

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie und dem Institut für Pathologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Schubert bzw.
Univ.-Prof. Dr. S. Hauptmann)



**Rolle des Tumorhypoxiemarkers Glut-1 in Ergänzung zu
klinischen Parametern für prognostische Aussagen beim
Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Matthias Hans Wolfgang Lautner
geboren am 27.06.1970 in Halle (Saale)

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Schubert
Univ.-Prof. Dr. Dr. U. Eckelt

Tag der Verteidigung: 27.02.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000013358

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000013358>]

Bibliographisches Referat

In einer retrospektiven Studie wurden in den Jahren 1993 bis 1998 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sämtliche unter der Diagnose „Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle“ therapierten Patienten hinsichtlich Staging, Grading und Überlebenswahrscheinlichkeit analysiert. Anhand des klinischen Verlaufes wurden 2 Gruppen von je 21 Patienten gebildet, wobei die erste Gruppe den klinisch ungünstigen Verlauf mit kurzer Überlebenszeit und die zweite Gruppe einen positiven Verlauf hinsichtlich des Überlebens aufwies. Die Tumorgewebe dieser Patienten wurden immunhistochemisch auf den Hypoxiemarker Glut-1 untersucht.

Im Ergebnis zeigte sich in Übereinstimmung mit den Literaturangaben zunächst, dass Männer deutlich häufiger als Frauen an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankten. Der Altergipfel lag in der 6. Lebensdekade. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Patienten betrug 57,3%. Das Überleben war vor allem von der Tumorgroße ($p \leq 0,001$), dem Stadium eventueller Lymphknotenmetastasen [N-Stadium] ($p \leq 0,001$) und dem Vorhandensein eines eventuellen Residualtumors ($p \leq 0,001$) abhängig.

Zusätzlich fand sich ein Zusammenhang zwischen der Expression von Glut-1 als Hypoxiemarker und dem Überleben der Patienten. Hypoxische Tumoren, die Glut-1 überexprimierten, wiesen ein 5-Jahresüberleben von nur 24% auf, während es mit 73,7% im Falle einer geringen Glut-1 Expression signifikant besser war ($p = 0,0011$). Die Expression von Glut-1 zeigte eine Tendenz zur Signifikanz im Zusammenhang zum T-Stadium ($p = 0,096$) und zum Stadium der Tumorerkrankung ($p = 0,104$), jedoch keine Tendenz zur Signifikanz zum Grading. Glut-1 charakterisiert die Tumorphoxie und ist ein wichtiger prognostischer Marker, welcher bei überschaubarem personellen und finanziellen Aufwand schon zum Zeitpunkt der histologischen Diagnosesicherung in der klinischen Routine etabliert werden sollte.

Lautner, Matthias Hans Wolfgang: Rolle des Tumorphoxiemarkers Glut-1 in Ergänzung zu klinischen Parametern für prognostische Aussagen beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 72 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Aufgabenstellung	1
2. Literaturübersicht.....	3
2.1 Grundlagen und Überlebenszeitanalysen.....	3
2.2 Tumormarker	5
2.3 Hypoxiemarker/ Glukosetransporter.....	7
2.4 Etablierung von Glut-1 bei anderen Tumoren	10
3. Material und Methoden.....	11
3.1 Patienten	11
3.2 Überlebensstatistiken nach Kaplan-Meier	12
3.3 Immunhistochemische Untersuchungen	12
3.4 Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen.....	14
3.5 Statistische Sicherung	15
4. Ergebnisse.....	16
4.1 Patientenkollektiv	16
4.2 Überlebensraten nach Kaplan-Meier	26
4.3 Immunhistochemische Färbungen gegen Glut-1	32
5. Diskussion.....	40
5.1 Patientenbezogene Daten und Überlebenswahrscheinlichkeit.....	40
5.2 Glut-1-Expression und tumorassoziertes Überleben	46
5.3 Prognostische Aussagen der Glut-1-Expression für Kliniker.....	51
6. Zusammenfassung	53
7. Literatur	55
8. Thesen zur Dissertation	70

Abkürzungsverzeichnis

1. ABC-Methode: Avidin-Biotin-Complex
2. AJCC: American Joint Committee on Cancer
3. CIP: Computerunterstützte individuelle Prognosestellung
4. DÖSAK: Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
5. EGFR: Epithelial-Growth-Factor-Receptor
6. G-Stadium: Grading
7. Gy: Gray - Einheit der Strahlendosis
8. Glut-1: Glukosetransporter 1
9. HIF 1 α : Hypoxie-induzierbarer Faktor 1 alpha
10. M-Stadium: Klassifikation bezüglich eventueller Fernmetastasen
11. N-Stadium: Klassifikation bezüglich eventueller regionaler Metastasen
12. PET: Positronenemissionstomographie
13. pM-Stadium: Klassifikation bezüglich eventueller Fernmetastasen nach pathologischer Untersuchung
14. pN-Stadium: Klassifikation bezüglich eventueller regionaler Metastasen nach pathologischer Untersuchung
15. pT-Stadium: Klassifikation bezüglich der Tumorgröße/ -ausdehnung nach pathologischer Untersuchung
16. pTNM-Stadium: Zusammenfassung von pT-/ pN- und pT-Stadium
17. R-Faktor: Klassifikation für das Fehlen oder das Vorhandensein eines Residualtumors
18. SUV: Standardized uptake value
19. T-Stadium: Klassifikation bezüglich der Tumorgröße/ -ausdehnung
20. TNM-Stadium: Zusammenfassung von T-, N- und M-Stadium
21. UICC: Union Internationale Contre Le Cancer
22. VEGF: Vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Dreidimensionale Modellstruktur des Glut-1-Moleküls; Gelb = Hauptkanal, Blau = akzessorischer Kanal, farbig und verdreht = die insgesamt 12 Alpha-Helices.....	9
Abbildung 2 - ABC- Methode: Der Avidin-Biotin-Komplex reagiert mit dem biotinylierte Antikörper (übernommen aus Thomas Boenisch „Handbuch Immunhistochemische Färbemethoden“, 3. Auflage, 2003)	13
Abbildung 3 - Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren eingeteilt in Dekaden bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	16
Abbildung 4 - Verteilung der T-Stadien bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	17
Abbildung 5 - Verteilung der regionären Lymphknotenmetastasen bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	18
Abbildung 6 - N-Stadium pathohistologisch bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	19
Abbildung 7 - Tumorstadienverteilung bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	20
Abbildung 8 - Differenzierungsgrad bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	21
Abbildung 9 - Residualtumor (R-Faktor) für 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	22
Abbildung 10 - Lokalisation der Tumoren bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	23
Abbildung 11 – Art der Therapie bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	24
Abbildung 12 - Kaplan-Meier-Kurve von 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	26
Abbildung 13 - Kaplan-Meier-Kurven für die klinischen T-Stadien von 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	27
Abbildung 14 - Kaplan-Meier-Kurven für die klinischen N-Stadien von 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	28
Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der Differenzierung (Grading) bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	29
Abbildung 16 - 5-Jahresüberlebensrate hinsichtlich des Tumorstadiums bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	30

Abbildung 17 - 5-Jahresüberlebensrate hinsichtlich des eventuellen Residualtumors (R-Faktor) bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	31
Abbildung 18 - Immunhistochemische Färbung gegen Glut-1 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Hohe Expression (IRS=9) an einer 100-fachen (oben) bzw. 200-fachen (unten) Vergrößerung an einem Lichtmikroskop	33
Abbildung 19 - Immunhistochemische Färbung gegen Glut-1 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Mittlere Expression (IRS=6) an einer 100-fachen (oben) bzw. 200-fachen (unten) Vergrößerung im Lichtmikroskop	34
Abbildung 20 - Immunhistochemische Färbung gegen Glut-1 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Negative Expression (IRS=0-2) an einer 100-fachen (oben) bzw. 200-fachen (unten) Vergrößerung im Lichtmikroskop.....	35
Abbildung 22 - Kaplan-Meier-Kurven mit 5-Jahresüberlebensrate hinsichtlich einer positiven bzw. negativen Glut-1-Expression an insgesamt 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	37
Abbildung 22 - Zusammenhang Glut-1-Expression und Größe des Primärtumors [T-Stadium] bei 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	38
Abbildung 23 - Zusammenhang der Glut-1-Expression und der Existenz von Lymphknotenmetastasen bei 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der bekannten Tumormarker beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (nach Schliephake 2003)	6
Tabelle 2 Gewebsspezifische Expression der Glut-/ SLC2A-Superfamilie (modifiziert nach Joost 2002)	8
Tabelle 3 - Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner	15
Tabelle 4 - Art der Defektdeckung bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	25
Tabelle 5 - Expression von Glut-1, IRS (Remmele-Score), an 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.....	36

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Verglichen mit anderen Malignomen des Menschen ordnet sich das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit 1-2 % in die Gruppe der zehn häufigsten ein (Schimming 2001, Hausamen 2000). Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes erkrankten im zuletzt veröffentlichten Erfassungsjahr 2002 über 10.000 Einwohner in Deutschland neu.

Trotz erheblicher Fortschritte in der Diagnostik (z.B. Computertomographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie) und Therapie (z.B. Einführung der mikrochirurgischen Techniken) innerhalb der letzten Jahrzehnte übertrug sich dies nicht auf eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten. Weiterhin versterben etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle nach spätestens 5 Jahren (Hausamen 2000, de Vincente 2001, Lo 2003, Howaldt 2000). Nach wie vor garantieren lediglich die Diagnosestellung im Frühstadium und die rechtzeitige operative Entfernung des Tumors die besten Überlebenschancen beim Mundhöhlenkarzinom. Einen Durchbruch durch z.B. die Chemotherapie ist bisher ausgeblieben und nach Metelmann nur mit grundsätzlich neuen Ansätzen auf molekularbiologischer Ebene und im Übergang zur Immuntherapie zu erhoffen (Metelmann 2000).

Um die Prognose der Erkrankung abschätzen zu können, zieht man vor allem Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen (so genanntes TNM-System) sowie Lokalisation und Differenzierung des Plattenepithelkarzinoms (Grading) heran und versucht, die Radikalität bzw. Aggressivität der Therapie daran auszurichten.

In der aktuellen Literatur wurde von einigen Autoren die Verlässlichkeit dieser Form der Prognoseabschätzung allein nicht mehr als suffizient eingeschätzt (Bisoffi 2006). Auch Hausamen bemerkte in seiner Übersichtsarbeit, dass das TNM-System diesbezüglich nicht mehr unumstritten ist (Hausamen 2000). Dies deckte sich auch mit den aktuell eigenen klinischen Erfahrungen bei der Behandlung derartiger Tumorpatienten. Computergestützte Prognoseverfahren wie z.B. CIP (Platz 1992) haben keine allgemeine Verbreitung gefunden.

Neue Prognosemarker, die TNM-System und Grading ergänzen sollen, stehen bisher im Zentrum des Interesses aktueller Forschungen, wobei in zunehmendem Maße auf immunhistochemische Methoden zurückgegriffen wird.

In den letzten Jahren wurden verschiedene immunhistochemische Marker an unterschiedlichen Malignomen einschließlich des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle untersucht. Als besonders viel versprechend für die Prognoseabschätzung stellten sich vor allem VEGF [vascular endothelial growth factor] (Uehara 2004) und Glut-1 [humaner Glukosetransporter 1] heraus (Oliver 2004).

Ziel dieser Arbeit war es, in einem ersten Schritt retrospektiv das Patientengut der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Halle-Wittenberg der Jahre 1994 bis 1998 hinsichtlich des klinischen Behandlungserfolges in Abhängigkeit von verschiedenen Kriterien aufzuarbeiten und den Erhebungen der Klinik aus den vergangenen Jahrzehnten gegenüberzustellen.

Im zweiten Teil sollte untersucht werden, ob sich an unserem Patientengut mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle Unterschiede in der Expression des Hypoxiemarkers Glut-1 in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf finden lassen.

Im Falle von unterschiedlichen Expressionsmustern gegen Glut-1 war es ein weiteres Ziel zu klären, in wieweit die dadurch angezeigte Tumorphoxie zur Prognoseabschätzung beim Mundhöhlenkarzinom in der klinischen Routine herangezogen werden könnte.

2. Literaturübersicht

2.1 Grundlagen und Überlebenszeitanalysen

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle entwickeln sich vor allem durch eine chronische Exposition gegen Alkohol und durch intensiven Tabakgenuss als Hauptrisikofaktoren (Boyle 1993, La Vecchia 1997, Brugere 1986).

Dadurch resultieren Genveränderungen mit den entsprechenden Verlusten in der Zellregulation. Demzufolge ist es den Tumorzellen möglich zu überleben, und alle Charakteristika eines malignen autonomen Wachstums zu entfalten (Hasina 2001).

Als weitere Kofaktoren wurden ionisierende Strahlen, Vitaminmangel, schlechte Mundhygiene und chronische Prothesenreize beschrieben (Vokes 1993).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt dominieren noch männliche Patienten eindeutig das Krankengut (Chen 1999). Der Altersgipfel der Erkrankung liegt jenseits des 50. Lebensjahres, obwohl in umfassenden neueren Analysen vermehrt von deutlich jüngeren Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle berichtet wird (Chen 1999, Martin-Granizo 1997, La Vecchia 1997, Zöller 2000).

Um Langzeitüberlebensraten von Malignompatienten zu vergleichen, wird meist auf traditionelle Analysemethoden zurückgegriffen, die den Nachteil einer erheblichen Zeitverzögerung beinhalten (mindestens 5 Jahre nach Diagnosestellung). Ein Verfahren aus dem Epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes – die so genannte Periodenanalyse - ermöglicht es allerdings, kurzfristigere Aussagen zur Prognose zu treffen und trotzdem eine 5-Jahresüberlebensrate zu formulieren (Brenner 1996). Für den Zeitraum von 1998 bis 2002 ergibt sich - bezogen auf das Krebsregister des Saarlandes - auf dieser Basis als aktuelle Zahl eine 5-Jahresüberlebensrate für alle Malignome des Menschen von 55,1 Prozent (Brenner 2005).

Gemessen an den Neuerkrankungen ist der Brustkrebs die häufigste Malignomdiagnose gefolgt von den Malignomen der Lunge, der Prostata, des Dick- und Enddarmes (Brenner 2005). Zu den zehn häufigsten Lokalisationen von Malignomen gehört laut Schimming in der westlichen Welt mit steigender Tendenz auch das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit 8.000 – 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (Schimming 2001) oder nach Fröhlich 1,3 bis 5% gemessen an allen Krebserkrankungen des Menschen (Fröhlich 1992). Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes hat sich in Deutschland die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr zwischen 1980 und 2002 um fast 50 Prozent erhöht,

obwohl es seit 1995 jährlich einen diskreten Rückgang bei den Männern zu verzeichnen gibt. Conway konnte im Rahmen einer aktuellen und umfangreichen Erhebung eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in Großbritannien sowohl bei Männern als auch bei Frauen nachweisen (Conway 2006). Auch weltweit wurde von einer steigenden Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle berichtet (Howaldt 2000, Hemprich 1989, Lippmann 1994).

Allerdings gibt es erhebliche geographische Unterschiede. Speziell in Asien fand man im Vergleich zu Europa deutlich erhöhte Prozentsätze. Es gibt sogar Gegenden in Indien, in denen das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle 47% aller Malignome ausmachte (Pape 1980), was auf pathogenetische Umweltfaktoren hindeutet. In Indien ist als typischer Umweltfaktor das Betelnußkauen bekannt.

Innerhalb der Gruppe der häufigeren Malignome imponierte mit guter Prognose vor allem nach Verbesserung in den letzten Jahrzehnten der Hodenkrebs mit annähernd 100 %

5-Jahresüberlebensrate. Ebenfalls sehr hohe Überlebenszeiten nach 5 Jahren zeigen das Melanom und das Prostatakarzinom mit etwa 85% und mittlerweile auch das Mammakarzinom mit etwa 80%. Im Gegensatz dazu leben nach 5 Jahren nur noch 5-8 % der Patienten mit einem Karzinom von Pankreas oder Leber sowie trotz deutlicher Verbesserung der Prognose nur etwa 20 % der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (Brenner 2005).

Betrachtet man das Karzinom der Mundschleimhaut, bleibt die 5-Jahresüberlebensrate seit Jahrzehnten in etwa konstant um die 50%. Deutlich verbesserte Möglichkeiten der Diagnostik als auch die Einführung der Mikrochirurgie in das Fachgebiet brachten keine deutliche Erhöhung (Shklar 1995, Hausamen 2000). In der Literatur schwanken die Angaben in den letzten Jahren erheblich zwischen 30% und Werten bis 71% Überlebensrate nach 5 Jahren (Metelmann 2000, Hyckel 1992, De Cassia Braga Ribeiro 2003).

Lediglich 33,4% überlebten das Mundhöhlenkarzinom nach 5 Jahren nach einer Aufarbeitung Ribeiros aus einer Klinik in Sao Paulo in Brasilien (Ribeiro 2000). Woolgar berichtete im Rahmen einer Untersuchung an 200 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom von einer 5-Jahresüberlebensrate von 64%, bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen sogar von 81% (Woolgar 1999).

Mehrere Arbeiten propagierten zum Teil sogar noch höhere Prozentsätze. So wurde beispielsweise aus der Würzburger Klinik von 75 % Überlebenden nach 5 Jahren berichtet (Müller 2004). Allerdings beinhalteten diese letztgenannten Statistiken auch die

Karzinome der Lippe, die eine deutlich bessere Prognose haben (Bilkay 2003) und daher separat betrachtet werden müssen.

Im Rahmen einer Registerdatenanalyse des DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich), bei der 30 Kliniken mit einer Fallzahl von mindestens 50 Patienten eingeschlossen wurden, ergab sich ein Bereich der 5-Jahresüberlebensrate von 46,5 bis 71% (Eckardt 2001). Veröffentlichungen aus den Vereinigten Staaten aus dem National Cancer Data Base geben eine Rate von 42 % an (Funk 2002). Die letzten Erhebungen zum Überleben aus unserer Klinik stammten aus dem Jahre 1990 und beschrieben den Zeitraum von 1948 bis 1982 mit einer Rate von 44%, allerdings auf einen 10-Jahreszeitraum bezogen (Tischendorf 1990). Darüber hinaus muss bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom von einem 7-30%igem Risiko für die Entstehung eines Zweitkarzinoms im Kiefer-Gesichtsbereich ausgegangen werden (Silvermann 2001, De-Vries 1986, Jones 1995). Dies ist vor allem durch die Wirkung der bekannten Noxen im gesamten oberen Aerodigestivtrakt erklärlich, man spricht von einer sogenannten Feldkanzerisierung, die bereits von Slaughter 1953 formuliert und in weiteren Studien belegt wurde (Slaughter 1953, Ruhnu 2001, Thomson 2002).

2.2 Tumormarker

Seit etwa Anfang der 90er Jahre wird die Problematik „Tumormarker beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle“ von zahlreichen Arbeitsgruppen mit großer Intensität bearbeitet. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Prognosefaktoren beim Mundhöhlenkarzinom sehr komplex und vielschichtig sind (Choi 2006).

Eine der wichtigsten Veröffentlichungen zur Thematik stammt von Schliephake. Er teilte in einer umfassenden Übersichtsarbeit alle molekularen Prognosemarker in 4 Hauptgruppen ein, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind (Schliephake 2003).

Tabelle 1 - Einteilung der bekannten Tumormarker beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (nach Schliephake 2003)

Gruppe	Marker	
1	Tumorstadium	Marker im Zellzyklus als Akzeleratoren bzw. Proliferationsmarker
2	Tumorsuppression	Marker der Immunantwort und der Apoptose
3	Tumorangiogenese	
4	Tumorinvasion	Adhäsionsmoleküle und Matrixdegeneration

Aus der schwer zu überblickenden Fülle möglicher immunhistochemisch bestimmbarer Marker erscheinen diejenigen, die die Nutrition des Tumorgewebes widerspiegeln, am ehesten für prognostische Aussagen geeignet zu sein. Ein Aspekt ist die Entwicklung eines tumoreigenen Gefäßsystems, seiner Akzeleratoren als auch seiner Inhibitoren. Dabei wird der Prozess des „Sprossens“ bereits vorexistierender Gefäße unter dem Begriff Angiogenese zusammengefasst (Trubiani 2003). Diese ist mittlerweile in recht umfassender Breite untersucht worden. So konnte Hasina nachweisen, dass Malignome ohne neue Blutgefäße nicht in der Lage wären, größer als 2-3mm im Durchmesser zu wachsen (Hasina 2001).

Das VEGF (vascular endothelial growth factor) gehört bei der Charakterisierung tumoreigener Gefäße mit seinen Subtypen zu den am meisten untersuchten Markern (Amar 2002, Artese 2001, Chen 2001, Chen 2002, Denhart 1997, Dunst 2001, Moriyama 1997, Pazouki 1997, Tae 2000). Aufgrund der zum Teil nicht unerheblichen Expression von VEGF auch in oralen Tumorgeweben wurde von einigen Autoren vermutet, dass VEGF als sehr nützlicher Marker bei oralen Plattenepithelkarzinomen in der klinischen Routine Bedeutung erlangen könnte (Yang 2002, Baille 2001, Gleich 1997, Johnstone 2006, Lopez-Graniel 2001, Shpitzer 1996). Zu den Arbeiten, welche einen eindeutigen Zusammenhang des Onkoproteins VEGF mit einem schlechten klinischen Verlauf sehen, zählen die Veröffentlichungen von Smith und Maeda. Sie konnten eine Korrelation zwischen der VEGF-Expression und einer geringen Überlebensrate feststellen (Smith BD 2000 und 2001, Maeda 1998).

Sehr differenziert betrachtete Shintani VEGF bezüglich der Prognose und strich Unterschiede innerhalb der so genannten VEGF-Familie heraus (Shintani 2004). Die z.T.

schlechte Vergleichbarkeit der VEGF-Expressionen beruht zudem auch auf unterschiedlicher immunhistochemischer Methodik.

Man fand auch immer wieder Patienten mit schlechter Prognose, obwohl ganz besonders geringe Expressionen von VEGF und seinen Rezeptoren gefunden wurden. Obwohl die Zusammenhänge zwischen einer geringen Mikrogefäßdichte im Tumorgewebe und einer dennoch schlechten Prognose nur vermutet werden konnten, wurde zum Teil von einer invertierten „U-shape-Kurve“ bezüglich der Prognose in Abhängigkeit vom VEGF gesprochen. Eine schlechte Prognose haben demnach Tumoren mit besonders hoher und besonders niedriger Expression von VEGF. Dieser sogenannten „U-shape-Kurve“ liegt zugrunde, dass die Karzinome offensichtlich ihre Nutrition auch durch die Expression von membranständigen Transportproteinen direkt realisieren. Derartige Proteine agieren unter hypoxischen Bedingungen und werden somit als so genannte Hypoxiemarker zusammengefasst.

2.3 Hypoxiemarker/ Glukosetransporter

Neben der Entwicklung eines eigenen Gefäßsystems realisiert das Tumorgewebe seine Nutrition unter hypoxischen Bedingungen, was durch so genannte Hypoxiemarker fassbar gemacht werden kann.

In der Literatur sind endogene und exogene derartige Hypoxiemaker bekannt. Einige, wie Carboanhydrase 9, Pimonidazol und CCI-103F wurden vor allem von Strahlentherapeuten untersucht, die diese unter anderem zur Therapiekontrolle heranziehen, indem sie die Oxygenierung des Tumors messen (Ljungkvist 2005).

Bei den am meisten untersuchten, durch Hypoxie regulierten Proteinen handelt es sich um transmembranäre Proteine. Sie werden unter dem Begriff Glukosetransporter zusammengefasst.

Bereits 1926 war durch Warburg beschrieben worden, dass der Glukosestoffwechsel maligner Tumorzellen gegenüber den entsprechenden normalen Zellen gesteigert ist und somit wahrscheinlich eine zentrale Rolle bei der Nutrition und Progression im malignen Tumor hat (Warburg 1926).

Der Transport von Zuckermolekülen in die Zellen von Säugetieren wird durch spezielle Transportproteine katalysiert. Unter dem Proteinsymbol GLUT wird die Familie löslicher Carrierproteine [solute carriers 2A=SLC2A] zusammengefasst. Diese Superfamilie umfasst insgesamt 13 Mitglieder, die für den Transport von Zuckermolekülen und Polyolen

verantwortlich sind. Ihnen allen gleich ist die Grundstruktur von 12 transmembranären Helices, 7 Glycinresten in den Helices, verschiedenen basischen und sauren Resten an der interzellulären Proteinoberfläche sowie je zwei Tryptophan- und Tyrosin-Resten (Joost und Thorens 2002). Auf der Basis dieser strukturellen Ähnlichkeiten konnte die Superfamilie in 3 Subfamilien hinsichtlich ihrer jeweiligen Substratspezifität untergliedert werden: Klasse I vereint die bisher als Glukosetransporter verstandenen Proteine GLUT-1-4, Klasse II die auch als Fruktosetransporter bezeichneten Moleküle GLUT- 5, GLUT-7, GLUT-9 und GLUT-11.

Klasse III fasst die Proteine GLUT-6, GLUT-8, GLUT-10/12 und den Myo-Inositol-Transporter HMIT-1 zusammen. Sie alle zeigen eine gewebsspezifische Expression. Dies ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 - Gewebsspezifische Expression der Glut-/ SLC2A-Superfamilie (modifiziert nach Joost 2002)

Gruppe	Gen	Chromosom	Expression
GLUT-1	SLC2A1	1p35-31.3	Erythrozyten, Gehirn
GLUT-2	SLC2A2	3q26.2-27	Leberzellen
GLUT-3	SLC2A3	12p13.3	Gehirn
GLUT-4	SLC2A4	17p13	Muskel, Fettzellen, Herz
GLUT-5	SLC2A5	1p36.2	Darm, Hoden, Niere
GLUT-6	SLC2A6	9p34	Milz, Leukozyten, Gehirn
GLUT-7	SLC2A7	1p36.2	Nicht bekannt
GLUT-8	SLC2A8	9	Hoden, Gehirn, Muskelzellen
GLUT-9	SLC2A9	4p15.3-16	Leber, Niere
GLUT-10	SLC2A10	20q12	Leber, Pankreas
GLUT-11	SLC2A11	22q11.2	Herz, Skelettmuskulatur
GLUT-12	SLC2A12	6q23.2	Herz, Prostata
HMIT	SLC2A13	verschieden	Gehirn

Für den transmembranären Transport werden 2 verschiedene Konformationen der Glukosetransportproteine vermutet. Die extrazelluläre Bindung des Glukosemoleküls erfolgt über Wasserstoffbrückenbindungen. Diese Bindungsstelle verlagert sich vermutlich an die Innenseite der Zellmembran. Somit kann Glukose nach Lösung der Wasserstoffbrückenbindung in das Zytoplasma gelangen (Reißer 1999).

Eines dieser Glukosetransportproteine ist das Glut-1, das bereits 1977 durch Kasahara erstmalig beschrieben wurde (Kasahara 1977).

Glut-1 wird unter physiologischen Bedingungen vor allem von Erythrozyten und Kapillarendothelien exprimiert (Reißer 1999).

Abbildung 1 zeigt die dreidimensionale Molekülstruktur von Glut-1. Es besteht aus 12 transmembranären Alphaketten und realisiert den Glukosetransport in die Tumorzellen unter hypoxischen Bedingungen.

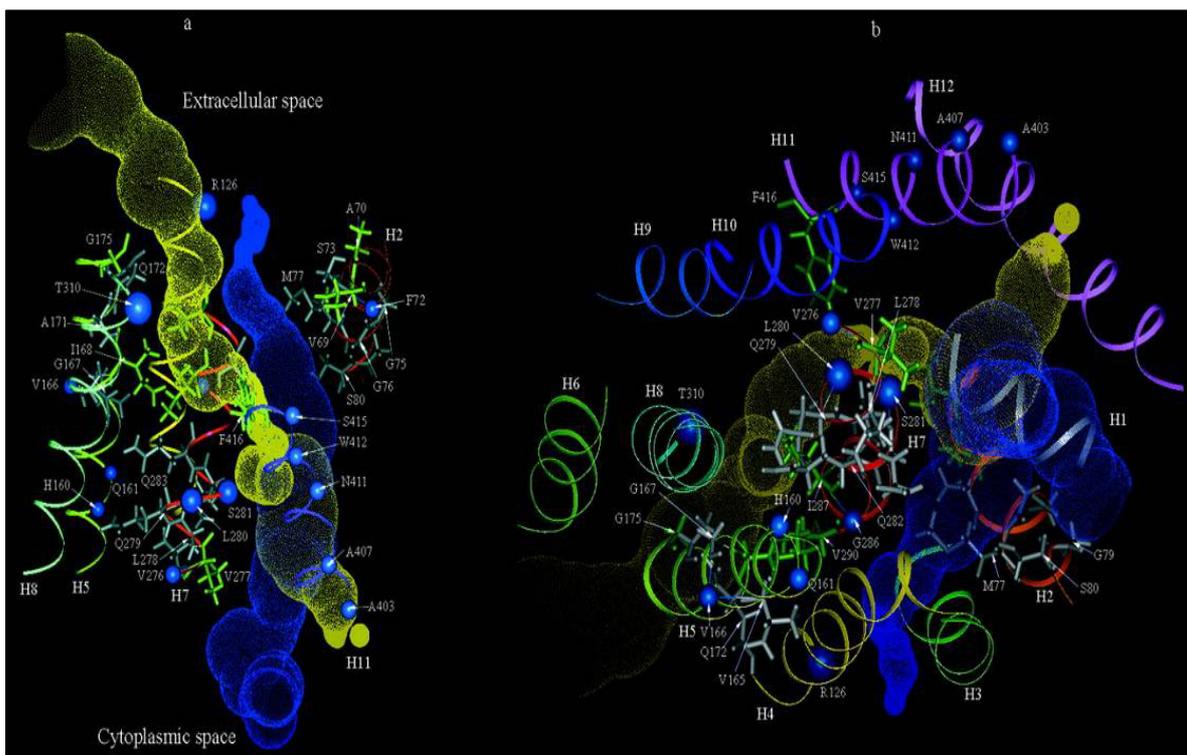


Abbildung 1 - Dreidimensionale Modellstruktur des Glut-1-Moleküls; Gelb = Hauptkanal, Blau = akzessorischer Kanal, farbig und verdrillt = die insgesamt 12 Alpha-Helices. (entnommen aus: Zuniga FA, Shi G, Haller JF, Rubashkin A, Flynn DR, Iserovich P, Fischbarg J: A Three-dimensional Model of the Human Facilitative Glukose Transporter Glut-1. *J Biol Chem* (2001) 276: 44970 – 44975)

2.4 Etablierung von Glut-1 bei anderen Tumoren

In einer Vielzahl von Arbeiten wurde von einem möglichen Zusammenhang von Glut-1-Expression und malignen Tumoren berichtet. Dabei wurde immer wieder ein erhöhter Glukosemetabolismus bzw. eine hohe Expression von Glut-1 als allgemeines Merkmal vieler humaner Malignome hervorgehoben (Effert 2004, Ito 2004, Kunkel 2003a).

Der Effekt von Glut-1 als Transportmolekül ist auch beim Schilddrüsenkarzinom bekannt. So wurden in einer japanischen Arbeitsgruppe insgesamt 268 Schilddrüsenneubildungen hinsichtlich einer Glut-1-Expression untersucht. Dabei fand sich einerseits eine hochgradige Expression bei den Schilddrüsenmalignomen, während diese bei den Adenomen ausblieb. Zum Teil wurde dieser Marker mittlerweile zur Unterscheidung des papillären vom follikulären Karzinom herangezogen (Yasuda 2005).

Andererseits konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Expression von Glut-1 und dem klinischen Verlauf beim Schilddrüsenkarzinom festgestellt werden. Dabei zeigten die Schilddrüsenkarzinome mit einer Überexpression von Glut-1 einen schlechteren klinischen Verlauf. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der hochgradigen Glut-1-Expression und dem Ausmaß von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (Yasuda 2005). Allerdings erwies sich Glut-1 zum eigentlichen Nachweis eines papillären Schilddrüsenkarzinoms nach einer Studie an 55 Patienten mit Feinnadelbiopsie als ungeeignet (Chandan 2006).

Ähnlich intensiv waren die Forschungen unter Verwendung von Glut-1 bei epithelialen Tumoren des Ovars. Im Rahmen von Untersuchungen an 99 dieser Tumoren zeigten annähernd 100 Prozent aller Plattenepithelkarzinome eine Expression von Glut-1, während keiner der benignen Tumoren Glut-1-exprimierte (Ozcan 2005).

Darüber hinaus konnte an einer Untersuchung an 113 Patienten mit einem Karzinom des Ovars ein kürzeres tumorfreies Überleben bei Überexpression von Glut-1 gefunden werden (Cantuaria 2001).

Stackhouse fand bei Mammakarzinomen einen Zusammenhang von hoher Glut-1-Expression und kurzem tumorfreiem Überleben (Stackhouse 2005). Ebenso wies Brown schon 1993 eine Überexpression von Glut-1 bei Mammakarzinomen nach (Brown 1993).

Auch auf dem Gebiet der gastrointestinalen Karzinome konnten signifikante Zusammenhänge gefunden werden. So zeigte Cooper an 43 Patienten mit einem Rektumkarzinom eine Verbindung von deutlich verkürzter Überlebenszeit und erhöhter Glut-1-Expression (Cooper 2003).

Auch für prognostische Aussagen beim Pankreaskarzinom eignete sich die Bestimmung der Glut-1-Expression. Ito beschrieb diesbezüglich einen Zusammenhang zum invasiven Wachstum, was sich in einer limitierten Prognose widerspiegelte (Ito 2004).

Kato untersuchte Präparate von 95 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und fand heraus, dass es signifikante Zusammenhänge zwischen der Glut-1-Expression und T- und N-Stadium gibt. Die Überlebensraten von Patienten mit Glut-1-positiven Tumoren waren signifikant niedriger als jene der Glut-1-negativen Patientengruppe. Basierend auf diesen Ergebnissen empfahl er, Glut-1 als wertvollen Marker für Tumoraggressivität und Prognose zusätzlich zu etablierten Methoden zu nutzen (Kato 2002).

Und schließlich zeigte sich auch bei Prostatakarzinomen eine signifikant erhöhte Glut-1-Expression bei besonders malignen Formen (Effert 2004).

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

In den Jahren 1993 bis 1998 wurden in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 106 Patienten mit Malignomen der Mundhöhle behandelt. Dabei handelte es sich in 99 Fällen um Plattenepithelkarzinome (93,4%). Allen weiteren Untersuchungen wurden diese 99 Patienten zugrunde gelegt. Die Datenerfassung erfolgte auf der Grundlage der Patientenakten bis einschließlich 2003 und damit bis zum Erreichen eines 5-jährigen Nachbeobachtungszeitraumes.

Bei allen Patienten wurden folgende klinische Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Diagnosestellung durch Probeexzision, Noxen wie Alkohol und Nikotin. Ferner wurden die Tumorausdehnung [T], das Ausmaß von regionären Lymphknotenmetastasen [N] bzw. Fernmetastasen [M] nach den Vorgaben des American Joint Committee on Cancer (AJCC) bzw. Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) aus dem Jahre 1990 in einer TNM-Formel zusammengefasst (Flemming 1997). Das

Ausmaß der diagnostischen Maßnahmen zur Fixierung der TNM-Formel wurde in Form der so genannten Certainty-Faktoren C1-C3 festgehalten (Wittekind 2004).

Darüber hinaus wurden die histologische Differenzierung [Grading] (Veronesi 1989), das Auftreten von Rezidiven, das eventuelle Vorhandensein eines Residualtumors (R-Klassifikation), der eventuelle Todestag und die eventuelle Todesursache erfasst.

Alle erhobenen Parameter orientierten sich an den Anforderungen der DÖSAK-Erhebung (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich), und es wurde eine Datenbank im Statistik-Programm SPSS 12.0 erstellt.

Datenlücken wurden durch Anfragen vorwiegend an die Hausärzte, in seltenen Fällen auch an die Krankenkassen und Einwohnermeldeämter, geschlossen.

3.2 Überlebensstatistiken nach Kaplan-Meier

Um die Überlebenszeiten zu analysieren und zu vergleichen, wurde die Methode nach Kaplan-Meier (Kaplan 1958) verwandt, die den Vorteil eines geringen Informationsverlustes bietet, da die Ereignisse (Tod eines Patienten) die Beobachtungsintervalle definieren und diese nicht fest vorgeben.

Zur Berechnung wurde die überlebte Zeit in Tagen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung der Tumorerkrankung bis zum Tag des eventuellen Todes herangezogen. Unterschieden wurden die Todesursachen a) am Tumor verstorben oder mit deutlichen Zeichen des Tumorprogresses und b) nicht am Tumor verstorben.

Dabei verläuft die geschätzte kumulative Survivalfunktion treppenförmig. Eine Änderung erfolgt bei Eintreten des definierten Ereignisses (hier der Todesfall). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve berücksichtigt aber auch Patienten, die nicht am Tumor verstorben sind. Diese werden graphisch in Form eines Kreuzes als so genannte zensierte Fälle markiert.

3.3 Immunhistochemische Untersuchungen

Sämtliche immunhistochemische Untersuchungen erfolgten an Paraffinblöcken der entsprechenden Patienten. Die Färbungen wurden im Pathohistologischen Labor der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Institut für Pathologie selbständig durchgeführt.

Von den 99 Patienten wurden jeweils 21 mit klinisch positivem (rezidiv- und metastasenfreies Erreichen der 5-Jahresüberlebensgrenze) bzw. klinisch besonders

negativem Verlauf (Rezidiv oder Metastase mit tumorassoziiertem Exitus letalis innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung) separiert. Von den Paraffinblöcken dieser Patienten wurden Schnitte angefertigt und auf Objektträger gebracht.

Zur Färbung wurde nach der so genannten ABC-Methode, einer indirekten Methode, vorgegangen. Dabei bindet ein unkonjugierter (unmarkierter) Primärantikörper an das Antigen. Danach wird ein zweiter mit Biotin markierter (biotinylierter) Sekundärantikörper appliziert, der gegen den Primärantikörper (jetzt das Antigen) gerichtet ist. Nun reagiert der biotinylierte Sekundärantikörper mit einem Avidin-Biotin-Komplex (Ausnutzung der hohen Affinität von Biotin zu Avidin). Der schematische Ablauf einer so genannten ABC-Methode geht aus der Abbildung 3 hervor.

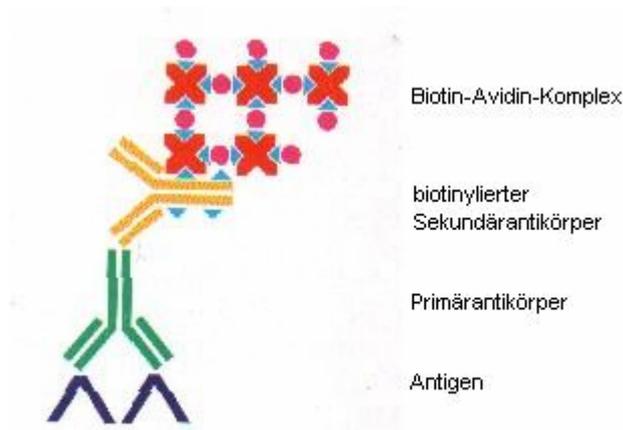


Abbildung 2 - ABC- Methode: Der Avidin-Biotin-Komplex reagiert mit dem biotinylierte Antikörper (übernommen aus Thomas Boenisch „Handbuch Immunhistochemische Färbemethoden“, 3. Auflage, 2003)

Das Ausmaß der Bindung der Antikörper wurde schließlich durch eine Substrat-Chromogenlösung sichtbar und somit die geplante semiquantitative Auswertung am Lichtmikroskop erst möglich.

Zur Anwendung kam der Primärantikörper Glut-1 der Firma Acris. Orientierend an den Empfehlungen der Herstellerfirma wurden verschiedene Aufbereitungen der Präparate und Verdünnungen getestet.

Als Negativ- bzw. Positivkontrolle kamen Hirngewebe der Ratte und Mundschleimhauttumorpräparate eigener Patienten zum Einsatz. Im Ergebnis der Voruntersuchungen zur Verdünnung des Primärantikörpers ergab sich eine optimale Verdünnung desselben in Höhe 1:200 in PBS-Puffer. Alle weiteren experimentellen Schritte wurden chronologisch wie folgt durchgeführt:

- Vorwärmung der Objektträger (60°C, 30 Minuten) und Behandlung in einem Entparaffinierer (Gerät „Midas E“)
- Aufbereitung in der Mikrowelle (20 Minuten, 600 Watt, in Natriumcitrat)
- Abkühlphase auf Raumtemperatur und Spülvorgänge (Wasserstoffperoxid und destilliertes Wasser)
- Parallel dazu Vorbereitung des Primärantikörpers (Verdünnung mit PBS-Puffer s.o.)
- Aufziehen der Objektträger auf Coverplates und Einwirkung eines Proteinblockierers
- Applikation des Primärantikörpers und Inkubation im Ofen (37°C, 30 Minuten)
- Spülung und Einwirken des Sekundärantikörpers für 12 Minuten (Raumtemperatur)
- Spülung und Einwirken einer Peroxidase für 12 Minuten (Raumtemperatur)
- Spülung und Einwirkung (15 Minuten) der frisch hergestellten Färbelösung („Zymed Chromogen-Kit“)
- Hintergrundfärbung mit Hämalaun (Gerät „Midas E“)
- Eindeckung der Objektträger mit handwarmer Gelatine und Trocknung bei 55°C

3.4 Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen

Sämtliche gegen Glut-1 gefärbten Plattenepithelkarzinome wurden lichtmikroskopisch bei einer Vergrößerung von 100- bzw. 200-fach hinsichtlich Färbintensität und prozentualen Anteils positiv gefärbter Zellen im Tumorgewebe untersucht.

Zur Auswertung wurde der immunreaktive Score nach REMMELE und STEGNER (Remmele 1987) herangezogen. Die Auswertungskriterien dieses semiquantitativen Verfahrens sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 - Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner

$$\text{Prozentsatz positiver Kerne} \quad \times \quad \text{Färbeintensität} \quad = \quad \text{IRS (0-12 Punkte)}$$

Keine pos. Kerne	0 Punkte	Keine Färbung	0 Punkte
< 10% pos. Kerne	1 Punkt	Schwache Färbeintensität	1 Punkt
10-50% pos. Kerne	2 Punkte	Mäßige Färbeintensität	2 Punkte
51-80% pos. Kerne	3 Punkte	Starke Färbeintensität	3 Punkte
> 80% pos. Kerne	4 Punkte		

3.5 Statistische Sicherung

Sämtliche Parameter wurden in das Programm SPSS 12.0 eingegeben und statistisch ausgewertet.

Mit Hilfe des Log-Rank-Testes, des Testverfahrens nach Breslow und nach Tarone-Ware wurde für kategoriale Parameter das Überleben verschiedener Teilkollektive auf signifikante Unterschiede überprüft. Für metrische Merkmale kam für diese Zwecke das Verfahren der Cox-Regression zur Anwendung.

Darüber hinaus wurden der Chi-Quadrat-Test, der Likelihood-Quotient und der exakte Test nach Fisher sowie für die multifaktorielle Analyse entsprechender Parameter die ordinale Regression verwandt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv teilte sich in 72,7 % Männer und 27,3 % Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 59,24 Jahre, der jüngste Patient war 26 und der älteste 83 Jahre alt.

Die Altersverteilung zeigte einen Gipfel in der 5. und 6. Lebensdekade und ist in Abbildung 3 ersichtlich.

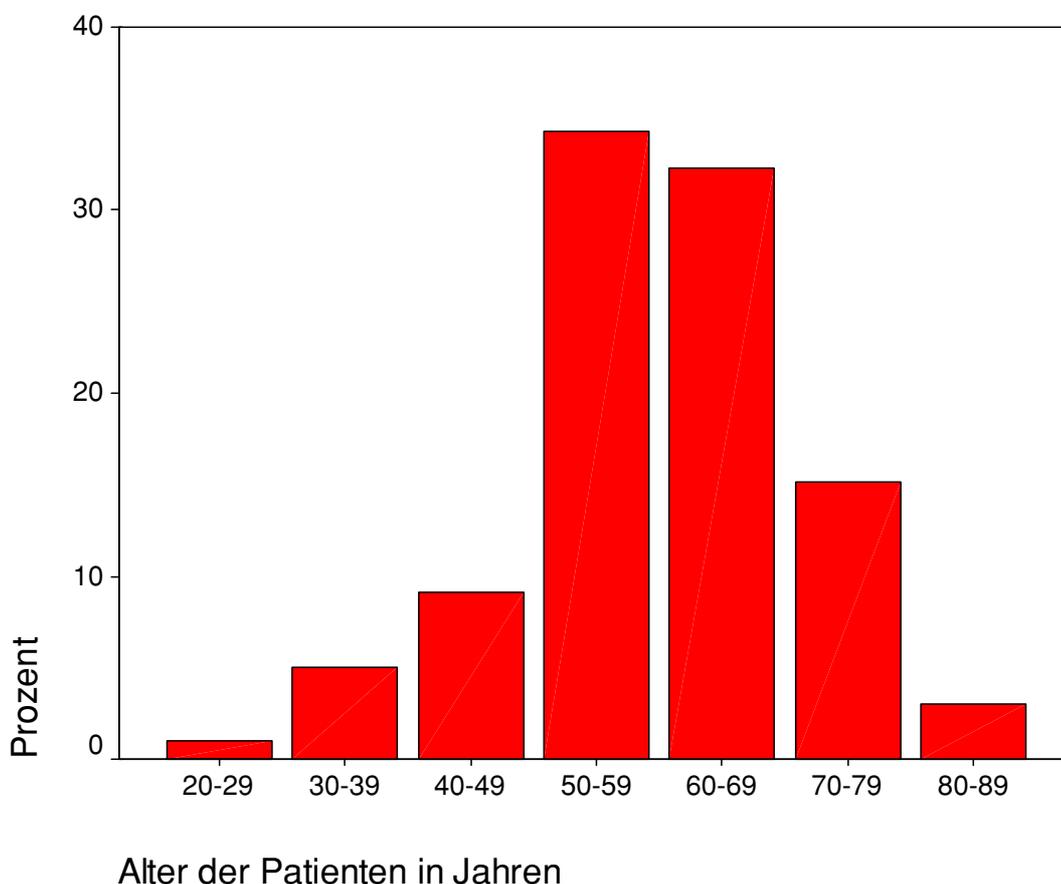


Abbildung 3 - Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Jahren eingeteilt in Dekaden bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation konnten bei den 99 Karzinompatienten bei mehr als 60% Primärtumoren mit geringer Ausdehnung [T1- und T2-Tumoren] gefunden werden. Im Gegensatz dazu entfiel aber mehr als ein Viertel auf T4-Karzinome. Die entsprechende Verteilung der Größen des Primärtumors ist aus Abb. 4 ersichtlich. Die nach histologischer Aufarbeitung resultierenden Tumorgrößen (pT-Stadien) wichen nicht wesentlich von den hier dargestellten T-Stadien ab.

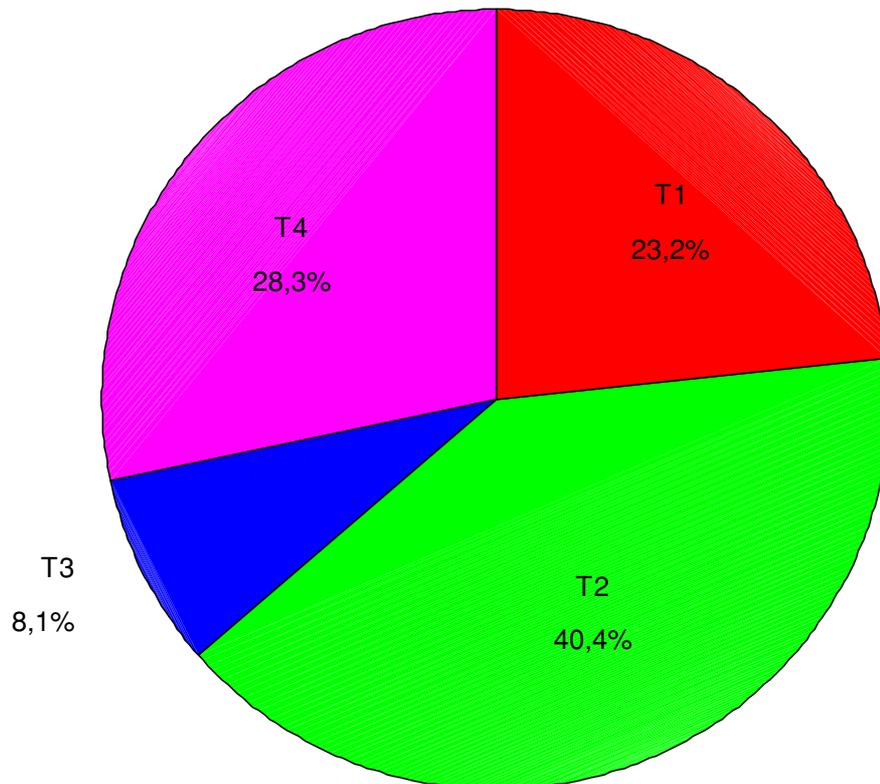


Abbildung 4 - Verteilung der T-Stadien bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Bei mehr als zwei Dritteln aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom lag keine regionale oder allenfalls eine isolierte Lymphknotenmetastase ≤ 3 cm auf der Tumorseite vor.

Im Gegensatz dazu fand sich bei weniger als 15% der betrachteten Karzinome eine sehr ausgedehnte lymphonodale Metastasierung (N2c und N3). Das prognostisch ungünstigste N3-Stadium wurde nur bei 2% der beobachteten Patienten vorgefunden (Abb.5).

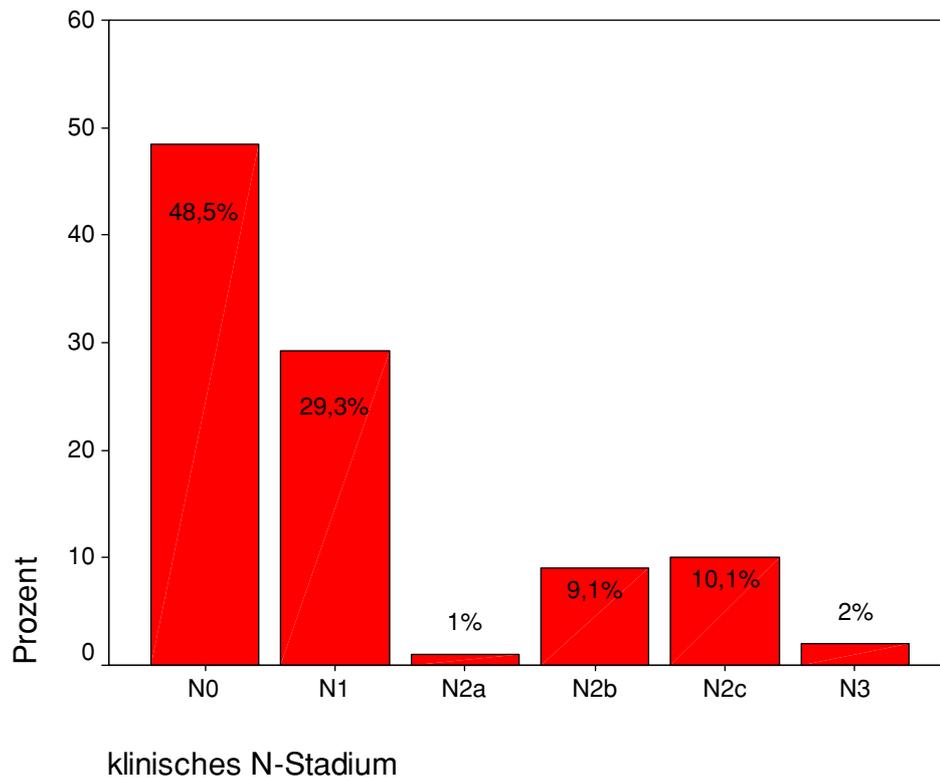


Abbildung 5 - Verteilung der regionären Lymphknotenmetastasen bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Nach histologischer Untersuchung der Resektionspräparate jener Patienten, bei denen eine Lymphknotenausräumung erfolgte, konnte bei etwa 55% der Patienten keine Lymphknotenmetastase gefunden werden (pN0). Insgesamt hatten knapp 30 % der Patienten histologisch bestätigte regionale Metastasen. Die jeweiligen pN-Stadien sind im Detail in Abbildung 6 ersichtlich.

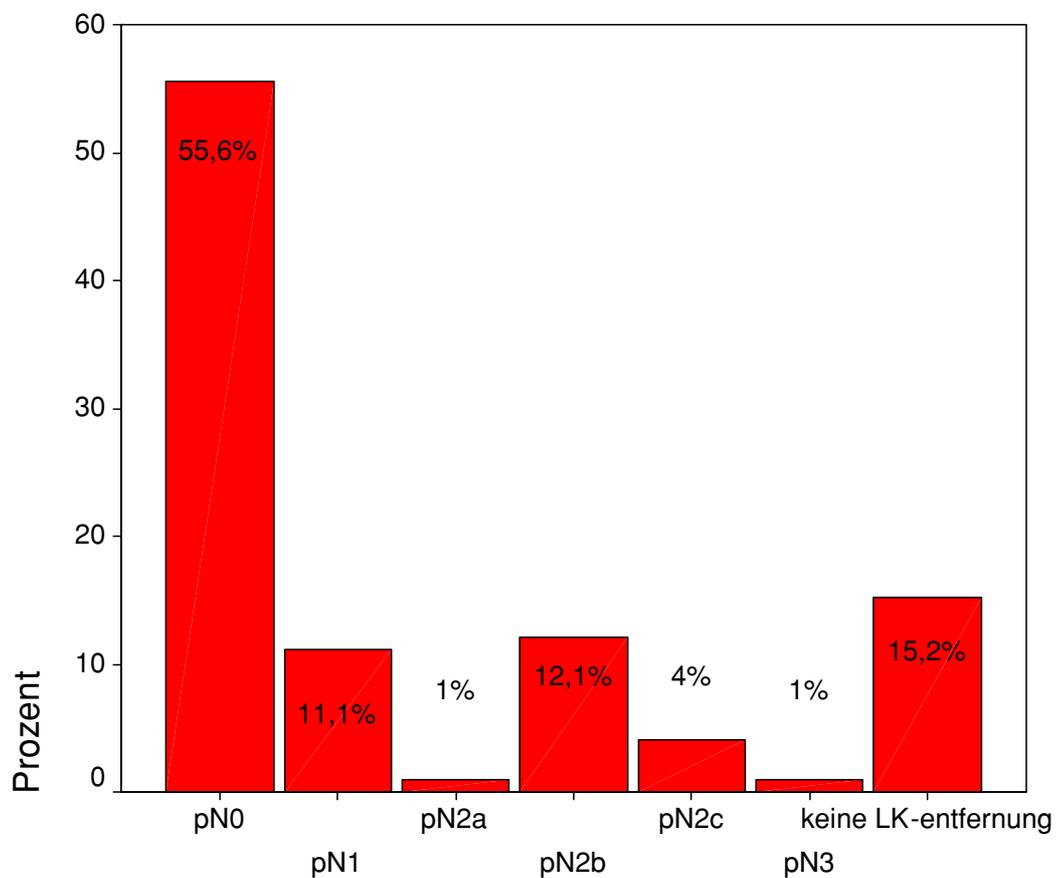


Abbildung 6 - N-Stadium pathohistologisch bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Bei allen Patienten erfolgte im Rahmen des präoperativen Stagings in der Regel die Anfertigung einer Thoraxröntgenaufnahme und einer Oberbauchsonographie. Fernmetastasen fanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei keinem Patienten (M0).

Für die Ermittlung des Stadiums der Tumorerkrankung werden T-, N- und M-Stadien herangezogen. Basierend auf den jeweiligen Größen der Primärtumoren und dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasen ergab sich nachfolgende Eingruppierung in die jeweiligen Tumorstadien I–IV. Diese ist in Abbildung 7 dargestellt und zeigt eine deutliche Teilung. Knapp die Hälfte aller beobachteten Patienten ordnete sich in die prognostisch günstigeren Stadien I und II ein. Allerdings entfiel ebenfalls knapp die Hälfte aller untersuchten Karzinompatienten auf das Stadium IV.

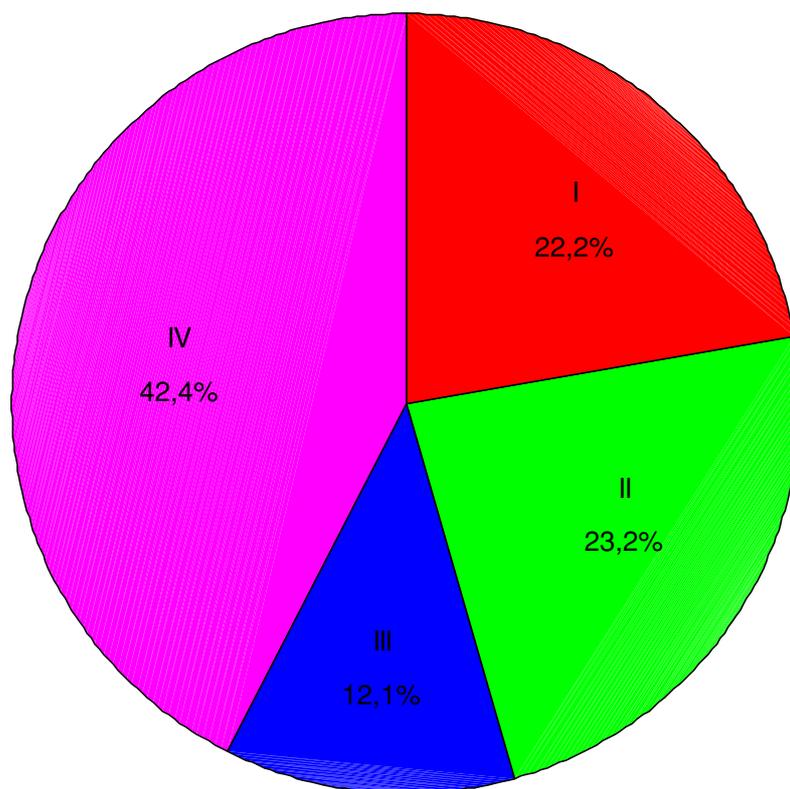


Abbildung 7 - Tumorstadienverteilung bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Hinsichtlich ihrer histopathologischen Differenzierung (Grading) dominierten zu über zwei Dritteln die gut bis mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinome. Die detaillierte Aufschlüsselung ist in Abbildung 8 ersichtlich.

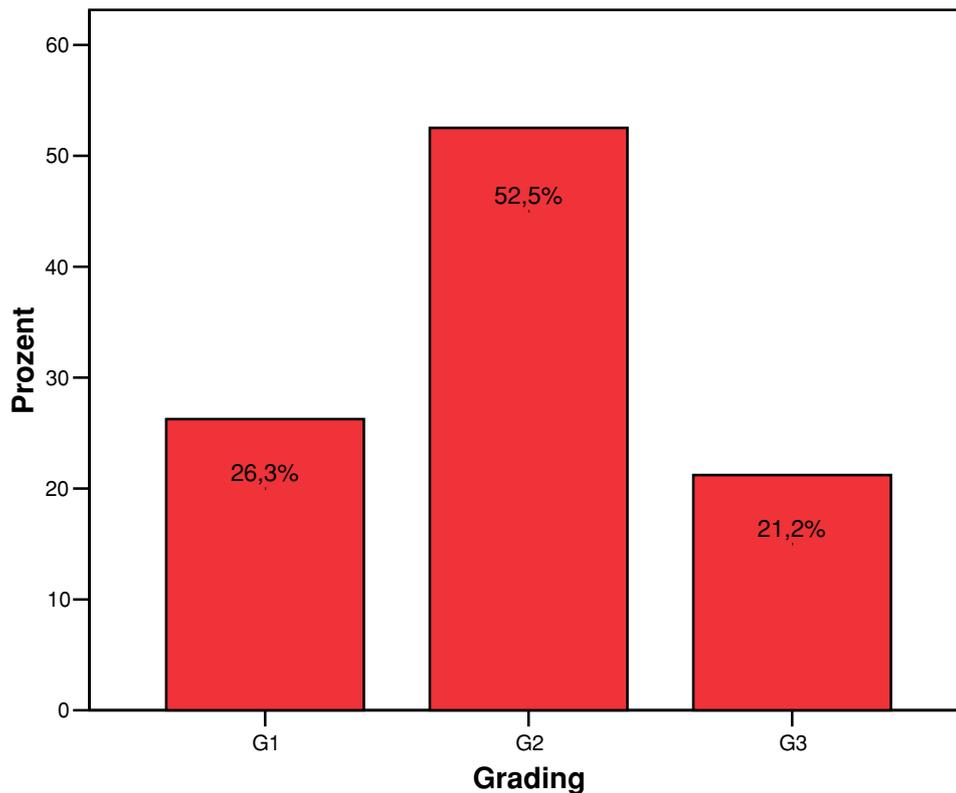


Abbildung 8 - Differenzierungsgrad bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Neben der Differenzierung wurde im Rahmen der histologischen Untersuchung auch der Verhornungsgrad der Karzinome erfasst. Dabei zeigte sich, dass die übergroße Zahl eine mäßige (70,7%) bzw. eine geringe (21,2%) Verhornung aufwies.

In Ergänzung zu TNM und Grading wurden die eventuell verbliebenen Residualtumoren erfasst. In etwa 80% der Fälle konnte der Tumor im Gesunden entfernt werden. Lediglich in 2% der Fälle musste makroskopisch ein Residualtumor belassen werden (R2-Resektion). Die detaillierte Auflistung ist aus Abbildung 9 zu entnehmen.

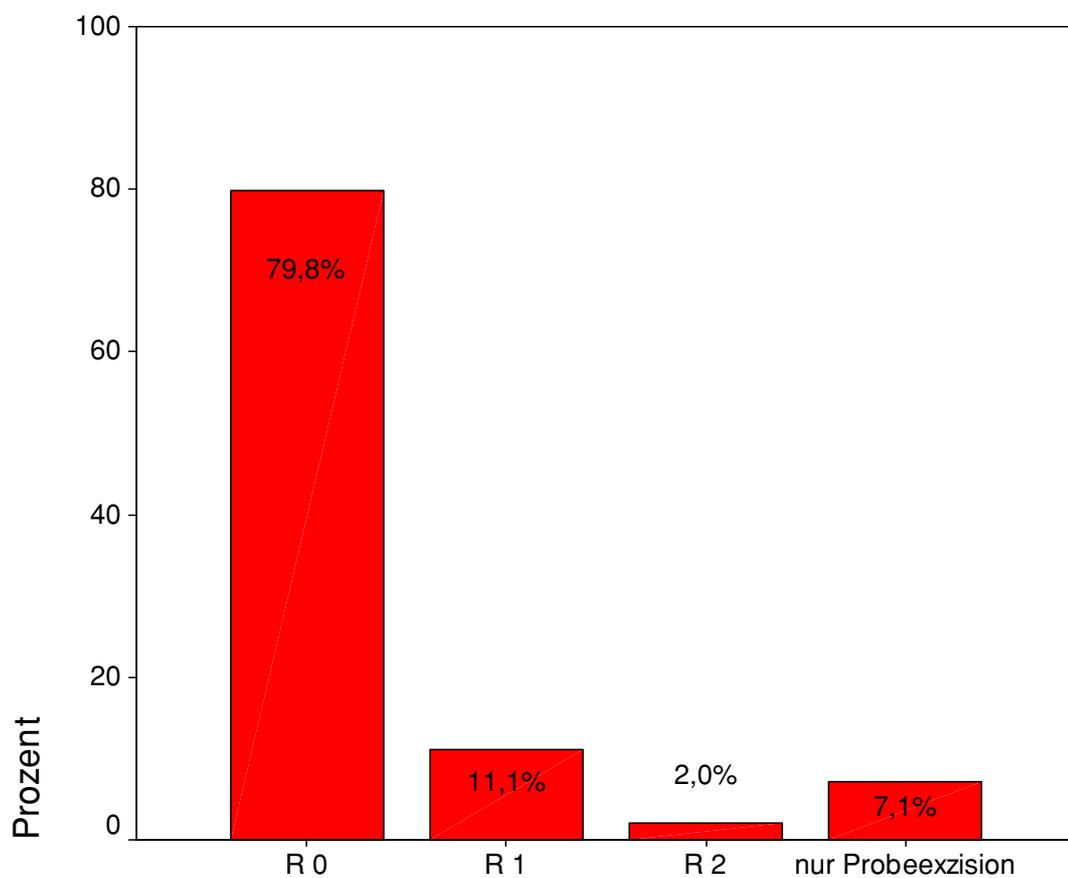


Abbildung 9 - Residualtumor (R-Faktor) für 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Als weiterer klinischer Parameter wurde die genaue Lokalisation des Mundschleimhautkarzinoms erhoben. Weit über die Hälfte waren innerhalb des beobachteten Patientenkollektivs im Bereich Mundboden und Zunge lokalisiert. Im Vergleich dazu konnten Wangenschleimhautkarzinome nur selten beobachtet werden. Die detaillierte Verteilung hinsichtlich des Tumorsitzes geht aus Abbildung 10 hervor.

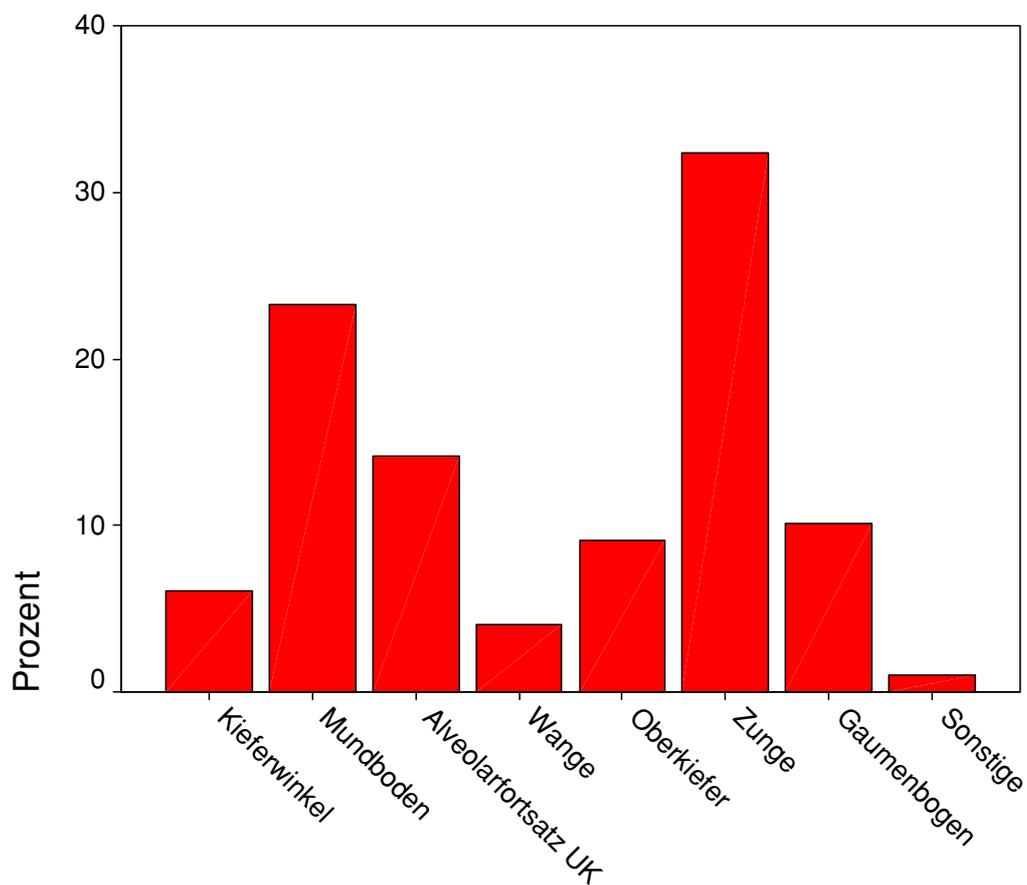


Abbildung 10 - Lokalisation der Tumoren bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Ein weiterer wichtiger klinischer Parameter war die Art der durchgeführten Therapie. Die Domäne in der Behandlung der Mundschleimhautkarzinome lag mit mehr als 50 Prozent bei ausschließlich chirurgischen Maßnahmen. Immerhin knapp 40% der Patienten wurden durch eine kombinierte Therapie in Form einer chirurgischen Intervention mit nachfolgender Radio- bzw. Radiochemotherapie behandelt. Eine alleinige radiologische Therapie wurde bei etwa 5% der Mundschleimhautkarzinompatienten eingeleitet. Die Abbildung 11 zeigt die genaue Verteilung.

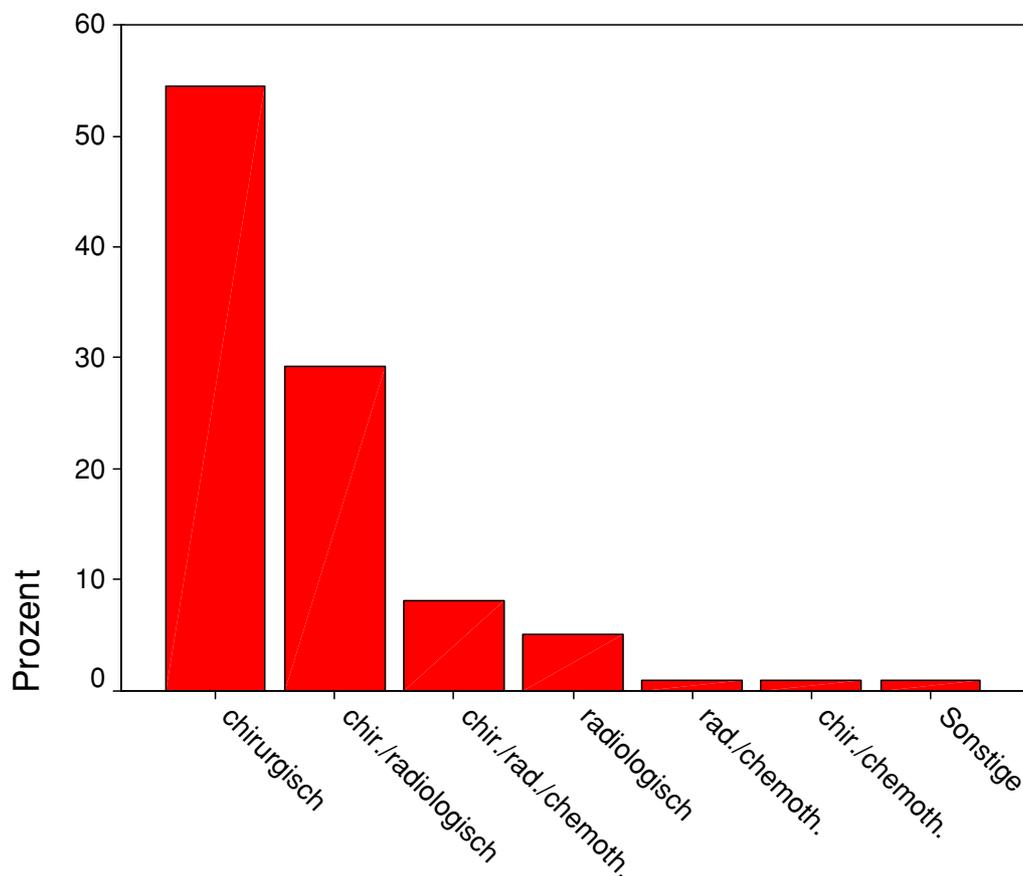


Abbildung 11 – Art der Therapie bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Die katamnestischen Erhebungen haben ergeben, dass hinsichtlich der Noxen bei 73,7 % der Patienten ein chronischer Nikotin- und bei immerhin 62,6% der Patienten ein chronischer Alkoholgenuss verzeichnet werden musste. Außerdem wurde bei fast 40% der Patienten eine Multimorbidität registriert.

Hinsichtlich der Rekonstruktion nach ablativer Tumorchirurgie wurde eine Dominanz mikrochirurgischer Techniken gefunden. Die intraoralen Defekte wurden in knapp der Hälfte der Fälle durch einen mikroanastomosierten Unterarmhlappen (Radialislappen) gedeckt. Die einzelnen Rekonstruktionsstrategien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 - Art der Defektdeckung bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Mikrochirurgisch anastomosierter Unterarmhlappen (Radialislappen)	44,4%
Intraorale Lokalplastik (z.B. Transpositionsflappen)	16,2%
Offene Behandlung nach laserchirurgischer Exzision	14,1%
Defektdeckung durch erweiterte Zahnprothese	8,1%
Pektoralisflappen	6,1%
Nasolabialflappen	3,0%
Sonstige bzw. nur Probeexzision	8,1%

4.2 Überlebensraten nach Kaplan-Meier

Die 5-Jahresüberlebensrate wurde für alle Patienten zusammen mit 57,3% berechnet (Abb.12). Die meisten der am Tumor verstorbenen Patienten kamen innerhalb der ersten 2 Jahre zu Tode, so dass die 2-Jahresüberlebensrate nur knapp über 70% betrug.

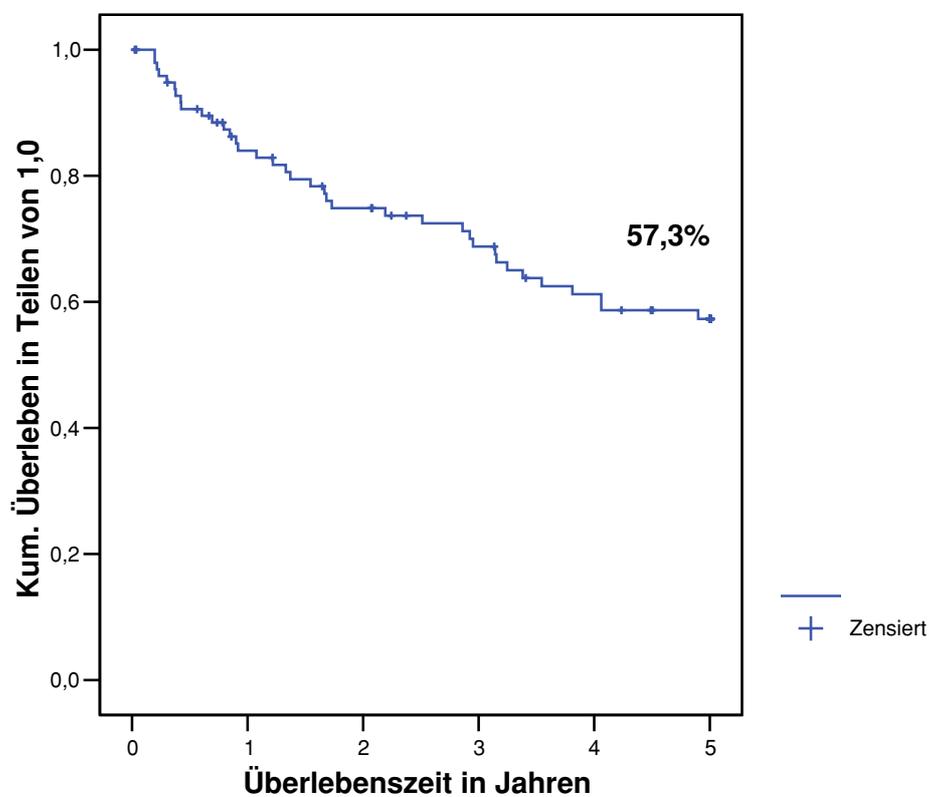


Abbildung 12 - Kaplan-Meier-Kurve von 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Der Einfluss der Größe des Primärtumors auf das Überleben ist in Abbildung 13 dargestellt. Dabei zeigten die T1-Tumoren erwartungsgemäß die beste 5-Jahresüberlebensrate. Diese betrug hier mehr als 80%, während sie bei den ausgedehnten Karzinomen weniger als 20% betrug. Dieser Zusammenhang wurde als höchst signifikant ($p \leq 0,001$) gesichert, was ebenso für die pT-Stadien galt ($p \leq 0,001$).

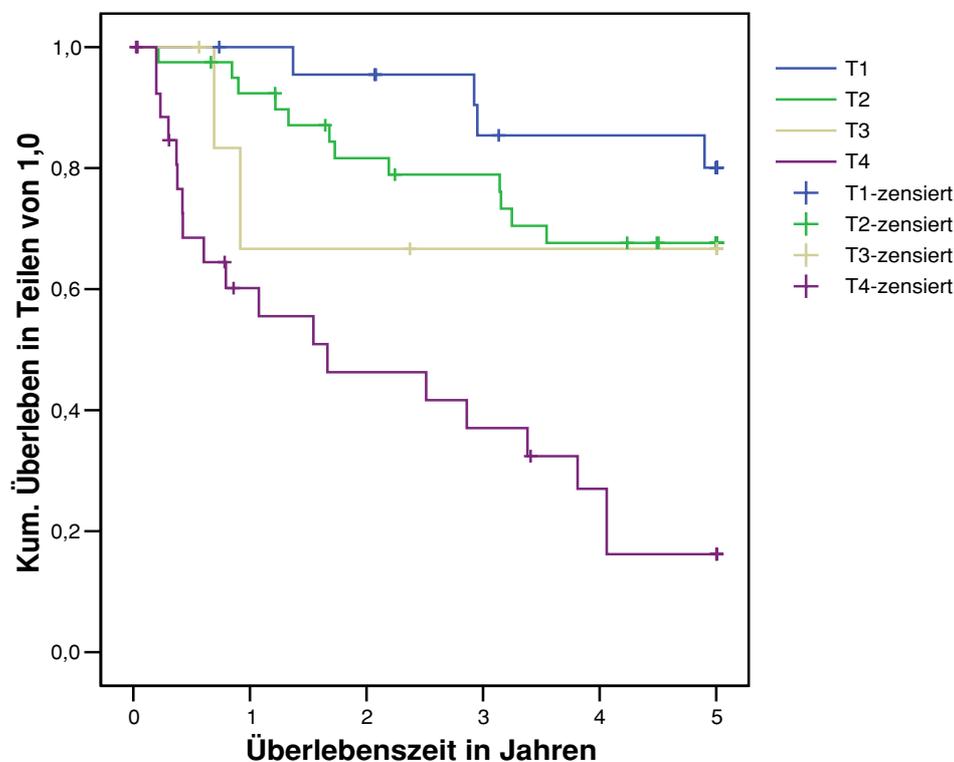


Abbildung 13 - Kaplan-Meier-Kurven für die klinischen T-Stadien von 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Ähnlich war der Einfluss von Lymphknotenmetastasen. Hier fand sich erwartungsgemäß die schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit bei den N2- und N3-Stadien. Bei N0-Stadien wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 57,7% und bei N1-Stadien eine überraschend hohe von 72,9% errechnet. Bei fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung im Sinne von N2 überlebten nach 5 Jahren nur noch 40,5% (Abb. 14). Es fand sich wiederum ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen den Überlebensraten und den N-Stadien, was auch für die entsprechenden pN- Stadien galt ($p \leq 0,001$).

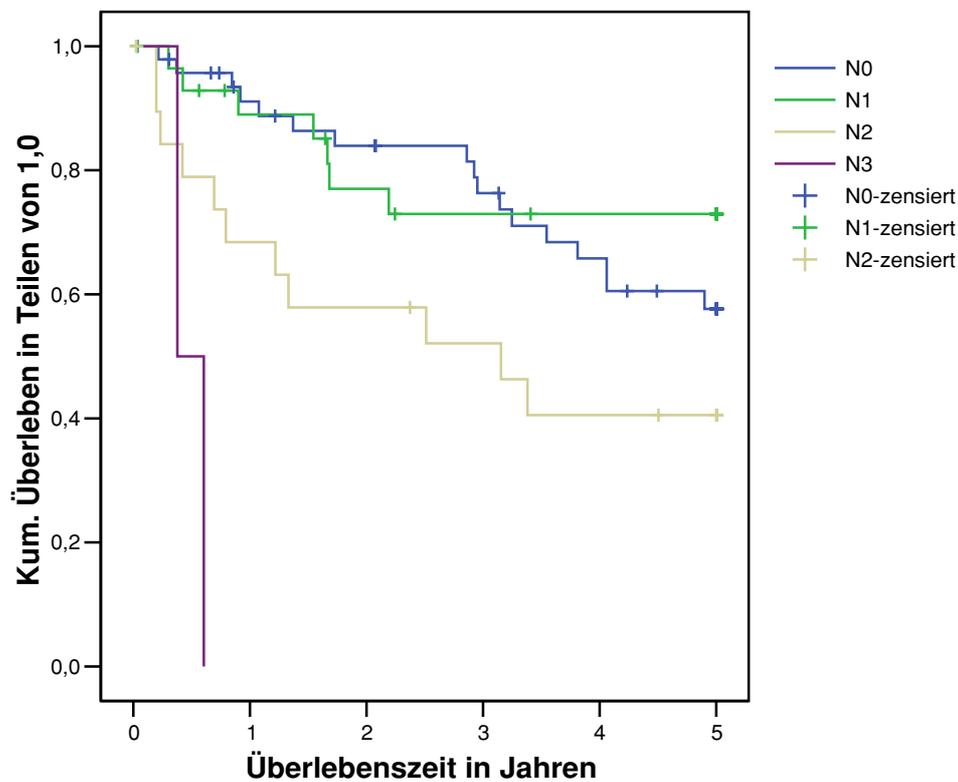


Abbildung 14 - Kaplan-Meier-Kurven für die klinischen N-Stadien von 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Hinsichtlich des Gradings zeigten die gut differenzierten Karzinome die höchste 5-Jahresüberlebensrate, während zwischen mäßig und schlecht differenzierten kaum ein Unterschied festgestellt werden konnte (Abb.15). Die 5-Jahresüberlebensrate für G1-Tumoren betrug immerhin etwa 80%, während diese bei den schlechteren Differenzierungen nur um die 50% betrug. Hier zeigte sich auch lediglich eine Tendenz zur Signifikanz ($p=0,08$) zwischen Überlebensraten und Grading.

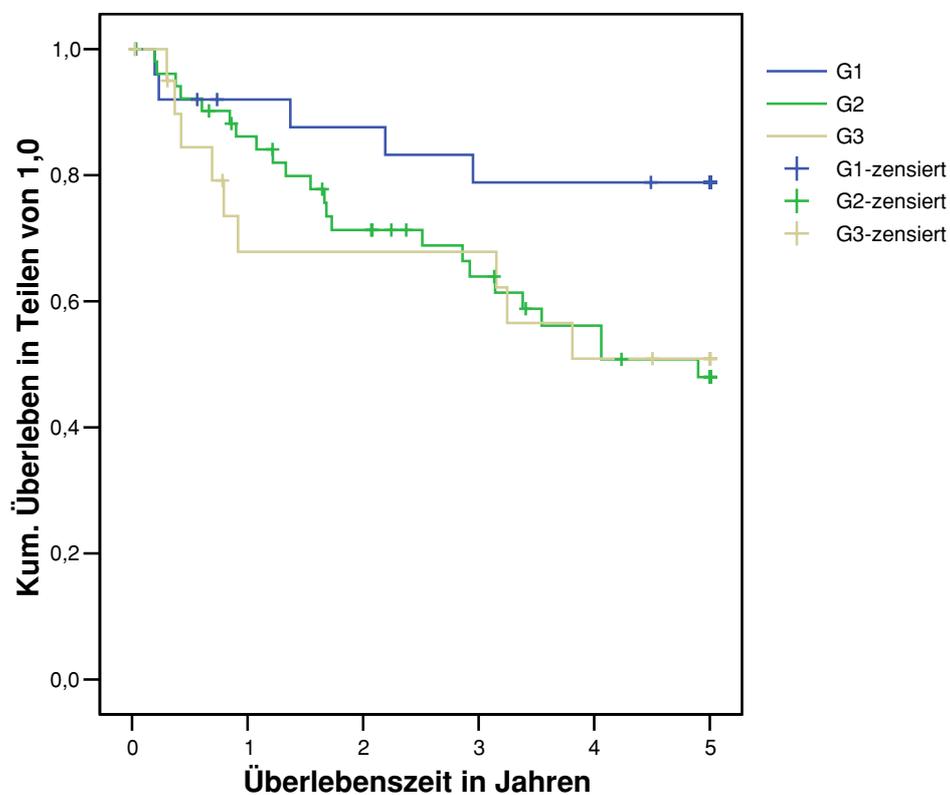


Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der Differenzierung (Grading) bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Das Überleben der Patienten wurde signifikant vom Stadium der Tumorerkrankung beeinflusst ($p=0,002$). So überlebten im Stadium I nach 5 Jahren immerhin 79,0% und im Gegensatz dazu im fortgeschrittenen Stadium IV 33,4%. Die Abbildung 16 zeigt die genaue Verteilung der Überlebenskurven.

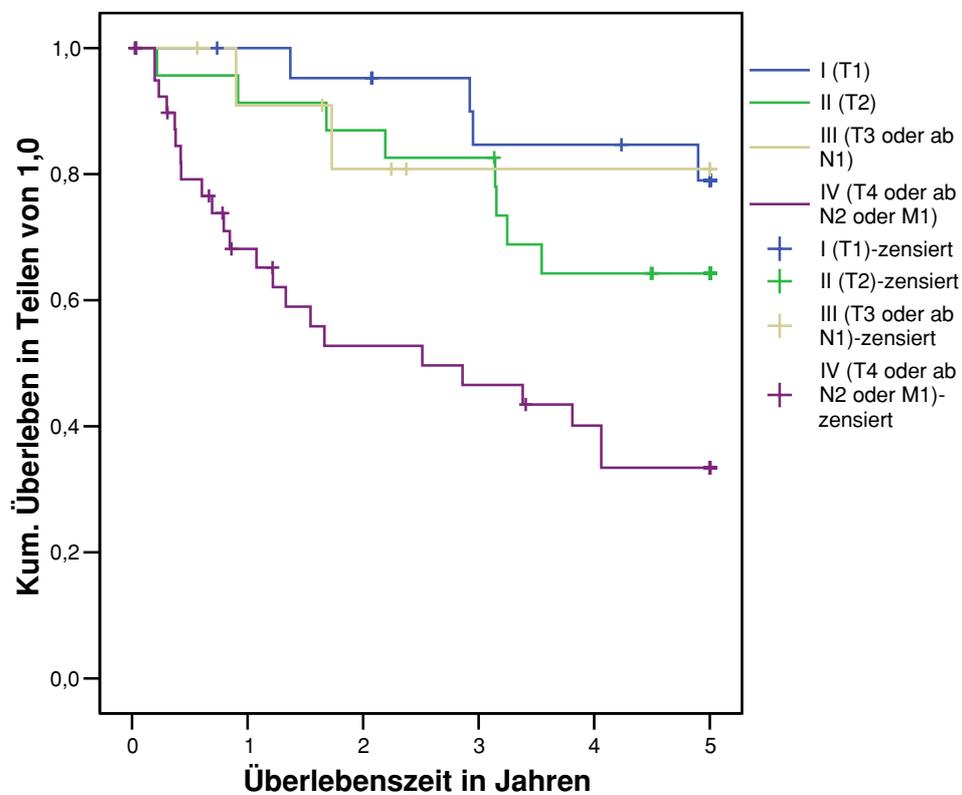


Abbildung 16 - 5-Jahresüberlebensrate hinsichtlich des Tumorstadiums bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Einen weiteren, höchst signifikanten Einfluss ($p \leq 0,001$) auf das Überleben der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom zeigte die so genannte R-Klassifikation. Die Patienten mit mikroskopisch bestätigter Absetzung des Tumors im Gesunden (R0) zeigten die höchste Überlebensrate mit knapp 66% nach 5 Jahren. Die Abbildung 17 zeigt die Unterschiede im Detail.

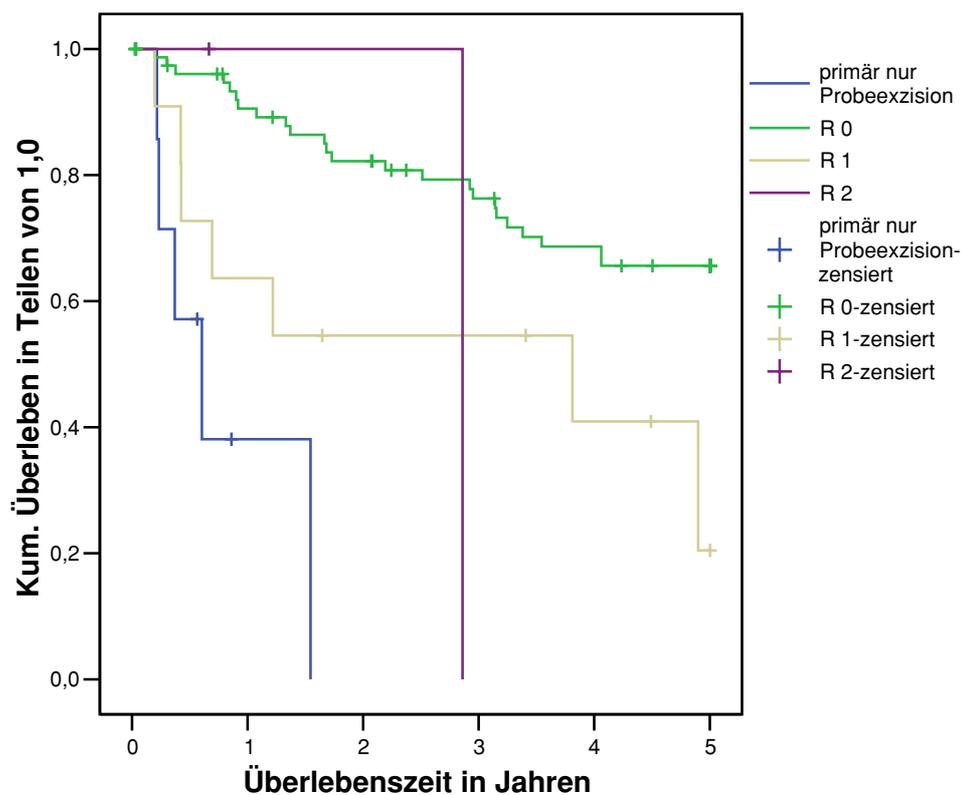


Abbildung 17 - 5-Jahresüberlebensrate hinsichtlich des eventuellen Residualtumors (R-Faktor) bei 99 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

In der Auswertung wurde weiterhin der Einfluss eines Rezidivs auf das Überleben als höchst signifikant bestätigt ($p=0,0001$). Nach 5 Jahren überlebten von den untersuchten Patienten 69,6%, falls sie rezidivfrei blieben. Allerdings sank dieser Prozentsatz drastisch auf 19,8 mit der Wiederkehr des beschriebenen Malignoms.

Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen Patientenparametern und dem Überleben fanden sich für die jeweiligen Noxen Alkohol/Nikotin ($p\leq 0,05$) und die Multimorbidität ($p\leq 0,05$).

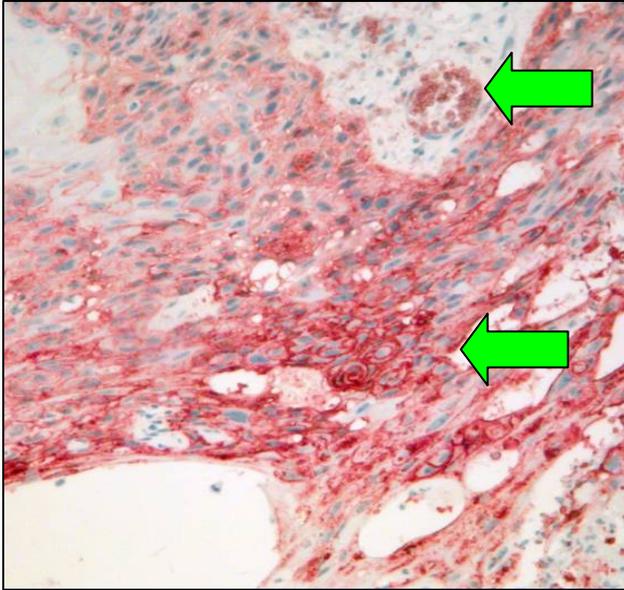
Im Rahmen einer multifaktoriellen Analyse konnten die Lokalisation des Tumors und die Tumorgroße (T-Stadium) als signifikante Parameter bezüglich einer Metastasierung (N-Stadium) bestätigt werden, wohingegen Grading und Alter der Patienten keinen Einfluss hatten.

4.3 Immunhistochemische Färbungen gegen Glut-1

Mehr als 90% der Paraffinschnitte zeigten Färbungen gegen Glut-1, die allerdings nach REMMELE und STEGNER erst ab einem Immunreaktivem Score (IRS) > 2 als positiv gewertet wurden.

Nachfolgend werden einige immunhistochemische Färbungen demonstriert.

Die Abbildung 18 zeigt eine hochgradige Glut-1-Expression. Charakteristisch ist die randständige Färbung gegen Glut-1 als transmembranäres Glykoprotein. Dabei ist bedeutsam, dass sich die Färbung in den Tumorzellmassen und abseits von Gefäßen darstellt (grüne Pfeile).



Blutgefäß

Schwerpunkt der Färbung
gegen Glut-1

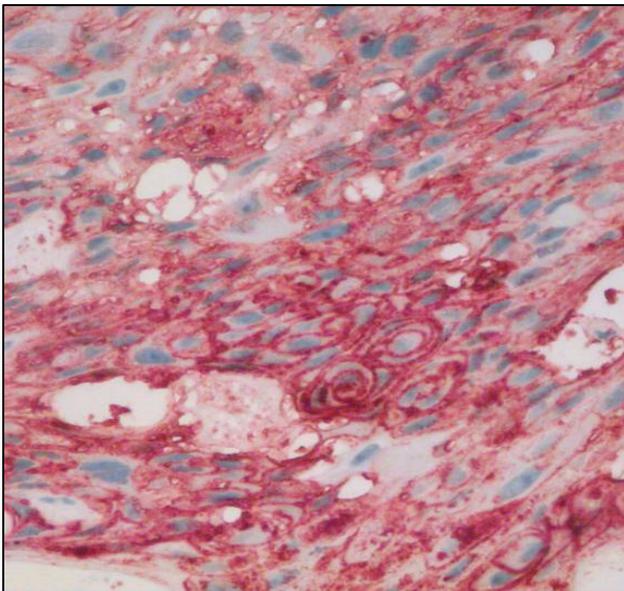


Abbildung 18 - Immunhistochemische Färbung gegen Glut-1 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Hohe Expression (IRS=9) an einer 100-fachen (oben) bzw. 200-fachen (unten) Vergrößerung an einem Lichtmikroskop

Im Gegensatz dazu zeigt die Abbildung 19 eine mäßige bzw. Abbildung 20 eine negative Färbung gegen Glut-1.

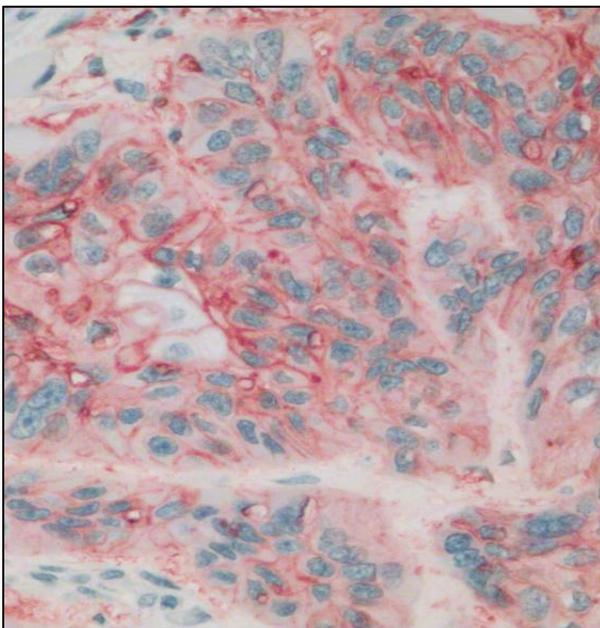
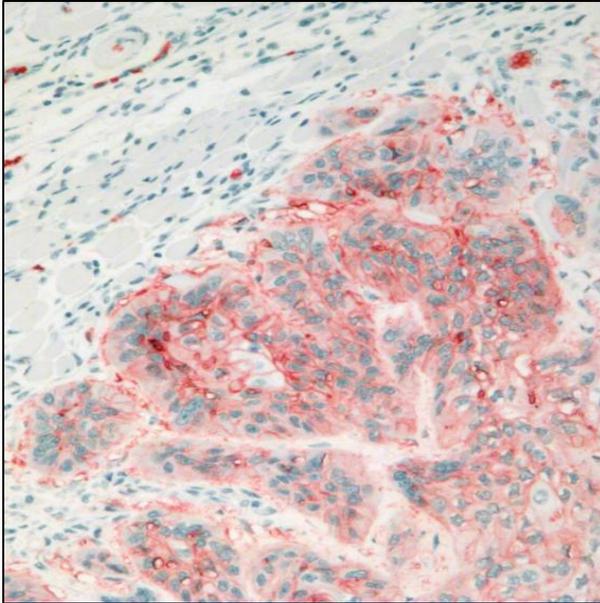


Abbildung 19 - Immunhistochemische Färbung gegen Glut-1 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Mittlere Expression (IRS=6) an einer 100-fachen (oben) bzw. 200-fachen (unten) Vergrößerung im Lichtmikroskop

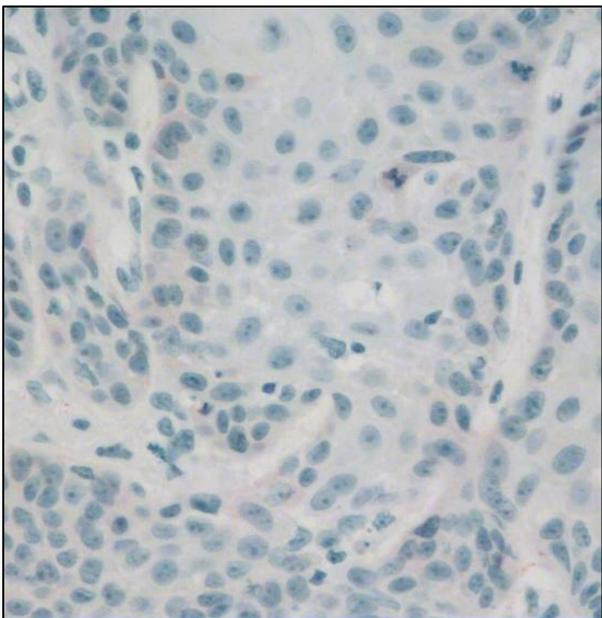
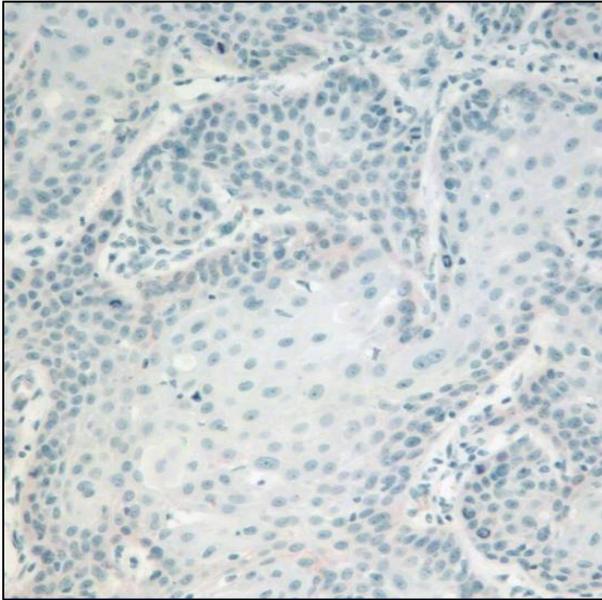


Abbildung 20 - Immunhistochemische Färbung gegen Glut-1 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Negative Expression (IRS=0-2) an einer 100-fachen (oben) bzw. 200-fachen (unten) Vergrößerung im Lichtmikroskop

Anhand der zuvor getroffenen Einteilung in 2 Gruppen mit unterschiedlichem klinischem Verlauf fand sich eine deutliche Mehrexpression von Glut-1 bei der Gruppe mit schlechtem Überleben. Im Gegensatz dazu zeigten sich lediglich schwache oder negative Expressionsmuster im Patientenkollektiv mit positivem klinischem Verlauf (Tabelle 5).

So fanden sich in der Gruppe mit Positivverlauf mehr als 80 % negative Färbungen gegen Glut-1. In dieser Gruppe konnte kein Tumor mit einer hochgradigen Glut-1-Expression (IRS >9) gefunden werden. Dementsprechend waren derartige Tumoren nur wenig hypoxisch.

Im Gegensatz dazu präsentierten die Karzinome mit dem ungünstigen klinischen Verlauf in mehr als 50 % der Fälle mäßige bis starke Glut-1-Expressionen als Ausdruck einer mäßigen bis hochgradigen Hypoxie im Tumorgewebe. Die jeweiligen Farbeintensitäten in Zuordnung zu den einzelnen Gruppen sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5 - Expression von Glut-1, IRS (Remmele-Score), an 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

IRS	Negativ 0-2	Schwach 3-4	Mäßig 5-8	Stark 9-12
Positiver klinischer Verlauf	82,6%	17,4%	0%	0%
Negativer klinischer Verlauf	31,6%	15,8%	42,1%	10,5%

Zusätzlich wurde die Glut-1-Expression der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, unabhängig von der Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten, ein deutlicher Unterschied.

Mäßig und stark Glut-1 exprimierende Tumoren zeigten eine 5-Jahresüberlebensrate von nur **24 %**, während die Karzinome mit geringgradiger oder negativer Glut-1-Expression eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit von mehr als **73%** hatten (Abb. 21). Dieser Zusammenhang zwischen Glut-1-Expression und dem Überleben der beobachteten Patienten ist hoch signifikant ($p= 0,0011$).

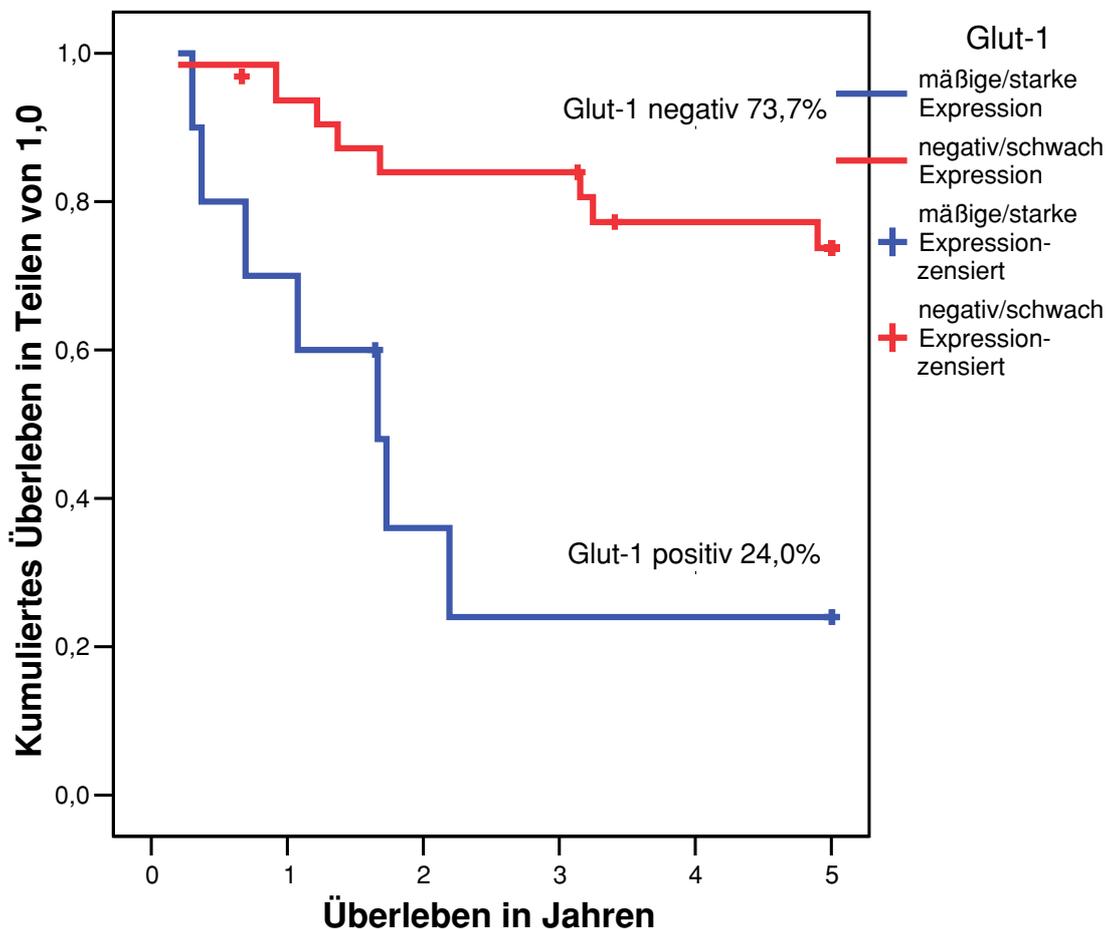


Abbildung 21 - Kaplan-Meier-Kurven mit 5-Jahresüberlebensrate hinsichtlich einer positiven bzw. negativen Glut-1-Expression an insgesamt 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Was die Größe des Primärtumors betraf, so fanden sich bei kleineren Tumoren (T1 und T2) in der überwiegenden Zahl (86%) schwache oder mäßige Expressionen von Glut-1, und somit bestand bei diesen Tumoren eine niedrige Tumorphoxie. Im Gegensatz dazu zeigte fast die Hälfte der T3- bzw. T4-Malignome hochgradige Expressionen von Glut-1 (Abb.22). Diese fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinome waren dementsprechend hypoxisch.

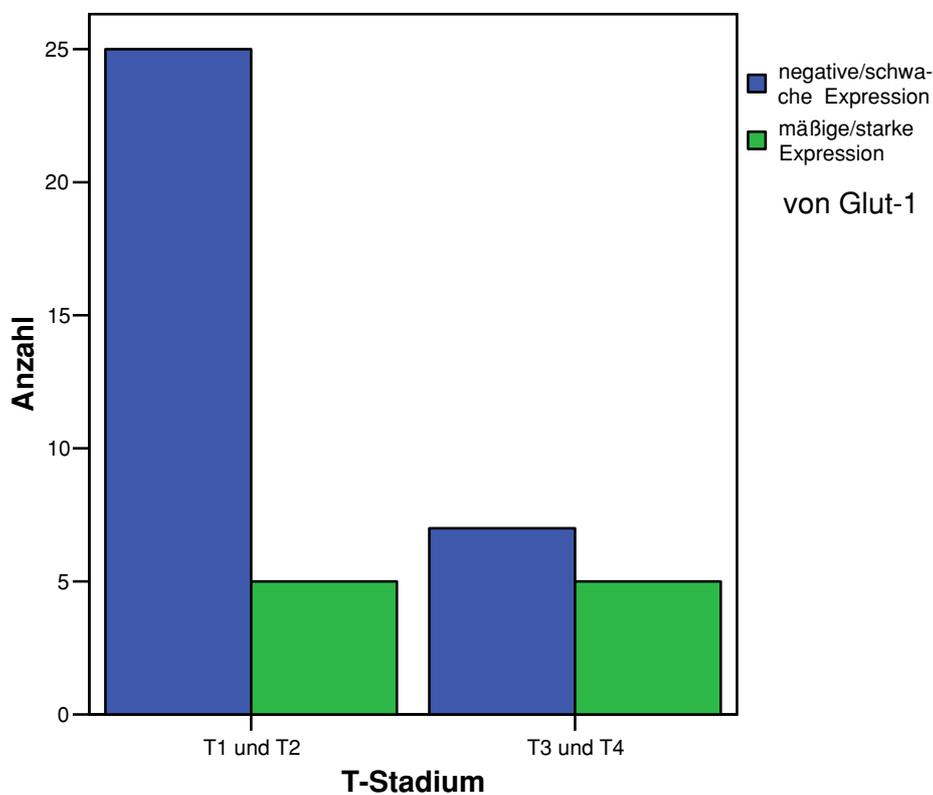


Abbildung 22 - Zusammenhang Glut-1-Expression und Größe des Primärtumors [T-Stadium] bei 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Ein ganz ähnlicher Zusammenhang konnte teilweise beim Ausmaß der Lymphknotenmetastasen beobachtet werden. Die Tumoren, welche keine (N0) oder eine beginnende lymphonodale Metastasierung (N1) aufwiesen, zeigten zu mehr als 70% schwache oder mäßige Expressionen von Glut-1 (Abb.23). Aufgrund der nur selten beobachteten fortgeschrittenen Metastasierung (N2- und N3-Stadium) konnte allerdings die Tendenz zu einer intensiven Färbung gegen Glut-1 als Ausdruck einer massiven Tumorphypoxie nicht bestätigt werden ($p=0,374$).

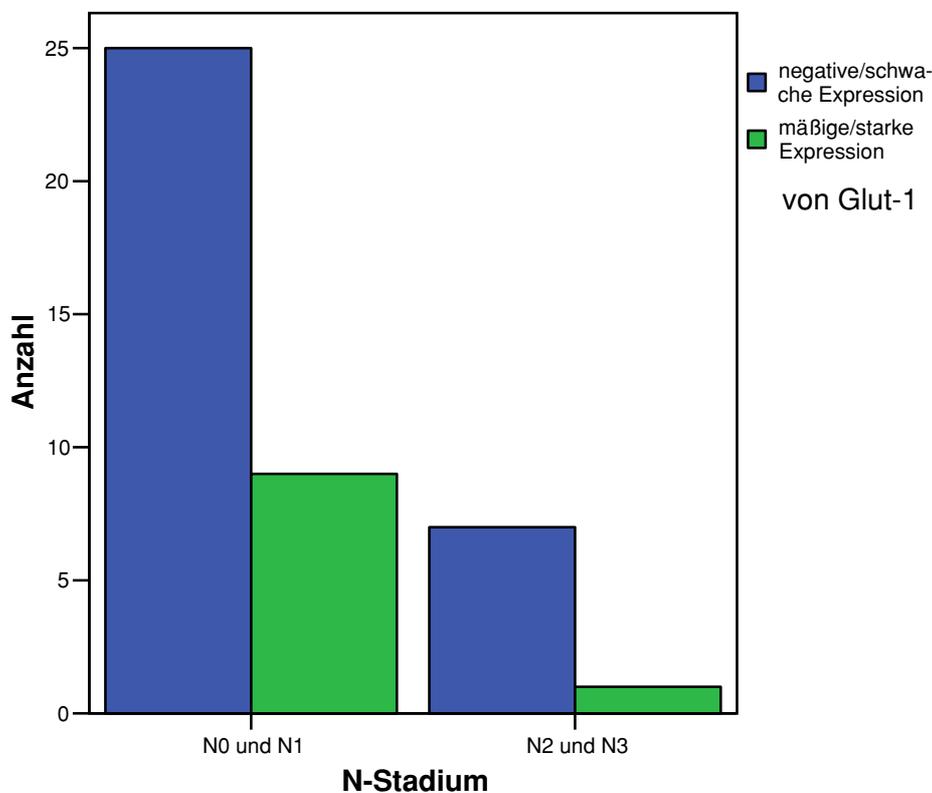


Abbildung 23 - Zusammenhang der Glut-1-Expression und der Existenz von Lymphknotenmetastasen bei 42 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Keine signifikante Korrelation ($p=0,6$) schien zwischen der Differenzierung und der Farbeintensität gegen Glut-1 zu bestehen. Die Gegenüberstellung von histopathologischer Differenzierung (Grading) und Tumorphypoxie zeigte, dass die höher differenzierten Tumoren zu 75% lediglich schwache oder allenfalls mäßige Expressionen von Glut-1 präsentierten. Dementsprechend waren diese wenig hypoxisch.

5. Diskussion

5.1 Patientenbezogene Daten und Überlebenswahrscheinlichkeit

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle werden in der großen Mehrheit bei Männern diagnostiziert. Die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Geschlechterverteilung (72,7% Männer) entsprach in etwa den Angaben in der Literatur. So wird in den westlichen Ländern von einem Verhältnis von etwa 4:1 zugunsten der Männer ausgegangen (Moller 1990, Howaldt 2000).

Hinsichtlich der Altersverteilung mit einem Gipfel im Bereich der 5.-6. Lebensdekade unterschied sich das untersuchte Patientenkollektiv ebenfalls nicht von denen anderer vergleichbarer Gruppen. Der DÖSAK vermeldete einen Altersgipfel bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren bzw. bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren (Howaldt 2000).

Bornstein fand im Rahmen seiner Untersuchungen einen Mittelwert von 63,6 Jahren mit einem Patientenalter von 35,3 bis 98,9 Jahren (Bornstein 2005). Im selben Zusammenhang berichtete Schimann von einem Durchschnittsalter von 57 Jahren mit einer Tendenz zur Verjüngung der betroffenen Patienten in den letzten Jahrzehnten (Schimann 2004).

Obwohl selten die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle vor dem 40. Lebensjahr gestellt wird, mehrten sich in den letzten Jahren im Schrifttum dennoch Berichte über jüngere Patienten, wobei vor allem das weibliche Geschlecht überproportional häufig Erwähnung fand (Popovtzer 2004, Oliver 2000, Ordnung 1992).

Dies hat sowohl für eine schlechtere Prognose jüngerer Patienten (Ordnung 1992) als auch für erhöhte Risiken bezüglich allgemeinmedizinischer und lokaler Komplikationen nach mikrochirurgischen Rekonstruktionen Bedeutung (Eckhardt 2003).

Hinsichtlich der Noxen sind Alkohol und Nikotin bekannt (La Vecchia 1997). Semmler konnte sogar eine direkte DNA-Schädigung durch Nikotin an humanem Tonsillengewebe nachweisen (Semmler 2006). Schultze berichtete aus der Kieler Klinik von einem Anteil von 86,5% Patienten mit der ätiologisch bedeutsamen Alkohol-/Nikotinabususkombination innerhalb der Gruppe der behandelten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (Schultze 2006). Alkohol und Tabak wirken synergistisch. Raucher, die keinen Alkohol trinken, haben im Vergleich zu Nichtraucher und Nichttrinkern ein 2-4fach erhöhtes Risiko, ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln. Raucher, die gleichzeitig stark trinken, haben ein 5-16-mal größeres Risiko zu erkranken als Nichtraucher und Nichttrinker (van der Waal 1998).

Grundsätzlich tritt bei denjenigen Patienten, die weder Alkohol noch Nikotin konsumieren, der Tumor etwa 15 Jahre später auf als bei Patienten, die Alkohol und Nikotin konsumieren (De Boer 1997). Im von uns untersuchten Krankengut fanden sich 73,7% Raucher und 62,6% Patienten mit übermäßigem Alkoholgenuss. Die Kombination beider Noxen konnte bei 57,6% der Patienten festgestellt werden und lag damit etwas niedriger als in anderen Erhebungen (Schultze 2006).

Hinsichtlich der Tumorlokalisation dominierte im Rahmen unserer Untersuchungen mit weit über 50 % die Mundboden- und Zungenregion. Dies stimmte mit den Berichten anderer Arbeitsgruppen überein. In einer umfangreichen Zusammenstellung von Bornstein machten die Karzinome von Mundboden, Alveolarfortsatz (Ober- und Unterkiefer) und Zungenrand 74,3 % aller Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle aus (Bornstein 2005).

Weitere etablierte klinische Parameter zur Prognoseabschätzung sind die Größe des Primärtumors und das eventuelle Vorhandensein bzw. das Ausmaß von Lymphknotenmetastasen. Diese sind dabei sowohl prä- als auch posttherapeutisch von großem diagnostischem Interesse. Letztendlich gipfeln diese TNM-Daten in der Einordnung in ein Tumorstadium. Knapp die Hälfte der eigenen Patienten mussten dem Stadium IV, also dem am weitesten fortgeschrittenen, zugeordnet werden. Schimann berichtete über ähnlich prognostisch ungünstige Daten mit immerhin 52,6% aller Patienten mit Stadium IV von 1988 bis 1996 bzw. 40,6% von 1996 bis 2000 (Schimann 2004).

Die eigenen Ergebnisse hinsichtlich Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Tumorstadium unterlagen sicherlich einer gewissen Negativselektion, da kleinere Mundhöhlenkarzinome auch von kleineren Einrichtungen abseits der Tumorzentren behandelt werden.

Vermutlich war die generelle 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit daher sogar etwas höher als die im Rahmen der aktuellen Erhebung ermittelte. Dies traf vermutlich allerdings auch auf die Erfassungen anderer Tumorzentren zu.

Generell sollte die Therapie der Mundhöhlenkarzinome an einem Zentrum vorgenommen werden. Dies wird unter anderem damit begründet, dass es nach einer eventuell alio loco erfolgten Probeexzision nicht sicher möglich ist, reaktive von metastatisch veränderten Lymphknoten zu unterscheiden (Bornstein 2005). Neben der erschwerten adäquaten Therapieplanung ist der therapeutische Verzug im Hinblick auf die Prognose des Tumorleidens aus aktueller klinischer Sicht nicht zu vertreten. In der Fachliteratur ist diese Problematik als so genannte „professional delay“ bekannt (Bornstein 2005).

Zudem bestehen nur in der Fachklinik die Möglichkeiten, eventuell erhebliche Erweiterungen der operativen Strategie ermöglichen zu können (Metelmann 2000).

Bereits Rehrmann propagierte 1954 gute Heilungsaussichten für Karzinome der Mundhöhle, wenn 3 chirurgische Prinzipien eingehalten werden: a) Resektion im Gesunden b) Resektion von Tumor und Lymphknotenmetastasen en bloc und c) Resektion unter Vermeidung einer operationsbegleitenden Tumorzellstreuung (Rehrmann 1954, Bier 1982). Auch Howaldt berichtete, dass in den Kliniken, die dem DÖSAK angeschlossen sind, nach wie vor die radikale Operation die Therapie der ersten Wahl ist (Howaldt 2000). Unter diesen Prämissen wurden auch etwa 90% der im Rahmen der Untersuchung erfassten Patienten primär operiert. Ein gutes Drittel der operierten Patienten erhielt eine adjuvante Therapie in Form einer Radiatio, einer simultanen Radiochemotherapie bzw. in seltenen Fällen einer alleinigen Chemotherapie. Im Untersuchungszeitraum wurde bei keinem Patienten eine neoadjuvante Therapie durchgeführt.

Es mehren sich seit Jahren Berichte über Prognoseverbesserungen bei multimodalen Therapieverfahren bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. In einer multizentrischen, randomisierten und prospektiven Studie des DÖSAK wurden Überlebensvorteile für jene Tumorpatienten, die mit einer Kombination von Operation, Chemotherapie und Radiotherapie behandelt wurden, festgestellt. Im Rahmen dieser so genannten „Essener Studie“ konnte Mohr statistisch signifikante Überlebensvorteile für Patienten mit einer präoperativen Chemotherapie mit Cisplatin und einer Strahlentherapie mit einer Dosis von 36 Gy konventioneller Fraktionierung nachweisen (Mohr 1992). Die Randomisierung bezog sich auf die Berücksichtigung ausgewogener Risikofaktorkonstellationen nach den individuellen Prognoseindizes des DÖSAK. So konnten prognostisch homogene Kollektive von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen gebildet werden (Metelmann 2000). Ein ähnliches Konzept mit vergleichbaren Überlebensvorteilen konnte man aus den Berichten von Müller entnehmen. Im Unterschied zur Essener Studie wurde die Strahlendosis allerdings bei Bedarf postoperativ auf 70 Gy komplettiert (Müller 2004). Aus der Kieler Klinik konnte für eine Patientengruppe mit besonders fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen [75% T4; 80,3% N \geq 2], die alle neoadjuvant [36 Gy und Cisplatin 12,5 mg /d, Tag 1-5) behandelt wurden, immerhin eine 5-Jahresüberlebensrate von 57,6% errechnet werden (Schultze 2006). Im Rahmen einer Untersuchung von Reuther an 129 Patienten, die ebenfalls mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt wurden, konnte

im Gegensatz zu den vorgenannten Erhebungen mit 46,6 % Überlebensrate nach 5 Jahren keine signifikante Verbesserung der Prognose bestätigt werden (Reuther 2006).

Trotz der in einigen Arbeiten beschriebenen Verbesserung der Prognose beim Mundhöhlenkarzinom darf jedoch der Nachteil einer präoperativen Radiatio in Richtung einer verzögerten Wundheilung nicht unerwähnt bleiben (Schultze-Mosgau 2002a und 2002b, Brandes 1996, Bschorer 1997).

Die angewandten adjuvanten Therapiebausteine waren von Klinik zu Klinik innerhalb des DÖSAK sehr unterschiedlich. Der Anteil der rein operativ behandelten Patienten schwankt zwischen 20% und 92%, der adjuvant therapierten dagegen zwischen 8% und 80% (Howaldt 2000).

Im Rahmen einer Untersuchung an 51 Patienten mit fortgeschrittenen, inoperablen Kopf-/Halskarzinomen konnte Kuhnt in Abhängigkeit von Nekrosevolumina der Tumoren signifikante Überlebensvorteile für die Patienten sichern, die mit einer Radiochemotherapie anstatt mit ausschließlicher Radiatio behandelt wurden (Kuhnt 2005). Darüber hinaus ist grundsätzlich bei jeder Tumorbehandlung auch die Beurteilung der Lebensqualität in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie zu diskutieren. In diesem Zusammenhang verglich Wiltfang eine Patientengruppe neoadjuvanter radiochemotherapeutischer Therapie mit einer Patientengruppe adjuvanter Radiotherapie bezüglich der Lebensqualität. Es ließen sich erhebliche Nachteile für die erstgenannte Gruppe vor allem im ersten Jahr nachweisen (Wiltfang 2003). Rabbels konnte im Rahmen seiner Untersuchungen belegen, dass sich junge Patienten stärker beeinträchtigt fühlten als ältere. Die stärkste Einschränkung der Lebensqualität zeigten Patienten, die kombiniert chirurgisch-strahlentherapeutisch behandelt wurden (Rabbels 2005). Die wesentliche Rolle von Zahnverlust und Zahnersatz im Zusammenhang mit einer Mundhöhlenkarzinombehandlung stellte Hahn durch Zusammentragung aller DÖSAK-Daten heraus (Hahn 2007).

Im Rahmen der chirurgischen Behandlung in unserer Klinik im Untersuchungszeitraum konnte in 79,8% der Fälle eine mikroskopisch bestätigte Absetzung des Tumors im Gesunden, eine so genannte R 0 -Resektion, erreicht werden. Dies ist verglichen mit den Ergebnissen in der Literatur ein etwas geringerer Prozentsatz. Erklärt werden kann dies dadurch, dass auch alle Tumorpatienten mit erfasst wurden, bei denen von vornherein eine R 0 – Resektion aufgrund der Inoperabilität nicht möglich war. So konnten im eigenen Krankengut eine nicht unerhebliche Anzahl (9,1%) von Patienten registriert werden, bei

denen Tumormassenreduktionen oder alleinige Probeexzisionen aufgrund der Tumorausdehnung vor einer radiologischen Behandlung durchgeführt wurden.

Das Vorhandensein von Residualtumoren ist nach De Vicente ein wesentlicher prognostischer Marker (De Vicente 2001). Der DÖSAK berichtete von durchschnittlich 90%-Raten an R0-Resektionen, allerdings mit erheblicher Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Kliniken von 76 bis 100%, wobei bei letzteren sicher lediglich die ausschließlich chirurgisch therapierten Patienten in die Erhebung einfließen (Howaldt 2000).

Hinsichtlich der Defektdeckung hat in den letzten Jahrzehnten die Einführung der Mikrochirurgie dazu geführt, dass die Radikalität eines tumorchirurgischen Eingriffs erhöht werden konnte (Eckardt 2003). Vor Etablierung der Mikrochirurgie wurde etwa die Hälfte der Patienten im Stadium IV nicht mehr operiert, nach Einführung dieser blieben nur noch etwa 20% inoperabel (Schimann 2004). Dies macht wiederum die Vergleichbarkeit von Überlebensraten schwieriger. In unserer Klinik wurden dementsprechend 44,4 % aller durch Plattenepithelkarzinomresektion bedingten Defekte in den Jahren von 1993 bis 1998 durch einen mikrochirurgisch anastomosierten Unterarmklappen (Yang 1981) gedeckt. Weitere häufige Verfahren waren die Deckung durch Nahlappenplastiken, durch Obturatorprothesen bei Oberkieferkarzinomen und Pektoralislappen (Hueston 1968). Ebenso bewährt hat sich vor allem bei Tumoren geringerer Ausdehnung bis meist maximal T2 die offene Behandlung nach Tumorresektion mit dem CO₂-Laser (14,1%). Die Patienten äußerten kaum Schmerzen, die funktionellen Ergebnisse waren meist sehr gut (Enwemeka 2004).

Die generelle Überlebenswahrscheinlichkeit im untersuchten Patientenkollektiv im Zeitraum von 1993 bis 1998 betrug **57,3 %**. Im Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen der eigenen Klinik aus den 80er Jahren (Tischendorf 1990) konnte eine Erhöhung der 5-Jahresüberlebensrate von ca. 8% verzeichnet werden, obwohl die statistische Signifikanz verfehlt wurde (p=0,2).

Nach Howaldt erreichten die DÖSAK-angeschlossenen 71 Kliniken eine 5-Jahresüberlebensrate des Gesamtkollektivs von 52,4% nach Kaplan-Meier (Howaldt 2000).

Vergleichbare Überlebensquoten konnten in einer umfassenden Arbeit von Chen und Mitarbeitern gefunden werden. Hierbei wurden im Raum Taiwan insgesamt 703 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erfasst. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten betrug knapp 58% (Chen 1999).

Weiteren Erhebungen in der Literatur bezüglich des Überlebens nach 5 Jahren ließen sich Prozentsätze zwischen 30 und 60 entnehmen (Metelmann 2000, Hyckel 1992, Woolgar 1999, Ribeiro 2000, De Cassia Braga Ribeiro 2003).

Die aktuelle Überlebensrate von 57,3% lag somit trotz des hohen Anteils von Patienten im Stadium IV (knapp 50%) im nationalen und internationalen Vergleich im oberen Drittel hinsichtlich der Prognose. Wie im Rahmen der Literaturübersicht erwähnt, beinhalten Arbeiten mit höheren Überlebensraten in der Regel die Lippenkarzinome, die aufgrund ihrer deutlich besseren Prognose aber separat betrachtet werden müssen (Bilkay 2003).

Die eigenen Resultate unterstützten ferner den bekannten Einfluss des Gradings und Stagings zur Prognosekalkulation beim Mundhöhlenkarzinom. Okada untersuchte in einer jüngeren Arbeit 38 Mundhöhlenkarzinome zum Einfluss des T-Stadiums auf die Anzahl von Lymphknotenmetastasen. Dabei zeigten die klinisch günstigeren T-Stadien T1 und T2 lediglich 30% Lymphknotenmetastasen, während die fortgeschritteneren T3- und T4-Formen doppelt so häufig Metastasen in die regionären Lymphknoten setzten (Okada 2003).

Die detaillierte Betrachtung des Patientenkollektivs hinsichtlich Größe des Primärtumors (T-Formel) und das Ausmaß etwaiger Lymphknotenmetastasen (N-Formel) zeigte, dass T2- und T3-Patienten die gleiche Prognose hatten und N1-Patienten sogar scheinbar die etwas bessere Prognose als N0-Patienten aufwiesen. Ursächlich dafür waren sicherlich die in dieser Studie relativen kleinen Fallzahlen, welche eine statistische Sicherung erschwerten. Zusätzlich wurden die N1-Patienten in der Regel aggressiver in Form einer Neck dissection und einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie therapiert. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte der Effekt dieser adjuvanten Therapieformen auf das Gesamtüberleben der entsprechenden Patienten jedoch nur geschätzt werden. Es ist anzunehmen, dass es mit den Fortschritten auf dem Gebiet der Radio- bzw. Radiochemotherapie auch zu einer Erhöhung der Überlebensraten bei ausschließlich radiologisch bzw. radiochemotherapeutisch behandelten Mundhöhlenkarzinompatienten kommt.

Die Inhomogenität der einzelnen Behandlungskonzepte erschwerte die Vergleichbarkeit der Resultate. Gleichartige Therapieschemata waren allerdings aus ethischen Gründen bei der Individualität der Karzinomerkrankung meist nicht zu realisieren. Auch aus diesem Grund existieren nur wenig diesbezügliche randomisierte und prospektive Studien der DÖSAK-Kliniken aus den letzten 2 Jahrzehnten (Howaldt 2000). So wäre es beispielsweise in der Regel ethisch nicht zu vertreten, einen Patienten mit einem

Mundhöhlenkarzinom des Stadiums I mit maximal aggressiven Maßnahmen (z.B. radikale Neck dissection, großer Sicherheitsabstand, adjuvante Radiochemotherapie) zu behandeln. Die in der Literaturübersicht erwähnten wie auch die eigenen aktuellen Ergebnisse stützten die Thesen von Bisoffi und Lothaire, die einen prädiktiven Wert des TNM-Systems und des Gradings allein anzweifeln (Bisoffi 2006 und Lothaire 2006). Auch bei kleineren Tumoren ist es möglich, dass ein aggressives Gewebemuster vorliegt. In der Arbeit von Kuhnt wurde beispielsweise beschrieben, dass das hypoxische Tumolvolumen für Behandlung und Prognose bedeutender ist als das Tumolvolumen insgesamt (Kuhnt 2005). Darüber hinaus ließen sich unter Heranziehung des Tumorstadiums durch unsere Untersuchungen keine signifikanten Zusammenhänge zur Prognose sichern, obwohl die deutlich schlechteste Prognose des Stadiums IV gestützt wurde. An größeren Patientenkollektiven betrug nach einer Arbeit von Chen das Überleben im Stadium I noch 72%, wohingegen beim ungünstigsten Stadium IV lediglich 11,8% der Patienten 5 Jahre oder länger überlebten (Chen 1999). Ganz ähnlich waren die Resultate der Arbeitsgruppe um Lo. Sie erfassten 375 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, das Überleben betrug 75% im Stadium I und nur noch 30% beim Stadium IV (Lo 2003).

5.2 Glut-1-Expression und tumorassoziertes Überleben

Die Progression eines Tumors von der epithelialen Neoplasie bis zur definitiven malignen Entartung unterliegt einem komplexen Mehrschrittgeschehen (Burstein 2006). Derartige Veränderungen spielen sich auf zellulärer Ebene ab und sind oftmals mit den etablierten Verfahren des Stagings und Gradings nicht oder nur bedingt erfassbar. Ein Erfolg versprechender Ansatz ist eine Analyse des Hypoxiestatus des Tumors, zumal dessen prognostische Bedeutung für einige Malignome beschrieben worden ist.

Unter hypoxischen Bedingungen realisiert der Tumor die eigene Nutrition durch membranständige Transportmoleküle, welche die transmembranäre Glukoseaufnahme in die Tumorzelle ermöglichen. Der Glukosetransporter Glut-1 wird hochgradig in maligne transformierten Zellen exprimiert und ist mittlerweile auch sehr intensiv hinsichtlich seiner Struktur analysiert (Cloherty 2001).

Die Expressionsmuster gegen den Glukosetransporter Glut-1 erlaubten eine weitere Unterteilung der Plattenepithelkarzinome auf histologischer Ebene.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung zeigten bei der isolierten Betrachtung der beiden nach klinischem Verlauf eingeteilten Gruppen bezüglich der Glut-1-Expression

ausschließlich negative bzw. schwache Färbungen beim Patientenkollektiv mit günstigem klinischem Verlauf auf. Derartige Tumoren waren entsprechend wenig hypoxisch.

Im Gegensatz dazu fand sich bei der Gruppe mit Patienten, die frühzeitig verstarben bzw. ein Rezidiv erlitten, hauptsächlich eine Überexpression von Glut-1 als Ausdruck einer gesteigerten Tumorphypoxie.

Weiterhin wurden die 5-Jahresüberlebensraten der beiden Gruppen (Glut-1 positiv versus Glut-1 negativ) errechnet. Geringgradig bzw. kein Glut-1 exprimierende Karzinome zeigten das eindeutig bessere Überleben mit **73,7 %** gegenüber lediglich **24,0%** 5-Jahres-Überlebensrate bei den Tumoren, die Glut-1 mäßig oder stark exprimierten (s.Abb.22).

Dieser Zusammenhang zwischen Glut-1-Expression und Überlebensrate nach 5 Jahren wurde mit $p=0,0011$ als hoch signifikant berechnet. Positiv- bzw. Negativselektionseffekte wurden durch Überprüfung der Verteilung der T-Stadien und des Tumorstadiums ausgeschlossen.

Die aktuellen Untersuchungen untermauerten, dass der Hypoxiestatus des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle nachhaltige Auswirkungen auf dessen Prognose hat. Die Entwicklung des Mundhöhlenkarzinoms unterliegt offensichtlich einem Zweischnittmodell. In der ersten Phase wachsen die malignen Zellen zur Bildung kleiner Prozesse heran und werden schließlich durch eine inadäquate Sauerstoffzufuhr gebremst. Diese Tumorphypoxie triggert schließlich im zweiten Schritt einen Wechsel innerhalb der Genexpression, welche durch eine verstärkte Adaptation an die hypoxische Situation ihren Ausdruck findet (Ivanov 2001). Somit scheint das transmembranäre Transportmolekül Glut-1 eine Schlüsselrolle in der anaeroben Glykolyse des Tumorgewebes zu besitzen.

Die eigenen Ergebnisse stimmten in großen Teilen mit denen der Arbeitsgruppe um Oliver überein, welche eine signifikante Korrelation zwischen der Glut-1 Expression und der Prognose beim Mundhöhlenkarzinom hervorhob. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 54 Patienten mit ebenfalls bekanntem klinischem Verlauf untersucht, alle Patienten wurden von ein und demselben Chirurgen behandelt (Oliver 2004).

Insgesamt existieren nur wenige Arbeiten, welche den Zusammenhang zwischen der Glut-1 Expression und der Prognose im Sinne einer Überexpression von Glut-1 und einer folglich schlechten Prognose negieren. In diesem Zusammenhang müssen die Untersuchungen von Baer erwähnt werden, welche beim Plattenepithelkarzinom des Larynx keinerlei prognostischen Zusammenhang zwischen der Glut-1 Expression und dem Überleben der Patienten nachweisen konnten (Baer 2002). Die Mehrheit der Publikationen bestätigte jedoch den Trend der eigenen Ergebnisse im Kopf-Hals-Bereich. So konnten

durch Kato und Mitarbeiter signifikante Zusammenhänge zwischen der Expression von Glut-1 und dem Primärtumor wie auch dem Ausmaß von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Wie in den eigenen Untersuchungen dargestellt, bestätigten die Autoren ein schlechtes Überleben der Patienten, welche histopathologisch Glut-1 exprimierten (Kato 2002). Ähnlich deutliche Zusammenhänge konnten durch Tohma und Mitarbeiter am Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre gefunden werden. Sie fanden bei 63 Karzinomen des Ösophagus zwei generelle immunhistochemische Typen. Stark positiv exprimierende Tumoren zeigten eine schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit, während geringgradige Glut-1-Expressionen mit einem signifikant besseren Überleben einhergingen (Tohma 2005). Die jüngsten Ergebnisse der Gruppe um Mineta stützen eindrucksvoll die eigenen Resultate. Sie konnten bei insgesamt 99 Hypopharynxkarzinomen bei knapp der Hälfte der Fälle eine Überexpression an Glut-1 nachweisen. Entsprechend klar zeigten sich auch die gefundenen Unterschiede beim Überleben der Patienten. Glut-1-überexprimierende Tumorformen zeigten hierbei eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 35%, die schwach Glut-1-exprimierenden Karzinome präsentierten mit 57% eine klar bessere Prognose (Mineta 2002).

Die zentrale Funktion von Glut-1, als Zuckertransportmolekül in Krebszellen zu agieren, wurde von Kunkel und Mitarbeitern am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms demonstriert. Im Zusammenhang mit einer Untersuchung zur Positronenemissionstomographie (PET) analysierten die Autoren 118 Patienten mit der Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms - allerdings ohne vorherige Zuordnung zu einem klinischen Verlauf - retrospektiv auf ihre Glut-1-Expression mit dem Ergebnis eines signifikanten Überlebensvorteils für Patienten mit negativer oder geringer Glut-1-Expression (Kunkel 2003a). Die Expressionsmuster stimmten weitgehend mit den eigenen überein und belegten einmal mehr, dass Glut-1 zur prognostischen Abschätzung beim Mundhöhlenkarzinom geeignet ist.

Wahrscheinlich organisiert Glut-1 sogar die Aufrechterhaltung des glykolytischen energetischen Metabolismus in hypoxischen Tumorregionen (Tian 2004).

Tumoren mit hoher Gefäßdichte sind zumeist wenig hypoxisch. Im Gegensatz dazu zeigen hypoxische Tumoren oftmals keine angiogenetische Potenz. Dieser Zusammenhang wurde als so genannte „U-Shape“ bezeichnet.

Somit sind Tumorformen mit einer hohen Vaskularisationsdichte aggressiv, da die Substratzufuhr über die Gefäßneubildung organisiert ist. Hypoxische Tumoren hingegen haben ein derartiges Gefäßsystem nicht; sie realisieren die energetische Situation aber durch transmembranäre Transportmoleküle in Form des direkten Substratweges zur

Tumorzelle. Deshalb können sowohl eine hohe Gefäßdichte im Karzinom, aber auch eine extrem niedrige Vaskularisation als prognostisch ungünstig gewertet werden. Für die klinische Beurteilung der Karzinome ist wichtig, dass niedrig vaskularisierte Tumoren durch den Umweg der Hypoxie ebenso maligne wie hochgradig vaskularisierte in Erscheinung treten können.

Die beste Prognose scheinen jene Tumortypen mit moderater Gefäßstruktur zu haben (Bussink 2003). Die Untersuchungen von Bussink unterstrichen außerdem die Korrelationen zwischen der Tumorgröße, der Differenzierung und dem Gefäßmuster oder dem Hypoxiestatus. So kann die vaskuläre Architektur wie auch das Ausmaß der Tumorphoxie bei Kopf-Hals-Malignomen gleicher Lokalisation, Histologie und Differenzierung völlig variieren (Bussink 2003). Diesen Zusammenhang bestätigten die eigenen Untersuchungen anhand der beiden Gruppen mit unterschiedlichem klinischem Verlauf. So zeigten diese Gruppen eine Heterogenität hinsichtlich des TNM-Systems und des Gradings, jedoch fanden sich auf molekularer Ebene eher fassbare Zusammenhänge hinsichtlich des Hypoxiestatus. Die Tumoren mit dem ungünstigeren klinischen Verlauf exprimierten signifikant mehr Glut-1 als Ausdruck für eine gesteigerte Tumorphoxie.

Zum besseren Verständnis der Tumormikroumgebung wurde das Ausmaß der Hypoxie von Wijffels und Mitarbeitern klassifiziert. Sie demonstrierten an 21 fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen die hypoxische Situation durch Applikation des exogenen Hypoxiemarkers Pimonidazol. Im Ergebnis unterteilten sie die Tumorphoxie in drei Grade, welche durch den Abstand der Hypoxieareale von der Gefäßarchitektur definiert sind. Die erste Kategorie charakterisiert hypoxische Areale, welche mehr als 200 µm von den Gefäßen entfernt sind. Als mittlere Hypoxie wurden Tumorgewebe bezeichnet, wobei als Abstand zwischen den Hypoxiearealen und den Gefäßen 50 bis 200 µm angegeben wurden. Als hochgradig hypoxisch bezeichneten Wijffels et al. jene Gewebe mit einem Abstand zwischen Hypoxiezone und Gefäß von weniger als 50 µm (Wijffels 2000).

Dass es sich bei den analysierten Geweben um eine echte Hypoxie bei den Probanden mit hochgradiger Glut-1-Expression handelte, konnte anhand der histologischen Bilder geklärt werden. Die Menge der Färbung gegen Glut-1 befand sich in den Tumorzellverbänden und klar abseits von den Gefäßen (vergleiche Abb. 19, Bussink 2003).

Die eigenen Analysen stützten die in letzter Zeit auch von einigen anderen Autoren propagierte Bedeutung von Hypoxiemarkern wie Glut-1 als zusätzliche wertvolle Säule in der Abschätzung der Prognose des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhlenschleimhaut (Bussink 2003).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Bache im Rahmen einer Untersuchung an 34 Patienten mit allerdings ausschließlich fortgeschrittenen so genannten Kopf-Hals-Karzinomen, die neben dem Mundhöhlenkarzinom v.a. HNO-ärztlich zu therapierende Malignome (z.B. Larynx-Ca) einschlossen. Er fand hoch signifikante Zusammenhänge zur Prognose dieser Tumoren vor allem bei Kombination verschiedener Hypoxiemarker, die Autoren sprachen sogar von einem so genannten hypoxischen Profil des Tumorgewebes zur Prognoseabschätzung (Bache 2006). Somit konnte der Einfluss einer Tumorhypoxie auf das Aggressionsverhalten des Mundhöhlenkarzinoms bestätigt werden. Mittlerweile sind mehrere Ansätze bekannt, welche neben klinisch-makro-pathologischen Parametern und der Differenzierung auch Immunomarker inkludieren. In Bezug darauf wiesen De Stefani und Mitarbeiter an insgesamt 380 Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches nochmalig auf die Bedeutung multifaktorieller Analysen zur weiteren Verbesserung der prognostischen Aussagen bei diesen Tumorentitäten eindeutig hin (De Stefani 1997, Tralongo 1999).

Noch im Jahre 2003 wertete Schliephake in einer umfassenden Übersichtsarbeit den Einfluss von immunhistochemisch bestimmten Markern für prognostische Aussagen beim Mundhöhlenkarzinom eher kritisch (Schliephake 2003). Im Gegensatz kam Lothaire 3 Jahre später zu anderen Ergebnissen.

Er bestätigte, ebenfalls basierend auf eigenen Untersuchungen, dass die Prognoseabschätzung für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle nur multifaktoriell unter Einbeziehung geeigneter immunhistochemisch bestimmter Marker möglich wäre (Lothaire 2006). Die eigenen Ergebnisse weisen in diese Richtung.

Dabei stellen die eigenen Untersuchungen deshalb eine Bereicherung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes dar, weil sie auf umfassenden klinischen Erhebungen hinsichtlich Lokalisation, TNM-Stadium und Differenzierung, aber auch in Form des weiteren Verlaufs basieren.

5.3 Prognostische Aussagen der Glut-1-Expression für Kliniker

Neben den prognostischen Aussagen bietet die Kenntnis des Hypoxiestatus beim Mundhöhlenkarzinom weitere wichtige Anhaltspunkte für den klinischen Alltag. Aus therapeutischer Sicht ist sicherlich die Kalkulation einer Empfindlichkeit des jeweiligen Tumorgewebes für den Erfolg einer Bestrahlung von Bedeutung. Es ist bekannt, dass Tumorphoxie mit einer schlechten Ansprechbarkeit auf eine Radiotherapie verbunden ist (Becker 2002). Daher scheint auch in diesem Zusammenhang die Kenntnis des Expressionsmusters von Hypoxiemarkern wie Glut-1 sinnvoll. Auch aus diesem Grund sollte sogar schon mit der Probeexzision eine diesbezügliche Untersuchung zur detaillierten Therapieplanung durchgeführt werden. Zu diesem Problem existieren Untersuchungen der Strahlentherapeuten, die die Ansprechbarkeit der Tumoren auf Bestrahlung durch Oxygenierung derselben in der hyperbaren Sauerstoffkammer zu verbessern versuchen (Becker 2002).

Oliver formulierte nach eigenen Untersuchungen die Möglichkeit für Glut-1 als Indikator für eine neoadjuvante Therapie (Oliver 2004).

Neben diesen therapeutischen Ansätzen kann das Expressionsmuster gegen Glut-1 aber auch aus diagnostischer Sicht wertvolle Aussagen liefern. Das im Zusammenhang mit Glukosetransportern zu nennende bildgebende Verfahren ist die Positronenemissionstomographie (PET), welche seit etwa 30 Jahren bekannt ist, jedoch erst in den letzten 10 Jahren auch in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren (CT, MRT) breiteren Einfluss in die klinische Diagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren gefunden hat. Die klinische Wertigkeit konnte für viele Fragestellungen, vor allem für Therapieplanung und -überwachung, mehrfach eindeutig belegt werden (Young 1999, Ghambhir 2001).

Die zentrale Rolle membranständiger Zuckertransportmoleküle ist es, positronenemittierende Radiopharmaka wie FDG ($[^{18}\text{F}]$ -2-fluoro-2 deoxy-D-Glukose) zwecks einer bildgebenden Darstellung in die Tumorzellen zu bringen (Bockisch 2006). Anhand der FDG-Glukose-Aufnahme [standardized uptake value = SUV] sind sogar nichtinvasive präoperative Abschätzungen zur Prognose der Patienten möglich (Nakasone 2002, Kunkel 2003b). Dieser SUV-Wert lässt bereits bei der PET-Untersuchung eine gewisse Quantifizierung hinsichtlich des Aggressionsverhaltens zu (Minn 1997). Kunkel konnte in seinen Arbeiten auf dieser Grundlage auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen

erhöhtem Glukosestoffwechsel und schlechter Prognose bezüglich der Mundschleimhautkarzinome nachweisen (Kunkel 2003a).

Der Schwachpunkt der PET besteht in Form einer eingeschränkten morphologischen optischen Verwertbarkeit (Bockisch 2006). Diesbezüglich mehrten sich in letzter Zeit Berichte, dass eine Kombination von CT und PET hinsichtlich der Aussagekraft eines präoperativen Stagings am effektivsten wäre. Das heißt, die beste Beurteilung von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen gelingt durch die parallele Anwendung beider Verfahren (Babin 2004, Kovacs 2004, Schwartz 2005). Sehr gut geeignet scheint ferner die PET zur Beurteilung auch von sehr kleinen Rezidivtumoren zu sein (Kunkel 2003c), wodurch eine frühzeitige Diagnostik eventueller Rezidive ermöglicht würde.

Mittlerweile ist belegt, dass die PET/CT-Untersuchung die sensitivste Einzelmodalität im Rahmen des Tumorstagings oder einer Therapiekontrolle darstellt (Kuwert 1998) und selbst einem Ganzkörper-MRT überlegen ist (Antoch 2003). In einigen Fächern hat sich die PET/CT-Untersuchung bereits als Goldstandard z.B. für gastrointestinale Tumoren durchgesetzt (Bockisch 2006). Zur frühzeitigen Erkennung von Frührezidiven und Nahmetastasen scheint die PET auch in der Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie unersetzbar konkurrenzlos (Kunkel 2006).

Möglicherweise bietet der Hypoxiemarker Glut-1 auch einen völlig neuen therapeutischen Ansatz im Sinne einer Hemmung dieses membranständigen Transportmoleküls. Mittlerweile existieren zur Thematik einer medikamentösen Inhibition der Glukosetransporter einige Therapieansätze. Am Beispiel der Lebertumoren konnten diese als sehr Erfolg versprechend gewertet werden (Haberhorn 2001).

Für einen anderen molekularen Marker auf dem Gebiet der Kopf-Hals-Tumoren existiert mittlerweile eine Anwendung für den Blocker des EGFR (Epithelial-Growth-Factor-Receptor). Bonner berichtete von signifikanten Überlebensvorteilen für Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, wenn sie in Kombination Radiatio und Cetuximab (EGFR-Blocker) behandelt wurden (Bonner 2006).

Für den Kliniker in der MKG-Chirurgie besteht der Hauptvorteil einer immunhistochemischen Darstellung von Glut-1 in der einfachen und kostengünstigen Durchführbarkeit mit klaren Aussagen zur Prognose des Mundhöhlenkarzinoms und entsprechenden Konsequenzen bezüglich der Aggressivität bzw. Radikalität der Behandlung. Bei Kenntnis des Hypoxiestatus des Mundhöhlenkarzinoms können manche Therapieoptionen im Rahmen der Planung eher in den Vorder- oder Hintergrund rücken.

6. Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle gehört zu den zehn häufigsten bösartigen Neubildungen des Menschen. Die Prognose ist trotz Fortschritten in der Diagnostik und der Therapie aber eher ernüchternd. Die etablierten Parameter Staging und Grading reichen allerdings oft zur Kalkulierung einer Prognose allein nicht aus, so dass weiterhin zusätzliche Prognosemarker, in der Regel immunhistochemische, zur Kalkulation der Prognose bei dieser Tumorentität wünschenswert wären.

In einem ersten, retrospektiven Teil der Studie wurden zunächst sämtliche in der Zeit zwischen 1993 und 1998 in der Klinik für MKG-Chirurgie behandelten Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom unter Anwendung des Statistikprogramms SPSS 12.0 analysiert. Die generelle 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug gut 57%. Von den erfassten Parametern hatten die Tumorgroße, das Ausmaß von Lymphknotenmetastasen und auch die Differenzierung einen signifikanten Einfluss auf die Prognose.

Im zweiten, experimentellen Teil konnte die Rolle des Hypoxiemarkers Glut-1 hinsichtlich einer prognostischen Wertigkeit beim Mundhöhlenkarzinom unterstrichen werden. Die an Paraffinschnitten durchgeführten immunhistochemischen Färbungen wurden semiquantitativ in einen Score eingeordnet und den im ersten Teil der Arbeit erhobenen Daten gegenübergestellt. Die Expression von Glut-1 korrelierte signifikant mit der Prognose der Patienten. So zeigten jene Patienten mit dem schlechten klinischen Verlauf, ausgedrückt durch eine kurze Überlebenszeit oder das Auftreten von Rezidiven, eine Überexpression von Glut-1. Die Tumorgewebe der Patienten mit dem klinisch günstigeren Verlauf in Form einer Überlebenszeit von 5 oder mehr Jahren ohne Rezidiv oder Metastase zeigten hingegen nur schwache oder negative Färbungen gegen Glut-1. Noch deutlicher präsentierten sich die Unterschiede hinsichtlich der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: Patienten mit einer geringgradigen Expression von Glut-1 und somit gering hypoxische Tumoren hatten eine mehr als dreifache 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit als jene mit einer hochgradigen Expression des Hypoxiemarkers ($p=0,0011$). Die Zusammenhänge zwischen einer Glut-1-Expression einerseits und der Tumorgroße (T-Stadium), dem Ausmaß an lymphnodalen Metastasen (N-Stadium) und auch dem Stadium der Tumorerkrankung zeigten im Rahmen dieser Untersuchungen lediglich Tendenzen zur Signifikanz, was auf die doch eher kleine Stichprobenzahl zurückzuführen war.

Es konnte gezeigt werden, dass die immunhistochemischen Färbungen gegen Glut-1 bei geringem personellem und auch finanziellem Aufwand zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung wertvolle Hinweise zur prognostischen Einschätzung des Mundhöhlenkarzinoms in Ergänzung zum Staging und Grading geben können. Weiterhin ist die Kenntnis des Hypoxiestatus wertvoll zur Abschätzung der Möglichkeiten einer radiologischen Therapie.

Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse sollte schon zum Zeitpunkt der Probeexzision die histologische Diagnostik um die immunhistochemische Analyse gegen Glut-1 erweitert werden.

Um weitere Kenntnisse zur Rolle des hypoxischen Stresses auf die Aggressivität des Tumors zu erlangen, sind weitere Untersuchungen an viel versprechenden Markern (z.B. Carboanhydrase 9, HIF 1 α) unumgänglich. Optimal wäre es, wenn es letztendlich gelänge, eine Kombination verschiedener Marker zur Prognoseabschätzung beim Mundhöhlenkarzinom zu erarbeiten. Dabei spielen in den Untersuchungen nicht nur Hypoxie-, sondern vor allem auch Invasions- und Angiogenesemarker eine wichtige Rolle.

7. Literatur

1. Amar A, Giovanni AF, Rosa MP, Yamassaki HO, Carvalho MB, Rapoport A: Microvascular density in carcinoma of the tongue. *Rev Assoc Med Bras* 48 (2002) 204 – 208
2. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS: Whole-body dual modality PET/CT and whole body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290 (2003) 3199-3206
3. Artese L, Rubini C, Ferrero G, Fiorini M, Santinelli A, Piatelli A: Microvessel density (MVD) and vascular endothelial growth factor expression (VEGF) in human oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 21 (2001) 689 – 695
4. Babin E, Hamon M, Benateau H, Desmots C, Comoze C, Gouillet de Rugy M, Bequignon A, Chesnay E: Interest of PET/CT scan fusion to assess mandible involvement in oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 121 (2004) 235 – 240
5. Bache M, Reddemann R, Said HM, Holzhausen HJ, Taubert H, Becker A, Kuhnt T, Haengen G, Dunst J, Vordermark D: Immunohistochemical detection of Osteopontin in advanced head- and neckcancer: Prognostic role and correlation with oxygen electrode measurements, hypoxia-inducible-factor-1alpha-related markers, and hemoglobin levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66, 5 (2006) 1481-1487
6. Baer S, Casaubon L, Schwartz MR, Marcogliese A, Younes M: Glut-3 expression in biopsy specimens of laryngeal carcinoma is associated with poor survival. *Laryngoscope* 112 (2002) 393-396
7. Baille R, Harada K, Carlile J, Macluskey M, Schor SL, Schor AM: Expression of vascular endothelial growth factor in normal and tumor oral tissues assessed with different antibodies. *Histochem J* 33 (2001) 287 – 294
8. Becker A, Kuhnt T, Liedtke H, Krivokuca A, Bloching M, Dunst J: Oxygenation measurements in head and neck cancers during hyperbaric oxygenation. *Strahlenther Onkol* 178, 2 (2002) 105-108

9. Bier J: Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 6 (1982) 369-372
10. Bilkay U, Kerem H, Ozek C, Gundogan H, Guner U, Gurler T, Akin Y: Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. Ann Plast Surg 50, 1 (2003) 43-50
11. Bisoffi M, Heaphy CM, Griffith JK: Telomeres: Prognostic markers for solid tumors. Int J Cancer 119, 10 (2006) 2255-2260
12. Bockisch A, Kuehl H, Freudenberg L, Antoch G, Mueller S, Forsting M: PET/CT- Evolution oder Revolution in der onkologischen Diagnostik? Dtsch Arztebl 103, 5 (2006) A 249-254
13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of head and neck. N Engl J Med 354 (2006) 567-578
14. Bornstein MM, Lys O, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D: Primärdiagnose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Schweiz Monatsschr Zahnmed 115 (2005) 542-548
15. Boyle P, Macfarlane GJ, Scully C: Oral cancer: necessity for prevention strategies. Lancet 342, 8880 (1993) 1129
16. Brandes A, Bschorer R: Behandlungsmöglichkeiten bei Osteoradionekrose. Plastische und Wiederherstellungschirurgie . Ein Jahrbuch. UNI-MED-Verlag , Lorch, Bremen. (1996) 415-422
17. Brenner H, Gefeller O: An alternative approach to monitoring cancer patient survival. Cancer 78 (1996) 2004-2010
18. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H: Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Dtsch Arztebl 102, Ausgabe 39 (2005) A2628-2633
19. Brown RS, Wahl RL: Overexpression of Glut-1 Glukose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. Cancer 72 (1993) 2979-2985

20. Brugere J, Gruenel P, Leclerc P, Rodriguez J: Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 57 (1986) 351-400
21. Bschorer R, Olivier T, Werner O, Blake F, Schmelzle R: Komplikationen in der Mikrochirurgie- Sind dabei Immunsuppression und Chemotherapie Kontraindikationen? *Plastische und Wiederherstellungschirurgie*, Einhorn-Press-Verlag, Reinbeck (1997) 215-220
22. Burstein DE, Nagi C, Kohtz DS, Lumerman H, Wang BY: Immunohistochemical detection of GLUT-1, p63 and phosphorylated histone H1 in head and neck squamous intraepithelial neoplasia: evidence for aberrations in hypoxia-related, cell cycle- and stem-cell-regulatory pathways. *Histopathology* 48 (2006) 708-716
23. Bussink J, Kaanders JHAM, van der Kogel AJ: Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother Oncol* 67 (2003) 3-15
24. Cantuaria G, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A, Nadji M, Angoli R, Penalver M, Mancuso S, Scambia G: Glut-1-expression in ovarian carcinoma: association with survival and response to chemotherapy. *Cancer* 92, 5 (2001) 1144-1150
25. Chandan VS, Faquin WC, Wilbur DC, Khurana KK: The role of immunolocalization of CD 57 and Glut-1 in cell blocks in fine needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 108, 5 (2006) 331-336
26. Chen J, Wen Y, Li L, Wang C: Expression of vascular endothelial growth factor in oral squamous cell carcinoma. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 19 (2001) 303 – 305
27. Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC: Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern taiwan. *Oral Oncol* 35 (1999) 173 - 179
28. Chen YL, Jin YT, Shieh DB, Tsai ST, Wu LW: Molecular characterization of angiogenetic properties of human oral squamous cell carcinoma cells. *Oral Oncol* 38 (2002) 699 – 705
29. Choi KK, Kim MJ, Yun PY, Lee JH, Moon HS, Lee TR, Myong H: Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. *Oral Oncol* 42 (2006) 208-217

30. Cloherty EK, Hamill S, Levine K, Carruthers A: Sugar transporter regulation by ATP and quaternary structure. *Blood Cell Mol Dis* 27 (2001) 102 – 107
31. Conway DI, Stockton DL, Warnakulasuriya KAAS, Ogden G, Macpherson LMD: Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom 1990-1999 – recent trends and regional variation. *Oral Oncol* 42, 6 (2006) 586-592
32. Cooper R, Sarioglu S, Sokmen S, Fuzun M, Kupelioglu A, Valentine H, Gorken IB, Airley R, West C: Glukose transporter-1 (Glut-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *Br J Cancer* 89 (2003) 870-876
33. De Boer MF, Sanderson RJ, Damhuis RA, Meeuwis CA, Kneegt PP: The effects of alcohol and smoking upon the age, anatomic sites and stage in the development of cancer of the oral cavity and oropharynx in females in the south west Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254, 4 (1997) 177-179
34. De Cassia Braga Ribeiro K, Kowalski LP, Latorre Mdo R: Perioperative complications, comorbidities and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129, 2 (2003) 219-228
35. Denhart BC, Guidi AJ, Tognazzi K, Dvorak HF, Brown LF: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in oral and laryngeal squamous cell carcinoma and dysplasia. *Lab Invest* 77 (1997) 659 – 664
36. De Stefani A, Magnano M, Bussi M, Cravero L, Lerda W, Usai A, Cavalot A, Ragona R, Gabriele P, Valente G, Cortesina G: Identification of clinical, biological and prognostic factors in recurring squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 17 (1997) 219 - 224
37. De Vicente JC, Reico OR, Pendas SL, Lopez-Arranz JS: Oral squamous cell carcinoma of the mandibular region: A survival study. *Head Neck* 23 (2001) 536 – 543
38. De-Vries N, Waal I van der, Snow GB: Multiple primary tumors in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15 (1986) 85-87
39. Dunst J, Stadler P, Becker A, Kuhnt T, Lautenschlaeger C, Molls M, Haengen G: Tumor hypoxia and systemic levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in head and neck cancers. *Strahlenther Onkol* 177, 9 (2001) 469-473

40. Eckardt A: Neue Studien zum Mundhöhlenkarzinom – Therapiekonzepte oder Prognosefaktoren? *Mund Kiefer Gesichtschir* 5 (2001) 323-325
41. Eckardt A, Fokas K: Microsurgical reconstruction in the head and neck region: an 18-year experience with 500 consecutive cases. *J Craniomaxillofac Surg* 31 [4] (2003) 197-201
42. Effert P, Beniers AJ, Tamimi Y, Handt S, Jakse G: Expression of Glukose transporter 1 (Glut-1) in cell lines and clinical specimens from humane prostate adenocarcinoma. *Anticancer Res* 24 (2004) 3057-3063
43. Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, Harkness EE, Sanford LE, Woodruff LD: The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg* 22, 4 (2004) 323-329
44. Fröhlich M, Bernstein P, Metelmann HR, Mohner M: Zur Epidemiologie der Lippen- und Mundhöhlenkarzinome. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37 (1992) 1-3
45. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffmann HT: Presentation, treatment and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck* 24, 2 (2002) 165-180
46. Gambhir SS, Cernin J, Schwimmer J, Silvermann DH, Coleman RE, Phelps ME: A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. *J Nucl Med* 42 (2001) 1-93
47. Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckman JL: Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2-T4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. *Head Neck* 19 (1997) 276 – 280
48. Haberkorn U, Bellemann ME, Brix G: Apoptosis and changes in Glukose transport early after treatment of Morris hepatoma with gemcitabine. *Eur J Nucl Med* 28 (2001) 418-425
49. Hahn TR, Krüskemper G, Enkling N, Kübler NR: Zur Lebensqualität nach chirurgischer Therapie von Mundhöhlenkarzinomen – eine retrospektive Multicenterstudie. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11 (2007) 27-32
50. Hasina R, Lingen MW: Angiogenesis in oral cancer. *J Dent Educ* 65 (2001) 1282 – 1290
51. Hausamen JE: Onkologie: Tumorchirurgie. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 [Suppl 1] (2000) 142 – S 154

52. Hemprich A, Müller R: Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18 (1989) 39-42
53. Howaldt HP, Vorast J, Blecher C, Reicherts M, Kainz M: Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 [Suppl 1] (2000) 216-225
54. Hueston JT, McConchie TA: A compound pectoral flap. *Austr NZJ Surg* (1968) 38-61
55. Hyckel P, Hoyer H, Epstude J, Mueller P, Schumann D, Müller EI, Magdefessel U: Überprüfung der prognostischen Wertigkeit biologischer Parameter anhand der entscheidenden prognoserelevanten Faktoren des TPI am Krankengut der Jenaer Klinik in den Jahren 1968 bis 1991. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl* 80, 7-8 (1992) 399-403
56. Ito H, Duxbury M, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE: Glukose transporter-1 gene expression is associated with pancreatic cancer invasiveness and MMP-2 activity. *Surgery* 136 (2004) 548-556
57. Ivanov S, Liao SY, Ivanova A, Danilkovitsch-Miagkova A, Tzarasova N, Weirich G, Merrill MJ, Proescholdt MA, Oldfield EH, Lee J, Zavada J, Waheed A, Sly W, Leerman MI, Stanbridge EJ: Expression of hypoxia-inducible cell surface transmembran carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol* 158 (2001) 905-919
58. Johnstone S, Logan RM: The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 42,4 (2006) 337-342
59. Jones AS, Philipps DE, Husband D: Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 75 (1995) 1343-1353
60. Joost HG, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, Doege H, James DE, Lodish HF, Moley KH, Mueckler M, Rogers S, Schurmann A, Seino S, Thorens B: Nomenclature of the Glut/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282 (2002) 974-976
61. Kaplan E, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assoc* 53 (1958) 457
62. Kasahara M, Hinkle PC: Reconstitution and purification of the D-Glukose transporter from human erythrocytes. *J Biol Chem* 252 (1977) 7384-7390

63. Kato H, Takita J, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H: Glut-1 Glukose transporter expression in esophageal squamous cell carcinoma is associated with tumor aggressivness. *Anticancer Res* 22 (2002) 2635-2639
64. Kovacs AF, Dobert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K: Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 22 (2004) 3973 – 3980
65. Kuhnt T, Mueller AC, Pelz T, Haensgen G, Bloching M, Koesling S, Schubert J, Dunst J: Impact of tumor control and presence of visible necrosis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy or radiochemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 131,11 (2005) 758-764
66. Kunkel M, Reichert TE, Benz P: Overexpression of Glut-1 and increased Glukose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 97, 4 (2003a) 1015-1024
67. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, Kutzner J, Benz P, Bartenstein P, Wagner W: Radiation response non-invasively imaged by [18F] FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 39 (2003b) 170 – 177
68. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, Jeong JH, Benz P, Bartenstein P, Wagner W, Whiteside TL: Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [18F]-2-fluorodeoxyGlukose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. *Cancer* 98 (2003c) 2257 -2265
69. Kunkel M, Helisch A, Reichert TE, Jeong JH, Buchholz HG, Benz P, Bartenstein P, Wagner W, Whiteside TL: Clinical and prognostic value of [(18)F] FDG-PET for surveillance of oral squamous cell carcinoma after surgical salvage therapy. *Oral Oncol* 42, 3 (2006) 297-305
70. Kuwert T, Bartenstein P, Grünwald T: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin. *Nervenarzt* 69 (1998) 1045-1060
71. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E: Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 33 (1997) 302 – 312

72. Lippmann SM, Spitz M, Trizna Z, Benner SE, Hong WK: Epidemiology, biology and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer* 74 [Suppl 9] (1994) 2719-2725
73. Ljungkvist AS, Bussink J, Kaanders JH, Rijken PF, Begg AC, Raleigh JA, van der Kogel AJ: Hypoxic cell turnover in different solid tumor lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2005) 1157-1168
74. Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RC: Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 61 (2003) 751 – 758
75. Lopez-Graniel CM, Tamez de Leon D, Meneses-Garcia A, Gomez-Ruiz C, Frias-Mendivil M, Granados-Garcia M, Barrera-Franco JL: Tumor angiogenesis as a prognostic factor in oral cavity carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 20 (2001) 463-468
76. Lothaire P, Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, Castro G, Awada A: Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: Promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck* 28, 3 (2006) 256-269
77. Maeda T, Matsumura S, Hiranuma H, Jikko A, Furukawa S, Ishada T, Fuchihata H: Expression of vascular endothelial growth factor in human oral squamous cell carcinoma: its association with tumor progression and p53 gene status. *J Clin Pathol* 51 (1998) 771- 775
78. Martin-Granizo R, Roudriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ: Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117 (1997) 268-275
79. Metelmann HR: Onkologie: Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 (2000) 155 – 159
80. Mineta H, Miura K, Takebayashi S, Misawa K, Araki K, Misawa Y, Ueda Y: Prognostic value of Glukose transporter 1 expression in patients with hypopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res* 22 (2002) 3489-3494
81. Minn H, Lapela M, Klemi PJ: Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyGlukose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 38 (1997) 1907-1911

82. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner KH, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M: Präoperative Radiochemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome – Abschlussergebnisse einer prospektiven Therapiestudie der DÖSAK. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37 (1992) 13-16
83. Moller OM, Esteve J, Moller H, Renard H: Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 26 (1990) 1167-1256
84. Moriyama M, Kumagai S, Kawashiri S, Kojima K, Kakihara K, Yamamoto E: immunohistochemical study of tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 33 (1997) 369 – 374
85. Müller S: Heilungsergebnisse und Überlebensraten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx – Retrospektive Studie 1981-2001. Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2004
86. Nakasone Y, Mogi K, Endo K: Current status of nuclear medicine clinical application of FDG-PET for cancer diagnosis. *Head and neck cancer. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 62 (2002) 258 - 264
87. Okada Y, Mataga I, Katagiri M, Ishii K: An analysis of cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32 (2003) 284 - 288
88. Oliver RJ, Dearing J, Hindle I: Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. *Br Dent J* 188, 7 (2000) 362-365
89. Oliver RJ, Woodward RT, Sloan P, Thakker NS, Stratford IJ, Airley RE: Prognostic value of facilitative Glukose transporter Glut-1 in oral squamous cell carcinomas treated by surgical resection ; results of EORTC Translational Research Fund studies. *Eur J Cancer* 40, 4 (2004) 503-507
90. Ordnung R, Reuther J, Weber W, Michel C: Beobachtungen zum Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band XXXVII* (1992) 59-63
91. Ozcan A, Deveci MS, Oztas E, Dede M, Yenen MC, Korgun ET, Gunhan O: Prognostic value of Glut-1 expression in ovarian surface epithelial tumors: a morphometric study. *Anal Quant Cytol Histol* 27 (2005) 181-186

92. Pape HD: Epidemiologische und klinische Aspekte der malignen Mundschleimhauttumoren. Dtsch Zahnarztl Z 35 – 2 (1980) 287-290
93. Pazouki S, Chisholm DM, Adi MM, Carmichel G, Farquharson M, Odden GR, Schor SI, Schor AM: The association between tumor progression and vascularity in the oral mucosa. J Pathol 183 (1997) 39-43
94. Platz H, Fries R, Hudec M: Computerunterstützte Individuelle Prognosestellung (CIP) bei Plattenepithelkarzinomen der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 16 (1992) 248-254
95. Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Marshak G, Ulanovski D, Feinmesser R: Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. Laryngoscope 114, 5 (2004) 915-917
96. Rabbels J, Wyzisk M, Siessegger M, Klesper B, Reuther T, Kübler AC: Die Veränderung der Lebensqualität während und nach der Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen. Mund Kiefer Gesichtschir 9 (2005) 300-305
97. Rehrmann A: Die Resektion der Kiefer. In Bier A [Herausgeber] Chirurgische Operationslehre Band 2 (1954)
98. Reißer C, Eichhorn K, Mende CH: Glukoseaufnahme maligner Kopf-Hals-Tumoren. HNO Band 47 (1999) 712-717
99. Remmele W, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. Pathologie 3 (1987) 138-140
100. Reuther T, Posselt NK, Rabbels J, Kübler AC: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle – Retrospektive Analyse der Therapieergebnisse und Überlebensraten bei neoadjuvanter, präoperativer Radiochemotherapie. Mund Kiefer Gesichtschir Band 10 Heft 1 (2006) 18-29
101. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR: Impact of comorbidity, symptoms and patients characteristics on the prognosis of oral carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126, 9 (2000) 1079-1085

102. Ruhnau P, Elliehausen HJ, Ambrosch P, Müller MM, Schulz TG, Seidel D, Böhm R, Bünger J, Hallier E: Prädisponierende Faktoren bösartiger Neubildungen und deren Vorstufen in Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf bei Beschäftigten in der Bauwirtschaft. *Verh dt Ges Arbeitsmed* 41 (2001) 455-459
103. Schimann J: Therapiekonzepte und Prognose des Mundschleimhautkarzinoms im Wandel der Zeit – eine retrospektive Untersuchung am Patientengut der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen der Helios Kliniken in Schwerin. Dissertation, Universität Hamburg (2004)
104. Schimming R: Tumorangiogenese beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle: Stellenwert, Prognoserelevanz und therapeutische Ansatzpunkte? Habilitation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 2001
105. Schliephake H: Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer – a review. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 32 (2003) 233-245
106. Schultze J, Schillmoeller H, Roldan JC, Wiltfang J, Kimmig B: Die präoperative Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom. Die Kieler DÖSAK-Erfahrung bezüglich Kurabilität und Lebensqualität. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10 (2006) 249-257
107. Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Ries J, Neukam FW, Rodel F: Vascularization in the transition area between free grafted soft tissues and pre-irradiated graft bed tissues following preoperative radiotherapy in the head and neck region. *Head Neck* 24,1 (2002a) 42-51
108. Schultze-Mosgau S, Rödel F, Grabenbauer GG, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Sauer R, Neukam FW: Histomorphologische Strukturveränderungen von Kopf-Hals-Gefäßen nach prä- und postoperativer Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* 178 (2002b) 299-306
109. Schwartz DL, Ford E, Rajedran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, Anzai Y, Haynor D, Lewellyn B, Mattes D, Meyer J, Phillips M, Leblanc M, Kinahan P, Krohn K, Eary J, Laramore GE: FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (2005) 129 - 136

110. Semmler MP, Driemel O, Staudenmaier R, Froelich K, Kleinsasser NH: Effekte von Nikotin unter Berücksichtigung der Tumorentstehung im Kopf-Hals-Bereich. *Mund Kiefer GesichtsChir* 10 (2006) 395-401
111. Shang ZJ, Li JR, Li ZB: Circulation levels of vascular endothelial growth factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31 (2002) 495 – 498
112. Shintani S, Li C, Ishikawa T, Mihara M, Nakashiro K, Hamakawa H : Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C and D in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 40, 1 (2004) 13-20
113. Shklar G: Oral cancer: current status and future hope. *J Mass Dent Soc* 44, 2 (1995) 12-14
114. Shpitzer T, Chaimoff M, Gal R, Stern Y, Feinmesser R, Segal K: Tumor angiogenesis as a prognostic factor in early oral tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122 (1996) 865 – 868
115. Silvermann S: Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 132 Suppl (2001) 7-11
116. Slaughter DP, Southwick HW, Smigel K: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 9 (1953) 963-968
117. Smith BD, Smith GL, Carter D, Di Giovanna MP, Kasowitz KM, Sasaki CT, Haffty BG: Molecular marker expression in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 (2001) 780 - 785
118. Smith BD, Smith GL, Carter D, Sasaki CT, Haffty BG: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2046 - 2052
119. Stackhouse BL, Williams H, Berry P, Russell G, Thompson P, Winter JL, Kute T: Measurement of glut-1-expression using tissue microarrays to determine a rare specific prognostic marker for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 93 (2005) 247-253

120. Tae K, El-Naggar AK, Yoo E, Feng L, Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Shin DM: Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in head and neck tumorigenesis. *Clin Cancer Res* 6 (2000) 2821 – 2828
121. Tian M, Zhang H, Nakasone Y, Mogi K, Endo K: Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Mol Imaging* 31 (2004) 5 - 12
122. Tischendorf L: Kliniksbezogene retrospektive Studie zum Wandel von Prognose und prognostisch relevanten Faktoren operativ behandelter Mund-, Kiefer- und Gesichtstumoren zwischen 1948 und 1982. Dissertation B, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Med. Fak. 1990
123. Thomson PJ: Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis?. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 31 (2002) 262-266
124. Tohma T, Okazumi S, Makino H, Cho A, Mochizuki R, Shuto K, Kudo H, Matsubara K, Gunji H, Matsubara H, Ochiai T: Overexpression of Glukose transporter 1 in esophageal squamous cell carcinomas: a marker for poor prognosis. *Dis Esophagus* 18 (2005) 185-189
125. Tralongo V, Rodolico V, Luciani A, Marra G, Daniele E: Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A review of the literature. *Anticancer Res* 19 (1999) 3503 - 3510
126. Trubiani O, Tripodi D, Delle Fratte T, Caputi S, Di Primio R: Human dental pulp vasculogenesis evaluated by CD 34 antigen expression and morphological arrangement. *J Dent Res* 82 (2003) 742-747
127. Uehara M, Sano K, Ikeda H, Sekine J, Irie A, Yokota T, Tobita T, Ohba S, Inokuchi T: Expression of vascular endothelial growth factor and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 40, 3 (2004) 321-325
128. Van der Waal I: Tobacco and oral cancer and precancer. Meeting report: EU working group on Tobacco and oral health. *Oral Dis* 4 (1998) 52-53
129. Veronesi U: *Surgical Oncology A European Handbook*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1989)
130. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippmann SM, Hong WK: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 328 (1993) 184-194

131. Warburg O, Wind F, Negelein E: Über den Stoffwechsel von Tumoren im Körper. *Klin Wochenschr* 5 (1926) 829-832
132. Wijffels KI, Kaanders JH, Rijken PF, Bussink J, van den Hoogen FJ, Marres HA, de Wilde PC, Raleigh JA, van der Kogel AJ: Vascular architecture and hypoxic profiles in human head and neck squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 83, 3 (2000) 674 - 683
133. Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A: Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Vergleich von zwei Behandlungsstrategien in einer prospektiven Studie – erste Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 179 (2003) 682-689
134. Wittekind C, Tischoff I: Tumorklassifikationen. Aktuelle Aspekte und Probleme der Anwendung. *Pathologe* 6 (2004) 481-490
135. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED: Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol* 35, 3 (1999) 257-265
136. Yang G, Chen B, Gao Y, Liu X, Li J, Jiang S, He S: Forearm free skin flap transplantation. *Natl Med J China* 61 (1981) 139-145
137. Yang W, Lin Z, Li L, Zhang G: Expression of VEGF, EGFR, p16 in lip cancers and oral squamous cell carcinomas and their clinic significance. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 37 (2002) 99 – 101
138. Yasuda M, Ogane N, Hayashi H, Kameda Y, Miyagi Y, Iida T, Mori Y, Tsukinoki K, Minematsu T, Osamura Y: Glukose transporter-1 expression in the thyroid gland. Clinicopathological significance for papillary carcinoma. *Oncology Reports* 14 (2005) 1499-1504
139. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P: Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyGlukose and positron emission tomography review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 35 (1999) 1773-1782
140. Zöller JE, Scheer M: Stand und Perspektiven der Chemoprävention bei oralen Plattenepithelkarzinomen und deren Vorläuferläsionen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 [Suppl 1] (2000) 160-168

141. Zuniga FA, Shi G, Haller JF, Rubahkin A, Flynn DR, Iserovich P, Fischbarg J: A three-dimensional model of the human facilitative Glukose-transporter Glut-1. *J Biol Chem* 276 (2001) 44970 - 44975

8. Thesen zur Dissertation

1. Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle gehört zu den zehn häufigsten bösartigen Tumoren des Menschen. Weltweit ist von einer Inzidenz von 780.000 auszugehen, in Deutschland sind jährlich etwa 6000 bis 8000 Neuerkrankungen zu verzeichnen.
2. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mundhöhlenkarzinoms sind konzentrierter Alkohol, Nikotin sowie eine schlechte Mundhygiene bekannt. Der Erkrankungsgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres, wobei in letzter Zeit vermehrt junge Karzinompatienten beobachtet wurden.
3. In einem ersten, retrospektiven Teil der Arbeit wurden umfassend alle Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle vor allem hinsichtlich des TNM-Stadiums und des Gradings aus dem Zeitraum von 1993 bis 1998 erfasst. Zusätzlich sollte die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach KAPLAN-MEIER berechnet werden.
4. In einem zweiten, experimentellen Teil erfolgten immunhistochemische Untersuchungen zur Expression des Hypoxiemarkers Glut-1 (Glukosetransporter 1) an insgesamt 42 Paraffinschnitten von Karzinompatienten mit bekanntem klinischem Verlauf. Die semiquantitative Auswertung erfolgte lichtmikroskopisch unter Anwendung des immunreaktiven Scores nach REMMELE.
5. Die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle waren zu mehr als 70% Männer. Der Altersdurchschnitt betrug 59,24 Jahre, der jüngste Patient war 26, der älteste Patient 83 Jahre alt.

6. Hinsichtlich der Größe des Primärtumors (T-Stadium) fanden sich zu mehr 50 % T1 und T2-Formen, aber auch knapp ein Drittel der Fälle entfiel auf das Stadium T4. Gut die Hälfte der Karzinome zeigten keine Lymphknotenmetastasen, die klinisch ungünstigsten Stadien N2c und N3 wurden bei nur 5% der Patienten beobachtet. Somit zeigte sich hinsichtlich des Stadiums der Tumorerkrankung bei etwa je einem Viertel der Patienten das Stadium I oder II, jedoch lag bei mehr als 40% bereits das Stadium IV vor.
7. Histologisch konnte bei mehr als der Hälfte aller Karzinompatienten ein mäßiger Differenzierungsgrad (G2) festgestellt werden. Etwa ein Viertel aller Fälle machte hoch differenzierte Karzinome (G1) aus. Die histologisch prognostisch ungünstigste Form der geringen Differenzierung (G3) wurde bei gut 20% der Patienten diagnostiziert.
8. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten betrug 57,3% und lag damit im Vergleich zur Literatur im günstigsten Drittel.
9. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war signifikant von der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß einer Lymphknotenmetastasierung abhängig. Die T1-Tumoren zeigte mit mehr als 80% das beste Überleben, bei den fortgeschrittenen T4-Karzinomen sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf weniger als 20%. Lymphknotenmetastasen hatten einen ähnlichen Einfluss: Beim Stadium N1 überlebten 70%, beim Stadium N3 kein Patient.
10. Mehr als 90% aller Karzinome konnten an Paraffinschnitten gegen den Hypoxiemarker Glut-1 gefärbt werden. Starke Expressionen von Glut-1 charakterisierten eine hochgradige Tumorphoxie, schwache Expressionen eine geringe.
11. Die Expression von Glut-1 korrelierte mit der Prognose. In der Gruppe mit dem günstigen klinischen Verlauf waren mehr als 80% der Färbungen gegen Glut-1 negativ oder schwach, wohingegen die Gruppe mit dem schlechteren klinischen Verlauf in mehr als 50% der Fälle intensive Färbungen gegen Glut1 zeigte.

12. Der Zusammenhang zwischen der Expression von Glut-1 und dem Überleben der Patienten war signifikant. Karzinome, die Glut-1 schwach exprimierten, hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 73,7%, stark Glut-1-exprimierende von nur 24% [p=0,0011].
13. Eine Tendenz zur Signifikanz bestand zwischen der Glut-1-Expression und der Größe des Primärtumors, die T1/T2-Tumoren zeigten zu 86% negative oder schwache Glut-1-Expressionen, bei den T3/T4-Tumoren überexprimierten fast die Hälfte aller Glut-1. Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Glut-1-Expression und dem N-Stadium.
14. Es konnte gezeigt werden, dass die immunhistochemischen Färbungen gegen Glut-1 bei geringem personellem und auch finanziellem Aufwand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wertvolle Hinweise zur prognostischen Einschätzung des Mundhöhlenkarzinoms in Ergänzung zum Staging und Grading geben können.
15. Weiterhin ist die Kenntnis des Hypoxiestatus wertvoll zur Abschätzung der Möglichkeiten einer radiologischen Therapie.
16. Es sollte deswegen schon zum Zeitpunkt der Probeexzision die histologische Diagnostik um die immunhistochemische Analyse gegen Glut-1 erweitert werden.
17. Perspektivisch ist es unumgänglich, zur Rolle des hypoxischen Stresses auf die Aggressivität des Tumors weitere Untersuchungen an viel versprechenden Markern (z.B. Carboanhydrase 9, HIF 1 α) anzuschliessen. Optimal wäre es, wenn es letztendlich gelänge, eine Kombination verschiedener Marker zur Prognoseabschätzung beim Mundhöhlenkarzinom zu erarbeiten. Dabei spielen in den Untersuchungen nicht nur Hypoxie-, sondern vor allem auch Invasions- und Angiogenesemarker eine wichtige Rolle.

Lebenslauf

Name: **Lautner, Matthias Hans Wolfgang**

Geburtsdatum/-ort: 27.06.1970 in Halle

Anschrift: 06110 Halle , Weingärten 26

Familienstand: ledig, 1 Sohn Felix (9 Jahre)

Eltern: Vater: Dr. Wolfgang Lautner; Physiker
Mutter: Ulrike Lautner; Ing.-Ökonom

Schulbildung: 1977-1987 Polytechnische Oberschule in Halle
1987-1989 Abitur in Halle

Wehrdienst/Zivildienst: 11/89-03/90 NVA in Rostock
05/90-12/90 Zivildienst, Universität Halle-Wittenberg;
Klinik für Orthopädie

Beruf und Studium: 09/89-11/89 Vorpraktikum in Reha-Einrichtung für
Innere Medizin in Halle-Neustadt
01/91-09/91 Vorpraktikum Intensivstation
Krankenhaus Halle-Dölau
10/91-05/98 **Medizinstudium** Universität Halle-Wittenberg
10/91-05/98 parallel zum Medizinstudium Arbeit als
Hilfspfleger in Krankenhäusern und
Altenheimen in Halle und München
06/98- 12/99 Arzt im Praktikum in der Klinik für MKG-
Chirurgie der Universität Halle-Wittenberg,
Direktor: Prof. Dr. Dr. Schubert
1999-2003 **Zahnmedizinstudium** an der Universität Halle-
Wittenberg
seit 12/99 Assistenzarzt in der Klinik für MKG-Chirurgie
der Universtät Halle-Wittenberg,
Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Schubert
seit 2001 regelmäßiger Einsatz als Arzt beim TÜV Halle,
Begutachtungsstelle für Fahreignung

Sonstige Aktivitäten:

- 1978-1999 aktiver Tennisspieler
- 1991-1997 Vizepräsident und Sportwart eines Sportvereins in Halle (TC Sandanger Halle)

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Promotionsarbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe.

Darüber hinaus versichere ich, dass ich die Promotion bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Halle, den 10.07.2007

Liste der Veröffentlichungen von Ergebnissen der Arbeit

1. M.H.W. Lautner, A.W. Eckert, P. Maurer, J. Schubert: Oral squamous cell carcinomas in young patients.
J Craniomaxillofac Surg 2006, 34 (Suppl 1) 182
2. M.H.W. Lautner, P. Maurer, J. Schubert, A.W. Eckert:
Coexpression of Glut-1 and CD 44 in oral squamous cell carcinomas.
J Craniomaxillofac Surg 2006, 34 (Suppl 1) 182
3. M.H.W. Lautner, A.W. Eckert, P. Maurer, U. Bilkenroth, J. Schubert:
Klinik und Prognose oraler Plattenepithelkarzinome bei jungen Patienten.
Journal DGPW 32 (2005) 98
4. A.W. Eckert, M.H.W. Lautner, P. Maurer, U. Bilkenroth, S. Hauptmann,
J. Schubert:
The prognostic value of Glut-1 in oral squamous cell carcinomas.
J Dent Res 84 [Spec Iss A] (2005) 2749
5. A.W. Eckert, M.H.W. Lautner, R. Dempf, J. Schubert, U. Bilkenroth:
Expression of Glut-1 and CD 44 and their influence on the aggressiveness in oral
squamous cell carcinomas. Oral Oncol 2007, 2/1 [Suppl] 74
6. A.W. Eckert, M.H.W. Lautner, P. Maurer, J. Schubert:
Survival and prognosis of oral squamous cell carcinomas.
J Craniomaxillofac Surg 2006, 34 (Suppl 1) 182
7. A.W. Eckert, M.H.W. Lautner, R. Dempf, U. Bilkenroth, J. Schubert:
Clinical and pathological factors influencing the prognosis of oral squamous cell
carcinoma. Oral Oncol 2007, 2/1 [Suppl] 128
8. A.W. Eckert, J. Bolz, M.H.W. Lautner, E. Dosá, D. Wilhelms, J. Schubert:
Biofilms at the surface of oral squamous cell carcinomas.
Oral Oncol 2007, 2/1 [Suppl] 160
9. A.W. Eckert, M. Lautner, U. Bilkenroth, S. Hauptmann, J. Schubert:
Der Hypoxiemarker Glut-1 als neuer möglicher Prognosemarker des
Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.
9. Kongress Österreichische Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Abstractband, S. 87
10. A.W. Eckert, M.H.W. Lautner, U. Bilkenroth, J. Schubert:
Metachrones Auftreten des Mundhöhlenkarzinoms – ein Fallbericht.
Erster gemeinsamer Kongreß der SGKG und der ÖGMKG, 1.- 4 Februar 2007 in
Davos, Abstractband S. 103
11. A.W. Eckert, M.H.W. Lautner, P. Maurer, U. Bilkenroth, J. Schubert:
Aktuelle Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit beim Plattenepithelkarzinom
der Mundhöhle im mikrochirurgischen Zeitalter.
Journal DGPW 32 (2005) 97

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. J. Schubert und Herrn Prof. Dr. S. Hauptmann für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ich danke insbesondere Herrn Oberarzt Dr. Dr. A. Eckert aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Halle-Wittenberg für seine außerordentliche Geduld in der Diskussion zu Fragen der Durchführung der Arbeit im Detail.

Herrn Oberarzt Dr. U. Bilkenroth aus dem Institut für Rechtsmedizin danke ich für die Hilfe bei der lichtmikroskopischen Auswertung der Präparate und der Unterstützung bei der Organisation der Abläufe während der Färbungen im Institut für Pathologie.

Ich bin Frau Beer und Frau Große aus dem Pathohistologischen Labor des Institutes für Pathologie der Universität Halle-Wittenberg für die Einarbeitung in die immunhistochemische Methodik zu großem Dank verpflichtet.

Frau Haufe aus dem Universitätsrechenzentrum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gebührt großer Dank für die freundliche Beratung in statistischen Fragen.

Meinem Bruder, Christian Lautner, danke ich für viele hilfreiche Hinweise zum effektiven Arbeiten mit dem Schreibprogramm „Microsoft-Word“ und das Korrekturlesen.