

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

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