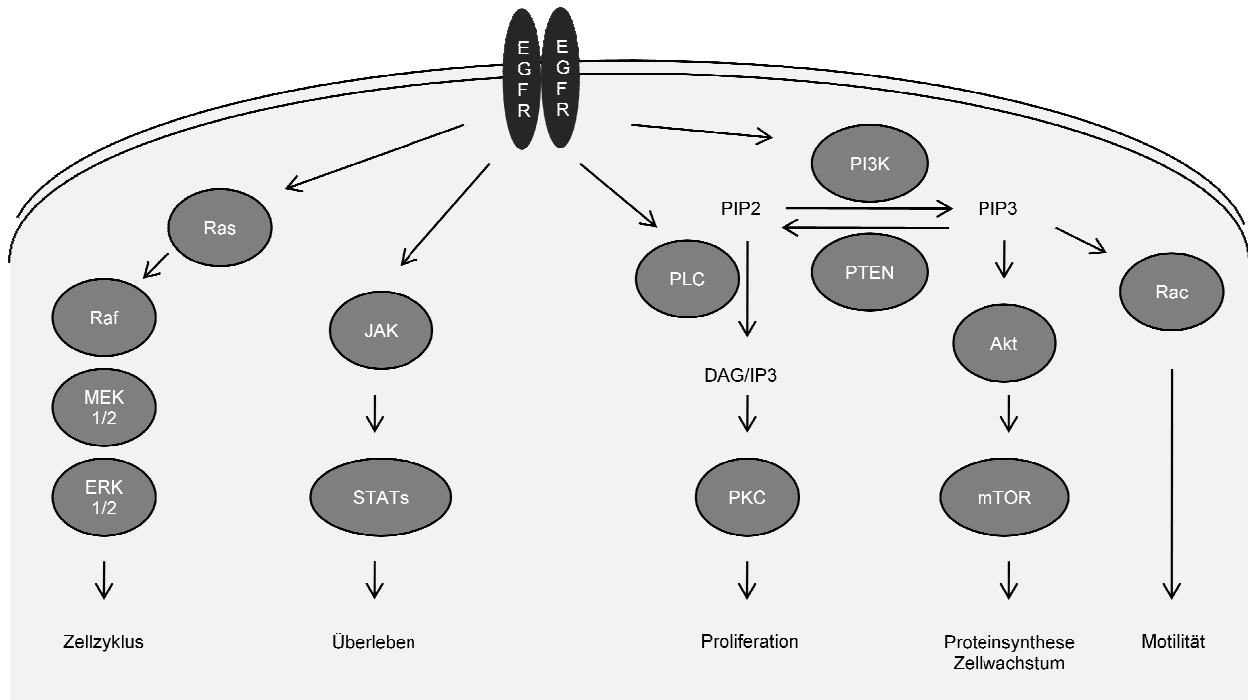


Abbildung 2 EGFR Signalweg freimodifiziert nach (Morgan and Grandis, 2009)

Es zeigte sich, dass EGFR an der Entwicklung und Progression einer Vielzahl von Tumoren, unter anderem des HNSCC beteiligt ist. Eine Beobachtung ist hierbei die Überexpression der mRNA in 87-92% oder auch die Überexpression des Proteins in 38-47% bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs (HNSCC) (Bei, et al., 2004, Grandis and Twardy, 1993, Ongkeko, et al., 2005). Zudem fand man, dass die Hochregulation des EGFR mit dem Differenzierungsgrad und dem Stadium korrelierte (Grandis and Twardy, 1993, Shin, et al., 1994). Klinische Anwendung findet heute der monoklonale Antikörper Cetuximab beim metastasierten HNSCC und adjuvant beim lokal fortgeschrittenen HNSCC. Studien belegen, dass es unter Cetuximab zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Tumorkontrolle kam (Bonner, et al., 2010, Specenier and Vermorken, 2011).

1.3.2. Aurora Kinase A (STK15)

STK15, auch bekannt als Aurora Kinase A/AURKA/BTAK/AIK1, gehört zur Aurora/Ipl1p Familie der Zellzyklus-regulierenden Serin/Threonin-Kinasen. Die Codierung des Gens befindet sich auf dem Chromosom 20q13.2. Aurora Kinase A ist mit wichtigen Prozessen während der Mitose und Meiose betraut, deren einwandfreie Funktion essentiell für eine korrekte Zellproliferation ist. Aurora Kinase A wird durch Phosphorylierungen aktiviert (Crane, et al., 2004) und ihre Aktivitätsspitzen im Zellzyklus sind während der G2 Phase mit Übergang zur M Phase (Hannak, et al., 2001). Die Hochregulation von STK15 führt zu abnormalen Centrosomen-Zahlen und zur Induktion von Aneuploidie

(Zhou, et al., 1998, Zhou, et al., 2005), was relativ oft in HNSCC zu finden ist (bis zu 90%) (Bockmuhl and Petersen, 2002).

Eine Korrelation zwischen der Hochregulation von STK15 und der klinischen Aggressivität wurde bereits für unterschiedliche Tumore beschrieben, wie auch für HNSCC (Klein, et al., 2004, Neben, et al., 2004, Reiter, et al., 2006, Royce, et al., 2004, Tanaka, et al., 2005). Zudem wurde eine Korrelation zwischen der Überproduktion von STK15 und dem schlechten Überleben von Patienten mit HNSCC gezeigt (Reiter, et al., 2006).

1.3.3. p16^{INK4a}

Das Protein p16^{ink4a} gehört zu den Tumorsuppressorproteinen und besteht aus 156 Aminosäuren. p16^{ink4a} ist ein Inhibitor der Cyclin D-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4, CDK6). Durch die Inhibition wird die Phosphorylierung des Retinoblastomproteins (Rb) verhindert und so das Fortschreiten des Zellzyklus in die S-Phase unterdrückt (Ruas and Peters, 1998, Serrano, et al., 1993) In der Literatur findet sich, dass eine Mutation des p16^{INK4a} Gens, der Kodierungsstelle des p16, mit einem unkontrollierten Zellwachstum einhergeht.

An Uterusgewebe konnte man zeigen, dass das Protein E7 bei HPV-positiven Tumoren mit diesem Regulationszyklus interferieren kann, wodurch es zu einer Inaktivierung des pRB kommt, was eine Überproduktion von p16 zur Folge hat. Ähnliches fand sich auch bei Oropharynxkarzinomen: die Überexpression von p16 korreliert mit HPV positiven Tumoren (Wittekindt, et al., 2005).

1.3.4. Tumor Protein TP53

Das wohl am meisten untersuchte Gen in der Tumorbiologie ist das TP53. Es zeigte sich, dass es in Tumoren sehr häufig zu Mutationen im Bereich des TP53-Gens kommt: Über 50% der humanen Tumoren haben eine Missense-Mutation in diesem Tumorsuppressor-Gen (Hollstein, et al., 1994).

Das Protein TP53 ist mitbeteiligt am Zellzyklusarrest, am DNA Replikations- und Reparatursystem, an der Zellproliferation, an der Hemmung der Angiogenese und der Apoptose. Als Antwort auf Stresssignale wie DNA-Schäden, Hypoxie oder Expression von Onkogenen akkumuliert das Protein und steigert so seine Aktivität (Appella and Anderson, 2001); (Nigro, et al., 1997); (Maltzman and Czyzyk, 1984). Dies resultiert schließlich in einem Zellarrest (Bartek and Lukas, 2001) oder in der Apoptose der Zelle (Kuribayashi and El-Deiry, 2008). Dies erklärt auch die Rolle des p53 in der Tumorgenese. Denn durch den Funktionsverlust des p53 kann der Zellzyklus der beschädigten Zelle nicht aufgehalten werden.

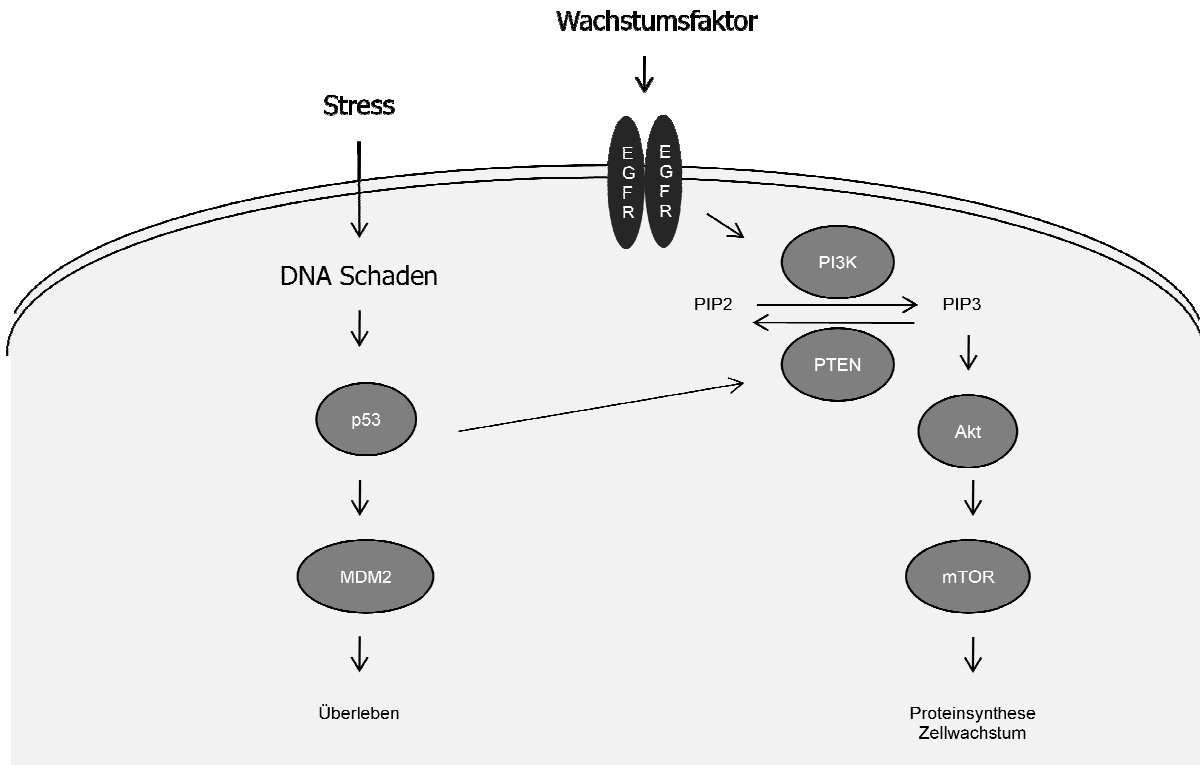


Abbildung 3 Die koordinierte Regulierung von p53 frei modifiziert nach (Feng and Levine, 2010)

Heute ist klar, dass p53 auch eine wichtige Rolle bei der HNSCC Biologie spielt: Bereits in der Frühphase der Tumorgenese des HNSCC finden sich zahlreiche Mutationen des TP53 Gens (Thomas, et al., 2005). Zudem zeigte sich, dass HNSCC-Patienten mit hoher p53-Expression eine geringere Überlebensrate als andere hatten (Boslooper, et al., 2008). Eine Überexpression des p53 Proteins fand sich aber auch in 60% der Nasentumore (Fang, et al., 1998, Fang, et al., 1998).

1.4. Zielsetzung

Eine systematische Behandlung von Tumoren der NH und NNH ist aufgrund der geringen Inzidenz schwierig. In vielen Studien sind die unterschiedlichen histologischen Entitäten meist zusammengefasst, so dass hieraus kaum Behandlungskonzepte abgeleitet werden können.

Ziel dieser Arbeit sollte es nun sein, speziell Plattenepithelkarzinome der NH und NNH genauer hinsichtlich ihres biologischen und klinischen Verhaltens zu charakterisieren. Zudem sollten immunhistologische Untersuchungen an einem Teil des Kollektivs durchgeführt werden, um zu vergleichen, ob das Expressionsmuster ähnlich mit denen von Plattenepithelkarzinomen des Pharynxbereichs (HNSCC) ist. Zuletzt sollte noch gezeigt werden, ob Korrelationen zwischen den einzelnen immunhistologischen Markern und den histomorphologischen und klinischen Daten der Patienten existieren.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Studienkollektiv

In die Studie wurden 76 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines Tumors der NH oder NNH in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München über die letzten 16 Jahre, Zeitraum 1994 bis 2010, behandelt wurden. Die Daten wurden hierbei retrospektiv erhoben. Sie beinhalten Alter und Geschlecht der Patienten, Ort, Seite, TNM-Klassifikation und Graduierung des Primärtumors, Therapiemodalitäten, Symptome, mögliche Rezidive sowie Überlebensdaten. Während die histologischen und klinischen Daten aus medizinischen Aufzeichnungen entnommen wurden, stammen die Überlebensdaten vom Tumorregister München, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Alle Tumore wurden gemäß dem International Union Against Cancer (UICC) TNM Klassifikationssystem von 2002 nachklassifiziert. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München, genehmigt.

2.1.2. Geräte

Geräte

Mikrotom: Microm HM 355 S

Feather-Klingen Microtome Blades S35

Paraffin Streckbad TFB 35

Objektträgerstrecktisch OTS 40

Stanze „Tissue Arrayer“

Trockenschrank

Mikroskop Axioplan 2

Kamera

Pipetten

Tischzentrifuge 5415D

Schüttler

Waage

Orbital Shaker IKA-VIBRAX-VXR

Glasschaukel

Färbeküvette

Färbekammer ("Feuchtkammer")

Kochplatte

Kochtopf Vitavit

Hersteller

Microm International GmbH; D-69190 Wall-
dorf, Deutschland

Novoglas Labortechnik Bern, Schweiz

Medite Medizintechnik GmbH; D-31303
Burgdorf, Deutschland

Medite Medizintechnik GmbH; D-31303
Burgdorf, Deutschland

Beecher Instruments Inc.; Sun Prairie, USA

Memmert GmbH + Co. KG ;D-91107
Schwabach, Deutschland

Carl Zeiss, Jena, Deutschland

Sony AVT Horn, Deutschland

Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Heidolph, Kelheim, Deutschland

Sartorius, Göttingen, Deutschland

IKA Labortechnik Staufen, Deutschland

Neolab, Heidelberg, Deutschland

Neolab, Heidelberg, Deutschland

Neolab, Heidelberg, Deutschland

AFK Deutschland GmbH; Düsseldorf,
Deutschland

Fissler GmbH, Idar-Oberstein, Deutschland

2.1.3. Chemikalien

Chemikalien	Hersteller
Dako REAL Antibody Diluent	Dako Deutschland GmbH; D-22083 Hamburg, Deutschland
Goat Serum (Normal)	Dako Deutschland GmbH; D-22083 Hamburg, Deutschland
REAL™ Detection System Peroxidase/DAB+	Dako Deutschland GmbH; D-22083 Hamburg, Deutschland
Wasserstoffperoxid 30%	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
Saures Hämalaun nach Mayer	Apothek des Klinikums rechts der Isar der TU München, Deutschland
Pertex® Eindeckmedium	Medite Medizintechnik GmbH; D-31303 Burgdorf, Deutschland
Ethanol 96%	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
Ethanol 70%	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
Xylol	Aug. Hedinger GmbH & Co. KG; D-70327 Stuttgart, Deutschland
Isopropanol p.a.	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
TRIS Base	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
Natriumchlorid	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
Salzsäure	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland
Citrogensäure Monohydrat	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH; D-30926 Seelze, Deutschland
Natriumhydroxyd	Carl Roth GmbH + Co KG; D-76185 Karlsruhe, Deutschland

2.1.4. Antikörper

Folgende Antikörper wurden in dieser Arbeit verwendet:

STK15 (Novocastra, Leica-Microsystems, Wetzlar, Germany / Verdünnung 1:100)

EGFR (Santa Cruz Biotech, Santa Cruz, USA / Verdünnung 1:200)

p53 (DAKO, Hamburg, Germany / Verdünnung 1:200)

p16^{INK4A} (NeoMarkers, Fremont, USA / Verdünnung 1:100)

2.1.5. Verbrauchsmaterial

Verbrauchsmaterial

Hersteller

Paraffinblöcke

Engelbrecht Medizin und Labortechnik
GmbH, Edermünde

Objektträger Superfrost Plus

R. Langenbrick Labor und Medizintechnik,
Teningen

Deckgläser 24x60 mm

Gerhard Menzel, Glasbearbeitungswerk
GmbH & Co. KG; D-38116 Braunschweig

Pipettenspitzen

Sarstedt, Nümbrecht

Reaktionsgefäße (1,5ml)

Sarstedt, Nümbrecht

2.2. Methoden

2.2.1 Immunhistochemie

Von den 76 eingeschlossenen Fällen lag bei 45 ein Plattenepithelkarzinom vor. In die immunhistochemische Studie wurden letztlich nur 22 Patienten eingeschlossen, da nur noch bei diesen die histologischen Blöcke vorlagen.

Für die Proteinanalysen wurden 1,5 µm dicke Schnitte aus dem FFPE-Material angefertigt, die auf Objektträger aufgezogen und anschließend entparaffiniert und rehydriert wurden. Eine ausreichende Antigenität der Proteine wurde durch die Demaskierung der Epitope gesichert. Dies erfolgte durch das Kochen der Schnitte in Citrat-Puffer im Dampfkochtopf. Hierauf wurden die Objektträger gekühlt und mit folgenden Antikörpern inkubiert: STK15 (Novocastra, Leica-Microsystems, Wetzlar, Germany / Verdünnung 1:100), EGFR (Santa Cruz Biotech, Santa Cruz, USA / Verdünnung 1:200), p53 (DAKO, Hamburg, Germany / Verdünnung 1:200) und p16^{INK4A} (NeoMarkers, Fremont, USA / Verdünnung 1:100). Anschließend erfolgte die Inkubation mit biotinyliertem Sekundär- und Streptavidin-Peroxidase-Tertiär-Antikörper (LSAB Kit, DAKO, Hamburg, Germany). Als Reaktionsindikator wurde DAB verwendet. Eine Gegenfärbung erfolgte mit Haemalaun. Abschließend erfolgte die Dehydrierung durch eine aufsteigende Alkoholreihe. Als Positivkontrolle wurde jeweils eine Gewebeprobe mit wesentlich positiver Reaktion des jeweiligen Antikörpers mitgeführt, als Negativkontrolle wurden irrelevante Antikörper mit dem Immunglobulin Isotyp verwendet.

2.2.2 Auswertung

Die Auswertung erfolgte semiquantitativ unter Berücksichtigung des Prozentsatzes an positiven Zellen und der Färbeintensität. Bezugnehmend auf vorausgehende veröffentlichte Kriterien zytoplasmatischer und/oder nukleärer Immunoreaktivität von STK15 (Reiter, et al., 2006), p53 und p16^{ink14} (Langer, et al., 2006) und membranständiger und/oder zytoplasmatischer Färbung von EGFR wurde die Auswertung jeweils in drei Tumorbereichen pro Fall vorgenommen:

Die STK15 Färbung wurde in 4 Gruppen unterteilt: Fälle in denen mehr als 30% gefärbte Zellen vorlagen, wurden als stark positiv (3+) gewertet, als eine mittelstarke Färbung wurden Fälle mit 10-30% gefärbten Zellen angesehen (2+), als schwach positiv galt ein Anteil von weniger als 10% gefärbter Zellen (1+). Als negativ wurden Fälle gewertet, bei denen keine Zellen gefärbt waren.

Die Membranfärbung des EGFR wurde folgendermaßen ausgewertet: Keine Färbung oder weniger als 10% gefärbter Tumorzellen wurde als negativ gewertet. Über 10% gefärbter Zellen galt als positiv. Eine Graduierung erfolgte nach der Intensität der Färbung (schwach 1+, moderat 2+, stark 3+).

Im Falle der p53 und p16 Färbungen wurden die gefärbten Zellkerne der Tumorzellen betrachtet. Waren mehr als 10% der Zellkerne gefärbt, lag eine positive Färbung vor, unter 10% eine negative. Die Färbeintensität wurde hierbei nicht berücksichtigt.

2.2.3. Statistik

Die Assoziation zwischen Überleben des Patienten und Expressionsmuster von jedem Marker, pT Klassifikation, Graduierung und Lokalisation wurde statistisch beurteilt auf der Grundlage des Log-rank-Tests und grafisch mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Mittels Kreuztabellen und dem exakten Test nach Fisher wurden die Beziehungen zwischen den vier verschiedenen Proteinen und den klinisch-pathologischen Daten untersucht.

Alle statistischen Analysen wurden mit der IBM SPSS Statistics 19 Software berechnet und dargestellt. Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als signifikant definiert.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Statistik

3.1.1. Studienpopulation

In den Jahren 1994 bis 2010 wurden an der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München 76 Patienten mit Karzinomen der NH und NNH diagnostiziert. Von diesen 76 hatten nur 45 Patienten, also 59%, ein Plattenepithelkarzinom der NH oder NNH. Das Durchschnittsalter dieser 45 Patienten lag bei 61 Jahren (37-85 Jahren). Es waren 33 Männer und 12 Frauen, was einen Verhältnis von Männer zu Frauen von 2,75 : 1 ergibt. Der Rest des Patientenkollektives zeigte folgende Verteilung der Krankheitsbilder: Melanom 7 (9%), Adenoidzystisches Karzinom 4 (5%), Karzinoid 2 (3%), Adenokarzinom 10 (13%), G4 undifferenziertes Karzinom 2 (3%), Ästhesioneuroblastom 2 (3%), Karzinom aus invertiertem Papillom 3 (4%), Plattenepithelkarzinom Rezidiv 1 (1%) und Mucoepidermales Karzinom 1 (1%).

Eine detaillierte Darstellung der Charakteristika und histomorphologischer Parameter der Patienten ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Charakteristika		Daten, n [%]
Lokalisation	Nasenhaupthöhle (NH)	35 [78]
	Nasennebenhöhle (NNH)	10 [22]
pT Kategorie (gesamt)	pT1	24 [53]
	pT2	11 [24]
	pT3	6 [13]
	pT4a/b	4 [9]
pT Kategorie (NH)	pT1	23 [51]
	pT2	11 [24]
	pT3	1 [2]
	pT4a/b	0 [0]
pT Kategorie (NNH)	pT1	1 [2]
	pT2	0 [0]
	pT3	5 [11]
	pT4a/b	4 [9]
c/pN Kategorie	c/pN0	43 [96]
	pN+	2 [4]
cM Kategorie	c/pM0	45 [100]
	cM+	0 [0]
Grading	G1	3 [7]
	G2	27 [60]
	G3	14 [31]
	G4	1 [2]
R-Situation	R0	37 [82]
	R1/2	4 / 2 [9 / 4]
	Rx	2 [4]

Tabelle 7 Verteilung der 45 Patienten in Lokalisation und TNM Klassifikation

Symptome

In unserem Kollektiv beklagten die Patienten folgende Symptome, wobei eine retrospektive Analyse nur bei 18 Patienten gelang: Nasenatmungsbehinderung 66%, Schwellung 38%, Schmerzen 27%, Sensibilitätsdefizit 11%, Druckgefühl 5%, Epistaxis 5%, Hautrötung 5% und Hyposmie 5%.

Tumorausdehnung und Lokalisation bei Erstvorstellung

35 Fälle (78%) der Plattenepithelkarzinome befanden sich in der NH. Die übrigen verteilten sich auf die NNH. Die Diagnosestellung erfolgte zu einem überwiegenden Prozentsatz zu einem frühen Zeitpunkt (78%). Dabei wurden in 53% der Fälle T1 Tumore gefunden. Die NH-Karzinome wurden deutlich früher diagnostiziert als die der NNH.

In zwei Fällen lagen bereits Lymphknotenmetastasen vor. Fernmetastasen wurden bei keinem Patienten gefunden (siehe Tab. 7).

Therapie und Rezidivraten

In den Jahren 1994 mit 2010 wurden 45 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen therapiert. Es wurde bei allen Patienten eine radikale Tumoresektion angestrebt. Dies gelang bei 37 der Patienten. Endoskopisch konnte bei kleinen, lokal begrenzten Tumoren (T1, T2) operiert werden. Im fortgeschrittenen Stadium (T3-4) wurde eine laterale Rhinotomie mit Tumoresektion oder eine subtotale bzw. totale Ablatio nasi durchgeführt. Bei Tumoreinbruch in die Orbita musste zusätzlich eine Exenteratio orbitae erfolgen.

Bei klinisch oder sonographisch/röntgenologisch suspekten Lymphknoten wurde zudem eine Neck dissection durchgeführt. Bei knappem R0 oder R1 Status, bei fortgeschrittenem Tumorstadium ($T \geq 2$) oder bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wurde eine Radiatio angeschlossen ($n=14$), bei einem R2 Status oder einem Kapsel-überschreitenden Wachstum der Lymphknotenmetastasen wurde adjuvant radiochemotherapiert ($n=2$).

Frühesten 12 Monate nach Diagnosestellung erfolgte die plastische Rekonstruktion. Bei großen Defekten wie nach einer Ablatio nasi wurden die Patienten zwischenzeitlich mit einer Epithese versorgt. Bei der Rekonstruktionschirurgie wurden sowohl ästhetische wie auch funktionelle Gesichtspunkte berücksichtigt. Kleine Defekte konnten meist durch lokale Schwenklappen geschlossen werden. Septale Perforationen oder eine Sattelnase wurde mit Hilfe autologen Rippenknorpels rekonstruiert. Während für die inneren Abschnitte häufig Concha- oder Rippenknorpel zum Einsatz kam, wurden die äußeren Abschnitte meist durch einen Stirnlappen wiederhergestellt.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 2,6 Jahre. Bei nur 16 Patienten lag ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren vor, wobei sich eine 5-JÜR von 31% errechnen ließ.

13 der insgesamt 45 Patienten entwickelten ein Rezidiv bzw. erlitten einen Tumorprogress (29%). Hierbei handelte es sich in 10 Fällen um ein Lokalrezidiv, in 2 Fällen um Lymphknotenmetastasen und/oder in 4 Fällen um Fernmetastasen. 62% der Rezidive wurden bereits im ersten Jahr nach Abschluss der Tumortherapie diagnostiziert. Im zweiten Jahr sank die Rate der Rezidive auf 15%. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind 32 Patienten (71%) rezidivfrei, 14 Patienten sind bereits verstorben. Es fand sich außerdem, dass Patienten mit einem Rezidiv ein schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen ($p=0,06$).

Keine Signifikanzen konnten hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,233$), der Altersspanne ($p=0,48$), der Lokalisation ($p=0,45$), des Gradings ($p=0,279$), Lymphknotenstatus ($p=0,23$), Therapieform (alleinige chirurgische Resektion vs. Resektion in Kombination mit Strahlentherapie) ($p=0,25$) oder des Resektionsstatus ($p=0,11$) in Bezug auf das Gesamtüberleben (overall survival) gefunden werden.

Überlebensfunktionen

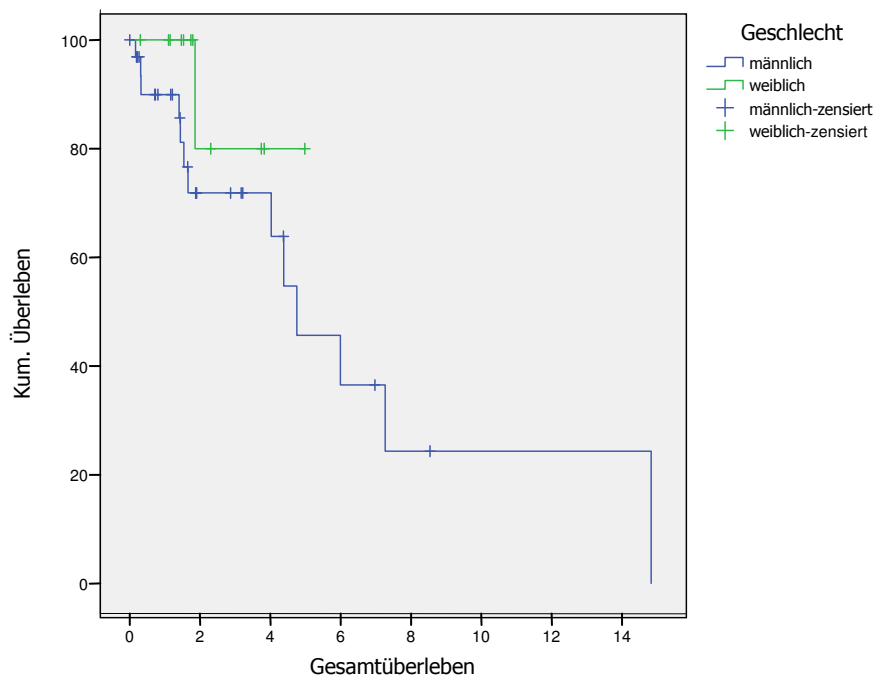


Abbildung 4 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Überlebensfunktionen

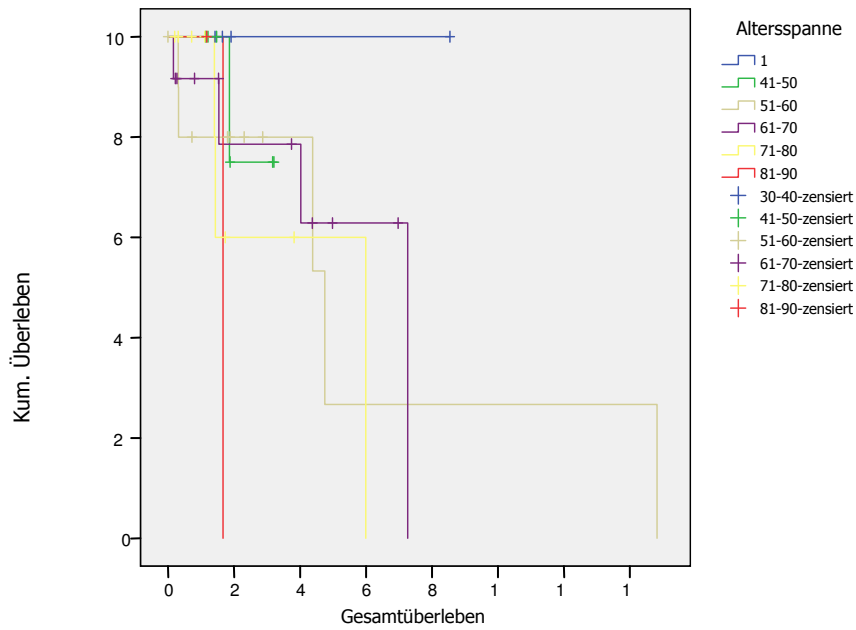


Abbildung 5 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

Überlebensfunktionen

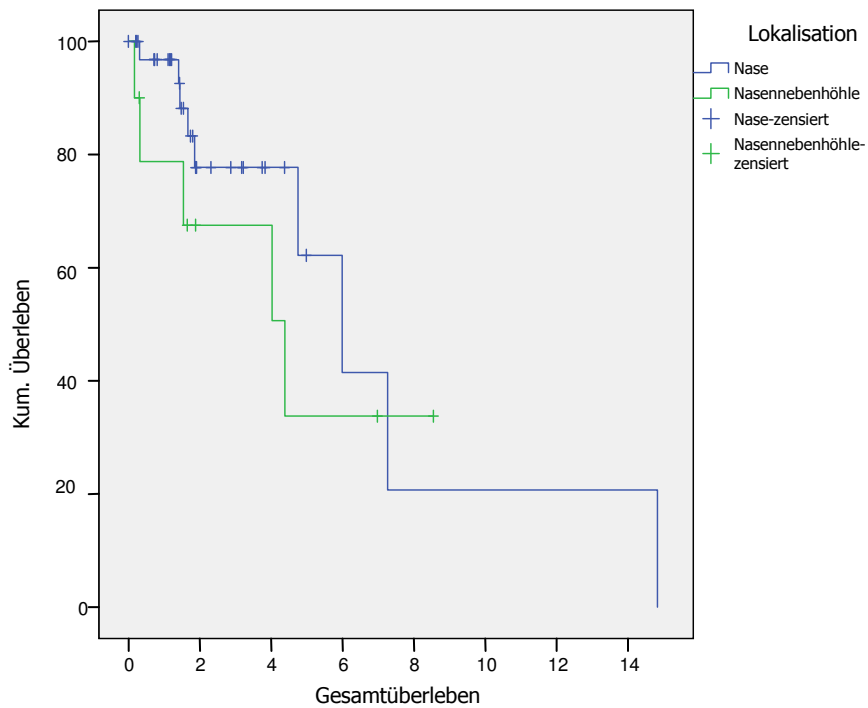


Abbildung 6 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation

Überlebensfunktionen

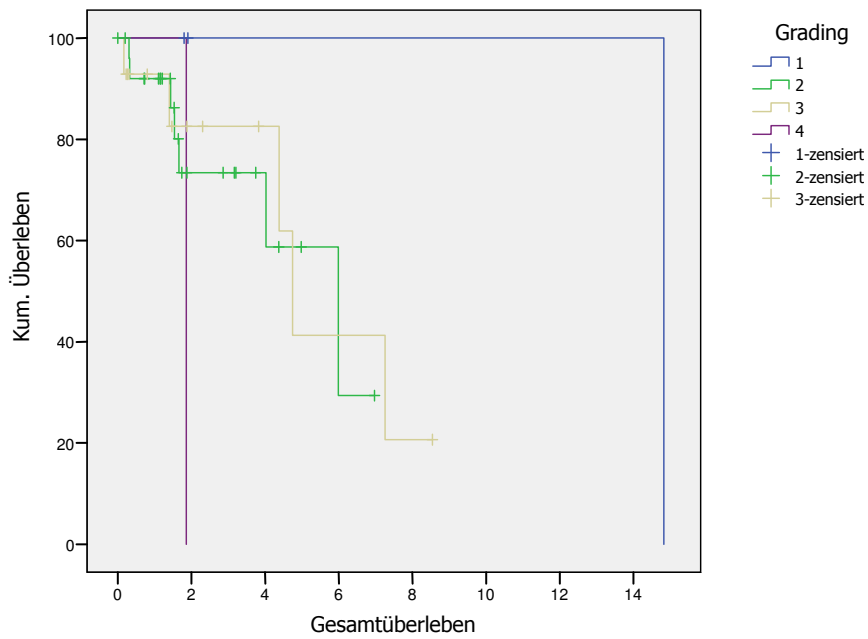


Abbildung 7 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading

Überlebensfunktionen

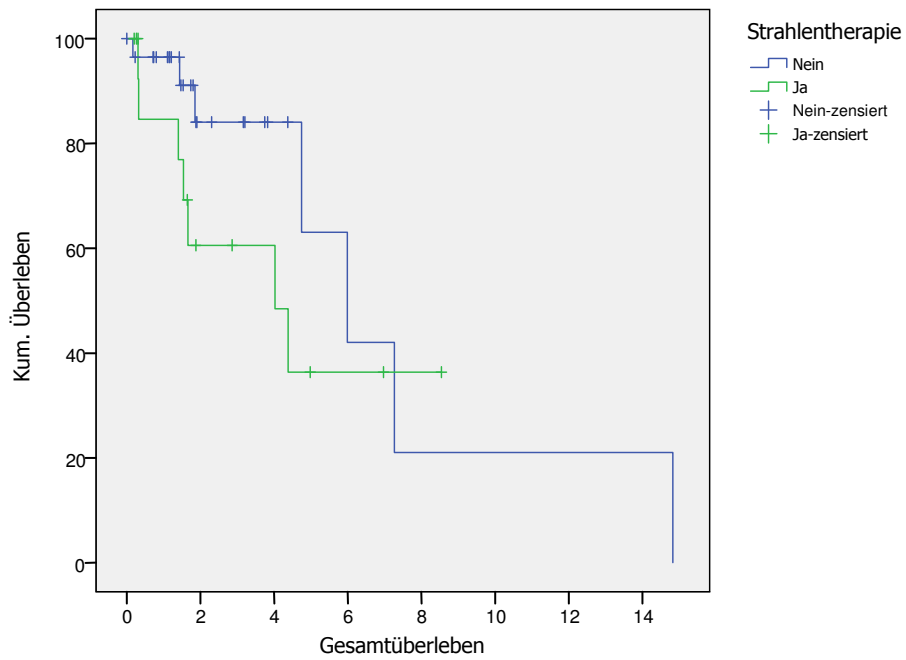


Abbildung 8 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Beim Vergleich mit dem krankheitsfreien Überleben (disease free survival) zeigten sich folgende Korrelationen, wobei sich keine Signifikanzen ergaben: Geschlecht ($p=0,091$), Altersspanne ($p=0,568$), Lokalisation ($p=0,295$) und Grading ($p=0,205$),

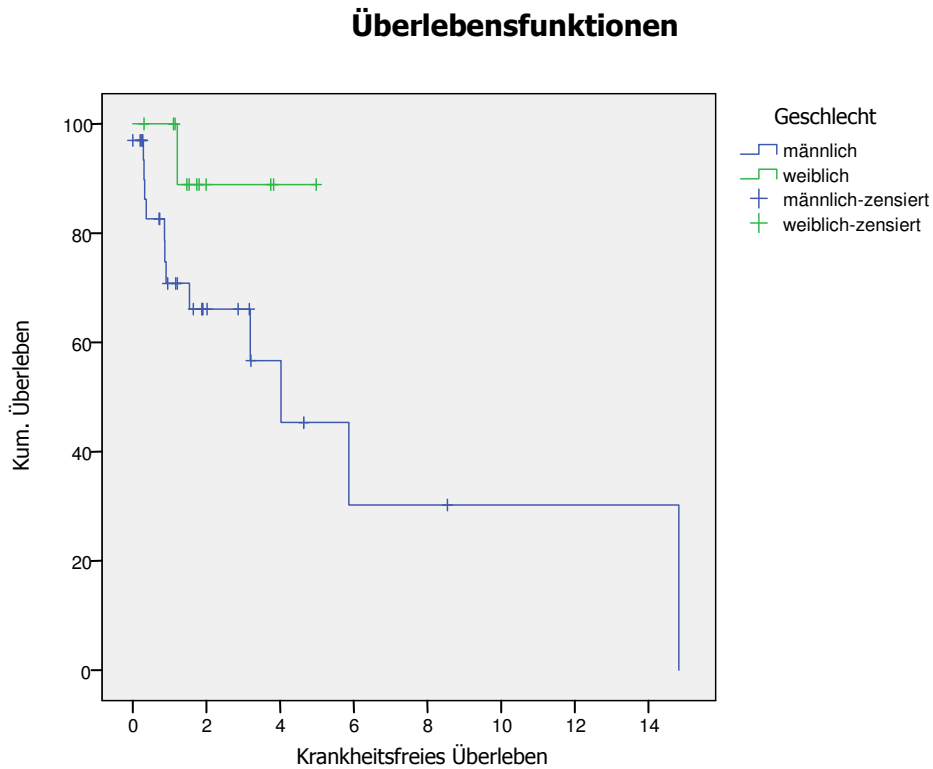


Abbildung 9 Überlebensfunktion krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Überlebensfunktionen

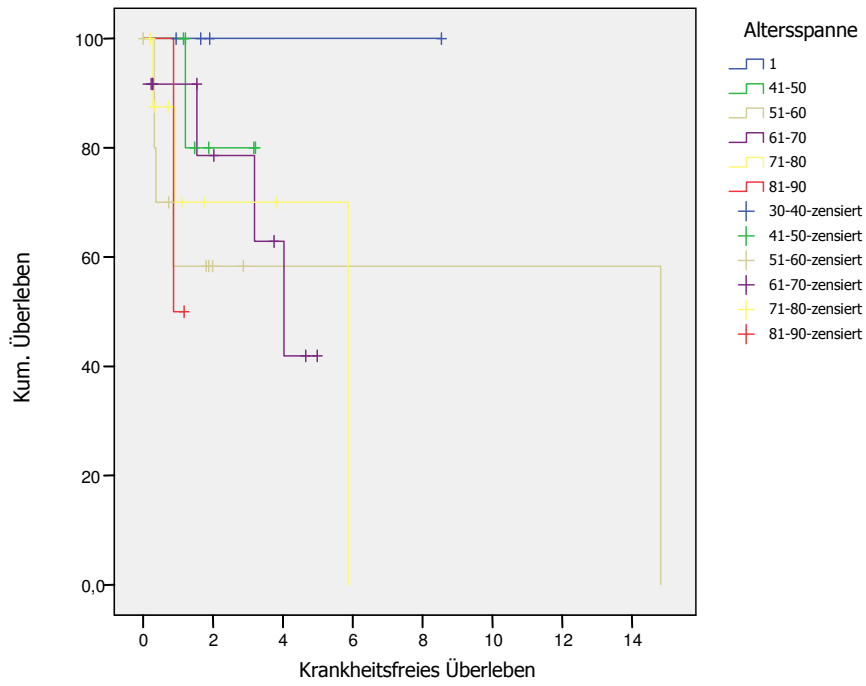


Abbildung 10 Überlebensfunktion krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Überlebensfunktionen

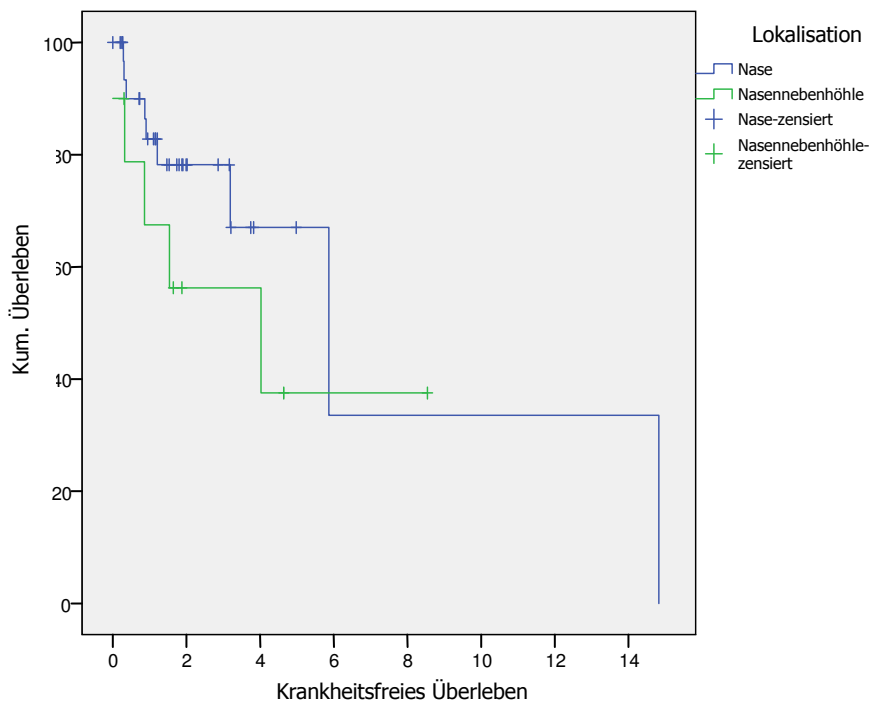


Abbildung 11 Überlebensfunktion Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation

Überlebensfunktionen

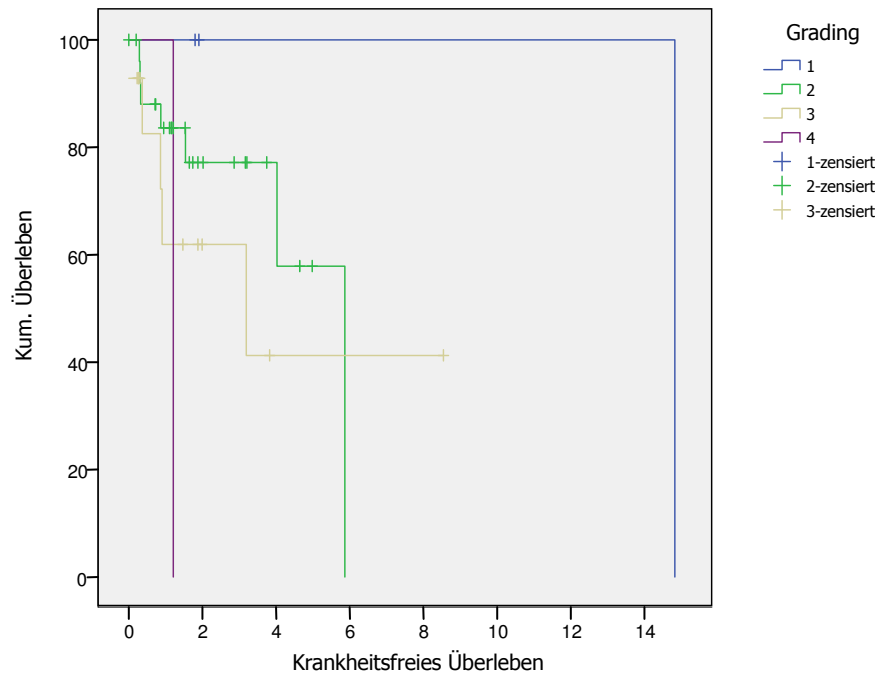


Abbildung 12 Überlebensfunktion Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading

3.2. Spezielle Statistik der einzelnen immunhistochemischen Parameter

In die immunhistochemische Studie wurden letztlich nur 22 Patienten eingeschlossen, da nur noch bei diesen die histologischen Blöcke vorlagen. Die anschließende Tabelle zeigt die klinisch-pathologischen Charakteristika der eingeschlossenen Fälle:

Charakteristika		Daten, n (%)
Sex	Frauen	8 (36)
	Männer	14 (64)
Lokalisation	Nasenhaupthöhle	17 (77)
	Nasennebenhöhle	5 (23)
Therapie	Chirurgie allein	16 (73)
	Chirurgie + Radiatio	6 (27)
pT Kategorie	pT1	11 (50)
	pT2	7 (32)
	pT3	0 (0)
	pT4a	4 (18)
c/pN Kategorie	c/pN0	22 (100)
	pN+	0 (0)
Grade	G1	2 (9)
	G2	11 (50)
	G3	8 (36)
	G4	1 (5)

Tabelle 8 Verteilung der 22 Patienten in Geschlecht, Lokalisation, Therapie und Tumorklassifikation

Expressionsmuster der einzelnen Marker

Tumorgewebe konnte bei p16, p53 und STK15 in nur 21 Fällen bewertet werden, bei EGFR in nur 18 Fällen. Anschließend sind für die vier Marker Färbebeispiele gezeigt:

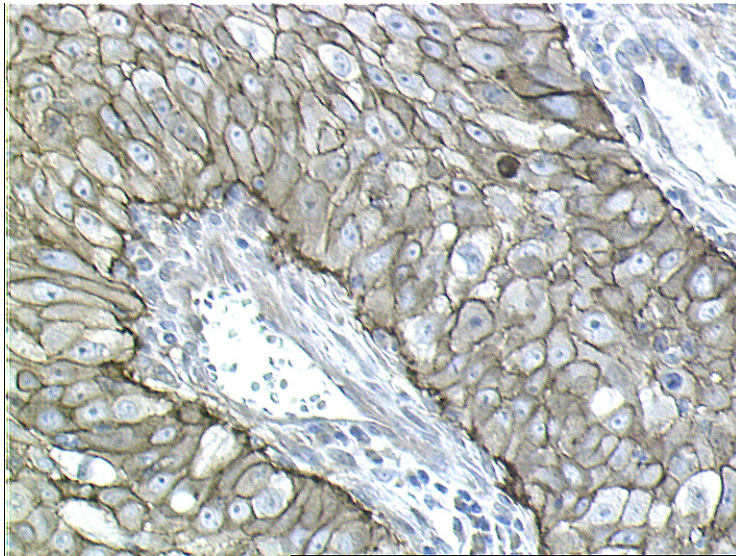


Abbildung 13 Färbung von EGF – Rezeptoren

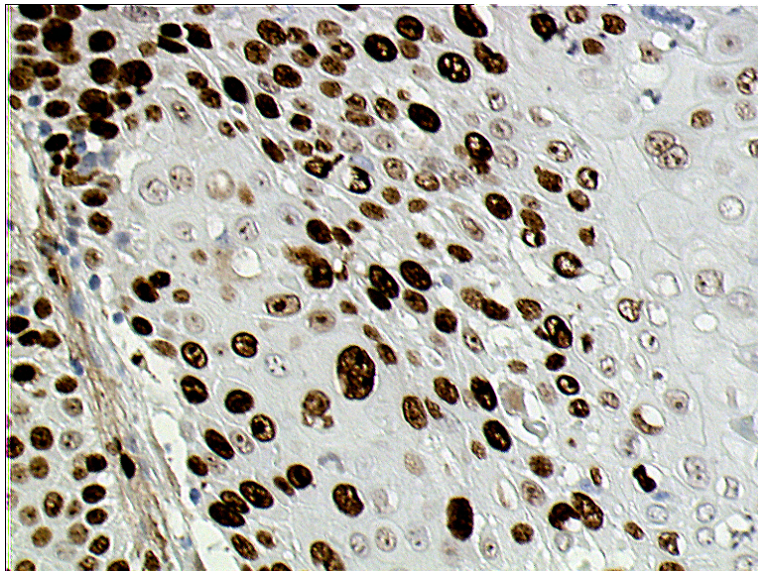


Abbildung 14 Färbung von P16 – Rezeptoren

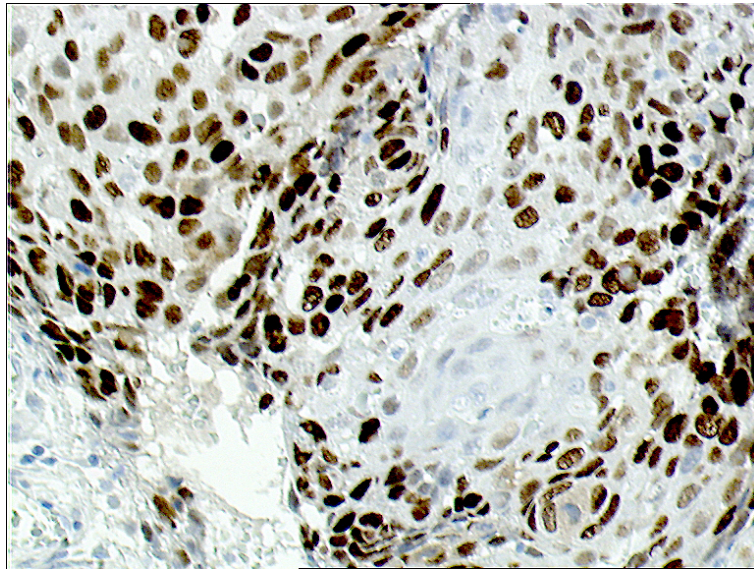


Abbildung 15 Färbung von P53 Rezeptor

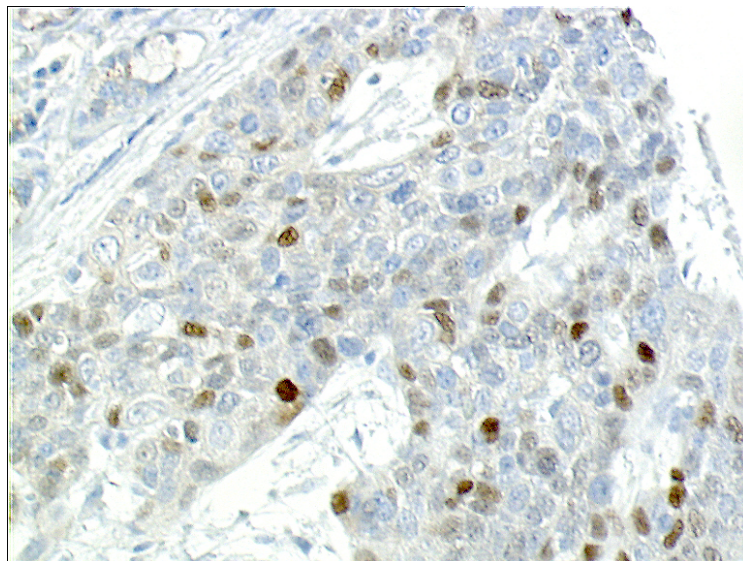


Abbildung 16 Färbung von STK15 Rezeptoren

Eine Überexpression von EGFR wurde in 16 von 18 Fällen (89%), eine Hochregulation von p53 in 16 von 21 Fällen (76%) und von STK15 in 14 von 21 Fällen (67%) beobachtet. Ein Verlust von p16 wurde in 8 von 21 Fällen (38%) gesehen.

Marker	Färbungsmuster	Prozentueller Anteil (%)
STK15	Negativ	7/21 (33)
	Positiv	14/21 (67)
	score 1+	10/21 (47)
	score 2+	2/21 (10)
	score 3+	2/21 (10)
p53	Negativ	5/21 (24)
	positiv	16/21 (76)
EGFR	Negativ	2/18 (11)
	Positiv	16/18 (89)
	score 1+	4/18 (22)
	score 2+	3/18 (17)
	score 3+	9/18 (50)
p16	Negativ	13/21 (62)
	Positiv	8/21 (38)

Tabelle 9 Ergebnis der immunhistochemischen Färbung von STK15, p53, EGFR, p16

Assoziation des Expressionsstatus mit dem Überleben

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Expressionsmuster von STK15, EGFR, p53, p16 und dem Überleben. (STK15>0: p=0,72, EGFR>1: p=0,24, p53>0: p=0,23, p16>0: p=0,55).

Auch pT Klassifikation (T1-2-4 :p=0,15; T1-2 vs T4: p=0,05), Grading (G>1: p=0,13), Therapie (p=0,95) und Lokalisation (p=0,25) waren nicht signifikant assoziiert mit dem Überleben in unserer Population. Allerdings zeigte sich ein Trend für ein besseres Überleben bei kleinen Tumoren (pT1-2) oder einem geringeren Grading.

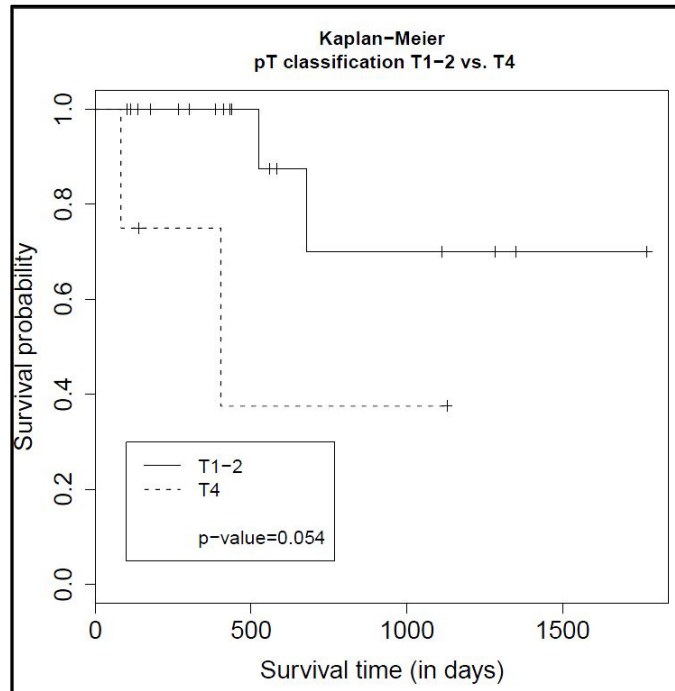


Abbildung 17 Überlebensrate der Patienten nach Kaplan-Meier mit pT Klassifikation T1-2 versus T4

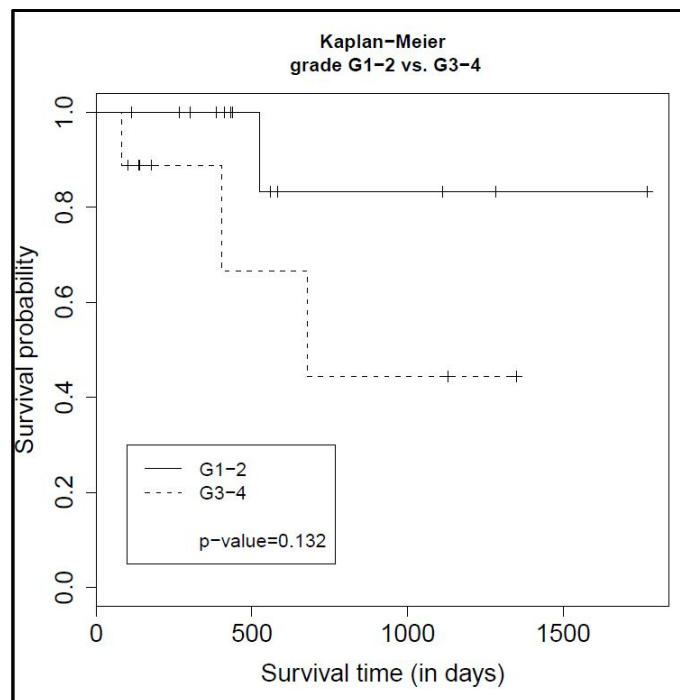


Abbildung 18 Überlebensrate der Patienten nach Kaplan-Meier mit Grade G1-2 versus G3-4

Assoziation zwischen den Proteinen und den klinisch-pathologischen Daten

Die Korrelationen zwischen den einzelnen immunhistochemischen Markern wurden mittels Kreuztabellen und dem exakten Test nach Fisher erstellt. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen EGFR und p16 ($p=0,019$). Bei den übrigen Markern fanden sich keine Signifikanzen ($p>0,05$).

	p16^{ink4a}	STK15	EGFR	p53
p16^{ink4a}	-	0,133	0,019	0,344
STK15	0,133	-	0,431	0,182
EGFR	0,019	0,431	-	0,405
p53	0,344	0,182	0,405	-

Tabelle 10 Übersicht der p-Werte im einseitigen exakten Test nach Fisher der Marker p16^{ink4a}, STK15, EGFR und p53

Zudem ergaben sich keine Assoziationen zwischen den vier Markern und dem pT Stadium, dem Grading oder der Tumorlokalisierung ($p>0,05$).

Auch bei den Überlebenskurven nach Kaplan-Meier und dem Logrank Test ergaben sich hinsichtlich der verschiedenen Markerexpressionen keine Signifikanzen:

	OS	DFS
STK15	0,653	0,358
EGFR	0,347	0,859
p53	0,204	0,153
p16^{ink4a}	0,825	0,719

Tabelle 11 Übersicht der p-Werte im Logrank Test der Marker STK15, EGFR, p53 und p16^{ink4a} in Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (OS) und dem Krankheitsfreien Überleben (DFS)

Überlebensfunktionen

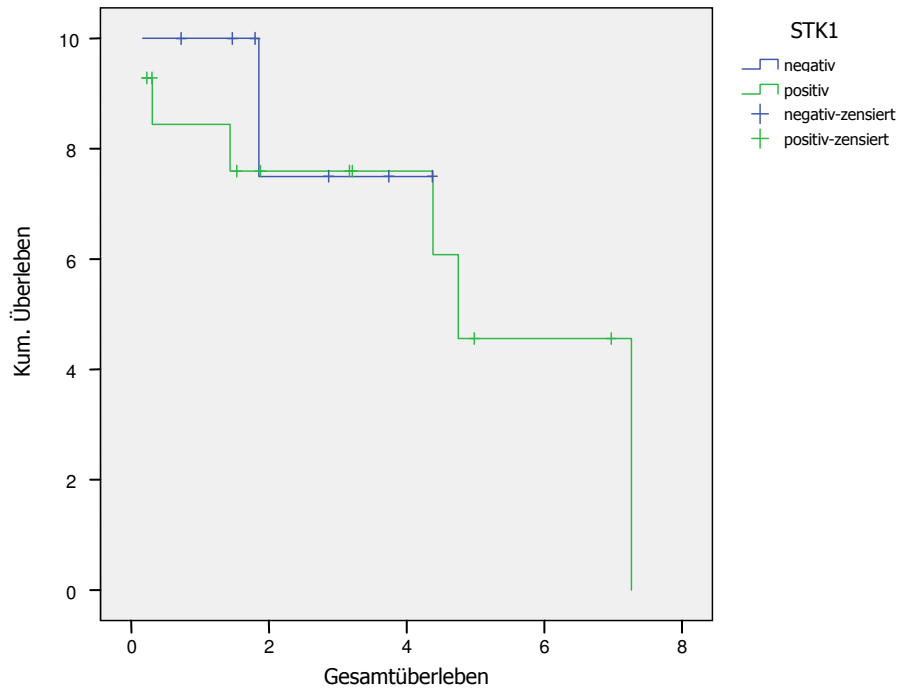


Abbildung 19 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom STK15

Überlebensfunktionen

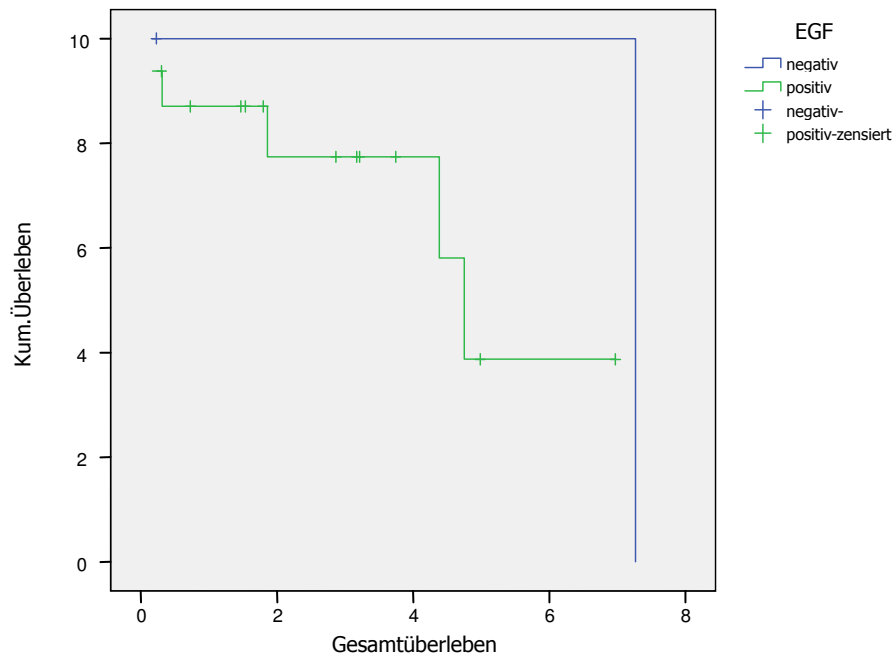


Abbildung 20 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR

Überlebensfunktionen

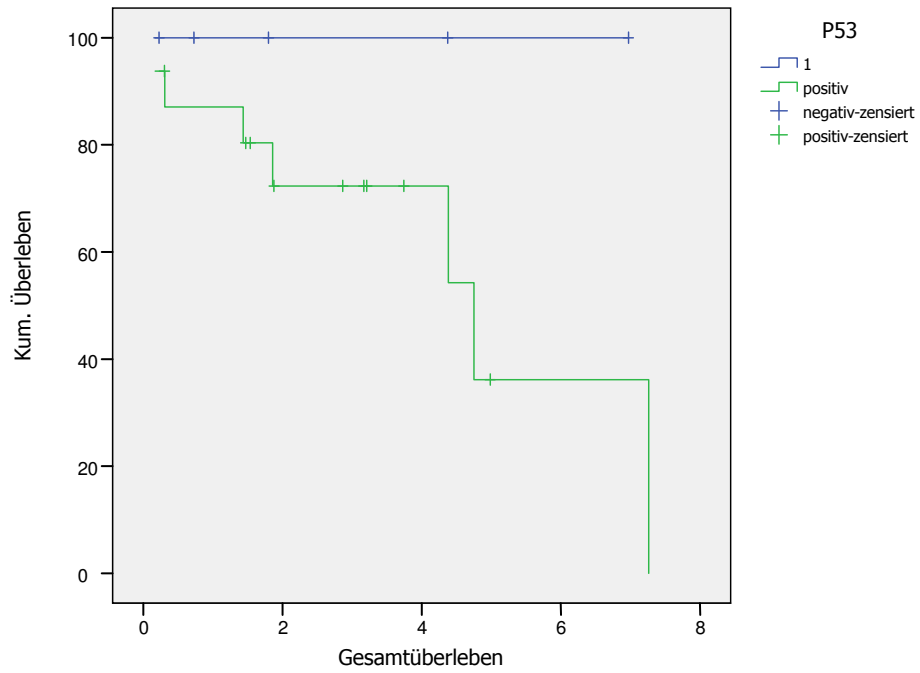


Abbildung 21 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom p53

Überlebensfunktionen

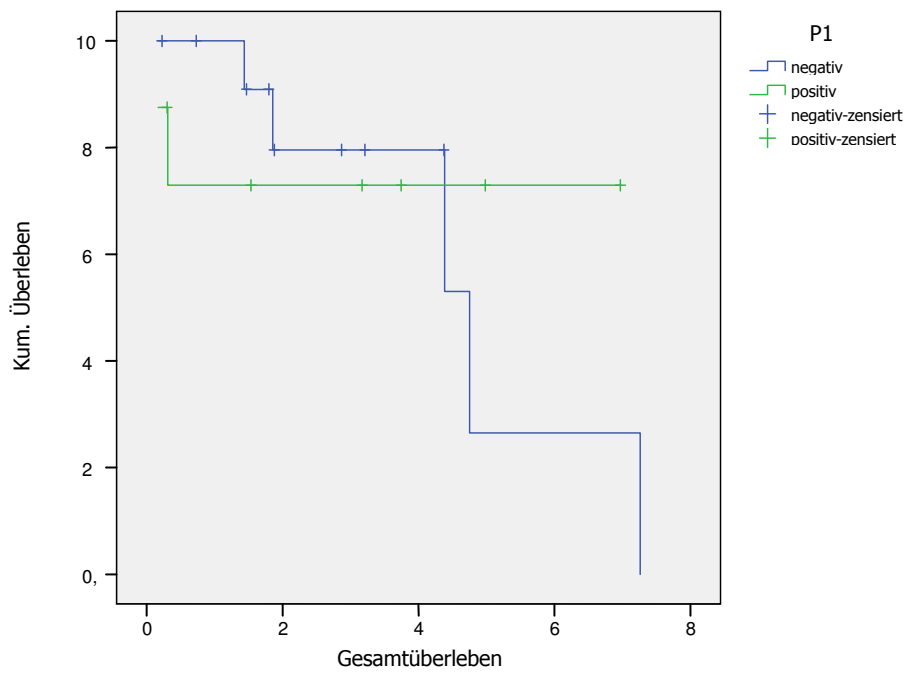


Abbildung 22 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom P16

4. Diskussion

Tumore der NH/NNH sind sehr selten. So liegt die Inzidenz bei 0,6 pro 100000 Einwohner/Jahr (Turner and Reh, 2012). Aber nicht nur die Seltenheit der Erkrankung, sondern auch die unterschiedlichen Studiendesigns, in denen häufig die unterschiedlichsten Tumorentitäten eingeschlossen werden, erschweren die Erstellung eines einheitlichen Therapiekonzepts und Aussagen über seine Wirksamkeit. In dieser Arbeit sollte auf den klinischen Verlauf von Plattenepithelkarzinomen der NH/NNH eingegangen werden. Zudem erfolgten immunhistochemische Analysen der Proteine STK15, EGFR, p53 und p16^{ink4a}.

4.1. Studienpopulation

Im Alter von 60-70 Jahren treten gehäuft Tumore in der NH/NNH auf. Der Anteil der Männer ist dabei größer als der der Frauen (Bhattacharyya, 2002, Khademi, et al., 2009, Pickhard, et al., 2012, Turner and Reh, 2012). In unserem Kollektiv gelang leider keine belastbare Erhebung der Risikofaktoren aufgrund der uneinheitlichen Aktenführung. In der Literatur werden allerdings als Risiken die Noxenexposition am Arbeitsplatz (Metall und Lederverarbeitung), das Rauchen und die Transformationen eines invertierten Papilloms aufgeführt (Benninger, 1999, DiLeo, et al., 1996, Marumoto, et al., 2005).

Oft suchen die Patienten mit unspezifischen Symptomen, die einer gewöhnlichen Rhinitis gleich kommen, den Arzt auf. Es werden aber auch Epistaxis, Rhinorrhoe, Obstruktion und Hyposmie beklagt (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Khademi, et al., 2009). Ähnliche Symptome wurden auch in unserem Kollektiv beobachtet (Blanch, et al., 2004, Pickhard, et al., 2012). Bei fortgeschrittenen Tumoren treten zudem Zahnschmerzen, Okklusionsstörungen, Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle, Visusminderung oder eine Protrusio bulbi auf (Benoit, et al., 2008, Dulguerov and Allal, 2006, Myers, et al., 2002, Reiter, et al., 2002).

4.2. Histologie

Bei den NH/NNH Tumoren ist das Plattenepithelkarzinom histologisch gesehen am häufigsten vertreten. In unserem Studienkollektiv sind 59% aller Fälle ein Plattenepithelkarzinom, was vergleichbar ist mit anderen Studienkollektiven (36-58%). Andere Entitäten sind Adenokarzinome, Melanome, adenoidzystische Karzinome, Ästhesioneuroblastome, Weichteiltumore, Lymphome oder Fernmetastasen (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Bhattacharyya, 2002, Khademi, et

al., 2009, Pickhard, et al., 2012, Porceddu, et al., 2004, Reiter, et al., 2002, Thorup, et al., 2010, Turner and Reh, 2012).

4.3. Lokalisation

Bei 78% der Patienten aus unserem Kollektiv befand sich der Tumor im Bereich der NH. Im Vergleich dazu beschreibt die Literatur ein Vorkommen im Bereich der NH von 34-44%. Der Rest verteilt sich auf 36-38% in den Kieferhöhlen, 9-25% in den Siebbeinzellen, 2-3% in der Keibeinhöhle und 1% in der Stirnhöhle (Khademi, et al., 2009, Turner and Reh, 2012). Der relativ hohe Anteil an NH Tumoren könnte unter anderem an der geringen Fallzahl in unserer Studie liegen, zudem kann aber hierdurch auch der frühe Zeitpunkt der Diagnosesicherung (T1 oder T2) begründet werden. Bhattacharyya et al. konnten zeigen, dass das NH Karzinom in über 50% der Fälle als T1 Tumor diagnostiziert wird (Bhattacharyya, 2002). Lymphknotenmetastasen sind bei der Erstvorstellung selten, und noch seltener sind Fernmetastasen (Khademi, et al., 2009, Patel and Shah, 2005). Diese Angaben sind mit unserem Patientenkollektiv vergleichbar: nur in 2 Fällen zeigten sich bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen (4%), im Verlauf der Erkrankung entwickelten weitere 2 Patienten Lymphknotenmetastasen. Erst im Verlauf entwickelten 4 (9%) Patienten Fernmetastasen.

Da eine Diagnose der Tumore in NH/NNH eher schwierig ist, berichten andere Studien von mehr Fällen, bei denen die Tumore erst im fortgeschrittenen T3-T4 Stadium diagnostiziert werden (Benoit, et al., 2008, Betlejewski, et al., 2006, Khademi, et al., 2009). Konträr zeigten wir, dass 78% der Patienten mit einem T1 oder T2 Tumor diagnostiziert wurden. Dies mag vor allem an dem hohen Prozentsatz an NH Tumoren liegen.

4.4. Behandlung

Die niedrige Inzidenz macht eine Standardisierung der Therapie schwierig. Die vollständig Tumoresektion ist aufgrund der engen Nachbarschaft zu Gehirn, Auge und großen Gefäßen oft limitiert (Khademi, et al., 2009). Deshalb wird oft eine Kombinationsbehandlung aus Operation und adjuvanter Strahlentherapie angewendet (Hoppe, et al., 2007, Khademi, et al., 2009, Patel and Shah, 2005, Szutkowski, et al., 2008, Turner and Reh, 2012). In 82% der Fälle gelang die gewünschte und angestrebte kurative, vollständige chirurgische Tumoresektion, vergleichbar mit der Studie von Baier et al (Baier, et al., 2005). Dabei spielte es keine Rolle ob die Operation endoskopisch oder offen chirurgisch stattgefunden hat (Turner and Reh, 2012). Folgende chirurgische Verfahren werden in der Literatur beschrieben: Der intrakranielle Zugang erfolgt als klassische frontale Kra-

niotomie. Darüber hinaus gibt es transfaciale Zugänge wie die laterale Rhinotomie, das Midfaciale degloving und transnasale endoskopische Verfahren (Gonzalez-Garcia, et al., 2012) oder auch laterale Zugänge über die Fossa infratemporalis (Dulguerov, et al., 2001).

In der Literatur wird zudem empfohlen, falls eine vollständige Tumorsektion nicht möglich ist, weil der Tumor bereits in einem höherem Tumorstadium $> T2$ war, eine postoperative Radiatio durchzuführen (Hosemann, et al., 2002). Auch von diesem Therapiekonzept wurde in unserem Kollektiv nicht abgewichen. Nur in bestimmten Einzelfällen zur Reduktion des Tumolvolumens oder als palliativer Ansatz wird eine Chemotherapie empfohlen (Enepekides, 2005).

Mit einer absoluten 5-JÜR von 31% in unserem Kollektiv lag das Ergebnis etwas niedriger als in anderen Studien angegeben, wo die 5-JÜR bei 46-60% lag (Hosemann, et al., 2002, Khademi, et al., 2009, Turner and Reh, 2012). Als Ursache für unser Ergebnis kann der geringe Nachbeobachtungszeitraum aufgeführt werden. Als unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben kann die Tumorentität betrachtet werden (Khademi, et al., 2009): Im Vergleich ist die 5-JÜR bei Schleimhautmelanomen 22%, beim undifferenzierten Karzinom 49% (Enepekides, 2005) und bei einem Plattenepithelkarzinom 50-61% (Bhattacharyya, 2002, Hosemann, et al., 2002).

Tumore der NH haben mit einer 5-JÜR von 77-85% eine bessere Prognose als Tumore der NNH mit einer 5-JÜR von 40-62% (Hosemann, et al., 2002, Turner and Reh, 2012). Je nachdem welche Untereinheit der NH betroffen ist, liegt die 5-JÜR zwischen 50% und 85% (DiLeo, et al., 1996, Hosemann, et al., 2002, Katz, et al., 2002).

Sitzt der Tumor im Vestibulum nasi, so wird er meist frühzeitig entdeckt. In diesem Fall hat der Patient eine günstigere Prognose (Bhattacharyya, 2002, Blanch, et al., 2004, Khademi, et al., 2009). Leider kann man dies bei unserer geringen Fallzahl nicht erkennen. 22% unserer Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv, eine mangelnde lokale Kontrolle war hierbei das Hauptproblem. Meistens ist das Therapieversagen auf ein lokoregionäres Rezidiv zurückzuführen (Khademi, et al., 2009, Szutkowski, et al., 2008). Die meisten Rezidive findet man im ersten Jahr nach der OP (Baier, et al., 2005, Myers, et al., 2002), so auch bei unserem Patientenkollektiv. Ähnliches wurde in der Literatur beschrieben (Blanch, et al., 2004, Dulguerov, et al., 2001, Katz, et al., 2002, Khademi, et al., 2009). Im Vergleich dazu wurden bei isolierten Plattenepithelkarzinomen der NH ein Rezidiv in 18,1% Fällen beobachtet (Scurry, et al., 2007). Wenn man das mit den Ergebnissen unserer Studie vergleicht sieht man, dass sich die Resultate ähneln. Bei den 78% der Tumore der NH finden wir 22% Lokalrezidive, 4% Lymphknotenmetastasenrezidive und 9% Fernmetastasen. Einige Autoren beschreiben, dass eine Verhinderung von lokalen Rezidiven das Gesamtüberleben verbessert. So empfehlen einige Autoren bei fortgeschrittenen Tumoren eine elektive Neck dissection oder Bestrahlung durchzuführen (Katz, et al., 2002, Khademi, et al., 2009, Patel and Shah, 2005, Scurry, et al., 2007). Unser Ergebnis zeigte jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied

zwischen einer rein chirurgischen Therapie zu einer kombinierten Strahlentherapie gibt ($p=0,25$). Da wir vor allem Tumore ohne Lymphknotenmetastasen hatten, kann das der Grund dafür sein, dass unser Ergebnis diese Tendenz nicht zeigt. Bei T1/T2 Tumoren ist es bekannt, dass eine adjuvante Therapie nicht unbedingt erforderlich ist (Blanch, et al., 2004, Katz, et al., 2002). Da auch im Verlauf nur zwei Patienten ein Lymphknotenrezidiv entwickelt haben, stellt sich natürlich die Frage, ob eine Therapie der zervikalen Lymphknoten überhaupt erforderlich ist. Am wichtigsten scheint, auch nach unseren Ergebnissen, die lokale Kontrolle zu sein.

4.5. Rekonstruktion

Die chirurgische Rekonstruktion sollte unter funktionellen und plastisch-ästhetischen Gesichtspunkten erfolgen. Eine erfolgte Strahlentherapie erschwert hierbei das chirurgische Vorgehen. Meist erfolgt die Rekonstruktion frühestens ein Jahr nach dem Eingriff (Myers, et al., 2002, Turner and Reh, 2012). Auch in unserer Klinik wurde erst nach einem Jahr rekonstruiert, da im ersten Jahr nach Erstdiagnose die meisten Rezidive festgestellt wurden.

4.6. Immunhistologie

Die Ergebnisse zeigen eine Hochregulation von STK15, EGFR und p53. Es zeigte sich allerdings keine Korrelation mit dem Überleben.

STK15 ist eines der Mitglieder der Aurora/Ipl1p Familie der Zellzyklusregulation von Serin-Threonin Kinasen. Es ist in der Interphase an den mitochondrialen Zentrosomen und den Spindelpolen lokalisiert. Dort reguliert es die Chromosomen-Segregation und die Zytokinese (Marumoto, et al., 2005).

Die Hochregulation von STK15 führt zu abnormalen Zentrosomenzahlen und zur Induktion von Aneuploidie (Zhou, et al., 1998, Zhou, et al., 2005), was oft in HNSCC gefunden wird (90%) (Bockmuhl and Petersen, 2002). Eine Korrelation zwischen der Hochregulation von STK15 und der klinischen Aggressivität wurde für verschiedene Tumore bereits beschrieben (Neben, et al., 2004, Reiter, et al., 2006, Royce, et al., 2004, Tanaka, et al., 2005). In der Literatur wird beschrieben, dass die Hochregulation zu Zentrosomen-Amplifikation und chromosomaler Instabilität führt. Dies mag hinweisen auf den Einfluss in der Tumorgenese u.a. auch der des SCC der NH und NNH. Neuste Studien beschreiben auch eine Korrelation zwischen der Hochregulation von STK15 mit Tumorgroße, Progression und klinischer Aggressivität in verschiedenen Tumortypen (Klein, et al., 2004, Neben, et al., 2004, Royce, et al., 2004, Tanaka, et al., 2005), welche auch bei unserer Se-

rie von HNSCC Patienten gezeigt wurde (Reiter, et al., 2006). In unserer Studie von SCC der NH und NNH konnten wir keine Korrelation von STK15 Expression und Überlebensdaten nachweisen. Als zelluläre Antworten auf eine EGFR Aktivierung kommen Zellteilung, Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Angiogenese vor. Die prognostische Signifikanz einer hohen EGFR Expression hat sich bei verschiedenen Tumorentitäten, dem HNSCC eingeschlossen, etabliert (Dassonville, et al., 1993). Eine EGFR Überexpression kommt früh in der Pathogenese von HNSCC vor (Grandis and Twardy, 1993) und ist mit einer Reduktion von rezidivfreiem Überleben oder einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert (Ang, et al., 2002). Auf klinischer Ebene zeigt die Inhibition des EGFR mit monoklonalen Antikörpern einen potentiellen therapeutischen Effekt: Es fand sich ein besseres Gesamtüberleben bei Kombination des Antikörpers mit Radiatio (Mendelsohn and Baselga, 2003). Zudem zeigte Chao et al., dass der EGFR signifikant im Karzinom der Nasenhöhle im Vergleich zum Polyp und zur normalen Mucosa aufreguliert ist (Chao and Fang, 2008). Im Gegensatz dazu konnten wir nicht zeigen, dass es eine Korrelation zwischen der EGFR Expression und klinisch-pathologischen Kriterien gab. Dennoch sieht man eine Überexpression des EGFR in 89% der Fälle. Diese Ergebnisse lassen mutmaßen, dass vielleicht eine monoklonale Antikörpertherapie gegen EGFR ebenfalls eine Option für Patienten mit SCC der Nase, wie für Patienten mit HNSCC ist (Loeffler-Ragg, et al., 2008).

In der momentanen Studie zeigten 76% der NH/NNH Tumore eine positive Färbung für p53. Ähnliches wurde auch bereits in der Literatur beschrieben (Fang, et al., 1998, Fang, et al., 1998). Viele Studien fokussieren die sich auf das TP53 Tumorsuppressorgen und analysieren den Gen- und Proteinstatus. Wenn man allerdings die p53 Proteinexpression betrachtet, findet man keine Korrelation mit dem Outcome der Patienten im Bezug auf die Gesamtheit der HNSCC Tumoren. Bei Betrachtung der prognostischen Signifikanz von Mutationen vom TP53 Gen findet man unterschiedliche Ergebnisse. Wenn allerdings nur Tumore angesehen werden, die sowohl eine TP53 Mutation als auch ein Überexpression des Proteins zeigen, wird eine starke Korrelation mit dem Überleben gefunden (Nylander, et al., 2000). Heute ist man sich sicher, dass p53 eine wichtige Rolle in der Tumorbologie in HNSCC spielt, denn bei Patienten mit HNSCC korreliert die p53 Expression mit dem Überleben (Boslooper, King-Yin Lam et al. 2008). Zudem fand sich eine Expression von p53 bei 71,7% von HNSCC, eine höhere Produktion fand sich bei Läsionen von jüngeren Patienten (De Paula, et al., 2009).

Der Verlust oder die Inaktivität von p16 zeigte sich in 38% der Fälle in unserer Studie. Im Gegensatz dazu fanden El-Mofty et al. eine negative oder nur schwache Reaktion auf den p16 Antikörpers in SCC der Nasenhöhle (El-Mofty and Lu, 2005). Die funktionelle Inaktivierung von p16 ist häufig in HNSCC beschrieben und ist vor allem auf Deletion oder Methylierung zurückzuführen (O'Regan, et al., 2008). Die Inzidenz von HPV induzierten Oropharynxkarzinomen (OPSCC) steigt

in den westlichen Ländern stark an. OPSCC zeigen klare molekulare Charakteristika und sind gekennzeichnet durch eine Überexpression von p16, so dass dieses häufig als Surrogat für eine HPV Infektion gesehen wird. Vergleicht man Patienten mit p16 negativen OPSCC, zeigen Patienten mit HPV induzierten p16 positiven OPSCC eine signifikant bessere Prognose. Dies kann auf die beschriebene steigende Radiosensitivität zurückzuführen sein (Fischer, et al., 2010).

5. Zusammenfassung

Plattenepithelkarzinome der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen stellen eine sehr seltene Tumorentität dar. Mit Hilfe dieser Studie sollen Kenntnisse über klinisch-pathologische Daten, Therapiestrategie sowie die Prognose gewonnen werden. Hierfür wurden 45 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der NH/NNH (NH=35, NNH=10) retrospektiv analysiert, die in den Jahren 1994 bis 2010 an der HNO-Klinik der Technischen Universität München therapiert wurden.

Die Tumoren der NH wurden überwiegend im frühen Tumorstadium (97% T1 bzw. T2), die der NNH im fortgeschrittenen Tumorstadium (90% T3 bzw. T4) diagnostiziert. Nur bei zwei Patienten fanden sich bei Erstvorstellung pathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen. Bei 13 (29%) der Patienten kam es zu einem lokalen Rezidiv (n=10) und/oder Tumorprogress mit Metastasen in regionären Lymphknoten (n=2) bzw. ist es zu Fernmetastasen (n=4) gekommen. Das Plattenepithelkarzinom der NH/NNH zeigte eine schlechte Prognose (31% 5-Jahres-Überlebensrate, 5-JÜR). Speziell Patienten mit einem Rezidiv hatten ein schlechteres Gesamtüberleben ($p = 0,06$). Statistisch signifikante Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen Daten und den Überlebensdaten konnten nicht nachgewiesen werden.

In unserer Studie zeigte sich, dass die lokale Tumorkontrolle inklusive des zervikalen Lymphabflussgebietes bei Tumoren der NH/NNH entscheidend für die Prognose ist. Lymphknotenmetastasen scheinen unseren Ergebnissen nach aufgrund der relativ niedrigen Inzidenz eine untergeordnete Rolle zu spielen, so dass eine standardmäßige elektive Halslymphknotenausräumung als Therapie überdacht werden muss. Übereinstimmend mit anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine plastische Rekonstruktion nicht vor Ablauf eines Jahres durchgeführt werden sollte, da in diesem Zeitraum die meisten regionären Rezidive auftreten.

Zudem konnte eine Überexpression der Proteine STK15, EGFR und p53 bei Plattenepithelkarzinomen der NH/NNH gezeigt werden. Trotzdem konnte keiner der Marker als prognostisch signifikant identifiziert werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

c-Fos	Transcriptionsfaktor
DFS	Disease Free Survival
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermaler Growing Factor Receptor
ErbB1	Unterfamilie von EGFR
ErbB2	Unterfamilie von EGFR
ErbB3	Unterfamilie von EGFR
ErbB4	Unterfamilie von EGFR
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinase
FFPE	Paraffineinbettung nach Formalinfixierung
Grb 2	mittels growth factor receptor-bound protein 2
HNO	Hals, Nasen, Ohren
HNSCC	Head and Neck Squamous cell carcinoma
HPV	Humanes Papilloma Virus
IBE	Informationverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
JAK	Januskinasen zytoplasmatische Tyrosinkinase
JNK	c-Jun N-terminale Kinase
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MAPK	mitogen-activated protein
NH	Nasenhöhle
NNH	Nasennebenhöhle
OS	overall Survival
P16	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
p13K	phosphoinositide-3-kinase
PKB	Proteinkinase B
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phosphoinositid-Phospholipase C
pRB	phosphoryliertes Retinoblastom
ras	Proto-Onkogen, dass für ein Guaninnucleotid-bindendes Protein (GTP-bindendes Protein
Rb	Retinoblastomprotein
SCC	Squamous cell carcinoma

Src	Tyrosinkinase sarcoma
SOS	son of sevenless
STAT	signal transducer and activator of transcription
STK 15	Aurora Kinase A
TNM	Tumor – Node – Metastase
TP53	Tumor suppressor Protein 53
UICC	Union Against Cancer
WHO	World Health Organisation
5 JÜR	5 Jahres – Überlebensrate

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematisch rechte vordere Schrägansicht Angabe Ebenen des Nackens und der oberen Mediastinum relevanten Halsdissektion (Carty, et al., 2009).....	12
Abbildung 2 EGFR Signalweg freimodifiziert nach (Morgan and Grandis, 2009)	16
Abbildung 3 Die koordinierte Regulierung von p53 frei modifiziert nach (Feng and Levine, 2010). 18	
Abbildung 4 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	29
Abbildung 5 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	30
Abbildung 6 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation	30
Abbildung 7 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading.....	31
Abbildung 8 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie	31
Abbildung 9 Überlebensfunktion krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	32
Abbildung 10 Überlebensfunktion krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter	33
Abbildung 11 Überlebensfunktion Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation	33
Abbildung 12 Überlebensfunktion Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading	34
Abbildung 13 Färbung von EGF – Rezeptoren.....	36
Abbildung 14 Färbung von P16 – Rezeptoren	36
Abbildung 15 Färbung von P53 Rezeptor	37
Abbildung 16 Färbung von STK15 Rezeptoren	37
Abbildung 17 Überlebensrate der Patienten nach Kaplan-Meier mit pT Klassifikation T1-2 versus T4	39
Abbildung 18 Überlebensrate der Patienten nach Kaplan-Meier mit Grade G1-2 versus G3-4	39
Abbildung 19 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom STK15.....	41
Abbildung 20 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR	41
Abbildung 21 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom p53.....	42
Abbildung 22 Überlebensfunktion Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom P16.....	42

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Primärtumor T Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)	7
Tabelle 2 Primärtumor T Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)	8
Tabelle 3 N Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)	8
Tabelle 4 Metastasen M Klassifikation (Christian Wittekind, 2010)	9
Tabelle 5 Grading G Klassifikation (Christian Wittekind, 2010).....	9
Tabelle 6 Tumorstadien Einteilung (Christian Wittekind, 2010)	9
Tabelle 7 Verteilung der 45 Patienten in Lokalisation und TNM Klassifikation	27
Tabelle 8 Verteilung der 22 Patienten in Geschlecht, Lokalisation, Therapie und Tumorklassifikation	35
Tabelle 9 Ergebnis der immunhistochemischen Färbung von STK15, p53, EGFR, p16	38
Tabelle 10 Übersicht der p-Werte im einseitigen exakten Test nach Fisher der Marker p16 ^{ink4a} , STK15, EGFR und p53.....	40
Tabelle 11 Übersicht der p-Werte im Logrank Test der Marker STK15, EGFR, p53 und p16 ^{ink4a} in Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (OS) und dem Krankheitsfreien Überleben (DFS).....	40

9. Literaturverzeichnis

- Ang, K. K., B. A. Berkey, X. Tu, H. Z. Zhang, R. Katz, E. H. Hammond, K. K. Fu, and L. Milas. 'Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Expression on Survival and Pattern of Relapse in Patients with Advanced Head and Neck Carcinoma', *Cancer Res* **Vol. 62, No. 24**, 7350-6, 2002.
- Appella, E., and C. W. Anderson. 'Post-Translational Modifications and Activation of P53 by Genotoxic Stresses', *Eur J Biochem* **Vol. 268, No. 10**, 2764-72, 2001.
- Ayiomamitis, A., L. Parker, and T. Havas. 'The Epidemiology of Malignant Neoplasms of the Nasal Cavities, the Paranasal Sinuses and the Middle Ear in Canada', *Arch Otorhinolaryngol* **Vol. 244, No. 6**, 367-71, 1988.
- Baier, G., C. Volter, I. Steigerwald, J. Muller, and K. Schwager. '[Malignant Paranasal Sinus Tumors. Diagnosis, Therapy and Results]', *HNO* **Vol. 53, No. 11**, 957-65, 2005.
- Bartek, J., and J. Lukas. 'Pathways Governing G1/S Transition and Their Response to DNA Damage', *FEBS Lett* **Vol. 490, No. 3**, 117-22, 2001.
- Bei, R., A. Budillon, L. Masuelli, V. Cereda, D. Vitolo, E. Di Gennaro, V. Ripavecchia, C. Palumbo, F. Ionna, S. Losito, A. Modesti, M. H. Kraus, and R. Muraro. 'Frequent Overexpression of Multiple ErbB Receptors by Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Contrasts with Rare Antibody Immunity in Patients', *J Pathol* **Vol. 204, No. 3**, 317-25, 2004.
- Benninger, M. S. 'The Impact of Cigarette Smoking and Environmental Tobacco Smoke on Nasal and Sinus Disease: A Review of the Literature', *Am J Rhinol* **Vol. 13, No. 6**, 435-8, 1999.
- Benoit, M. M., N. Bhattacharyya, W. Faquin, and M. Cunningham. 'Cancer of the Nasal Cavity in the Pediatric Population', *Pediatrics* **Vol. 121, No. 1**, e141-5, 2008.
- Betlejewski, S., R. Bilewicz, C. Stankiewicz, A. Skorek, T. Gierek, P. Wardas, W. Golqbek, M. Szymanski, M. Gryczynski, Z. Szymeja, W. Szyfter, E. Osuch-Wojcikiewicz, O. Korolkowa, D. Jurkiewicz, D. Kenig, L. Pospiech, K. Pres, and G. Namyslowski. '[Malignant Tumors of the Nose and Paranasal Sinuses in the Years 1992-2001]', *Otolaryngol Pol* **Vol. 60, No. 5**, 729-36, 2006.
- Bhattacharyya, N. 'Cancer of the Nasal Cavity: Survival and Factors Influencing Prognosis', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 128, No. 9**, 1079-83, 2002.
- Blanch, J. L., A. M. Ruiz, L. Alos, J. Traserra-Coderch, and M. Bernal-Sprekelsen. 'Treatment of 125 Sinonasal Tumors: Prognostic Factors, Outcome, and Follow-Up', *Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 131, No. 6**, 973-6, 2004.
- Bockmuhl, U., and I. Petersen. 'DNA Ploidy and Chromosomal Alterations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma', *Virchows Arch* **Vol. 441, No. 6**, 541-50, 2002.
- Bonner, J. A., P. M. Harari, J. Giralt, R. B. Cohen, C. U. Jones, R. K. Sur, D. Raben, J. Baselga, S. A. Spencer, J. Zhu, H. Youssoufian, E. K. Rowinsky, and K. K. Ang. 'Radiotherapy Plus Cetuximab for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: 5-Year Survival Data from a Phase 3 Randomised Trial, and Relation between Cetuximab-Induced Rash and Survival', *Lancet Oncol* **Vol. 11, No. 1**, 21-8, 2010.
- Boslooper, K., A. King-Yin Lam, J. Gao, S. Weinstein, and N. Johnson. 'The Clinicopathological Roles of Alpha-B-Crystallin and P53 Expression in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma', *Pathology* **Vol. 40, No. 5**, 500-4, 2008.
- Budihna, M., and L. Smid. 'Carcinoma of the Paranasal Sinuses: Results of Treatment and Some Prognostic Factors', *Strahlenther Onkol* **Vol. 168, No. 6**, 322-7, 1992.

- Carrau, R. L., E. M. Myers, and J. T. Johnson. 'Paranasal Sinus Carcinoma--Diagnosis, Treatment, and Prognosis', *Oncology (Williston Park)* **Vol. 6, No. 1**, 43-50; discussion 55-6, 1992.
- Carty, S. E., D. S. Cooper, G. M. Doherty, Q. Y. Duh, R. T. Kloos, S. J. Mandel, G. W. Randolph, B. C. Stack, Jr., D. L. Steward, D. J. Terris, G. B. Thompson, R. P. Tufano, R. M. Tuttle, and R. Udelsman. 'Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer', *Thyroid* **Vol. 19, No. 11**, 1153-8, 2009.
- Chao, J. C., and S. Y. Fang. 'Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in the Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma of Nasal Cavity', *Eur Arch Otorhinolaryngol* **Vol. 265, No. 8**, 917-22, 2008.
- Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer. *Tnm Klassifikation Maligner Tumoren*, Wiley - VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
- Crane, R., B. Gadea, L. Littlepage, H. Wu, and J. V. Ruderman. 'Aurora a, Meiosis and Mitosis', *Biol Cell* **Vol. 96, No. 3**, 215-29, 2004.
- Dassonville, O., J. L. Formento, M. Francoual, A. Ramaioli, J. Santini, M. Schneider, F. Demard, and G. Milano. 'Expression of Epidermal Growth Factor Receptor and Survival in Upper Aerodigestive Tract Cancer', *J Clin Oncol* **Vol. 11, No. 10**, 1873-8, 1993.
- De Paula, A. M., L. R. Souza, L. C. Farias, G. T. Correa, C. A. Fraga, N. B. Eleuterio, A. C. Silveira, F. B. Santos, D. S. Haikal, A. L. Guimaraes, and R. S. Gomez. 'Analysis of 724 Cases of Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Hnscc) with a Focus on Young Patients and P53 Immunolocalization', *Oral Oncol* **Vol. 45, No. 9**, 777-82, 2009.
- DiLeo, M. D., R. H. Miller, J. C. Rice, and R. B. Butcher. 'Nasal Septal Squamous Cell Carcinoma: A Chart Review and Meta-Analysis', *Laryngoscope* **Vol. 106, No. 10**, 1218-22, 1996.
- Dulguerov, P., and A. S. Allal. 'Nasal and Paranasal Sinus Carcinoma: How Can We Continue to Make Progress?', *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 14, No. 2**, 67-72, 2006.
- Dulguerov, P., M. S. Jacobsen, A. S. Allal, W. Lehmann, and T. Calcaterra. 'Nasal and Paranasal Sinus Carcinoma: Are We Making Progress? A Series of 220 Patients and a Systematic Review', *Cancer* **Vol. 92, No. 12**, 3012-29, 2001.
- El-Mofty, S. K., and D. W. Lu. 'Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus DNA in Nonkeratinizing (Cylindrical Cell) Carcinoma of the Sinonasal Tract: A Distinct Clinicopathologic and Molecular Disease Entity', *Am J Surg Pathol* **Vol. 29, No. 10**, 1367-72, 2005.
- Enepekides, D. J. 'Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: An Update', *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 13, No. 4**, 222-5, 2005.
- Fang, S. Y., J. J. Yan, and M. Ohyama. 'Assessment of P53 Protein Expression in Normal Mucosa and Benign and Malignant Lesions of the Nasal Cavity', *Oncology* **Vol. 55, No. 2**, 168-73, 1998. 'Immunohistochemistry of P53 in Sinonasal Inverted Papilloma and Associated Squamous Cell Carcinoma', *Am J Rhinol* **Vol. 12, No. 2**, 119-24, 1998.
- Feng, Z., and A. J. Levine. 'The Regulation of Energy Metabolism and the Igf-1/Mtor Pathways by the P53 Protein', *Trends Cell Biol* **Vol. 20, No. 7**, 427-34, 2010.
- Fischer, C. A., I. Zlobec, E. Green, S. Probst, C. Storck, A. Lugli, L. Tornillo, M. Wolfensberger, and L. M. Terracciano. 'Is the Improved Prognosis of P16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Dependent of the Treatment Modality?', *Int J Cancer* **Vol. 126, No. 5**, 1256-62, 2010.
- Gonzalez-Garcia, R., L. Ruiz-Laza, and L. Roman-Romero. 'Lateral Rhinotomy Combined with Anterior Transantral Approach for the Treatment of Large Malignant Melanoma of the Nasal Cavity Involving the Nasopharynx', *J Craniomaxillofac Surg* **Vol. 40, No. 3**, 266-70, 2012.

- Grandis, J. R., and D. J. Tweardy. 'Elevated Levels of Transforming Growth Factor Alpha and Epidermal Growth Factor Receptor Messenger Rna Are Early Markers of Carcinogenesis in Head and Neck Cancer', *Cancer Res* **Vol. 53, No. 15**, 3579-84, 1993.
- Hannak, E., M. Kirkham, A. A. Hyman, and K. Oegema. 'Aurora-a Kinase Is Required for Centrosome Maturation in *Caenorhabditis Elegans*', *J Cell Biol* **Vol. 155, No. 7**, 1109-16, 2001.
- Hartung, M. '[Malignant Diseases of the Inner Nose--Epidemiology and Occupational Medicine Aspects]', *Strahlenther Onkol* **Vol. 165, No. 6**, 441-3, 1989.
- Hayes, R. B., J. W. Kardaun, and A. de Bruyn. 'Tobacco Use and Sinonasal Cancer: A Case-Control Study', *Br J Cancer* **Vol. 56, No. 6**, 843-6, 1987.
- Hollstein, M., K. Rice, M. S. Greenblatt, T. Soussi, R. Fuchs, T. Sorlie, E. Hovig, B. Smith-Sorensen, R. Montesano, and C. C. Harris. 'Database of P53 Gene Somatic Mutations in Human Tumors and Cell Lines', *Nucleic Acids Res* **Vol. 22, No. 17**, 3551-5, 1994.
- Hoppe, B. S., L. D. Stegman, M. J. Zelefsky, K. E. Rosenzweig, S. L. Wolden, S. G. Patel, J. P. Shah, D. H. Kraus, and N. Y. Lee. 'Treatment of Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer with Modern Radiotherapy Techniques in the Postoperative Setting--the Mskcc Experience', *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **Vol. 67, No. 3**, 691-702, 2007.
- Hosemann, W., R. Dammer, H. G. Bloss, and R. Fietkau. '[Therapy of Malignant Tumors in the Area of the Paranasal Sinuses]', *HNO* **Vol. 50, No. 6**, 578-92; quiz 593-5, 2002.
- Katz, T. S., W. M. Mendenhall, C. G. Morris, R. J. Amdur, R. W. Hinerman, and D. B. Villaret. 'Malignant Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses', *Head Neck* **Vol. 24, No. 9**, 821-9, 2002.
- Kennedy, D. W. 'Prognostic Factors, Outcomes and Staging in Ethmoid Sinus Surgery', *Laryngoscope* **Vol. 102, No. 12 Pt 2 Suppl 57**, 1-18, 1992.
- Khademi, B., A. Moradi, S. Hoseini, and M. Mohammadianpanah. 'Malignant Neoplasms of the Sinonasal Tract: Report of 71 Patients and Literature Review and Analysis', *Oral Maxillofac Surg* **Vol. 13, No. 4**, 191-9, 2009.
- Klein, A., W. Reichardt, V. Jung, K. D. Zang, E. Meese, and S. Urbschat. 'Overexpression and Amplification of Stk15 in Human Gliomas', *Int J Oncol* **Vol. 25, No. 6**, 1789-94, 2004.
- Kuribayashi, K., and W. S. El-Deiry. 'Regulation of Programmed Cell Death by the P53 Pathway', *Adv Exp Med Biol* **Vol. 615**, 201-21, 2008.
- Langer, R., B. H. Von Rahden, J. Nahrig, C. Von Weyhern, R. Reiter, M. Feith, H. J. Stein, J. R. Siewert, H. Hofler, and M. Sarbia. 'Prognostic Significance of Expression Patterns of C-ErbB-2, P53, P16ink4a, P27kip1, Cyclin D1 and Epidermal Growth Factor Receptor in Oesophageal Adenocarcinoma: A Tissue Microarray Study', *J Clin Pathol* **Vol. 59, No. 6**, 631-4, 2006.
- Loeffler-Ragg, J., I. Schwentner, G. M. Sprinzl, and H. Zwierzina. 'Egfr Inhibition as a Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma', *Expert Opin Investig Drugs* **Vol. 17, No. 10**, 1517-31, 2008.
- Maltzman, W., and L. Czyzyk. 'Uv Irradiation Stimulates Levels of P53 Cellular Tumor Antigen in Nontransformed Mouse Cells', *Mol Cell Biol* **Vol. 4, No. 9**, 1689-94, 1984.
- Marmor, M. D., K. B. Skaria, and Y. Yarden. 'Signal Transduction and Oncogenesis by ErbB/Her Receptors', *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **Vol. 58, No. 3**, 903-13, 2004.
- Marumoto, T., D. Zhang, and H. Saya. 'Aurora-a - a Guardian of Poles', *Nat Rev Cancer* **Vol. 5, No. 1**, 42-50, 2005.

- Mendelsohn, J., and J. Baselga. 'Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in the Biology and Treatment of Cancer', *J Clin Oncol* **Vol. 21, No. 14**, 2787-99, 2003.
- Mirza, S., P. J. Bradley, A. Acharya, M. Stacey, and N. S. Jones. 'Sinonasal Inverted Papillomas: Recurrence, and Synchronous and Metachronous Malignancy', *J Laryngol Otol* **Vol. 121, No. 9**, 857-64, 2007.
- Morgan, S., and J. R. Grandis. 'ErbB Receptors in the Biology and Pathology of the Aerodigestive Tract', *Exp Cell Res* **Vol. 315, No. 4**, 572-82, 2009.
- Myers, L. L., B. Nussenbaum, C. R. Bradford, T. N. Teknos, R. M. Esclamado, and G. T. Wolf. 'Paranasal Sinus Malignancies: An 18-Year Single Institution Experience', *Laryngoscope* **Vol. 112, No. 11**, 1964-9, 2002.
- Nazar, G., J. P. Rodrigo, J. L. Llorente, L. Baragano, and C. Suarez. 'Prognostic Factors of Maxillary Sinus Malignancies', *Am J Rhinol* **Vol. 18, No. 4**, 233-8, 2004.
- Neben, K., A. Korshunov, A. Benner, G. Wrobel, M. Hahn, F. Kokocinski, A. Golanov, S. Joos, and P. Lichter. 'Microarray-Based Screening for Molecular Markers in Medulloblastoma Revealed Stk15 as Independent Predictor for Survival', *Cancer Res* **Vol. 64, No. 9**, 3103-11, 2004.
- Nigro, J. M., K. D. Aldape, S. M. Hess, and T. D. Tlsty. 'Cellular Adhesion Regulates P53 Protein Levels in Primary Human Keratinocytes', *Cancer Res* **Vol. 57, No. 17**, 3635-9, 1997.
- Nylander, K., E. Dabelsteen, and P. A. Hall. 'The P53 Molecule and Its Prognostic Role in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck', *J Oral Pathol Med* **Vol. 29, No. 9**, 413-25, 2000.
- O'Regan, E. M., M. E. Toner, S. P. Finn, C. Y. Fan, M. Ring, B. Hagmar, C. Timon, P. Smyth, S. Cahill, R. Flavin, O. M. Sheils, and J. J. O'Leary. 'P16(Ink4a) Genetic and Epigenetic Profiles Differ in Relation to Age and Site in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas', *Hum Pathol* **Vol. 39, No. 3**, 452-8, 2008.
- Olayioye, M. A., R. M. Neve, H. A. Lane, and N. E. Hynes. 'The ErbB Signaling Network: Receptor Heterodimerization in Development and Cancer', *EMBO J* **Vol. 19, No. 13**, 3159-67, 2000.
- Ongkeko, W. M., X. Altuna, R. A. Weisman, and J. Wang-Rodriguez. 'Expression of Protein Tyrosine Kinases in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas', *Am J Clin Pathol* **Vol. 124, No. 1**, 71-6, 2005.
- Pantelakos, S. T., W. F. McGuirt, and D. W. Nussear. 'Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Vestibule and Anterior Nasal Passages', *Am J Otolaryngol* **Vol. 15, No. 1**, 33-6, 1994.
- Patel, S. G., and J. P. Shah. 'Tnm Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity among Diversity', *CA Cancer J Clin* **Vol. 55, No. 4**, 242-58; quiz 261-2, 264, 2005.
- Pazin, M. J., and L. T. Williams. 'Triggering Signaling Cascades by Receptor Tyrosine Kinases', *Trends Biochem Sci* **Vol. 17, No. 10**, 374-8, 1992.
- Pickhard, A., F. Durst, R. Staudenmaier, and R. Reiter. 'Management Und Prognose Von Patienten Mit Plattenepithelkarzinomen Der Nasenhaupt- Und Nasennebenhöhlen', 2012.
- Porceddu, S., J. Martin, G. Shanker, L. Weih, C. Russell, D. Rischin, J. Corry, and L. Peters. 'Paranasal Sinus Tumors: Peter MacCallum Cancer Institute Experience', *Head Neck* **Vol. 26, No. 4**, 322-30, 2004.
- Qian, X., W. C. Vass, A. G. Papageorge, P. H. Anborgh, and D. R. Lowy. 'N Terminus of Sos1 Ras Exchange Factor: Critical Roles for the Dbl and Pleckstrin Homology Domains', *Mol Cell Biol* **Vol. 18, No. 2**, 771-8, 1998.
- Reiter, R., M. Allert, R. Knuchel, and J. Strutz. '[Sinogenic Metastasis of Bilateral Renal Cell Carcinoma (Hypernephroma)]', *HNO* **Vol. 50, No. 2**, 165-8, 2002.

- Reiter, R., P. Gais, U. Jutting, M. K. Steuer-Vogt, A. Pickhard, K. Bink, S. Rauser, S. Lassmann, H. Hofler, M. Werner, and A. Walch. 'Aurora Kinase a Messenger Rna Overexpression Is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma', *Clin Cancer Res* **Vol. 12, No. 17**, 5136-41, 2006.
- Robbins, K. T., G. Clayman, P. A. Levine, J. Medina, R. Sessions, A. Shaha, P. Som, and G. T. Wolf. 'Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 128, No. 7**, 751-8, 2002.
- Robbins, K. T., J. E. Medina, G. T. Wolfe, P. A. Levine, R. B. Sessions, and C. W. Pruet. 'Standardizing Neck Dissection Terminology. Official Report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 117, No. 6**, 601-5, 1991.
- Rogers, S. J., K. J. Harrington, P. Rhys-Evans, O. Charoenrat P, and S. A. Eccles. 'Biological Significance of C-ErbB Family Oncogenes in Head and Neck Cancer', *Cancer Metastasis Rev* **Vol. 24, No. 1**, 47-69, 2005.
- Rosette, C., and M. Karin. 'Ultraviolet Light and Osmotic Stress: Activation of the Jnk Cascade through Multiple Growth Factor and Cytokine Receptors', *Science* **Vol. 274, No. 5290**, 1194-7, 1996.
- Royce, M. E., W. Xia, A. A. Sahin, H. Katayama, D. A. Johnston, G. Hortobagyi, S. Sen, and M. C. Hung. 'Stk15/Aurora-a Expression in Primary Breast Tumors Is Correlated with Nuclear Grade but Not with Prognosis', *Cancer* **Vol. 100, No. 1**, 12-9, 2004.
- Ruas, M., and G. Peters. 'The P16ink4a/Cdkn2a Tumor Suppressor and Its Relatives', *Biochim Biophys Acta* **Vol. 1378, No. 2**, F115-77, 1998.
- Sakashita, T., A. Homma, N. Oridate, S. Suzuki, H. Hatakeyama, S. Kano, T. Mizumachi, R. Onimaru, K. Tsuchiya, K. Yasuda, H. Shirato, and S. Fukuda. 'Regional Control after Concomitant Chemoradiotherapy without Planned Neck Dissection in Node-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinomas', *Auris Nasus Larynx*, 2012.
- Scurry, W. C., Jr., D. Goldenberg, M. Y. Chee, E. J. Lengerich, Y. Liu, and F. G. Fedok. 'Regional Recurrence of Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Cavity: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **Vol. 133, No. 8**, 796-800, 2007.
- Serrano, M., G. J. Hannon, and D. Beach. 'A New Regulatory Motif in Cell-Cycle Control Causing Specific Inhibition of Cyclin D/Cdk4', *Nature* **Vol. 366, No. 6456**, 704-7, 1993.
- Shin, D. M., J. Y. Ro, W. K. Hong, and W. N. Hittelman. 'Dysregulation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Premalignant Lesions During Head and Neck Tumorigenesis', *Cancer Res* **Vol. 54, No. 12**, 3153-9, 1994.
- Specenier, P., and J. B. Vermorken. 'Cetuximab in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck', *Expert Rev Anticancer Ther* **Vol. 11, No. 4**, 511-24, 2011.
- Szutkowski, Z., A. Kawecki, E. Wasilewska-Tesluk, and E. Kraszewska. '[Results of Treatment in Patients with Paranasal Sinus Carcinoma. Analysis of Prognostic Factors]', *Otolaryngol Pol* **Vol. 62, No. 1**, 37-43, 2008.
- Tanaka, E., Y. Hashimoto, T. Ito, T. Okumura, T. Kan, G. Watanabe, M. Imamura, J. Inazawa, and Y. Shimada. 'The Clinical Significance of Aurora-a/Stk15/Btak Expression in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma', *Clin Cancer Res* **Vol. 11, No. 5**, 1827-34, 2005.
- Thomas, G. R., H. Nadiminti, and J. Regalado. 'Molecular Predictors of Clinical Outcome in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma', *Int J Exp Pathol* **Vol. 86, No. 6**, 347-63, 2005.

- Thorup, C., L. Sebbesen, H. Dano, M. Leetmaa, M. Andersen, C. Buchwald, C. A. Kristensen, J. Bentzen, C. Godballe, J. Johansen, and C. Grau. 'Carcinoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses in Denmark 1995-2004', *Acta Oncol* **Vol. 49, No. 3**, 389-94, 2010.
- Tiwari, R., J. A. Hardillo, D. Mehta, B. Slotman, H. Tobi, E. Croonenburg, I. van der Waal, and G. B. Snow. 'Squamous Cell Carcinoma of Maxillary Sinus', *Head Neck* **Vol. 22, No. 2**, 164-9, 2000.
- Turner, J. H., and D. D. Reh. 'Incidence and Survival in Patients with Sinonasal Cancer: A Historical Analysis of Population-Based Data', *Head Neck* **Vol. 34, No. 6**, 877-85, 2012.
- Ullrich, A., and J. Schlessinger. 'Signal Transduction by Receptors with Tyrosine Kinase Activity', *Cell* **Vol. 61, No. 2**, 203-12, 1990.
- Ursus-Nikolaus Riede, Hans-Eckart Schaefer. *Allgemeine Und Spezielle Pathologie*, Thieme, 1999.
- Wells, A. 'Egf Receptor', *Int J Biochem Cell Biol* **Vol. 31, No. 6**, 637-43, 1999.
- Wittekindt, C., E. Gultekin, S. J. Weissenborn, H. P. Dienes, H. J. Pfister, and J. P. Klusmann. 'Expression of P16 Protein Is Associated with Human Papillomavirus Status in Tonsillar Carcinomas and Has Implications on Survival', *Adv Otorhinolaryngol* **Vol. 62**, 72-80, 2005.
- Zhou, H., J. Kuang, L. Zhong, W. L. Kuo, J. W. Gray, A. Sahin, B. R. Brinkley, and S. Sen. 'Tumour Amplified Kinase Stk15/Btak Induces Centrosome Amplification, Aneuploidy and Transformation', *Nat Genet* **Vol. 20, No. 2**, 189-93, 1998.
- Zhou, Y. D., C. D. Acker, T. I. Netoff, K. Sen, and J. A. White. 'Increasing Ca²⁺ Transients by Broadening Postsynaptic Action Potentials Enhances Timing-Dependent Synaptic Depression', *Proc Natl Acad Sci U S A* **Vol. 102, No. 52**, 19121-5, 2005.

10. Danksagung

Dass diese Doktorarbeit fertiggestellt werden konnte, verdanke ich der Geduld und der Unterstützung meiner Doktormutter PD Dr.med. Anja Pickhard, die mir nicht nur die Möglichkeit gegeben hat, an einem solch interessanten Projekt teilzunehmen, sondern auch stets mit Wissen, Rat und Tat zur Seite stand, und ihres Laborteams, stellvertretend Guido Piontek, die immer ihre Hilfe, Zeit und Erfahrung mit mir geteilt haben. Vielen Dank für die für die ausgezeichnete Betreuung, fortwährende Hilfe und Verbesserung der Arbeit bis zum letzten Schliff. Es war mir ein Vergnügen in der Entstehungszeit in eurem Team mitarbeiten zu dürfen.

Ebenfalls möchte ich Hajo und Sven danken, die mit viel Ausdauer und Aufmerksamkeit die letzten Phasen der Arbeit unterstützt und gefördert haben.

Vielen Dank auch meiner Familie, die mich immer wieder zu motivieren wusste.