

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.