

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 |