

5. Diskussion

5.1 Patientenbezogene Daten und Überlebenschancen

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 anzweifelten (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}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.