

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Biomarker des funktionellen und onkologischen Outcomes bei Patienten mit
Zungenkarzinomen**

Katharina Aziza El-Shabrawi

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Andreas Knopf
2. Priv.-Doz. Dr. Dr. Markus Nieberler

Die Dissertation wurde am 24.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1 Definition.....	2
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Einteilung und Klassifikation	3
1.4 Histologischer Differenzierungsgrad.....	5
1.5 Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.6 Therapie.....	7
1.6.1 Chirurgische Therapie	7
1.6.2 Radiotherapie.....	9
1.6.3 Chemotherapie.....	10
1.6.4 Molekular zielgerichtete Therapie.....	10
1.6.5 Immuntherapie.....	11
1.7 Funktionelles Outcome und Verlauf	11
1.8 Metastasierungsverhalten	13
1.8.1 Matrix-Metalloproteinasen	13
1.8.2 MMP-2 und MMP-9.....	15
1.8.3 TIMP-1 und TIMP-2	16
1.8.4 SDF-1/CXCL12.....	18
2. Fragestellung	20
3. Material	22
3.1 Monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion.....	22
3.2 In-Vitro-Diagnostik	22
3.2.1 Geräte	22
3.2.2 Software.....	22
3.2.3 Verbrauchsmaterialien.....	23
3.2.4 Chemikalien, Reagenzien	23
3.2.5 Assays, Kits, Sonstiges.....	23
4. Methoden.....	24
4.1 Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie der Onkologie	24
4.2 Monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion.....	24
4.2.1 Erhebung der Schluckfunktion	26
4.2.2 Erhebung der Sprachfunktion.....	27
4.2.3 Erheben der Xerostomie	28
4.2.4 Erheben der Mundöffnung	29
4.2.5 Erheben der Lebensqualität	29

4.3 In-Vitro-Diagnostik	30
4.3.1 Patientenproben	30
4.3.2 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	30
4.4 Statistische Tests	33
5. Ergebnisse	34
5.1 Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie der Onkologie	34
5.1.1 Epidemiologische Daten	34
5.1.2 Therapiemodalitäten und Rekonstruktion	36
5.1.3 Überlebensanalyse	36
5.2 Monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion	39
5.2.1 Epidemiologische Daten	39
5.2.2 Noxen	41
5.2.3 Schluckfunktion	42
5.2.4 Sprechen	42
5.2.5 Xerostomie	43
5.2.6 Mundöffnung	44
5.2.7 Postoperative Lebensqualität	44
5.3 In-Vitro Diagnostik	46
5.3.1 De-novo-Karzinom vs. Rezidiv	46
5.3.2 T-Stadium	48
5.3.3 N-Stadium	49
5.3.4 M-Stadium	50
5.3.5 Geschlecht	51
5.3.6 Vor-Karzinome im Kopf-Hals-Bereich	51
6. Diskussion	53
6.1 Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie der Onkologie und monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion	53
6.2 In-Vitro Diagnostik	61
7. Zusammenfassung	67
8. Danksagung	69
9. Verzeichnisse	70
9.1 Abbildungsverzeichnis	70
9.2 Tabellenverzeichnis	70
9.3 Literaturverzeichnis	71
10. Anhang	79

Abkürzungsverzeichnis

μ L Mikroliter

A. Arteria

aCRT *adjuvante Radiochemotherapie*

ALT *Anterolateral Thigh Flap*

aRT *adjuvante Radiotherapie*

C Celsius

cm Centimeter

CXCL12 *C-X-C motif chemokine ligand 12*

CXCR 4 *C-X-C motif chemokine receptor 4*

ECE *extracapsular extension*

EDTA *Ethylendiamintetraessigsäure*

EGFR *Epidermal Growth Factor*

Receptor

ELISA *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

EORTC *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EZM *extrazelluläre Matrix*

g *Erdbeschleunigung*

g/2min *Gramm / zwei Minuten*

Gy Gray

HIV *Humanes Immundefizienz Virus*

HNSCC *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*

HPV *Humanes Papillomavirus*

HRP *horseradish peroxidase*

IFN- γ *Interferon- γ*

IGF-1R *Insulin-like Growth Factor-1 Receptor*

IgG *Immunglobulin G*

M. *Musculus*

MDADI *M. D. Anderson Dysphagia Inventory*

ml Milliliter

ml/d *Milliliter pro Tag*

mm Millimeter

MMP *Matrix-Metalloproteinasen*

MT1-MMP *Membrane type 1-matrix metalloproteinase*

ng Nanogramm

nm Nanometer

PD-1 *programmed death 1*

PD-L1/-L2 *programmed death ligands 1/2*

PEG *perkutanen endoskopischen*

Gastrostomie

pg *Pikogramm*

py *pack years*

R/CT *Radio(chemo)therapie*

RFF *Radial Forearm Flap*

R-Status *Resektionsstatus*

RTOG *Radiation Therapy Oncology Group*

s *Sekunde*

SD *Standardabweichung*

SDF-1 *alpha-chemokine stromal-derived factor-1*

SHI *Speech Handicap Index*

TIMP *tissue inhibitor of metalloproteinases*

TNM *Tumor, Lymphknoten, Metastasen*

UICC *Union internationale contre le cancer*

VAS *visuelle Analogskala*

VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*

vgl. *vergleiche*

WST *Wasserschlucktest*

Z.n. *Zustand nach*

1. Einleitung

1.1 Definition

Als Zungenkarzinome sind jene Tumore definiert, die die vorderen zwei Drittel der Zunge bis zu den *Papillae circumvalatae* im *Sulcus terminalis* befallen. Das hintere Drittel der Zunge, auch bezeichnet als Zungenrund, gehört bereits zum Oropharynx. Etwa 80 Prozent der Zungenkarzinome sind am Zungenrand lokalisiert. Ohne therapeutische Intervention breiten sie sich innerhalb der Zunge aus und können nachfolgend auch auf den Mundboden übergreifen (Stöver & Feyer, 2018).

Frühsymptome sind bei Karzinomen der Zunge in der Regel selten. Oftmals wird das Karzinom als schmerzloses Geschwür oder Knoten vom Patienten selbst oder beim Zahnarztbesuch entdeckt. Im späteren Verlauf treten brennende oder stechende Schmerzen auf. Des Weiteren können wunde Stellen oder Blutungen sowie sicht- oder tastbare Halsmetastasen erste Anzeichen für ein Karzinom sein. In fortgeschrittenen Stadien kommt es schließlich zu *foetor ex ore*, verwaschener Sprache und, je nach Tumorgöße und –lokalisierung, eingeschränkter Beweglichkeit der Zunge. Zur Bestätigung der Diagnose erfolgt die Mikroskopie einer biopsierten Gewebeprobe. Diese mikroskopische Diagnostik ist bei allen palpablen Indurationen und nicht abheilenden Schleimhautulcera der Mundhöhle zum Ausschluss eines Karzinoms essentiell (Aigner et al., 2016; Behrbohm, Kaschke, & Nawka, 2012).

1.2 Epidemiologie

Tumore der Zunge zählen zur Gruppe der Mundhöhlenkarzinome. Die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms in Deutschland liegt für Frauen bei etwa 9 Neuerkrankungen, für Männer bei etwa 23 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr (Robert Koch-Institut, 2019). Die Mundhöhlenkarzinome machen in etwa 2% bis 6 % aller Karzinome aus und stellen ca. 30 % aller Kopf-Hals-Malignome dar (Baier et al., 2009). Bei Männern repräsentieren sie mittlerweile die siebthäufigste Krebserkrankung, während sie bei Frauen nur an 16. Stelle stehen. Auch das Erkrankungsalter liegt bei Männern mit einem mittleren Wert von 60 Jahren vor dem der Frauen. Letztere erkranken im Mittel im Alter von 64 Jahren (Robert Koch-Institut, 2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Mundhöhlenkarzinomen liegt bei Männern zwischen

36% und 45%. Bei Frauen ist sie mit einem Wert zwischen 50% und 63% etwas höher (Robert Koch-Institut, 2017).

Bei isolierter Betrachtung von Tumoren ausschließlich der Zunge, lässt sich seit 1999 ebenfalls ein steigender Trend an Neuerkrankungen deutschlandweit beobachten (Robert Koch-Institut, 2019). Ähnliches gilt auch für Karzinome des Oropharynx. Während dies jedoch mit einer Zunahme an Virus-induzierten (Humanes Papillomavirus) Karzinomen in Verbindung gebracht werden kann, fehlt eine solche Assoziation oftmals bei Karzinomen der Zunge (Dahlgren et al., 2004).

1.3 Einteilung und Klassifikation

Das Zungenkarzinom wird zu den bösartigen Tumoren der Mundhöhle gezählt. Zusammen mit malignen Tumoren der Innenwange, des retromolaren Dreiecks, des Alveolarfortsatzes, des harten Gaumens, des Mundbodens, des Vestibulums und des nicht-keratinisierten Lippenrots bildet es die Gruppe der Mundhöhlenkarzinome (Wolff, 2012). Tumoren der Mundhöhle lassen sich nach folgenden Gesichtspunkten einteilen: der Dignität, mit der Unterscheidung zwischen bös- und gutartig, der Lokalisation, des Wachstumsverhaltens und der Histologie. Der häufigste histopathologische Subtyp des Zungenkarzinoms stellt mit 95% das Plattenepithelkarzinom dar. Es wird zur großen Gruppe der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC = *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*) gezählt. Seltene histologische Subtypen des Zungenmalignoms umfassen das adenoid-zystische Karzinom der kleinen intraoralen Speicheldrüsen, die Gruppe der anaplastischen oder lymphoepithelialen Karzinome, das häufig mit einer HIV-Infektion assoziierte Kaposi-Sarkom sowie Lymphome und Melanome (Baier et al., 2009). Aufgrund des Wachstumsverhaltens lassen sich Zungenkarzinome desweiteren unterteilen in ein endophytisches, indurierendes Wachstum (99%) und in exophytisches Wachstum (1%) (Behrbohm et al., 2012).

Mundhöhlenkarzinome werden nach dem TNM-System klassifiziert. Das TNM-System dient vor allem der Therapieentscheidung sowie der Prognoseabschätzung. Der T-Status definiert die Ausdehnung des Primärtumors, der N-Status den Befall regionaler Lymphknoten und der M-Status das Vorhandensein von Fernmetastasen mit Organbefall. Je höher die Kategorie in der TNM-Klassifikation, desto schlechter ist die zu erwartende Prognose (Westhofen, 2018; Wolff, 2012). Die Tabelle im Folgenden stellt die aktuellste, 8. Auflage der TNM-Klassifikation dar:

Tabelle 1: TNM Klassifikation bei Tumoren der Mundhöhle, 8.Auflage (Christian Wittekind & Control, 2017)

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung <i>oder</i> maximale Invasionstiefe von mehr als 10 mm
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung*
*Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen. In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.	
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Zusätzlich wird je nach T-, N- und M-Kategorien eine entsprechende Stadieneinteilung von der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) formuliert.

Tabelle 2: Stadieneinteilung für alle Kopf-Hals-Tumoren außer Nasopharynx, 8.Auflage (Christian Wittekind & Control, 2017)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Des Weiteren können Kopf-Hals-Tumore durch ECE (*extracapsular extension*) der Lymphknotenmetastasen, Resektionsstatus (R-Status) sowie Grading beschrieben werden. ECE steht für das extrakapsuläre Tumorwachstum an den Lymphknoten und stellt einen negativen Prognosefaktor dar. R-Status und Grading werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

1.4 Histologischer Differenzierungsgrad

Die Bestimmung des histologischen Malignitätsgrades (Grading) eines Tumors erfolgt anhand von Gewebeproben und nimmt Einfluss auf die Prognose des Patienten. Der histologische Differenzierungsgrad wird durch den Vergleich des Tumors mit seinem Ausgangsgewebe bestimmt. Erfasst werden unter anderem die Zahl der Mitosen pro Sichtfeld, die Zellkerngröße und die Anfärbbarkeit der Zellen (C. Wittekind & Tannapfel, 2006). Je geringer die Ähnlichkeit des Tumors mit seinem Ursprungsgewebe, desto kleiner ist der Grad an zellulärer Differenzierung und desto höher die Aggressivität (Reiß, 2009). Anhand dieser Kriterien sind von der UICC folgende Grading-Stufen formuliert:

Tabelle 3: Tumordifferenzierungs- und Malignitätsgrad (C. Wittekind & Tannapfel, 2006)

Differenzierungsgrad		Malignitätsgrad
Gut differenziert	G1 → low grade	Niedrig
Mäßig differenziert	G2 → low grade	Mittel
Schlecht differenziert	G3 → high grade	Hoch
Undifferenziert	G4 → high grade	Hoch

1.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Zungenkarzinom entsteht meistens, wie auch andere Karzinome der Mundhöhle, aus Präkanzerosen. Ein häufiges Beispiel hierfür ist die Leukoplakie (Behrbohm et al., 2012). Die mit Abstand größten Risikofaktoren für Karzinome der Zunge sind Nikotin und Alkohol. Werden beide Stoffe gleichzeitig konsumiert, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Karzinoms, da Alkohol und Tabakrauch synergistisch karzinogen wirken (Wittekindt, Wagner, Mayer, & Klußmann, 2012). Weitere ätiologische Risikofaktoren sind kanzerogene Chemikalien, radioaktive Strahlen und ein geschwächtes Immunsystem, wie zum Beispiel im Rahmen einer HIV-Infektion. Desweiteren werden Druckstellen oder chronische Traumen, beispielsweise durch einen scharfkantigen Zahnersatz und eine schlechte Mundhygiene als Risikofaktoren diskutiert (Behrbohm et al., 2012). In Südostasien stellt das Mundhöhlenkarzinom und damit auch das Zungenkarzinom sogar eine der häufigsten Krebsarten dar. Dies hängt mit dem dort weit verbreiteten Kauen von Betelnüssen zusammen. Die karzinogene Wirkung wird von in den Nüssen enthaltenen Alkaloiden vermittelt (Wittekindt et al., 2012).

Auch Humane Papillomaviren (HPV) wurden in der Vergangenheit häufig als Risikofaktor für die Entstehung von Karzinomen der Zunge diskutiert. Eine Infektion mit den onkogenen High-Risk-HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31 und 45 kann über verschiedene molekulare Mechanismen zur Entstehung eines Karzinoms führen. Humane Papillomaviren, die ursprünglich mit Karzinomen des Gebärmutterhalses assoziiert waren, gewannen innerhalb der letzten Jahre auch im Kopf-Hals-Bereich zunehmend an Bedeutung. Angenommen wird, dass die Verbreitung onkogener HPV im Kopf-Hals-Bereich vorwiegend über orale Sexualpraktiken geschieht. HPV-assoziierte Karzinome stellen somit eine eigene Tumorentität innerhalb der Kopf-Hals-Tumoren dar. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass sie jedoch nur eine geringe Rolle bei Karzinomen der mobilen Zunge spielen. Vielmehr treten HPV-assoziierte Karzinome vorwiegend im Oropharynx auf (Schnitzler & Dörries, 2019; Wittekindt et al., 2012). Der HPV-Status wurde aus diesem Grund auch in die 8. Auflage der TNM-Klassifikation von Oropharynxkarzinomen aufgenommen (Dreyer & Niedobitek, 2017).

In Bezug auf Zungenkarzinome lässt sich in den letzten Jahren ein auffälliger Trend bei jüngeren Patienten (<45 Jahren) beobachten. Die betroffene Gruppe entwickelt ohne nennenswerte Tabak- oder Alkoholanamnese in der Vorgeschichte einen besonders aggressiven Typ des Zungenkarzinoms, der zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine hohe Rate an positivem Lymphknotenstatus aufweist. Die molekularen Mechanismen, welche diese Karzinogenese

bedingen, sind bisher ungeklärt (Andreas Knopf et al., 2015; Sgaramella et al., 2018; Wittekindt et al., 2012).

1.6 Therapie

Je nach Tumorstadium kann eine mögliche kurative Behandlung von Zungenkarzinomen durch die alleinige chirurgische Therapie, die alleinige Strahlentherapie, die Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie sowie durch Kombination von chirurgischer Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie erfolgen (Wolff, 2012).

1.6.1 Chirurgische Therapie

Die Entscheidung über eine chirurgische Resektion bei Zungenkarzinomen soll prinzipiell von der individuellen Situation des Patienten abhängig gemacht werden. Dabei werden vor allem die Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsgrenzen sowie die postoperative Lebensqualität des Patienten berücksichtigt (Wolff, 2012). Eine definitive Empfehlung zur besten Therapieoption gibt es hierbei nicht (Bahadur, Thakar, Mohanti, Lal, & Otolaryngology, 2002; Edwards & Johnson, 1999). Ein signifikanter Überlebensvorteil der chirurgischen Therapie gegenüber der primären Radio(chemo)therapie (R/CT) konnte bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen durch Iyer et al. im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Langzeitstudie erwiesen werden (Iyer et al., 2015). Bei kleinen Karzinomen (T1, T2) hingegen konnte bisher kein klarer Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber der Strahlentherapie gezeigt werden (Lefebvre et al., 1994; Sessions et al., 2000).

Das Prinzip der chirurgischen Resektion bei Karzinomen der Zunge besteht darin, den umschriebenen Tumor mit einem ausreichend großen Sicherheitsabstand, welcher als ein Minimum von 5 mm definiert ist, zu resektieren, sodass makro- und mikroskopisch alle Resektionsränder tumorfrei sind. Das Erreichen tumorfreier Resektionsränder wird als R0 bezeichnet. Je nach Tumorstadium wird zusätzlich eine chirurgische *Neck dissection*, eine Chirurgie der Lymphabflusswege, und Radiatio vollzogen (Frerich, Gerlach, & Pape, 2012; Rettinger, Hosemann, Hüttenbrink, & Werner, 2018). Vor Therapiebeginn sollte ein umfassendes Tumor-Staging erfolgen. Letzteres besteht, neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, aus einer Sonografie der Halsweichteile zum Aufspüren von Lymphknotenmetastasen sowie einer Computertomografie bzw. Magnetresonanztomografie zum Ausschluss von Fernmetastasen sowie zur Beurteilung der Tiefenausdehnung des

Primärtumors. Des Weiteren sollte eine Panendoskopie mit histologischer Sicherung des Karzinoms, sowie zum Ausschluss von Zweitumoren erfolgen. Die prätherapeutisch erhobenen Befunde werden in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zwischen Operateur, Strahlentherapeuten, Pathologen und Onkologen besprochen und weitere therapeutische Schritte geplant (Reiß, 2009; Rettinger et al., 2018).

Die Resektion des Tumors erfolgt in der Regel elektrochirurgisch. Je nach Ausdehnung variiert hierbei der operative Zugangsweg. Bei den meisten Zungenkarzinomen kann transoral reseziert werden. Für Tumoren, die von der Zunge auf den Mundboden übergreifen, müssen andere Zugangswege entweder transzervikal-submandibulär oder über eine Mandibulotomie mit Lippenspaltung gewählt werden (Frerich et al., 2012; Reiß, 2009). Um den Verlust von Volumen und Funktionalität der Zunge nach einer Karzinomresektion zu kompensieren, hat sich die Rekonstruktionschirurgie mittels Lappentransplantaten insbesondere bei größeren Tumoren etabliert. Prinzipiell kann hierfür entweder mittels lokaler Nasolabiallappen oder mikrochirurgischer Lappen rekonstruiert werden (Frerich et al., 2012). Kleinere intraorale Defekte werden vor allem durch gefäßgestielte Radialistransplantate gedeckt. Bei größeren Deckungen wird mit anterolateralen Oberschenkelappen (ALT) oder Latissimus-dorsi-Transplantaten rekonstruiert. Bei Defekten, die auch auf den Unterkieferknochen übergreifen, kommen vor allem Fibularistransplantate zum Einsatz (Cai et al., 2019; Remmert, 2001). Für die Entscheidung über die Art und Technik der Rekonstruktion sind bisher keine kontrollierten randomisierten Vergleichsstudien verfügbar, weswegen hierbei vor allem die Erfahrung des Operateurs und der individuelle Patientenwunsch berücksichtigt wird. Insbesondere bei Tumorfrühstadien, wie T1- und T2-Karzinomen, gibt es bisher keine einheitliche Empfehlung bezüglich der Rekonstruktion (Chuanjun, Zhiyuan, Shaopu, Xinquan, & Zhihong, 2002; Kansy et al., 2017). Laut Leitlinie soll eine Rekonstruktion im besten Fall dann erfolgen, wenn eine funktionelle oder ästhetische Verbesserung zu erwarten ist (Wolff, 2012).

Bei klinisch unauffälligen Verhältnissen wird zum Aufspüren möglicher Mikrometastasen in der Regel zusätzlich eine selektive *Neck dissection* durchgeführt. Hierbei wird mindestens ein Lymphknoten-Level des Halses unter Erhalt der nicht-lymphatischen Strukturen reseziert und histologisch auf Metastasen untersucht. Bei klinischem Verdacht auf Metastasen oder bei Mittellinienüberschreitung des Tumors werden weiter die radikale, die erweiterte radikale und die modifizierte radikale *Neck dissection* unterschieden, wobei je nach Typ verschiedene Lymphknoten-Level sowie auch nicht-lymphatische Strukturen entfernt werden. Die radikale *Neck dissection* besteht aus der Ausräumung der Lymphknoten-Level I-V sowie der Resektion des *Musculus sternocleidomastoideus*, der *Vena jugularis interna* und des *Nervus accessorius*.

Die modifiziert-radikale *Neck dissection* besteht aus der Ausräumung der Level I-V unter Schonung mindestens einer der genannten, nicht-lymphatischen Strukturen. Sofern möglich, wird heutzutage stets ein selektiveres Vorgehen unter Erhalt wichtiger funktioneller Strukturen im Rahmen einer funktionellen *Neck dissection* bevorzugt (Kaschke & Zakarneh, 2012; Reiß, 2009; Vahl & Hoffmann, 2019).

Zu den häufigsten Komplikationen der chirurgischen Resektion zählen, neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Nachblutungen, Wundinfektionen, Narbenbildung und Rezidiven, vor allem funktionelle Einschränkungen. Letztere betreffen insbesondere Störungen der Zungenmotilität, Geschmacks- sowie Sensibilitätsstörungen (Rettinger et al., 2018).

1.6.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie findet bei Frühstadien des Zungenkarzinoms (T1, T2) als primär konservative Therapieoption Anwendung. Bei fortgeschrittenen Stadien (T3, T4) wird sie postoperativ als adjuvante Therapie in Kombination mit der chirurgischen Resektion eingesetzt. Weitere Indikationen einer postoperativen Radiotherapie können knappe oder histologisch befallene Resektionsränder, positive Lymphknotenmetastasen, Gefäßinvasion oder perineurale Infiltration darstellen. Palliativ wird sie zur Linderung tumorbedingter Symptome angewandt. Um die Effektivität zu verstärken, erfolgt häufig die Kombination aus Radiotherapie und platinbasierter Chemotherapie.

Der Effekt der Radiotherapie wird von ionisierenden Strahlen herbeigeführt. Diese können entweder von extern auf den Tumor gerichtet (perkutane Strahlentherapie) oder nach Implantation spezieller Katheter im Rahmen der interstitiellen Brachytherapie direkt in den Tumor eingebracht werden. Die empfohlene Gesamtdosis der Strahlentherapie beträgt zwischen 60 und 70 Gy und wird auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, welche mehrmals wöchentlich verabreicht werden. Je nach Indikation werden sowohl das ehemalige Tumorbett als auch der Lymphabfluss am Hals bestrahlt. Wichtig für eine ausreichende Effektivität der Strahlentherapie ist die kontinuierliche Durchführung. Unterbrechungen führen zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle und sollen vermieden werden (Thönnessen et al., 2006; Wolff, 2012). Zu den akuten Nebenwirkungen, die im Rahmen der Bestrahlung auftreten können, zählen Xerostomie, Erytheme, Geschmacksverlust und Mukositis. Chronisch kann vor allem die Xerostomie bestehen bleiben. Zu weiteren chronischen Nebenwirkungen zählen eine dauerhaften Dunkelfärbung der Haut, Fibrosen und Lymphödeme (Kahl-Scholz, Vockelmann, Blum, & Heilsberg, 2017).

1.6.3 Chemotherapie

Die konventionelle Chemotherapie spielt bei Kopf-Hals-Karzinomen heutzutage als Primärtherapie nur noch in der Palliation eine Rolle. Eine primär kurativ intendierte Behandlung mittels konventioneller Chemotherapie hat keinen Stellenwert mehr (Strieth & Ernst, 2017). Werden Chemotherapie und Strahlentherapie als Primärtherapie hingegen kombiniert, kann klar ein Überlebensvorteil gezeigt werden (Bourhis, Amand, & Pignon, 2004). Zu den zytotoxischen Agenzien, die bei der Chemotherapie zum Einsatz kommen, zählten in den 1970er Jahren zunächst Methotrexat und Bleomycin, seit den 1980er Jahren vor allem Cisplatin und seit den 1990er Jahren aufgrund guter Ansprechraten die Gruppe der Taxane (Strieth & Ernst, 2017). Im Vergleich aller dieser Chemotherapeutika zeigt Cisplatin die beste Wirksamkeit. Seine alleinige Gabe ist genauso wirksam wie eine Cisplatin-haltige Polychemotherapie. Polychemotherapien ohne Cisplatin führten zu signifikant schlechteren Überlebensraten (Bourhis et al., 2004).

Die neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie bringt in Verbindung mit einer Operation keinen Vorteil. Im Vergleich dazu konnte bei der Radiochemotherapie aber sehr wohl eine verbesserte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit resezierbaren als auch nicht-resezierbaren Tumoren gezeigt werden. Auch die lokale Tumorkontrolle konnte durch die Verbindung aus Radio- und Chemotherapie verbessert werden (Bourhis et al., 2004). Bei Patienten mit Risikofaktoren für ein Rezidiv wird eine postoperative Radio- als auch Radiochemotherapie empfohlen, vorzugsweise mit Cisplatin (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004; Wolff, 2012).

1.6.4 Molekular zielgerichtete Therapie

Die molekular zielgerichtete Therapie ermöglicht das spezifische Angreifen von Antikörpern an für die Karzinogenese entscheidenden Strukturen und somit eine selektivere, individualisierte Tumorthherapie (Daniel, 2007). Bei konventionell austherapierten Patienten konnten 2008 erstmals Erfolge durch die Verwendung molekular zielgerichteter Therapeutika bei Kopf-Hals-Karzinomen gezeigt werden. Durch die Ergänzung der Platin-basierten Chemotherapie mit dem „*Epidermal Growth Factor Receptor*“ (EGFR)-Antikörper Cetuximab zeigten sich Verbesserungen in der palliativen Chemotherapie (Vermorken et al., 2008). Der EGFR ist in verschiedenen Tumoren hochreguliert und kann dadurch ein unkontrolliertes Tumorwachstum sowie die Ausbildung von Metastasen vermitteln. Der Einsatz von EGFR-Antikörpern zeigte auch in Kombination mit der Radiotherapie Erfolge. Die Ansprech- und

Gesamtüberlebensraten der Patienten stiegen statistisch signifikant gegenüber derjenigen, die eine alleinige Radiotherapie erhielten (Bonner et al., 2006).

Dennoch ist die Entdeckung über die Wirksamkeit der EGFR-Blockade bislang nicht ausreichend, um eine gute individualisierte Tumorthherapie zu ermöglichen. Problematisch erscheint die hohe Toxizität von Cetuximab in der Polychemotherapie. In der Monotherapie hingegen konnten nur geringe Remissionsraten gezeigt werden. Aus diesem Grund sollen zukünftig weitere Zielstrukturen identifiziert werden, um für jeden Patienten eine individualisierte Tumorthherapie zu ermöglichen (Mesia et al., 2010; Strieth & Ernst, 2017).

1.6.5 Immuntherapie

Ein vielversprechender, neuartiger Ansatz in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren ist die Inhibition von Immun-Checkpoints. Tumorzellen neigen dazu, sich der zytotoxischen Immunantwort zu entziehen, was einen zentralen Mechanismus in lokoregionären Rezidiven und der Metastasierung darstellt (Ferris, 2015). Eine zielgerichtete Therapie gegen die entsprechenden Rezeptoren, wie beispielsweise den „*T-cell-suppressive-immune-checkpoint receptor programmed death 1*“ (PD-1), oder deren Liganden, wie beispielsweise die „*programmed death ligands 1/2*“ (PD-L1/-L2), zeigten in bisherigen Studien gute Ansprechraten (Seiwert et al., 2016). Als Beispielsubstanzen sind die humanisierten IgG-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab zu nennen (Strieth & Ernst, 2017).

1.7 Funktionelles Outcome und Verlauf

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Karzinomen der Zunge beträgt im Durchschnitt 43%. Im Stadium I liegt sie zwischen 35% und 85%, im Stadium II zwischen 26% und 77 %, im Stadium III zwischen 10% und 50 % und im Stadium IV zwischen 0% und 26 % (Reiß, 2009). Die Überlebensraten werden maßgeblich durch Rezidive beeinflusst. Um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu minimieren, ist es chirurgisch entscheidend, eine R0-Resektion zu erzielen. Aus diesem Grund stellt die R0-Resektion, gegebenenfalls in Kombination mit einer adjuvanten Therapie, die Therapieform der Wahl dar, insbesondere da bisher keine spezifische Zielmolekültherapie vorliegt. Gleichzeitig gehen diese Therapieschemata aber auch mit massiven funktionellen Einschränkungen einher.

Therapeutische Effekte wirken sich größtenteils auf Zunge, Kiefer, Hals, Speicheldrüsen und die Sensibilität im Kopf-Hals-Bereich aus und beeinträchtigen diese in ihrer Funktion. Defizite

werden vor allem beim Sprechen, Essen oder Schlucken und dem äußerlichen Erscheinungsbild beobachtet und beeinflussen somit auch das psychosoziale und körperliche Wohlbefinden des Patienten sowie die Lebensqualität. Auch die Mundöffnung kann posttherapeutisch beeinträchtigt sein. Bei Patienten die zusätzlich oder primär eine Radio(chemo)therapie erhalten, stellt sich außerdem das Problem der Mundtrockenheit und des hyperviskosen Speichels (Dzioba et al., 2017; Panchal, Potterton, Scanlon, & McLean, 1996).

Ein großer Problembereich nach Tumoroperationen an der Zunge ist die Dysphagie sowie daraus entstehende Komplikationen wie Aspiration. In der Folge kann dadurch auch das Patientenüberleben beeinträchtigt werden. Neben der ausführlichen Schluckanamnese stellen bei Dysphagie auch Schluckversuche mit unterschiedlich großen Mengen Wasser ein gängiges Screening-Verfahren für Schluckstörungen dar. Die zwei wichtigsten apparativen Verfahren zum Feststellen einer Dysphagie sind die Videoendoskopie und die Videofluoroskopie. Bei der Videoendoskopie wird der Schluckakt transnasal mittels eines flexiblen Endoskops aufgezeichnet. Die Videofluoroskopie stellt den Schluckakt röntgenologisch durch die Verwendung röntgendichten Kontrastmittels dar (Prosiegel, Weber, Thiel, & Ewerbeck, 2010).

Eine weitere Komplikation, über die posttherapeutisch häufig berichtet wird, ist die Mundtrockenheit. Sie tritt vorwiegend bei einer Bestrahlung über 52 Gy auf und beruht auf einer irreversiblen Schädigung des Speicheldrüsenparenchyms. Um die Mundtrockenheit zu quantifizieren, wird die Speichelsekretionsrate oder Speichelflussrate über die abgeschiedene Speichelmenge pro Zeiteinheit bestimmt. Erfassen lassen sich sowohl Ruhespeichel und Reizspeichel, zum Beispiel durch Stimulation mit Zitronensäure sowie Gesamtspeichelmenge und Speichel einer einzelnen Speicheldrüse (Hellwege, 2003; Zenk, Leins, & Bozzato, 2005). Ein weiterer Test um Mundtrockenheit einfach und kostengünstig zu erheben, ist der sogenannte Saxon-Test. Durch das Wiegen einer Mullkompressen vor und nach Einspeicheln durch den Patienten kann Mundtrockenheit schnell nachgewiesen werden. Der Saxon-Test stellt das orale Äquivalent zum rheumatologischen Schirmer-Test dar. Letzterer weist die Menge der Tränenproduktion nach und findet bei Sicca-Symptomatik Anwendung (Kohler, Winter, & Rheumatology, 1985).

1.8 Metastasierungsverhalten

Maligne Tumore sind charakterisiert durch die Fähigkeit zur Invasion. Sie können in das umgebende Gewebe, das Gefäßsystem, perineural und letztlich auch in vom Primärtumor entfernte Organe infiltrieren. Der Prozess der Metastasierung besteht hierbei aus einer Kette von Abläufen, die konsekutiv aufeinander folgen. Metastasierende Tumorzellen weisen charakteristische Proteinexpressionsprofile auf, die für den Prozess der Metastasierung benötigt werden. Zu den wichtigsten metastasierungsfördernden Molekülgruppen zählen hierbei: Adhäsionsmoleküle, matrixdegradierende Enzyme und einige Botenstoffe, wie angiogene Faktoren, Wachstumsfaktoren und Chemokine (Zöller, 2010).

1.8.1 Matrix-Metalloproteinasen

Die Voraussetzung für eine Invasion und Metastasierung durch die Tumorzelle stellt die Proteolyse der extrazellulären Matrix dar. Dieser Prozess erfolgt durch matrixdegradierende Enzyme. Insbesondere der Familie der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) kommt hierbei eine Schlüsselrolle zu. Sie werden stark mit verschiedensten Prozessen der Tumorprogression assoziiert. Eine Überexpression unterschiedlicher MMPs in gastrointestinalen, ovarialen, Mamma-, Haut- sowie Kopf-Hals-Karzinomlinien wurde bisher in mehreren Studien gezeigt (Ondruschka et al., 2002).

MMP sind extrazelluläre oder membrangebundene proteolytische Enzyme und lassen sich nach Substratspezifität in sechs Subgruppen untergliedern: Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine, Matrilysine, membrangebundene MMP und andere (Visse & Nagase, 2003). MMP werden als inaktive Zymogene (Proenzyme) synthetisiert und über die enzymatische Entfernung des Propeptids aktiviert (Egeblad & Werb, 2002). Hauptproduktionsort der MMP stellen die Fibroblasten dar. Sie können jedoch auch von Tumorzellen produziert werden (Overall & López-Otín, 2002).

Eine der Hauptfunktionen der MMP ist es, extrazelluläre Matrix (EZM) abzubauen. Unter physiologischen Bedingungen trägt dies durch den Abbau unerwünschter Proteine zur Funktionstüchtigkeit und Aufrechterhaltung der EZM bei. Gleichzeitig machen sich aber auch Tumorzellen diese Funktion der MMP im Rahmen der Tumordinvasion zunutze. Die Funktion der MMP beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Proteolyse der EZM. Durch die Degradation von Proteinen sind sie an einer Reihe verschiedenster Zellverhalten beteiligt. Einige davon sind auch von großer Relevanz für die Progression von Tumoren (Egeblad & Werb, 2002). Beim Abbau der EZM setzen MMP beispielsweise Wachstumsfaktoren, Zytokine und Faktoren für

die Angiogenese frei, die in der EZM eingelagert sind. Dazu zählen unter anderem der „*Vascular Endothelial Growth Factor*“ (VEGF), der „*Transforming growth factor β* “ (TGF- β) und „*Interferon- γ* “ (IFN- γ). Durch die Prozessierung und Aktivierung dieser Signalmoleküle durch die MMP, stimulieren letztere wiederum Immunzellen, Endothelzellen und Tumorzellen. Außerdem sind MMPs an der Spaltung von Zelladhäsionsmolekülen, wie beispielsweise E-cadherin, beteiligt (Bauvois, 2012; Cauwe, Van den Steen, Opdenakker, & biology, 2007; J Hatfield, Reikvam, & Bruserud, 2010). Durch diese vielfältigen Funktionen sind MMP in verschiedene physiologische Prozesse wie Wundheilung, Gewebsreparatur und -umbau im Rahmen von Verletzungen sowie Angiogenese involviert. MMP spielen jedoch auch bei pathologischen Prozessen wie Arthritiden, kardiovaskulären Erkrankungen und vor allem der Tumorprogression eine wichtige Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass sie sowohl an Tumorzellwachstum, -differenzierung, -apoptose, -migration und -invasion sowie maligner Angiogenese und Regulation der körperlichen Immunüberwachung beteiligt sind. Viele dieser pathologischen Prozesse lassen sich auf eine Dysregulation der MMP-Expression zurückführen (Egeblad & Werb, 2002; Murphy & Nagase, 2008).

Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung der Funktionen der MMP.

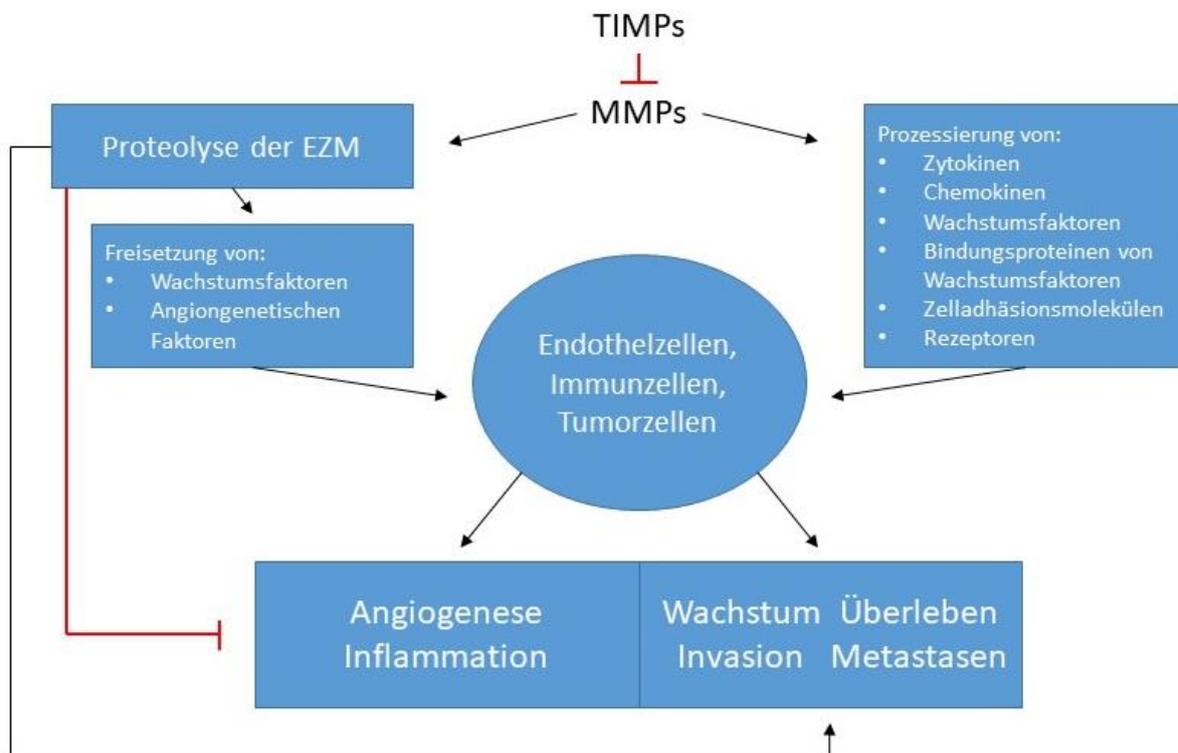


Abbildung 1: Überblick über verschiedene Funktionen der MMP (Bauvois, 2012)

Die Regulation der MMP erfolgt unter physiologischen Bedingungen entweder auf Transkriptionsebene oder durch die Aktivierung von Vorläufer-Zymogenen. MMP können auch durch Interaktion mit spezifischen Komponenten der EZM reguliert werden sowie durch ihre endogenen Inhibitoren, den TIMP („*tissue inhibitors of metallo-proteinases*“). Gleichzeitig kann die Expression der MMP stark durch Wachstumsfaktoren moduliert werden, wie beispielsweise dem „*Epidermal Growth Factor*“ (EGF), dem „*Transforming Growth Factor α* “ (TGF α) und dem „*Platelet Derived Growth Factor*“ (PDGF). (Mueller & Fusenig, 2002; Visse & Nagase, 2003).

Eine besondere Rolle im Rahmen der Metastasierung wird den Matrix-Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9 zugeschrieben. Ein vermehrter Nachweis dieser Subtypen im Gewebe von Kopf-Hals-Karzinomen konnte mit früherem Auftreten von Rezidiven sowie schlechterem Überleben assoziiert werden (Ondruschka et al., 2002; Yorioka et al., 2002).

1.8.2 MMP-2 und MMP-9

MMP-2 und MMP-9 bilden die Gruppe der Gelatinasen (Gelatinase A und B). Während viele MMP direkt von Tumorzellen exprimiert werden, werden MMP-2 und -9 hauptsächlich von Zellen des Tumorstromas synthetisiert, wie Fibroblasten, Myofibroblasten, Entzündungszellen und Endothelzellen (Egeblad & Werb, 2002). Eine entscheidende Funktion der MMP-2 und -9 ist der Abbau von denaturiertem Kollagen (Gelatin), Laminin und Kollagen Typ IV, welches sich hauptsächlich in der Basalmembran befindet. Der Abbau von Komponenten der Basalmembran unterstreicht die essentielle Rolle von MMP-2 und -9 bei der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen (Ondruschka et al., 2002). Außerdem konnte gezeigt werden, dass MMP-9 für die Intravasation, das Eindringen der Tumorzelle ins Gefäßsystem, benötigt wird (Kim, Yu, Kovalski, & Ossowski, 1998). MMP-9 scheint auch an der Suppression der körpereigenen Immunantwort, welche im Rahmen maligner Neoplasien Tumorzellen identifiziert und attackiert, maßgeblich beteiligt zu sein (Egeblad & Werb, 2002).

Die Expression von MMP-2 und MMP-9 konnte nicht nur im Tumorstroma von Kopf-Hals-Karzinomen überhöht nachgewiesen werden. Auch das Stroma von Mamma-, Lungen-, Kolon-, Ovar-, Haut- und Prostatakarzinomen wies eine Überexpression an MMP-2 und -9 auf und korrelierte gleichzeitig mit einer schlechteren Prognose (Ala-aho & Kähäri, 2005). Zusätzlich scheint die Konzentration der MMP innerhalb des Tumors an unterschiedlichen Stellen zu variieren. Ondruschka et al. konnte beispielsweise eine erhöhte Konzentration von MMP-2 im

Bereich der sogenannten „invasiven Front“, also der Grenze zwischen Tumor und gesundem Gewebe, nachweisen (Ondruschka et al., 2002).

Der Nachweis einer erhöhten MMP-Expression könnte somit zukünftig sowohl diagnostisch als auch prognostisch von Nutzen sein (H. Huang, 2018; Zöller, 2010). Aufgrund des großen Einflusses der MMPs auf die Karzinogenese wurden Pharmaka entwickelt, die an der Inhibition der MMP ansetzen (Brown, 1998). Diese zeigten jedoch nur wenig zufriedenstellende Resultate oder hatten starke Nebenwirkungen. Einerseits könnte dies auf tumorsupprimierende Effekte einiger MMP hinweisen, welche von den eingesetzten Breitspektrum-MMP-Inhibitoren blockiert wurden. Auf der anderen Seite wurden die Inhibitoren nur an Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien getestet, wobei mittlerweile gezeigt werden konnte, dass MMP auch an der frühen Tumorgenese maßgeblich beteiligt sind. Aktuelle Ansätze bestehen in einer Entwicklung spezifischer MMP-Inhibitoren. MMP-Inhibitor-Therapien sollen personalisiert werden und speziell jene MMP blockieren, die individuell vom Tumorgewebe exprimiert werden (Winer, Adams, & Mignatti, 2018).

1.8.3 TIMP-1 und TIMP-2

Die Durchwanderung der extrazellulären Matrix erfordert nicht nur die Proteolyse ihrer Komponenten, sondern auch deren Inhibition. Eine ungehemmte Proteolyse würde die umgebende Matrix soweit auflösen, dass eine Zell-Matrix-Interaktion nicht mehr möglich wäre. Folglich könnte auch keine Tumorzellinvasion stattfinden. Der Prozess der Proteolyse unterliegt aus diesem Grund einem exakt regulierten Zusammenspiel der MMPs und ihrer Inhibitoren, den „*tissue inhibitors of metallo-proteinases*“ (TIMP) (Zöller, 2010). Bisher sind vier unterschiedliche TIMPs bekannt, TIMP-1 bis TIMP-4. Sie können in unterschiedlichsten Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Während TIMP-1, -2 und -4 in löslicher Form vorliegen, kommt TIMP-3 nur an die EZM gebunden vor (Bode & Maskos, 2001). Die Expression der TIMP wird auf Transkriptionsebene über Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine reguliert. In speziellen Fällen tragen auch post-transkriptionelle Signalwege zur Regulation der TIMP bei (Clark, Swingler, Sampieri, & Edwards, 2008).

Grundsätzlich inhibieren alle Mitglieder der TIMP-Familie die Aktivität der MMP. Eine überlappende Inhibierung durch TIMP-1 bis -4 konnte für MMP-1, 2, 3 und 9 gezeigt werden. Zusätzlich inhibieren TIMP je nach Subtyp selektiv weitere MMP. Die endogene Inhibition der metastasierungsfördernden MMP scheint jedoch nicht die einzige Funktion der TIMP zu sein.

Neuere Erkenntnisse lassen nicht nur auf supprimierende Effekte der TIMP im Rahmen der Tumorprogression schließen, sondern deuten vor allem auf metastasierungsfördernde Funktionen hin. Zusätzlich zeigen mehrere, aktuelle Studien eine Korrelation von einer erhöhten TIMP-Expression in Tumoren mit einer schlechteren Prognose (Eckfeld, Häußler, Schoeps, Hermann, & Krüger, 2019).

Effekte, welche neben der Metalloprotease-Aktivität für TIMP-1 beschrieben wurden, umfassen eine Reihe von Prozessen, welche die Karzinogenese unterstützen können. Dazu zählen: die Hochregulierung von anti-apoptischen Proteinen, Wachstumsfaktor-ähnliche Effekte sowie die Hochregulierung von VEGF-Sekretion und damit Tumor-Angiogenese (Egeblad & Werb, 2002; Stetler-Stevenson, 2008). Als Beispiel soll die Aktivierung des JAK2/PI3K/Akt Signalpfads über einen Komplex aus TIMP-1, proMMP-9 und dem Zelloberflächenrezeptor CD44 dienen. Die Aktivierung des JAK2/PI3K/Akt Signalwegs induziert wiederum ein gesteigertes Überleben von Tumorzellen (Lambert et al., 2009). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass TIMP-1 an der Ausbildung einer prä-metastatischen Nische in der Leber bei Kolorektal- und Pankreaskarzinomen beteiligt ist (Grünwald et al., 2016; Seubert et al., 2015).

Die Deregulation der TIMP-Expression im Tumor oder Tumorstroma hat somit einen bedeutenden Einfluss auf die Karzinogenese. Eine Überexpression von TIMP-1 konnte bisweilen in beinahe allen Tumorgeweben gezeigt werden und korrelierte jeweils deutlich mit einer schlechten Prognose sowie dem vermehrten Auftreten von Metastasen (Eckfeld et al., 2019). Auch in Kopf-Hals-Karzinomen wurden erhöhte TIMP-1-Expressionen gefunden (Sutinen et al., 1998). Bei der Untersuchung von Blutproben verschiedenster Karzinompatienten, konnten abermals erhöhte Konzentrationen an TIMP-1 nachgewiesen werden (Eckfeld et al., 2019). Aus diesem Grund könnten zukünftig Flüssigkeitsbiopsien von TIMP-1 einen hohen potentiellen Stellenwert als Biomarker für die Tumorprognose darstellen (Jackson, Defamie, Waterhouse, & Khokha, 2016).

Die Expression von TIMP-2 sowie die davon abhängige Prognose scheint hingegen je nach Ursprungsgewebe des jeweiligen Tumors zu variieren (Eckfeld et al., 2019). Verschiedenste Studien belegten sowohl stimulierende als auch unterdrückende Effekte von TIMP-2 auf das Tumorzellwachstum (Hayakawa, Yamashita, Ohuchi, & Shinagawa, 1994; Hoegy, Oh, Corcoran, & Stetler-Stevenson, 2001). Die Interaktion von TIMP-2 mit dem Integrin $\alpha_3\beta_1$ beispielsweise induziert Signalpfade welche die Expression von Differenzierungsmarkern sowie den Zellzyklusarrest bewirken (Oh et al., 2006; Seo et al., 2006). Des Weiteren wurde eine Inhibierung des „*Insulin-like Growth Factor-1 Receptor*“ (IGF-1R) durch TIMP-2

beschrieben, was zu einer Abnahme der Zellproliferation und Angiogenese führte (Fernandez et al., 2010). Diese Beispiele sprechen für eine tumorsupprimierende Wirkung von TIMP-2. Im Gegensatz dazu kann TIMP-2 aber auch durch eine Bindung von „*Membrane type 1-MMP*“ (MT1-MMP) Invasions-fördernde Signale in Tumorzellen induzieren (D'Alessio et al., 2008; Sounni et al., 2010). Als prognostischer Flüssigkeitsmarker in Blutproben erschien TIMP-2 bisher als ungeeignet (Eckfeld et al., 2019).

1.8.4 SDF-1/CXCL12

Der „ *α -chemokine stromal-derived factor-1*“ (SDF-1), auch bekannt unter dem Namen „*C-X-C motif chemokine ligand 12*“ (CXCL12), gehört zur Gruppe der Chemokine und vermittelt seine Wirkung über den G-Protein gekoppelten 7-Transmembranrezeptor CXCR 4. Chemokine gehören zur Superfamilie der Zytokine und sind für die Chemotaxis (Wanderungsbewegung) von Zellen im Körper verantwortlich. Ursprünglich wurde vor allem ihre physiologische Beteiligung an der Migration und Aktivierung von Immunzellen im Rahmen von Entzündungen, aber auch Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten wie HIV beschrieben (Zlotnik, Yoshie, & Nomiyama, 2006). Neuere Erkenntnisse belegen, dass Chemokine auch an der Karzinogenese, hierbei vor allem an Metastasierungsprozessen, beteiligt sind (Müller et al., 2001). Insgesamt sind bisher 48 Chemokine und 19 Rezeptoren bekannt. In Zusammenhang mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs ist das Chemokin-Chemokinrezeptor-Paar CXCL12-CXCR4 am häufigsten beschrieben (Albert et al., 2013). Die Überexpression von CXCL12/CXCR4 scheint insbesondere mit vermehrtem Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung sowie einer schlechteren Überlebensrate assoziiert zu sein (Albert et al., 2013). Auch andere Plattenepithel- und mesenchymale Karzinome weisen eine überhöhte Expression an CXCL12/CXCR4 auf. Letzteres konnte unter anderem für Kolorektal-, Ovarial-, Magen- oder Pankreaskarzinome gezeigt werden (Amara et al., 2015; Gil et al., 2014; Izumi et al., 2016; Xu et al., 2015).

Die Bindung von CXCL12 an CXCR4 induziert eine strukturelle Veränderung des Rezeptors, wodurch G-Protein-vermittelt mehrere nachgeschaltete Signalwege initiiert werden. Einige dieser Signalwege begünstigen Zellmigration, -proliferation, -überleben sowie Expression von VEGF und somit Angiogenese (Liang et al., 2007; Teicher & Fricker, 2010).

CXCL12 wird hauptsächlich von Stromazellen exprimiert, welche die Tumorzellen umgeben. Zusätzlich können auch Tumorzellen CXCL12 exprimieren (Tan et al., 2008). CXCR4 wird

hauptsächlich von Tumorzellen exprimiert. Die Expression des CXCR4 auf der Oberfläche von Tumorzellen steuert ihre Bewegung in Richtung jener Organe, die hohe Mengen an CXCL12 exprimieren. Beispiele hierfür sind Lymphknoten, Leber, Lunge oder Knochen (Kucia et al., 2005). Anhand dieses Verhaltens, lassen sich organspezifische Präferenzen von Tumorzellen bei der Metastasierung erklären. Das an den Metastasierungsorganen vorliegende Mikroenvironment sowie das Expressionsprofil der Tumorzelle beeinflusst letztere in ihrem Metastasierungsverhalten (Fidler, 2001).

Mehrere Studien konnten eine starke Assoziation zwischen CXCL12-CXCR4 und der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen in verschiedenen Kopf-Hals-Tumoren zeigen (Ishikawa et al., 2006; Katayama, Ogino, Bandoh, Nonaka, & Harabuchi, 2005; Uchida et al., 2007). Im Vergleich zum Primärtumor konnte eine signifikant höhere Expression von CXCL12 im Gewebe von Lymphknotenmetastasen gefunden werden (Uchida et al., 2007). CXCL12 sowie CXCR4 könnten somit potentielle Biomarker für ein erhöhtes Metastasierungspotential in Tumoren darstellen. Das Wissen über die Rolle dieses Chemokin-Chemokinrezeptor-Paars könnte auch bedeutsam in der Entwicklung neuer Zielmolekültherapien sein (Albert et al., 2013).

2. Fragestellung

Die Zunge stellt aufgrund ihrer vielen essentiellen Funktionen in der Karzinomtherapie eine große Herausforderung dar. Als therapeutischer Goldstandard gilt nach wie vor die chirurgische R0-Resektion. Die anatomische Reduktion der Zunge geht jedoch mit Einschränkungen in ihrer Funktion einher, welche sich konsekutiv auch auf das Überleben auswirken. Um den Verlust von Zungengewebe und Beeinträchtigungen in der Funktion zu kompensieren, hat sich die Lappenchirurgie etabliert. Überraschenderweise wird auch bei der Resektion von kleinen Zungenkarzinomen mit geringem Gewebeverlust eine große Anzahl an Lappentransplantaten beobachtet. Unklar ist, inwiefern eine Verbesserung der Funktion durch Lappentransplantate bei Tumorfrühstadien zu erwarten ist. Die Frage, ob die Risiken und Komplikationen der Lappenchirurgie ihren Nutzen bei kleinen Zungentumoren rechtfertigen, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Die vorliegende Arbeit soll den operativen Primärverschluss mit der Lappenchirurgie bei Tumorfrühstadien in Bezug auf Funktionalität und auf das Überleben vergleichen.

Im ersten Teil der Arbeit wurde daher ein großes Patientenkollektiv aus chirurgisch therapierten Zungenkarzinomen aller T-Stadien retrospektiv analysiert. Unterschiede zwischen primärverschlossenen und rekonstruierten Patienten sollen hinsichtlich epidemiologischer Besonderheiten, Therapieschemata und Überleben eruiert werden. In der Folge war die postoperative Funktion nach Karzinomresektion im Vergleich zwischen primärverschlossenen und rekonstruierten Patienten interessant. Für diese Fragestellung wurden aus der großen Kohorte Patienten mit Tumorfrühstadien T1 und T2 für eine Funktionsprüfung rekrutiert. Ziel war es, nicht nur den Mehrwert der Lappenrekonstruktion in Bezug auf die Funktion zu erfassen, sondern auch genau zu spezifizieren, in welchen Funktionsbereichen er lag. Für ein möglichst umfassendes Bild, wurden sowohl subjektive als auch objektive Testformate angewandt.

Da die kurative Resektion bei Karzinomen der Zunge und vielen anderen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich häufig durch die Ausbildung von Metastasen limitiert wird, ist es wichtig Patienten mit erhöhtem Risiko frühzeitig zu erkennen. In einem dritten Schwerpunkt dieser Arbeit sollen onkologische Biomarker identifiziert werden, welche am Prozess der Metastasierung maßgeblich beteiligt sind. Ziel ist es, eine Grundlage für potentielle Marker in der Diagnostik und zur Prognoseabschätzung bei Kopf-Hals-Karzinompatienten zu schaffen. Somit soll es möglich sein, frühzeitig bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen entsprechende Anpassungen in der Therapie vorzunehmen. In der Folge

soll dadurch das Überleben verbessert werden. Für die Identifikation spezifischer Marker wurden Blutproben von Karzinompatienten unterschiedlicher Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich auf mögliche metastasierungsfördernde Molekülgruppen untersucht. Die Analyse wurde mittels eines *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) auf MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 sowie CXCL12 durchgeführt. Die ermittelten Plasmakonzentrationen sollen bezüglich klinisch-pathologischer Parameter analysiert und Aussagen hinsichtlich ihrer Wertigkeit als zukünftige, flüssige Prognosemarker für Kopf-Hals-Karzinome getroffen werden.

3. Material

3.1 Monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion

Tabelle 4: Verwendete Materialien in der Funktionsanalyse

Material	Hersteller
Gazin® Mullkompresse 5 x 5 cm	Lohmann & Rauscher, Wien, Österreich
Scaltec Rezeptureinwaage SBC21	Scaltec, Göttingen
Messzirkel	Clan Dental, Maarheeze, Niederlande

3.2 In-Vitro-Diagnostik

3.2.1 Geräte

Tabelle 5: Verwendete Geräte

Gerät	Hersteller
Zentrifuge 5430R <ul style="list-style-type: none">• Rotor für Eppendorfgefäße bis 2 ml: FA - 45 - 30 - 11• Rotor für Reaktionsgefäße bis 50 ml: F - 35 - 6 - 30	Eppendorf AG, Hamburg
Eppendorf Research-Pipetten 1000 µl, 200 µl, 100 µl, 20 µl, 10 µl	Eppendorf AG, Hamburg
Eppendorf Research Plus 8-Kanal-Pipette 300 µl	Eppendorf AG, Hamburg
MS2 Minishaker	IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Pipettus-akku Accu-jet Pro	Brand, Wertheim
CryoCube F570 Gefrierschrank	Eppendorf AG, Hamburg
Liebherr Kühlschrank comfort	Liebherr, Bulle, Schweiz
ELISA Reader Multiscan FC	Thermo Scientific, Langenselbold
Schüttler KS 260 basic	IKA, Staufen

3.2.2 Software

Tabelle 6: Verwendete Software

Programm	Hersteller
Windows Office 2013	Microsoft, Washington, USA

Programm	Hersteller
“Four Parameter Logistic Curve” online data analysis tool	MyAssays Ltd., Birkton and Hove, Großbritannien
SPSS (Version 26.0)	SPSS Inc., Chicago, USA
GraphPad Prism (Version 9)	GraphPad Software, San Diego, USA

3.2.3 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 7: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
S-Monovette® 7,5 ml, K3 EDTA, 92 x 15 mm, rot EU-Code	Sarstedt AG & Co., Nürnberg
S-Monovette® 7,5 ml, Serum mit Gerinnungsaktivator, 92 x 15 mm, weiß EU-Code	Sarstedt AG & Co., Nürnberg
Pipetten-Spitzen 1000 µl, 100 µl, 20 µl, 10 µl	Labsolute, Th. Geyer, Renningen
SafeSeal Reagiergefäß 1,5 ml	Sarstedt AG & Co., Nürnberg
15 ml Reaktionsgefäße	Sarstedt AG & Co., Nürnberg
50 ml Reaktionsgefäße	Sarstedt AG & Co., Nürnberg
Serologische Pipetten 25 ml, 10 ml, 5 ml	Sarstedt AG & Co., Nürnberg

3.2.4 Chemikalien, Reagenzien

Tabelle 8: Verwendete Chemikalien und Reagenzien

Reagenz	Hersteller
Heat-inactivated Normal Goat Serum, Diluted	R&D Systems, Minnesota, USA

3.2.5 Assays, Kits, Sonstiges

Tabelle 9: Verwendete Assays, Kits, Sonstiges

Assays, Kits	Hersteller
DuoSet ELISA Ancillary Reagent Kit 1	R&D Systems, Minnesota, USA
Human TIMP-1 DuoSet ELISA	R&D Systems, Minnesota, USA
Human TIMP-2 DuoSet ELISA	R&D Systems, Minnesota, USA
Human MMP-2 DuoSet ELISA	R&D Systems, Minnesota, USA
Human MMP-9 DuoSet ELISA	R&D Systems, Minnesota, USA
Human CXCL12/SDF-1 alpha Quantikine ELISA Kit	R&D Systems, Minnesota, USA

4. Methoden

4.1 Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie der Onkologie

Im Rahmen der retrospektiven Kohortenstudie zur Onkologie wurden insgesamt 384 Tumorpatienten mit der Lokalisation Zunge im Diagnosezeitraum von 1986 bis 2017 eingeschlossen und ausgewertet. Diagnosestellung bzw. Behandlungsdaten resultierten aus der HNO-Klinik des Klinikums rechts der Isar.

Für jeden Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Patientendaten einschließlich Geburtsdatum und Geschlecht
- Noxen (Nikotin- und Alkoholabusus)
- Datum der Erstdiagnose mit jeweiligem Erkrankungsalter
- TNM-Klassifikation gemäß der 7. UICC Auflage
- Histopathologisches Grading
- Therapiemodalitäten:
 - Operationsdatum und R-Status
 - Stattgefundene Rekonstruktion und verwendetes Lappentransplantat
 - Radiotherapie und / oder Chemotherapie
- Datum des letzten Follow-Up's bzw. Todesdatum
- Zweittumoren

Als zentrales Einschlusskriterium galt ein histopathologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Zunge, welches chirurgisch therapiert worden war. Ausschlusskriterien waren Patienten mit einer Karzinomlokalisierung im Bereich des Zungengrundes oder des Mundbodens, sowie Patienten, die eine primäre Radio(chemo)therapie erhalten hatten.

4.2 Monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion

Aus der retrospektiv erhobenen Kohorte wurden insgesamt 55 Patienten für die monozentrische, prospektive Kohortenstudie zur Funktion der Zunge nach Operation rekrutiert. Die Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Patienteneinwilligung, Alter über 18 Jahren und eine chirurgische Primärbehandlung von T1/2 Zungenkarzinomen mit und ohne

Rekonstruktion mittels gefäßgestieltem Radialis-Transplantat. Zwei Vergleichsarme wurden aus folgenden Patientengruppen gebildet:

- Patienten mit Z.n. Resektion eines T1/2 Zungenkarzinoms ohne Rekonstruktion mittels gefäßgestieltem Lappen (Primärverschluss)
- Patienten mit Z.n. Resektion eines T1/2 Zungenkarzinoms mit Rekonstruktion mittels gefäßgestieltem Radialis-Transplantat

Um einen möglichst klaren Vergleich zwischen den Gruppen zu ermöglichen, wurden für die rekonstruierten Fälle ausschließlich Patienten mit Radialistransplantat rekrutiert. Letzteres gilt allgemein als Rekonstruktionsoption der Wahl bei kleineren Defekten der Zunge (C. H. Huang, Chen, Huang, Mardini, & Feng, 2004). Ausschlusskriterien waren Zweitmalignome im Bereich der Mundhöhle, des Oro- und Hypoharynx, Larynx sowie Ösophagus und Patienten mit unkontrollierter Aspirationsneigung. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die angewandten Tests und Fragebögen, welche nachfolgend im Detail beschrieben werden. Zusätzlich wurden folgende Patientendaten erhoben:

- Größe und Gewicht
- Nikotinabusus in „pack years“ sowie Unterscheidung zwischen sistiert/aktiv
- Alkoholabusus in ml/d, Art des Alkohols sowie Unterscheidung zwischen sistiert/aktiv
- Histopathologische Daten zu:
 - Maximaler Tumordurchmesser
 - Maximale Infiltrationstiefe
 - Minimaler Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand am Resektat
 - R0 am Hauptpräparat
- Durchführung einer *Neck dissection* (einseitig oder beidseitig)
- Vorliegen eines permanenten Tracheostomas
- Vorhandensein einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)

Tabelle 10: Überblick über angewandte Tests und Fragebögen für die Funktionsanalyse

Schluckfunktion	Beurteilung
100-ml-Wasserschlucktest (WST)	Objektiv
Fragebogen Schlucken MD Anderson (MD Anderson Dysphagia Inventory)	Subjektiv
RTOG / EORTC Schluckbeurteilung	Subjektiv
Nasale Penetration	Subjektiv
Sprechen	
Speech Handicap Index (SHI)	Subjektiv

Xerostomie	Beurteilung
Saxon Test	Objektiv
Visuelle Analog Skala (VAS) Xerostomie	Subjektiv
Mundöffnung	
Kieferdistanz bei Mundöffnung	Objektiv
Mallampati Index	Objektiv
Postoperative Lebensqualität	
Fragebogen EORTC QLQ-H&N35	Subjektiv

4.2.1 Erhebung der Schluckfunktion

Um das Ausmaß an Dysphagie zu erheben, wurden sowohl objektive als auch subjektive Testformate angewandt.

Als primärer Endpunkt der Studie galt die objektive Schluckfunktion, welche über den **100-ml-Wasserschlucktest (WST)** bestimmt wurde. Für die Durchführung wurden die Probanden angewiesen 100 ml stilles Wasser so schnell und so kontrolliert wie möglich zu trinken und die dafür benötigte Zeit gemessen. Die erhobene Zeit wurde in Milliliter pro Sekunde umgewandelt. Abnormale Geschwindigkeiten beim Schlucken sind als <10 ml/s definiert, physiologische Werte ab >10 ml/s. Verglichen mit der Videofluoroskopie, stellt der WST einen ebenso sensitiven Indikator für Schluckstörungen dar (Wu, Chang, Wang, & Lin, 2004). Durch seine hohe Sensitivität und die simple Anwendung, eignet er sich sehr gut für das frühzeitige Feststellen einer Dysphagie und wird in der Praxis auch zur Erhebung der postoperativen Schluckfunktion bei Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs angewandt (Patterson et al., 2011; Prosiegel & Weber, 2018).

Als subjektives Testformat, wurde der Fragebogen „**M. D. Anderson Dysphagia Inventory**“ (MDADI) von den Probanden ausgefüllt (siehe Anhang 1). Der MDADI eruiert die Auswirkungen von Schluckbeeinträchtigungen bei Karzinompatienten auf die allgemeine Lebensqualität und besteht aus insgesamt 20 Elementen. Jedes Element wird einer der vier Kategorien „global“, „emotional“, „funktional“ und „physikalisch“ zugeordnet. Pro Frage gibt es fünf mögliche Antworten, die von 0 = „Ich stimme voll zu“ (1 Punkt) bis zu 4 = „Ich stimme absolut dagegen“ (5 Punkte) reichen. Ein Element der Kategorie „funktional“ („Ich zögere nicht, mit meinen Freunden, Nachbarn oder Verwandten essen zu gehen“) wird für die Antwort „Ich stimme voll zu“ mit 5 Punkten bewertet und für die Antwort „Ich stimme absolut dagegen“ mit 1 Punkt. Die Frage aus der Kategorie „global“ („Mein Schluckvermögen beschränkt meine

täglichen Aktivitäten“) wird einzeln für sich bewertet. Die restlichen Fragen werden je nach Kategorie summiert und der jeweilige Mittelwert gebildet. Daraufhin wird der Mittelwert mit 20 multipliziert, um einen Wert zwischen 0 und 100 zu erreichen. Niedrige Werte repräsentieren hierbei eine besonders schlechte Funktionalität und Lebensqualität (Chen et al., 2001).

Des Weiteren wurde ein Score zur Erfassung von **Änderungen der Essgewohnheiten** entwickelt. Die Patienten wurden zu Änderungen ihrer Essgewohnheiten seit der Operation befragt und durch den Untersucher in 5 verschiedene Kategorien eingestuft. Der Score basiert auf den Toxizitätskriterien für Radiotherapien bei Tumorpatienten, welche von der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) und der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) verfasst wurden. Die Kriterien umfassen mögliche Früh- und Spätfolgen für alle Organsysteme, die bei der Radiotherapie auftreten (Cox, Stetz, & Pajak, 1995). Folgende Tabelle enthält die Erläuterungen zu dem entwickelten Score:

Tabelle 11: Score zur Änderung der Essgewohnheiten bei operierten Zungenkarzinom-Patienten

Punkte	Bedeutung
0	Keine Änderung
1	Leichte Dysphagie mit leichter Änderung der Essgewohnheiten (leichte Diät), geringe Schwierigkeiten feste Nahrung zu schlucken
2	Mittlere Dysphagie mit erforderlicher Änderung der Essgewohnheiten zu pürierter oder flüssiger Kost, normale feste Kost kann nicht eingenommen werden
3	Schwere Dysphagie mit Änderung der Essgewohnheiten zu ausschließlich flüssiger Kost
4	Komplette Obstruktion, Ernährung erfolgt mittels Nasensonde, intravenös oder durch eine PEG-Sonde

Ergänzend wurden die Patienten zum Übertritt von Flüssigkeit in die Nase beim Schlucken befragt. Dies wurde als Vorhandensein von **nasaler Penetration** definiert.

4.2.2 Erhebung der Sprachfunktion

Zur Erhebung von subjektiven Beeinträchtigungen des Sprechens diente der „**Speech Handicap Index**“ (SHI; siehe Anhang 2). Der Fragebogen wurde für Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle oder des Oropharynx entwickelt und beinhaltet 31 Elemente. Er eruiert die Sprachfunktion sowie das psychosoziale Befinden in Bezug auf die Sprache. Bei den ersten 30 Fragen können pro Frage bis zu 4 Punkte erreicht werden, mit den Antwortmöglichkeiten „nie“

(0 Punkte), „selten“ (1 Punkt), „manchmal“ (2 Punkte), „oft“ (3 Punkte) und „immer“ (4 Punkte). Demnach kann ein Score zwischen 0 (keine Sprachbeeinträchtigung) und 120 Punkten (starke Sprachbeeinträchtigung) erreicht werden. Separat davon beinhaltet der Fragebogen ein zusätzliches Element zur allgemeinen Einschätzung der Sprache, welches mit „sehr gut“ (0 Punkte), „gut“ (1 Punkt), „mittelmäßig“ (2 Punkte) und „schlecht“ (3 Punkte) beurteilt werden kann (Rinkel et al., 2008).

4.2.3 Erheben der Xerostomie

Das Vorliegen von Xerostomie wurde objektiv anhand des **Saxon-Tests** ermittelt. Um die Speichelproduktion zu quantifizieren, wurden die Probanden aufgefordert für 2 Minuten eine sterile 5 x 5 cm Mullkompressen einzuspeicheln. Die Kompressen wurden je vor und direkt nach dem Versuch gewogen. Aus der Differenz der beiden Werte wurde dann die Menge des produzierten Speichels in Gramm pro 2 Minuten errechnet. Eine Speichelproduktion von < 2,75 g/2min wird hierbei als pathologisch definiert (Kohler et al., 1985).

Zum Nachweis von subjektiver Mundtrockenheit diente die deutsche Version des Fragebogens **„8 Item VAS Xerostomia Questionnaire“** (siehe Anhang 3). Anhand einer visuellen Analogskala (VAS) zeichneten die Probanden auf einer 100 mm langen, horizontalen Skala ihr Befinden mittels einer vertikalen Linie ein. Für jedes Element wurde eine Symptomskala zwischen 0 und 100 errechnet, wobei höhere Werte jeweils für stärkere Symptome sprachen (Pai, Ghezzi, & Ship, 2001). Der Fragebogen beinhaltete die folgenden Elemente:

- Q1. Bewerten Sie Ihre Sprechschwierigkeiten aufgrund der Mundtrockenheit
- Q2. Bewerten Sie Ihre Probleme beim Kauen aufgrund der Mundtrockenheit
- Q3. Bewerten Sie Ihre Probleme beim Schlucken einfacher Nahrung aufgrund der Mundtrockenheit
- Q4. Bewerten Sie die Häufigkeit Ihrer Schlafprobleme aufgrund der Mundtrockenheit
- Q5. Bewerten Sie die Trockenheit im Mund- bzw. Rachenraum während der Nahrungsaufnahme
- Q6. Bewerten Sie die allgemeine Trockenheit im Mund- bzw. Rachenraum (nicht bei Nahrungsaufnahme)
- Q7. Bewerten Sie die benötigte Flüssigkeitsmenge, um das Schlucken der Nahrung zu erleichtern
- Q8. Bewerten Sie die Flüssigkeitsmenge, die Sie bei Mundtrockenheit benötigen, um sich wieder wohlfühlen

4.2.4 Erheben der Mundöffnung

Durch chirurgische und radiotherapeutische Interventionen bei oralen Tumoren wird posttherapeutisch häufig von Einschränkungen der Mundöffnung berichtet (Kamstra, Dijkstra, van Leeuwen, Roodenburg, & Langendijk, 2015). Zum Abschätzen von Unterschieden in der Mundöffnung, wurde bei allen Patienten die maximale **Distanz zwischen Ober- und Unterkiefer** mittels eines Metallzirkels ausgemessen. Als Messpunkte galten jeweils der Übergang zwischen Zahnfleisch und Inzisiven zwischen Ober- und Unterkiefer.

Zur weiteren Beurteilung kam der **Mallampati Index** zum Einsatz. Der Test nach Mallampati wird klassischerweise in der Anästhesie verwendet, um eine schwierige Intubation vorhersagen zu können. Die Patienten wurden dazu aufgefordert den Mund so weit wie möglich zu öffnen und die Zunge dabei ohne Phonation herauszustrecken. Die Kopfhaltung sollte währenddessen neutral bleiben. Es folgte die Beurteilung der sichtbaren oropharyngealen Strukturen. Der modifizierte Mallampati-Test nach Samssoon und Young klassifiziert hierbei folgende Grade (Krier, 2001):

Tabelle 12: Modifizierte Mallampati-Klassifikation nach Samssoon und Young

Grad	Beobachtung
I	Weicher Gaumen, Gaumenbögen, Tonsillen und Uvula komplett sichtbar
II	Weicher Gaumen, Gaumenbögen und Uvula sichtbar
III	Weicher Gaumen und die Basis der Uvula sichtbar
IV	Weicher Gaumen nicht mehr sichtbar

4.2.5 Erheben der Lebensqualität

Um die physische und psychosoziale Lebensqualität nach therapeutischer Intervention bei Tumorpatienten zu erfassen, vervollständigten die Patienten das „Head & Neck Modul“ des EORTC Quality of Life Questionnaire (**EORTC QLQ-H&N35**; siehe Anhang 4). Das Modul bezieht sich speziell auf Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs und beinhaltet 35 Elemente, welche häufige gesundheitliche Probleme und Änderungen des Lebensstils von Tumorpatienten behandeln. Die ersten 30 Fragen bestehen aus einer je vierstufigen Likert-Skala mit den Antwortmöglichkeiten von 1 = „überhaupt nicht“, 2 = „wenig“, 3 = „mäßig“ und 4 = „sehr“. Die letzten fünf Fragen sind im „Ja/Nein“ Format zu beantworten. Der Zeitrahmen des Ereignisses bezieht sich auf jeweils die letzte Woche. Für die Auswertung werden die Punkte in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Die Fragen werden je einer von sieben übergeordneten Gruppen zugeordnet, welche die Kategorien Schmerz, Schlucken, Tast- und Geruchssinn,

Sprechen, Essen im sozialen Umfeld, sozialer Kontakt und Sexualität umfassen. Elf Fragen werden als Einzelelemente behandelt und beinhalten die Problembereiche Zähne, Mundöffnung, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, subjektives Krankheitsgefühl sowie Verwendung von Schmerzmitteln, Verwendung von oralen Nahrungsergänzungsmitteln, Verwendung einer Ernährungssonde, Gewichtsverlust und -zunahme. Für die Beurteilung gilt: je höher der erzielte Punktwert, desto schwerer sind die Probleme oder Symptome (Bjordal et al., 2000; NK et al., 1993).

4.3 In-Vitro-Diagnostik

4.3.1 Patientenproben

Für die In-Vitro-Diagnostik wurden Blutproben von Patienten der HNO-Klinik des Klinikums rechts der Isar untersucht, die im Rahmen der Routinediagnostik erhoben wurden. Die Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines Tumors mit den Lokalisationen Oropharynx, Mundhöhle, Hypopharynx oder Larynx sowie das Vorliegen einer Patienteneinwilligung. Zu allen Patienten wurden Daten zu früheren Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, TNM-Status, Grading, Resektionsstatus (R-Status), ECE- Status, Diagnosedatum und Zeitpunkt der Probenentnahme erhoben. Außerdem wurden Alter, Geschlecht, Therapie und adjuvante Behandlung, Fernmetastasierung und Lokalisation, Rezidive, Zweit- oder Drittmalignome und Todesdatum beziehungsweise Datum des letzten Klinikbesuchs ermittelt. Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer eingetrübten Probe.

Als Material für die Versuche mit dem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) wurde sowohl Serum als auch EDTA-Blut von insgesamt 50 Patienten verwendet. Während das EDTA-Blut sofort nach Probenerhalt verwendet wurde, erfolgte beim Serum eine dreißigminütige Inkubation bei Raumtemperatur zur Agglutination des Blutes. Daraufhin wurde es bei 2000 g und 15°C für 15 Minuten zentrifugiert. Beide Probentypen wurden danach zu je 300 µL in 1,5 ml Eppendorf-Gefäße aliquotiert und bei -80°C gelagert. Patientenproben 40 bis 50 wurden kurzzeitig bei -20°C zwischengelagert.

4.3.2 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Die Proteinkonzentrationen von MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 und CXCL12/SDF-1 α wurden mittels eines *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) in den abgenommenen

Patientenproben bestimmt. Die ELISA Kits und Ancillary Reagent Kits wurden von R&D Systems verwendet.

Das Verfahren des ELISAs beruht auf dem Nachweis von Antigenen, beispielsweise Proteinen, die mithilfe von Antikörpern nachgewiesen werden. Antigen und Antikörper bilden hierbei einen Immunkomplex (Schneider & Otte, 2018; Töpfer, 2019).

Die Tabelle im Folgenden gibt das Untersuchungsmaterial, die Verdünnung und die Kits, die für den Nachweis der einzelnen Proteine verwendet wurden, wieder. Die EDTA Proben wurden vor Verwendung nochmals für 10 Minuten bei 4°C und 10 000 g zentrifugiert und der flüssige Überstand in frischen Eppendorf-Gefäßen gelagert.

Tabelle 13: Überblick über die Experimente

Nachzuweisendes Protein	Untersuchungsmaterial	Verdünnung der Patientenproben	Kits
MMP-2	Serum	1:30	DuoSet
MMP-9	EDTA	1:500	DuoSet
TIMP-1	Serum	1:500	DuoSet
TIMP-2	Serum	1:400	DuoSet
CXCL12/SDF-1 α	EDTA	unverdünnt	Quantikine Kit

Alle Proben wurden nur einmal aufgetaut, um durch mehrfache Zyklen von Auftauen und Einfrieren Abweichungen der Messwerte von der tatsächlich vorliegenden Konzentration zu vermeiden. Vor Durchführen des tatsächlichen ELISAs wurden für alle DuoSets „Spike, Recovery und Linearity Assays“ durchlaufen, um die richtige Probenverdünnung zu ermitteln und die Genauigkeit des ELISAs zu validieren und bewerten. Je nach nachzuweisendem Protein können Faktoren in der Matrix der Probe mit dem Assay interferieren und entweder falsch hohe oder falsch niedrige Ergebnisse liefern. Durch Zugabe einer hochkonzentrierten Lösung des nachzuweisenden Proteins („Spiking Stock“) zu einem Teil der Proben („gespikete Proben“) und deren Vergleich mit den Messwerten der „nicht-gespikten Proben“ konnte so die Zuverlässigkeit der Messwerte überprüft werden.

Das allgemeine Protokoll für die DuoSets wurde nach Herstellerangabe befolgt. Die Waschschritte erfolgten immer viermal mit 200 μ L Waschpuffer. Alle Antikörper wurden vor Beginn der Versuchsreihen rekonstituiert, aliquotiert und bei -80°C gelagert. Sie wurden für die einzelnen Experimente in dem entsprechenden Reagenz auf die jeweilig vorgegebene Arbeitskonzentration verdünnt.

Alle Arbeitsschritte wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zu Beginn wurden die Platten mit je 100 μL Capture Antikörper pro Well über Nacht inkubiert. Der Capture Antikörper richtete sich jeweils gegen das nachzuweisende Antigen und bildete die untere Schicht des Sandwich-ELISAs. Am nächsten Tag wurde die Platte mit 200 μL Waschpuffer pro Well in vier Durchgängen gewaschen, was einen Waschschrift darstellte. Somit wurde das überschüssige, nicht an der Platte haftende Konjugat entfernt. Danach wurden die Platten mit 300 μL Reagent Diluent, einer phosphatgepufferten Salzlösung mit 1% bovinem Serumalbumin, pro Well für 1 Stunde inkubiert. Somit konnten alle unspezifischen Bindungsstellen der Platte blockiert und falsch positive Aussagen vermieden werden. Während die Platten mit dem Reagent Diluent inkubierten, wurden die Proben verdünnt und die Verdünnungen des Standardreagenzes vorbereitet. Es folgte ein weiterer Waschschrift und dann das Auftragen der Blank-Werte, der Standardkurve mit je einer Kontrolle und das Auftragen der Proben, wieder zu je 100 μL pro Well. Die Platten wurden für zwei Stunden inkubiert. In dieser Zeit sollte das gesuchte Antigen an die Capture Antikörper binden. Die Proben wurden daraufhin abpipettiert und ein weiterer Waschschrift durchgeführt. Danach wurden 100 μL Detection Antikörper pro Well zugegeben und abermals für 2 Stunden inkubiert. Der Detection Antikörper, der sich genauso wie der Capture Antikörper gegen das nachzuweisende Antigen richtete, bildete somit die obere Schicht des Sandwich ELISAs. Nach einem weiteren Waschschrift wurden schließlich 100 μL Streptavidin-horseradish peroxidase (HRP) pro Well hinzugefügt und für 20 Minuten lichtgeschützt inkubiert. Die Streptavidin-HRP band spezifisch an den Detection Antikörper. Es folgte ein weiterer Waschschrift. Danach wurde die Substratlösung aus einer 1:1 Mischung von Wasserstoffperoxid („Color Reagent A“) und Tetramethylbenzidin („Color Reagent B“) hergestellt und davon 100 μL in jedes Well pipettiert. Im folgenden Schritt fand eine enzymatische Reaktion statt. Die Streptavidin-HRP fungierte als Katalysatorenzym und setzte spezifisch die Reaktion des Substrates um. Als Produkt entstand ein Farbumschlag, durch welchen die Reaktion quantifiziert werden konnte. Je mehr Antigen von Capture und Detection Antikörper demnach gebunden war, desto mehr Streptavidin-HRP konnte an den Detection Antikörpern binden, desto mehr Substrat konnte umgesetzt werden und desto deutlicher war der Farbumschlag. Der Grad der Farbtintensität spiegelte also die enthaltene Proteinkonzentration in jeder Probe wieder (Crowther, 2000). Nach einer Inkubation von 20 Minuten im Dunkeln wurde schließlich, um die Reaktion aufzuhalten, in jedes Well 50 μL Schwefelsäure („Stop Solution“) pipettiert und die optische Dichte jedes Wells mit dem ELISA Reader Multiscan FC bei 450 nm und 570 nm bestimmt. Die gemessenen Werte bei 570 nm wurden von jenen bei 450 nm subtrahiert, um optische Ungenauigkeiten der Platte zu

korrigieren. Von allen Ergebnissen wurde wiederum der Mittelwert der Blank-Werte subtrahiert. Für die Darstellung der Standardkurve und die Auswertung der Messwerte wurde eine logistische Regressionskurve mit vier Parametern mit dem Programm MyAssays Ltd. erstellt.

Für den Nachweis von CXCL12/SDF-1 α wurde das Quantikine ELISA Kit verwendet. Da die Platte des Quantikine ELISAs bereits mit Capture Antikörper präpariert war, konnten direkt zuerst je 100 μ L Assay Diluent und dann 100 μ L Standardreagenz, Kontrolle, Probe und Blank-Wert hinzugefügt werden. Nach zweistündiger Inkubation auf einem Horizontal-Mikrotiterplatten-Schüttler wurden alle Wells aspiriert und viermal mit je 400 μ L Waschpuffer gewaschen. Je Well wurden 200 μ L Human SDF-1 α Conjugate, ein bereits Enzym-gebundener spezifischer Antikörper für SDF-1 α , hinzugefügt und wiederum 2 Stunden auf dem Mikrotiterplatten-Schüttler inkubiert. Schließlich wurden zusätzlich je 200 μ L Substratlösung hinzugefügt und die Platte für weitere 30 Minuten lichtgeschützt inkubiert. Daraufhin folgte die Zugabe von 50 μ L Stop Solution pro Well und die Messung der optischen Dichte wie bei den DuoSets.

4.4 Statistische Tests

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 26.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). Metrische Variablen wurden durch den arithmetischen Mittelwert sowie dazugehöriger Standardabweichung dargestellt. Die Darstellung kategorialer Variablen erfolgte durch absolute und relative Häufigkeiten. Gruppenvergleiche bei kategorialen Variablen wurden mittels Chiquadrat-Test oder, bei kleinen Datenmengen, mit dem Exakten Test nach Fischer durchgeführt. Bei metrischen Variablen wurde zur Überprüfung auf unterschiedliche Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben der Students-t-Test angewandt.

Überlebenszeiten wurden ab dem Zeitpunkt der chirurgischen Intervention definiert und mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und illustriert. Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten wurden durch den Log-Rank-Test erfasst. Parameter, die im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede aufwiesen, wurden mittels vorwärts-gerichteter Cox-Regression weiter bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben analysiert.

5. Ergebnisse

5.1 Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie der Onkologie

Um Unterschiede zwischen dem chirurgischen Primärverschluss und der Lappenrekonstruktion in der Gesamtkohorte zu ermitteln, wurden zwei Vergleichsgruppen gebildet und retrospektiv hinsichtlich epidemiologischer Parameter, Therapieschemata und Überleben verglichen.

5.1.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden die Daten von 384 Patienten, die zwischen 1986 und 2017 am Klinikum rechts der Isar aufgrund eines Zungenkarzinoms in chirurgischer Behandlung waren, analysiert. Die erste Gruppe umfasste mit 226 Patienten die nicht-rekonstruierten Fälle. In der zweiten Gruppe wurden alle lappenplastisch rekonstruierten Fälle zusammengefasst, was eine Anzahl von 158 Patienten ergab.

In der Geschlechtsverteilung zeigte sich in der Rekonstruktionsgruppe ein signifikant höherer Frauenanteil (38% vs. 26%, $p=0,02$). Das Alter bei Erstdiagnose war in beiden Gruppen ähnlich verteilt und zeigte jeweils einen Mittelwert von 57 Jahren. Bei Betrachtung der Noxen, konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alkoholkonsums festgestellt werden ($p=0,08$). Der Tabakkonsum unterschied sich jedoch signifikant zugunsten der nicht-rekonstruierten Gruppe, mit 29% in der nicht-rekonstruierten Gruppe vs. 18% in der Rekonstruktionsgruppe an Rauchern ($p=0,01$).

Die Analyse des T-, N- und R-Status zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der nicht-rekonstruierten Gruppe fanden sich insgesamt nur 10% an T3 oder T4 Fällen, im Vergleich dazu beinhaltete die Rekonstruktionsgruppe mit 30% signifikant mehr T3 oder T4 Fälle ($p<0,001$). Ähnliches konnte auch in Bezug auf den N- Status beobachtet werden. Die Rekonstruktionsgruppe zeigte einen signifikant höheren N-Status als die nicht-rekonstruierte Gruppe ($p=0,03$). Bei Betrachtung des R-Status zeigten sich eine signifikant höhere Anzahl an R0 in der nicht-rekonstruierten Gruppe ($p=0,02$). In der gesamten chirurgisch therapierten Kohorte ergab sich nur ein M1-Fall, welcher der Rekonstruktionsgruppe zugeordnet wurde. Das Grading zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede mit einer Verteilung von jeweils 15% und 12% an G1, 63% und 72% an G2, 21% und 17% an G3 und je einem Fall in der nicht-rekonstruierten Gruppe an G0 und G4 ($p=0,82$).

Die Anzahl der Zweitmalignome im weiteren Krankheitsverlauf unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p<0,001$). Die nicht-rekonstruierte Gruppe umfasste mit insgesamt

31,3% signifikant mehr Zweit-, Dritt-, Viert- oder Fünftumoren als die Rekonstruktionsgruppe mit nur 14% an Zweit- und 3% an Dritttumoren. Die epidemiologischen Daten der retrospektiven Datenanalyse sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Epidemiologische Daten zur retrospektiven Studie der Onkologie

	Primärverschluss	Rekonstruktion	p-Wert
N	226	158	
Geschlecht, n (%)			0,02
Männlich : Weiblich	167 (74) / 59 (26)	98 (62) / 60 (38)	
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)			0,99
Mittelwert ± SD (Median)	57±14 (56)	57±13 (59)	
C2			0,08
Nein	181 (80)	136 (86)	
Ja	45 (20)	22 (14)	
Nikotin			0,01
Nein	160 (71)	129 (82)	
Ja	66 (29)	29 (18)	
Grading, n (%)			0,82
G0	1 (0,4)	0	
G1	34 (15)	19 (12)	
G2	143 (63)	113 (72)	
G3	47 (21)	26 (17)	
G4	1 (0,4)	0	
T-Status, n (%)			<0,001
T1	116 (51)	51 (32)	
T2	88 (39)	60 (38)	
T3	14 (6)	34 (22)	
T4	8 (4)	13 (8)	
N-Status, n (%)			0,03
N0	149 (66)	89 (56)	
N1	37 (16)	23 (15)	
N2a	5 (2)	3 (2)	
N2b	7 (3)	19 (12)	
N2c	12 (5)	10 (6)	
N3	16 (7)	14 (9)	
M-Status, n (%)			0,32
M0	226 (100)	157 (99)	
M1	0	1 (0,6)	
R-Status, n (%)			0,02
R0	219 (97)	146 (92)	
R1	7 (3)	6 (4)	
R2	0	1 (0,6)	
Rx	0	5 (3)	
Anzahl Zweitmalignom			<0,001
0	155 (69)	131 (83)	
1	54 (24)	22 (14)	
2	14 (6)	5 (3)	
3	2 (0,9)	0	
4	0	0	
5	1 (0,4)	0	

5.1.2 Therapiemodalitäten und Rekonstruktion

Bei Betrachtung der Therapiemodalitäten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,001$). Der Einsatz adjuvanter Therapie konnte signifikant häufiger in der Rekonstruktionsgruppe beobachtet werden, wobei 33% aller Patienten eine adjuvante Radiotherapie und 18% eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten. In der nicht-rekonstruierten Gruppe erhielten im Vergleich nur 26% eine adjuvante Radiotherapie und 7% eine adjuvante Radiochemotherapie.

Von den 158 Patienten, die eine Lappenrekonstruktion erhielten, wurde mit 66% am häufigsten mittels Radialistransplantat (RFF) rekonstruiert. 11% erhielten einen anterolateralen Oberschenkelappen (ALT), 5% einen Perforatorlappen, 3% einen Peroneuslappen und bei 15% wurde mittels anderer Lappen rekonstruiert.

Tabelle 15 zeigt einen Überblick der Therapiemodalitäten sowie Rekonstruktion.

Tabelle 15: Therapiemodalitäten zur retrospektiven Studie der Onkologie

	Primärverschluss	Rekonstruktion	p-Wert
Therapie			<0,001
Chirurgie	152 (67)	78 (49)	
Chirurgie + aRT	59 (26)	52 (33)	
Chirurgie + aCRT	15 (7)	28 (18)	
Rekonstruktion			
RFF	-	104 (66)	
ALT	-	18 (11)	
Perforator	-	8 (5)	
Andere	-	24 (15)	
Peroneus	-	4 (3)	

5.1.3 Überlebensanalyse

Zur exakteren Darstellung des Überlebens empfahl sich eine getrennte Betrachtung von Tumorfrüh- und Spätstadien bezüglich der Rekonstruktion. Aus diesem Grund wurde das Gesamtkollektiv der 384 chirurgisch therapierten Zungenkarzinom-Patienten in 315 Patienten mit Tumorstadium T1 oder T2 und 69 Patienten mit T3 oder T4 aufgeteilt.

Von den 315 T1 oder T2 Fällen lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch 188 Patienten (60%), davon 106 (52%) in der nicht-rekonstruierten Gruppe und 82 (74%) in der Rekonstruktionsgruppe. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug in der nicht-rekonstruierten Gruppe im Mittel 116 Monate und in der Rekonstruktionsgruppe 118 Monate, wobei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($p=0,47$; vgl. Abbildung 2).

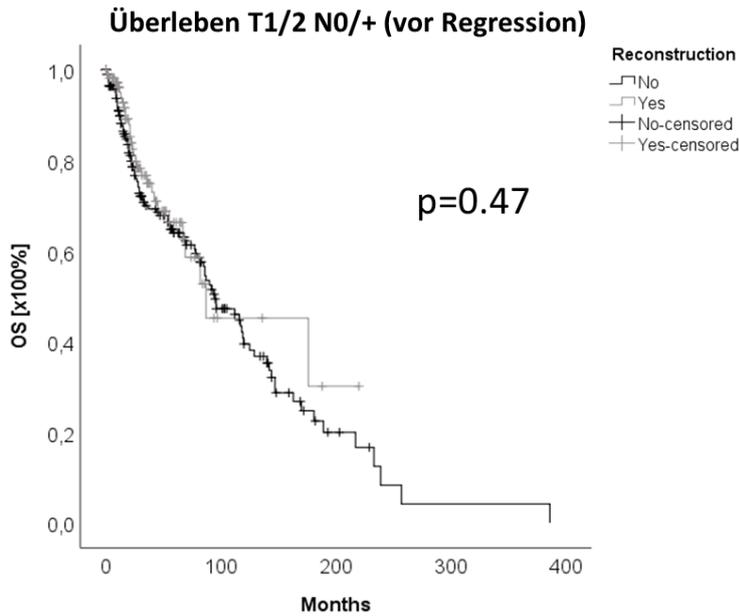


Abbildung 2: Überleben T1/2 N0/+ (vor Regression)

Von den insgesamt 69 T3 und T4 Fällen lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung hingegen nur noch 27 Patienten (39%), davon 6 (27%) in der nicht-rekonstruierten Gruppe und 21 (45%) in der Rekonstruktionsgruppe. Die mittlere Überlebenszeit betrug in der nicht-rekonstruierten Gruppe 100 Monate und in der Rekonstruktionsgruppe 66 Monate, wobei auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte ($p=0,5$; vgl. Abbildung 3).

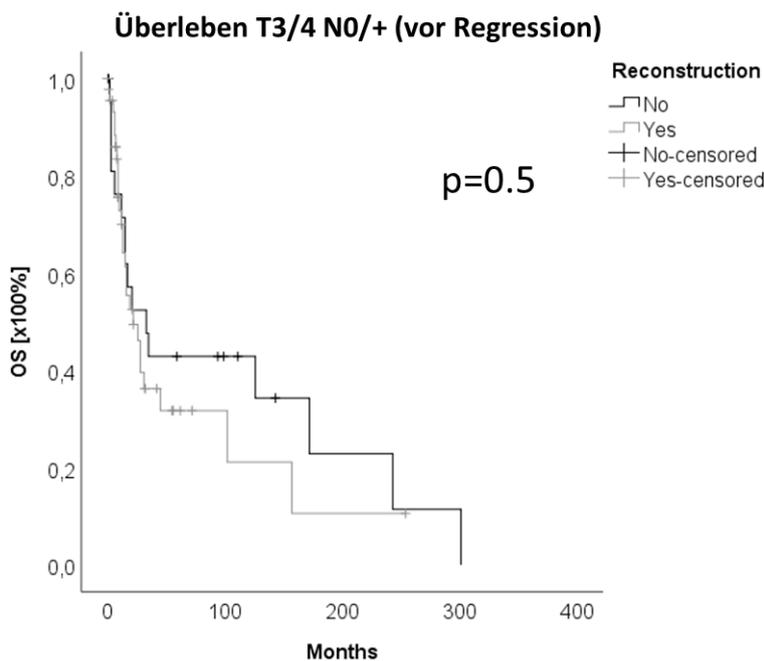


Abbildung 3: Überleben T3/4 N0/+ (vor Regression)

Da es im Gruppenvergleich weitere Parameter gab, welche signifikant unterschiedlich waren, wurde eine vorwärts-gerichtete Cox-Regression mit den entsprechenden Variablen durchgeführt. Letztere ergab, dass nur der N-Status einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ausübte ($p < 0,001$). In den beobachteten Daten betrug das Risiko zu sterben unter N+ das 1,218-fache des Risikos unter N0 (siehe Tabelle 16). N+ führte also signifikant zu einer Erhöhung des Risikos.

Tabelle 16: Cox-Regressionsmodell zur Überprüfung des Einfluss des N-Status auf das Überleben

Variable	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
N-Status N0 vs. N+	1,218	1,123-1,321	<0,001

Folglich wurden die Überlebenszeiten weiter nach N0 und N+ aufgesplittet. Hierbei ergab sich für die Tumorfrühstadien eine mittlere Überlebenszeit von jeweils 118 vs. 135 Monaten für N0 und 103 vs. 70 Monaten für N+ Patienten. Die Tumorspätstadien zeigten eine mittlere Überlebenszeit von jeweils 96 vs. 86 Monaten bei Vorliegen von N0 und 96 vs. 55 Monaten bei Vorliegen von N+. Insgesamt ergab sich jedoch weder in den Tumorfrüh- noch in den Tumorspätstadien, die entweder N0 oder N+ waren, ein signifikanter Unterschied zwischen Primärverschluss und Rekonstruktion. Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen die graphische Darstellung der Überlebenskurven.

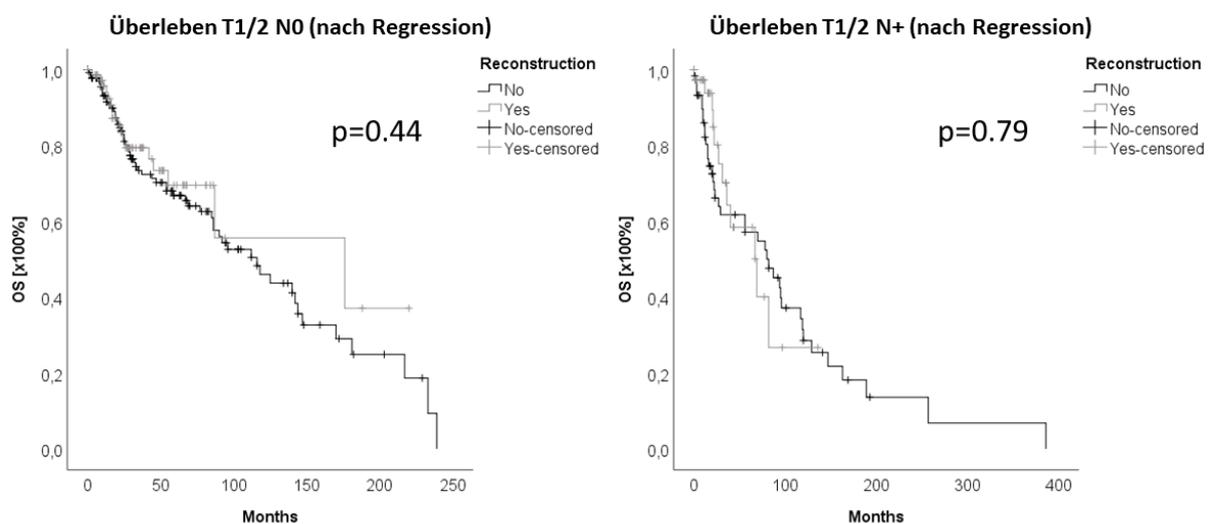


Abbildung 4: Überleben T1/2 N0 und N+ (nach Regression)

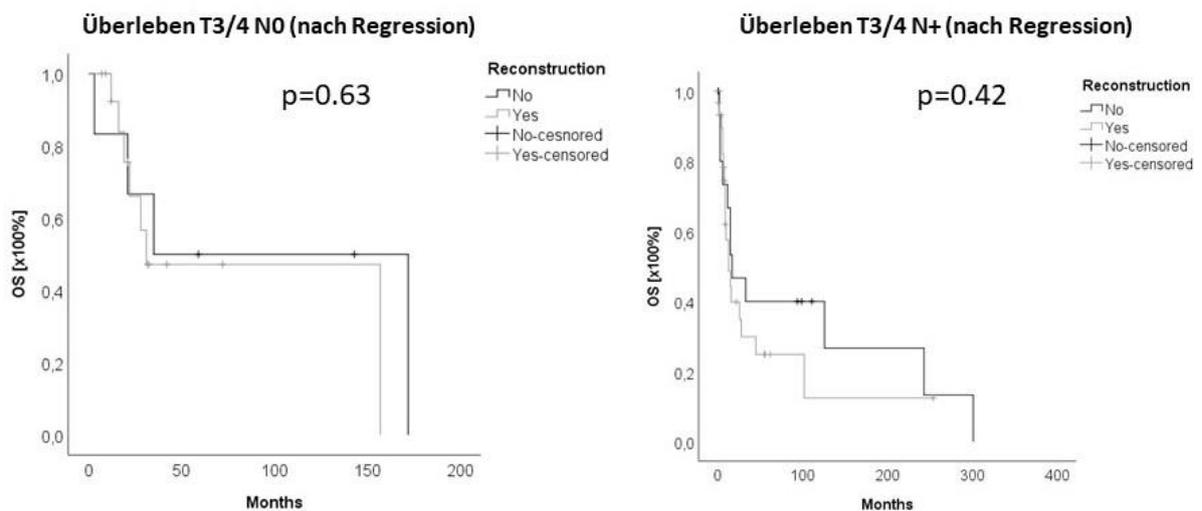


Abbildung 5: Überleben T3/4 N0 und N+ (nach Regression)

5.2 Monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion

Um Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Zungenfunktion zwischen primärverschlossenen und rekonstruierten Tumorfrühstadien des Zungenkarzinoms zu ermitteln, wurden entweder nicht-rekonstruierte oder mittels Radialislappen rekonstruierte Patienten aus der Gesamtkohorte zufällig zur Funktionsanalyse rekrutiert.

5.2.1 Epidemiologische Daten

Von den insgesamt 55 Patienten, die im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie zur Zungenfunktion rekrutiert wurden, hatten 33 therapeutisch einen Primärverschluss und 22 eine Rekonstruktion mittels Radialistransplantat (RFF) erhalten. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum zwischen Operation und Funktionsanalyse betrug 78 Monate in der nicht-rekonstruierten und 66 Monate in der RFF-Gruppe ($p=0,49$). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug jeweils 49 und 51 Jahre ($p=0,66$). Ein höherer Frauenanteil (15% vs. 36%) konnte in der RFF-Gruppe nachgewiesen werden, und verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ($p=0,09$; vgl. Tabelle 17). Der Quotient aus Größe und Gewicht war in der nicht-rekonstruierten Gruppe kleiner als in der RFF-Gruppe (2,3 vs. 2,58), wobei das Signifikanzniveau auch hier knapp nicht erreicht wurde ($p=0,06$). Nur ein Patient in der RFF-Gruppe war auf eine PEG-Sonde angewiesen, bei keinem war ein permanentes Tracheostoma notwendig (vgl. Tabelle 20).

Hinsichtlich des T-Status bestand eine gleichmäßige Verteilung von 67-68% T1 und 32-33% T2 in den Gruppen. Bei Betrachtung des N-Status zeigten beide Gruppe eine Mehrheit an N0 (82% und 77%). Nur ein Patient in der RFF-Gruppe wies einen M1-Status auf. Verglichen mit der RFF-Gruppe, zeigte die nicht-rekonstruierte Gruppe ein signifikant fortgeschritteneres Grading, wobei 89% aller Patienten einen histologischen Differenzierungsgrad von entweder G2 oder G3 aufwiesen (p=0,02).

Der maximale Tumordurchmesser betrug in beiden Gruppen zwischen 16 und 17 mm, die maximale Infiltrationstiefe zwischen 8 und 9 mm. Der minimale Abstand des Tumors vom Resektionsrand betrug 4 mm in beiden Gruppen. Eine R0-Resektion am Hauptpräparat konnte in der nicht-rekonstruierten Gruppe in 67% der Fälle, in der RFF-Gruppe in 77% der Fälle erzielt werden (p=0,45). Bis auf einen Patienten, welcher der RFF-Gruppe zugeordnet wurde, konnte bei allen durch eine schnellschnittgestützte Nachresektion eine R0-Resektion erreicht werden.

Alle Patienten erhielten eine *Neck dissection*. Die Mehrheit beider Gruppen erhielt keine adjuvante Therapie. Eine zusätzliche, adjuvante Radiotherapie wurde in jeweils 33% und 14% der Fälle durchgeführt, eine adjuvante Radiochemotherapie in jeweils 6% und 14%. Der Gruppenvergleich ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,81). Alle epidemiologischen Daten zur Funktionsanalyse sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Epidemiologische Daten der Kohorte zur Funktionsanalyse

	Primärverschluss	RFF-Rekonstruktion	p-Wert
N	33	22	
Delta Therapie - Funktionsanalyse (Monate)			0,49
Mittelwert ± SD (Median)	78±66 (52)	66±50 (43)	
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)			0,66
Mittelwert ± SD (Median)	49±13 (49)	51±17(50)	
Geschlecht, n (%)			0,09
Männlich : Weiblich	28 (85) / 5 (15)	14 (64) / 8 (36)	
T-Status, n (%)			0,91
T1	22 (67)	15 (68)	
T2	11 (33)	7 (32)	
Maximaler Tumordurchmesser (mm)			0,69
Mittelwert ± SD (Median)	16±8 (18)	17±7 (15)	
Maximale Infiltrationstiefe (mm)			0,77
Mittelwert ± SD (Median)	8±4 (7)	9±7 (6)	
Minimaler Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand (mm)			0,89
Mittelwert ± SD (Median)	4±3 (4)	4±2 (5)	
N-Status, n (%)			0,64
N0	27 (82)	17 (77)	

	Primärverschluss	RFF-Rekonstruktion	p-Wert
N1	3 (9)	3 (14)	
N2a	1 (3)	0	
N2b	1 (3)	0	
N2c	0	1 (5)	
N3	1 (3)	1 (5)	
M-Status			0,33
M0	33 (100)	21 (96)	
M1	0	1 (5)	
Grading, n (%)			0,02
G1	4 (12)	5 (23)	
G2	20 (61)	17 (77)	
G3	9 (27)	0	
R-Status, n (%)			0,33
R0	33 (100)	21 (96)	
R1	0	1 (5)	
R0 am Hauptpräparat			0,45
Nein	11 (33)	5 (23)	
Ja	22 (67)	17 (77)	
Neck Dissection			0,09
Ipsilateral	23 (70)	10 (46)	
Bilateral	10 (30)	12 (55)	
Adjuvante Therapie, n (%)			0,81
Keine	20 (61)	16 (73)	
aRT	11 (33)	3 (14)	
aCRT	2 (6)	3 (14)	

5.2.2 Noxen

Hinsichtlich der Raucheranamnese fand sich ein durchschnittlicher Tabakkonsum von 17 py in der nicht-rekonstruierten Gruppe und 15 py in der RFF-Gruppe ($p=0,81$; vgl. Tabelle 18). Der Anteil an Patienten mit früherer oder aktiver Raucheranamnese betrug in der nicht-rekonstruierten Gruppe 48%. In der RFF-Gruppe war der gleiche Anteil mit 55% statistisch nicht signifikant höher ($p=0,9$).

Bezüglich des Alkoholkonsums zeigte die nicht-rekonstruierte Gruppe mit 615 ml/d vs. 397 ml/d einen deutlich höheren Durchschnittswert. Das Signifikanzniveau wurde hierbei jedoch nicht erreicht ($p=0,46$). Der Anteil an aktiven Trinkern betrug jeweils 42% und 73% und war somit in der RFF-Gruppe höher, aber mit einem p-Wert von 0,18 statistisch nicht signifikant. Die am häufigsten konsumierte Flüssigkeit in beiden Gruppen war Bier (je 42% und 55%).

Tabelle 18: Noxen der Kohorte zur Funktionsanalyse

	Primärverschluss	RFF-Rekonstruktion	p-Wert
Nikotinabusus (py)	17	15	0,81
Keiner, n (%)	17 (52)	10 (46)	0,9
Früher, n (%)	11 (33)	9 (41)	

	Primärverschluss	RFF-Rekonstruktion	p-Wert
Aktiv, n (%)	5 (15)	3 (14)	
Alkoholkonsum (ml/d)	615	397	0,46
Keiner, n (%)	9 (27)	5 (23)	0,18
Früher, n (%)	10 (30)	1 (5)	
Aktiv, n (%)	14 (42)	16 (73)	
Art des Alkohols			0,54
Keiner, n (%)	8 (24)	5 (23)	
Bier, n (%)	14 (42)	12 (55)	
Wein, n (%)	9 (27)	4 (18)	
Spirituosen, n (%)	2 (6)	1 (5)	

5.2.3 Schluckfunktion

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die durch den 100-ml Wasserschlucktest (WST) nachgewiesene Schluckfunktion. Die mittlere Wassermenge, die pro Sekunde geschluckt werden konnte, betrug 17,89 ml in der nicht-rekonstruierten Gruppe und 15,96 ml in der Rekonstruktionsgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,39$; vgl. Tabelle 20). Weitere Testformate wie die RTOG Schluckbeurteilung (0,44 vs. 0,86) sowie das Vorliegen nasaler Penetration (18% vs. 5%) wiesen ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppen auf ($p=0,09$; $p=0,1$; vgl. Tabelle 20). Als subjektives Messinstrument für die Schluckfunktion zeigte der MD Anderson Fragebogen für Dysphagie eine verbliebene Schluckfunktion zwischen 60-65/100 in beiden Gruppen (vgl. Abbildung 6). Der Gruppenvergleich ergab auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,28$). Da sich die Ergebnisse der einzelnen Kategorien des MDADI kaum unterschieden, wurden alle Antworten auf einen Durchschnittswert gemittelt und auf eine ausführliche Darstellung der einzelnen Kategorien verzichtet.

5.2.4 Sprechen

Der Speech Handicap Index (SHI) repräsentierte den zweiten Endpunkt der Funktionsanalyse und bildete subjektiv vom Patienten wahrgenommene Einschränkungen der Sprache ab. Die mittlere Gesamtpunktzahl betrug zwischen 25 Punkten in der nicht-rekonstruierten Gruppe bis zu 37 Punkten in der RFF-Gruppe (vgl. Abbildung 6). Zusammenfassend sprach dies für insgesamt weniger Sprachprobleme in der nicht-rekonstruierten Gruppe, auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ($p=0,14$).

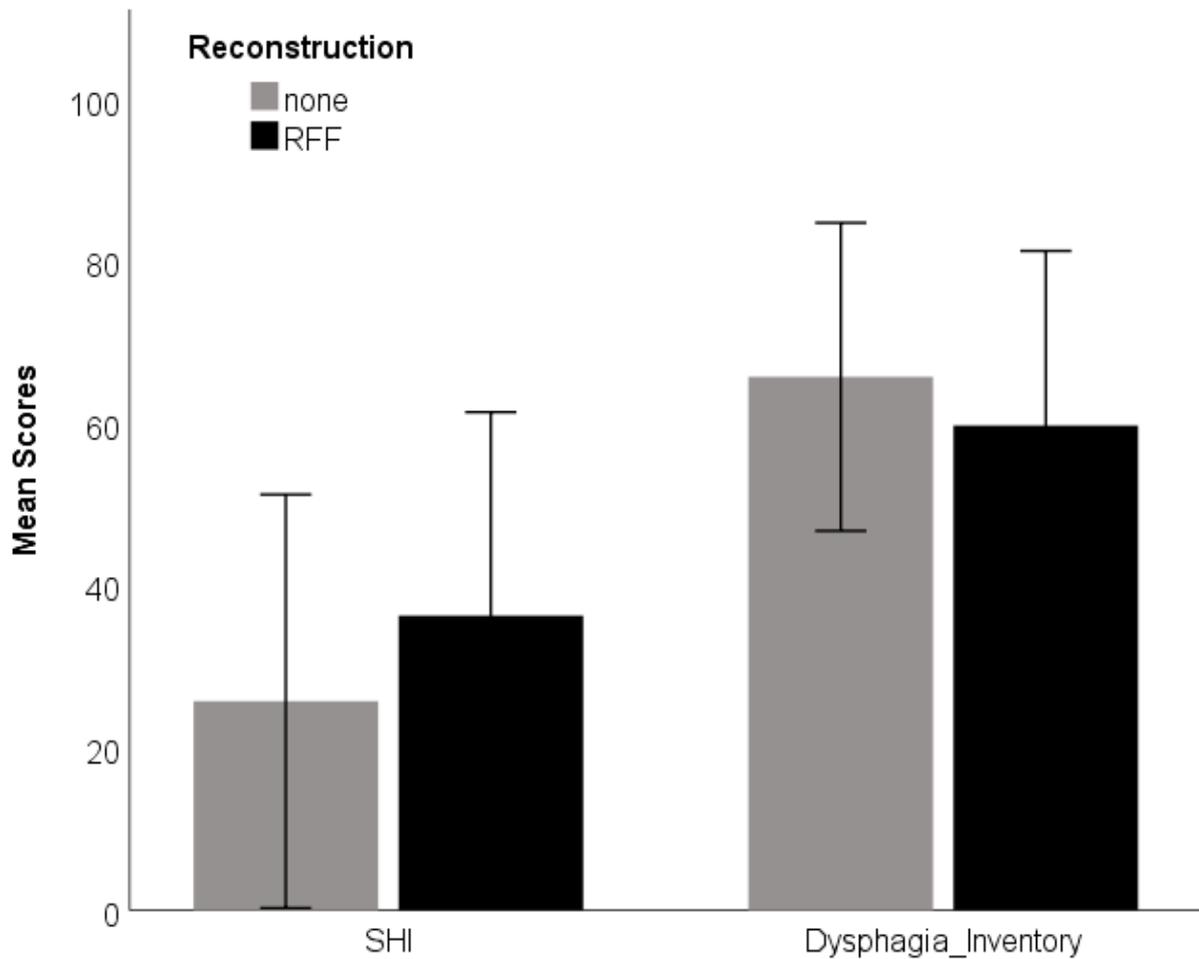


Abbildung 6: Ergebnisse des Speech Handicap Index und MD Anderson Dysphagia Inventory im Vergleich

5.2.5 Xerostomie

Die im Saxon-Test nachgewiesene Speichelproduktion betrug zwischen 2,07 g/2min in der nicht-rekonstruierten Gruppe und 1,87 g/2min in der RFF-Gruppe (Tabelle 20). Der VAS Xerostomia Questionnaire zeigte einen Symptomscore von 18% (Q5) bis 30% (Q8) in der nicht-rekonstruierten Gruppe sowie von 22% (Q4) bis 29% (Q1) in der RFF-Gruppe (vgl. Abbildung 7). In beiden objektiven und subjektiven Testformaten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,53$; $p=0,71$).

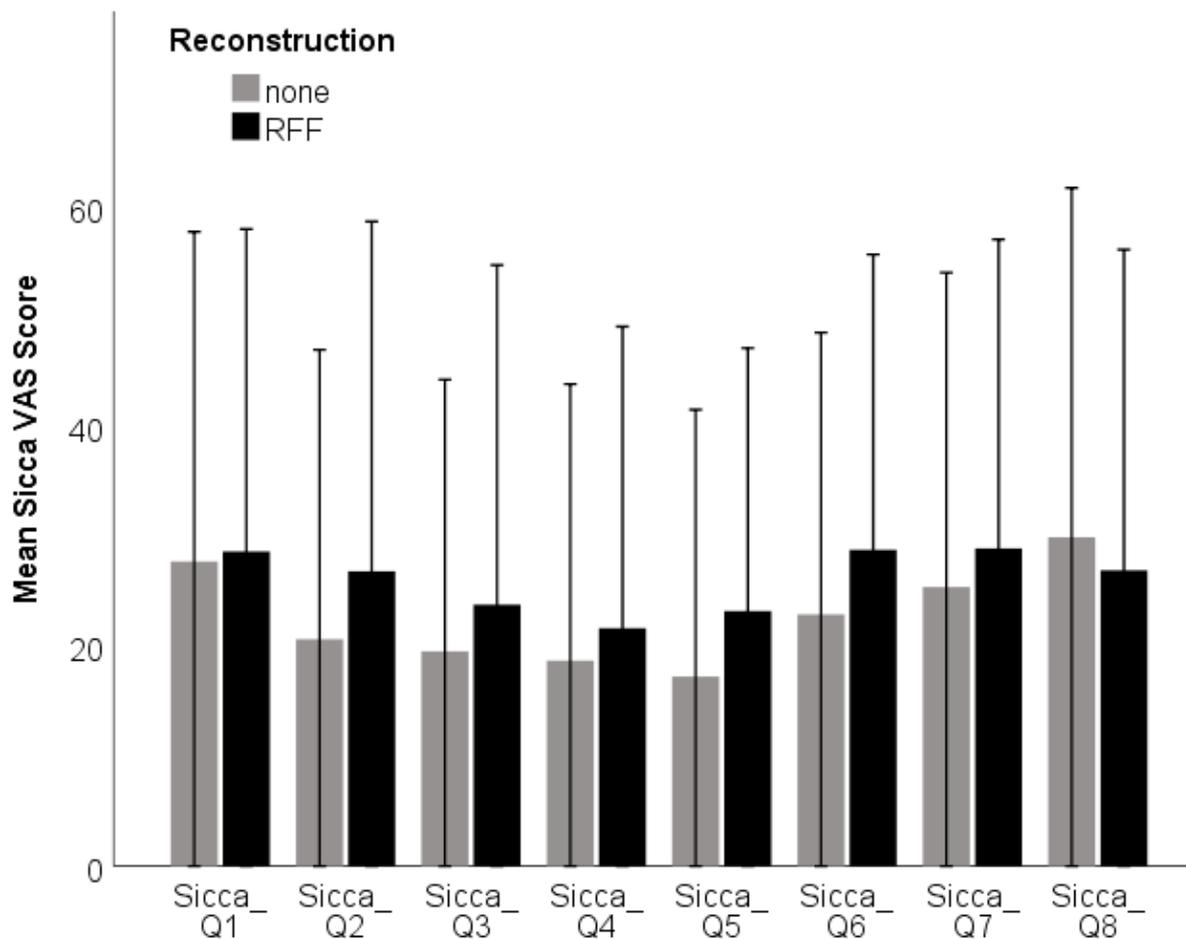


Abbildung 7: Ergebnisse des Sicca VAS Scores

5.2.6 Mundöffnung

Die mittlere Distanz von Ober- zu Unterkiefer betrug 60,34 mm in der nicht-rekonstruierten Gruppe und 61,14 mm in der RFF-Gruppe. Die nicht-rekonstruierte Gruppe zeigte einen Mallampati Score von 2,53; die RFF-Gruppe einen Score von 2,36. In beiden Testformaten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,81$; $p=0,62$; vgl. Tabelle 20).

5.2.7 Postoperative Lebensqualität

Das Symptom, welches im QLQ-HN35 die stärkste Ausprägung aufwies, war in beiden Gruppen „Mundtrockenheit“. Darauf folgte in der nicht-rekonstruierten Gruppe das Symptom „Husten“, in der RFF-Gruppe wurde hingegen „Essen im sozialen Umfeld“ als zweitstärkste Beeinträchtigung der Lebensqualität angegeben. In keiner Symptomskala wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt, wobei die p-Werte der Kategorien „Zahnprobleme“ und „Essen im sozialen Umfeld“ mit je 0,07 beinahe das Signifikanzniveau

erreichten. Abbildung 8 zeigt alle 18 Symptomskalen für beide Gruppen. Tabelle 19 gibt die zugehörigen p-Werte im Gruppenvergleich wieder.

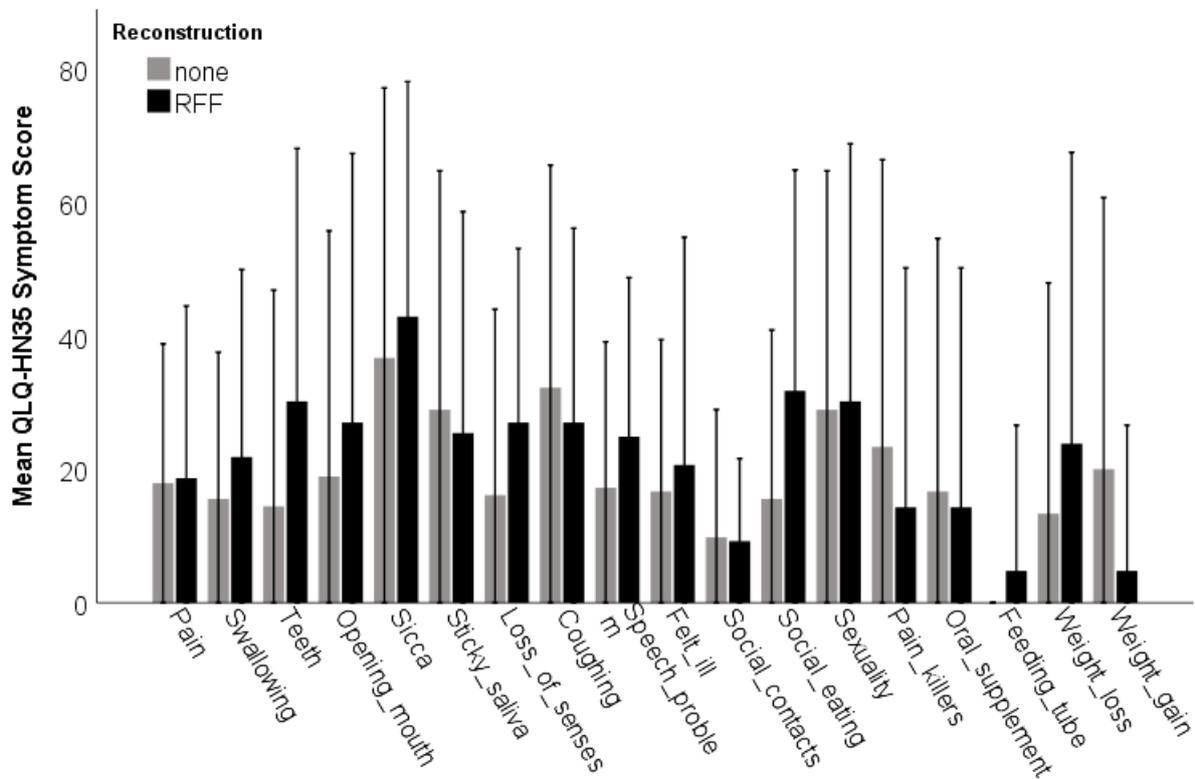


Abbildung 8: Ergebnisse des QLQ-HN35

Tabelle 19: p-Werte für den Gruppenvergleich des QLQ-HN35

QLQ-HN35 Symptom-Kategorie	p-Wert
Schmerz	0,81
Schlucken	0,41
Zahnprobleme	0,07
Mundöffnung	0,53
Mundtrockenheit	0,81
Visköser Speichel	0,75
Sensibilitätsverlust	0,33
Husten	0,34
Sprachprobleme	0,31
Krankheitsgefühl	0,95
Soziale Kontakte	0,56
Essen im sozialen Umfeld	0,07
Sexualität	0,91
Schmerzmedikation	0,32
Orale Nahrungsergänzungsmittel	0,49
Ernährungssonde	0,77
Gewichtsverlust	0,19
Gewichtszunahme	0,36

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der durchgeführten Funktionsanalysen.

Tabelle 20: Ergebnisse der Funktionsanalysen

	Primärverschluss	RFF-Rekonstruktion	p-Wert
Verhältnis Größe zu Gewicht	2,30	2,58	0,06
PEG-Sonde, n (%)	0	1 (5)	0,33
Tracheostoma, n (%)	0	0	
Wasserschluckzeit (ml/s)			0,39
Mittelwert ± SD (Median)	17,89±8,46 (18,13)	15,96±7,39 (15,24)	
Nasale Penetration, n (%)	6 (18)	1 (5)	0,10
RTOG Schluckbeurteilung	0,44	0,86	0,09
Saxon-Test (g/2min)	2,07	1,87	0,53
Mallampati Score	2,53	2,36	0,62
Ober- zu Unterkiefer Distanz (mm)	60,34	61,14	0,81

5.3 In-Vitro Diagnostik

Die erhobenen Proteinkonzentrationen für MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 und CXCL12 wurden jeweils in Bezug auf verschiedene Parameter statistisch analysiert. Interessant waren hierbei Unterschiede der Proteinkonzentrationen in Abhängigkeit des Vorliegens von Primärtumor oder Rezidiv, der T-, N- und M-Stadien, Geschlecht sowie Vorhandensein vorangegangener Karzinome im Kopf-Hals-Bereich. Tabelle 21 enthält eine Übersicht der durchgeführten Gruppenvergleiche sowie des Vorliegens einer signifikant unterschiedlichen Proteinkonzentration.

Tabelle 21: Durchgeführte Gruppenvergleiche sowie p-Werte

Verglichene Gruppen	p-Werte im Gruppenvergleich				
	MMP-2	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2	CXCL12
De-novo Karzinom vs. Rezidiv	0,63	0,63	0,15	0,92	0,08
T0-2 vs. T3-4	0,81	0,45	0,63	0,95	0,37
N0 vs. N+	0,36	0,997	0,18	0,79	0,9
M0 vs. M1	0,66	0,81	0,01	0,54	0,1
Männlich vs. Weiblich	0,3	0,34	0,78	0,5	0,18
Vor-Karzinome im Kopf-Hals-Bereich	0,71	0,55	0,11	0,98	0,06

5.3.1 De-novo-Karzinom vs. Rezidiv

Zuerst waren Unterschiede zwischen den Proteinkarzinomen je nach Vorliegen eines De-novo-Karzinoms oder eines Rezidivkarzinoms interessant. Als Patienten mit De-novo-Karzinom

waren jene definiert, welche zum Zeitpunkt der Probeentnahme noch nie zuvor am gleichen Karzinom im selben Kompartiment erkrankt waren. Die Auswertungen zeigten für MMP-9 und TIMP-1 jeweils höhere Konzentrationen, wenn es sich um ein Rezidivkarzinom handelte. Für MMP-2, TIMP-2 und CXCL12 waren die Konzentrationen hingegen höher bei Vorliegen eines De-novo-Karzinoms. Im Fall von CXCL12 konnte der Gruppenunterschied beinahe als signifikant betrachtet werden ($p=0,08$). Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind in Abbildung 9 illustriert und in Tabelle 22 zusammengefasst.

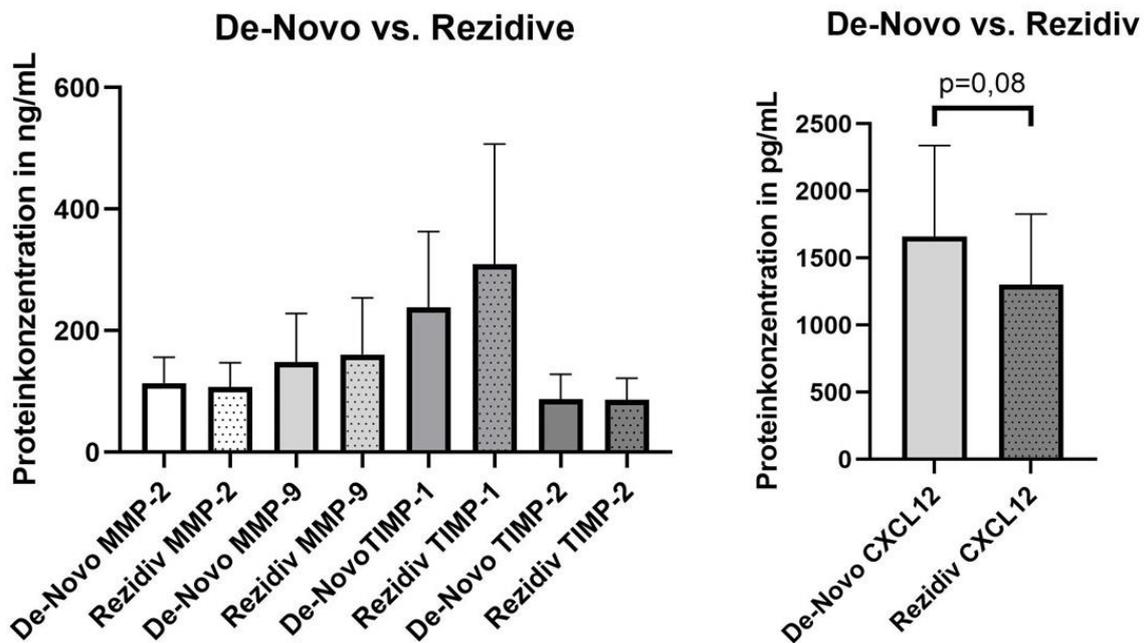


Abbildung 9: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach Vorhandensein eines Rezidivs

Tabelle 22: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen De-Novo und Rezidivtumoren

	De-Novo	Rezidiv	p-Wert
MMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert \pm SD	114 \pm 43	107 \pm 40	0,63
N	35	14	
MMP-9 Konz (ng/ml)			
Mittelwert \pm SD	148 \pm 80	161 \pm 93	0,63
N	35	14	
TIMP-1 Konz (ng/ml)			
Mittelwert \pm SD	238 \pm 125	309 \pm 198	0,15
N	35	13	
TIMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert \pm SD	87 \pm 41	86 \pm 35	0,92
N	35	14	
CXCL12 Konz (pg/ml)			
Mittelwert \pm SD	1659 \pm 679	1300 \pm 528	0,08
N	35	14	

5.3.2 T-Stadium

Der Gruppenvergleich von Tumorfrühstadien T0-2 und Tumorspätstadien T3-4 zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Proteinkonzentrationen. Die Tumorfrühstadien zeigten für MMP-2, TIMP-1 und TIMP-2 durchschnittlich sogar höhere Konzentrationen als die Tumorspätstadien (vgl. Tabelle 23; Abbildung 10).

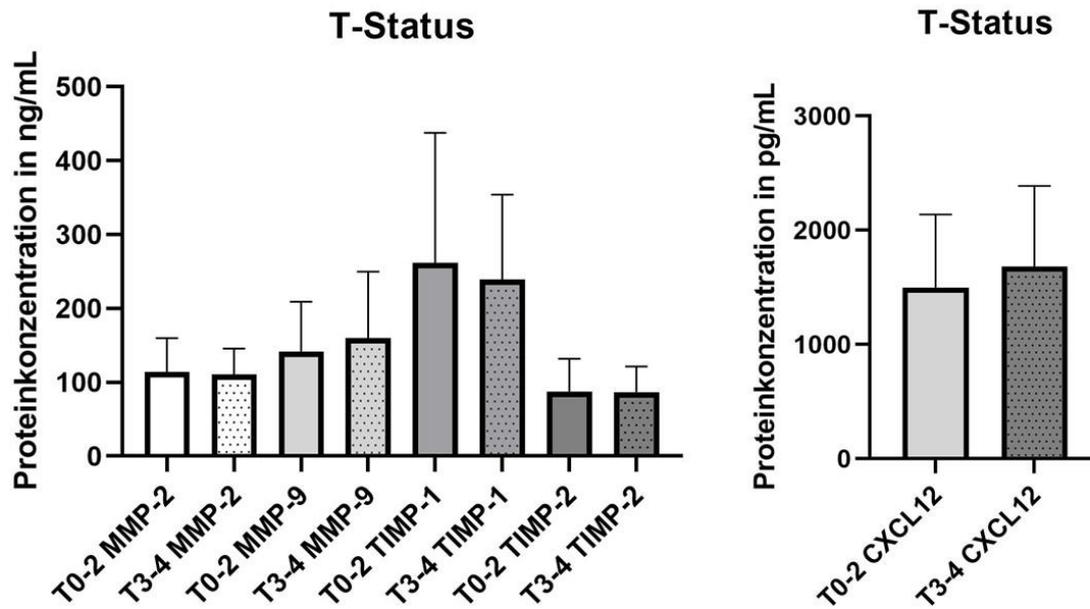


Abbildung 10: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach T-Status

Tabelle 23: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen T0-2 und T3-4

	T0-2	T3-4	p-Wert
MMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	114±46	111±35	0,81
N	27	19	
MMP-9 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	142±67	160±90	0,45
N	27	19	
TIMP-1 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	262±176	239±115	0,63
N	26	19	
TIMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	88±44	87±34	0,95
N	27	19	
CXCL12 Konz (pg/ml)			
Mittelwert ± SD	1499±641	1682±706	0,37
N	27	19	

5.3.3 N-Stadium

Beim Vergleich der Proteinkonzentrationen in Abhängigkeit des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen (N0 vs. N+) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 24; Abbildung 11). Mit Ausnahme von MMP-9, wofür in beiden Gruppen beinahe gleich hohe Proteinkonzentrationen nachgewiesen werden konnten, waren die Konzentration aller übrigen Proteine jeweils in der N+ Gruppe höher.

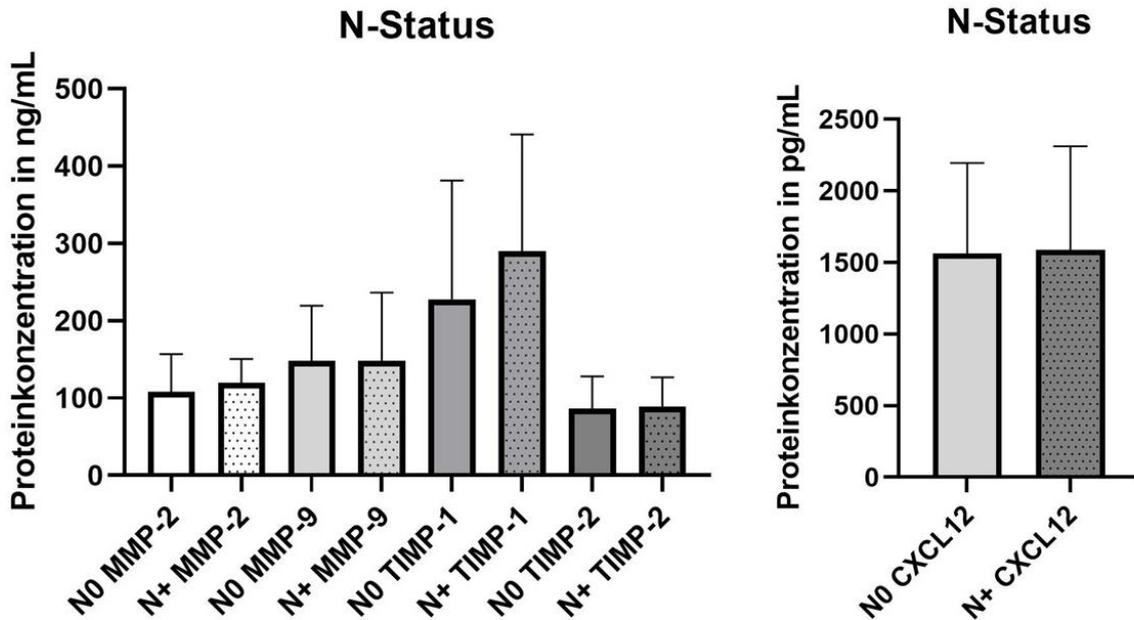


Abbildung 11: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach N-Status

Tabelle 24: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen N0 und N+

	N0	N+	p-Wert
MMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	108±49	120±31	0,36
N	26	20	
MMP-9 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	148±71	148±88	0,997
N	26	20	
TIMP-1 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	228±154	290±151	0,18
N	25	20	
TIMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	86±42	89±38	0,79
N	26	20	
CXCL12 Konz (pg/ml)			
Mittelwert ± SD	1561±633	1587±724	0,9
N	26	20	

5.3.4 M-Stadium

Beim Vergleich hinsichtlich des M-Status konnte gezeigt werden, dass die TIMP-1 Konzentration signifikant höher bei Vorliegen von Fernmetastasen war (225 vs. 358 ng/ml; $p=0,01$). Mit Ausnahme von CXCL12, wiesen auch alle übrigen Proteine jeweils höhere Konzentration bei Vorhandensein systemischer Metastasen auf, obwohl der Unterschied jeweils nicht als signifikant betrachtet werden konnte (vgl. Tabelle 25; Abbildung 12).

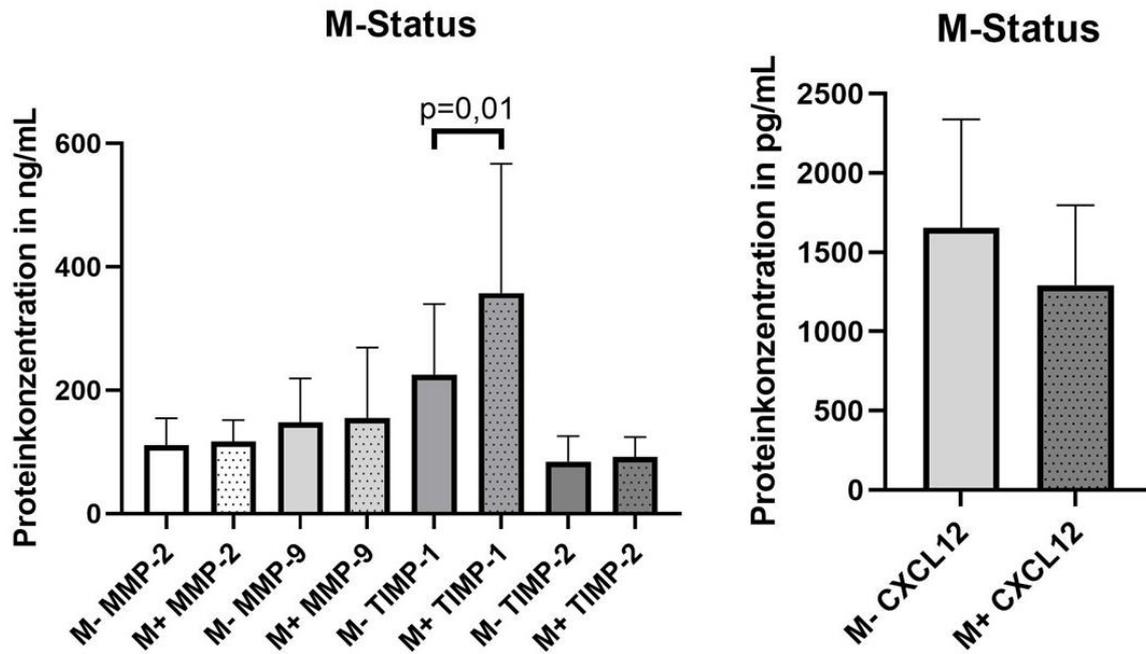


Abbildung 12: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach M-Status

Tabelle 25: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen M0 und M1

	M0	M1	p-Wert
MMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	111±44	117±35	0,66
N	36	12	
MMP-9 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	148±71	155±115	0,81
N	36	12	
TIMP-1 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	225±114	358±210	0,01
N	36	11	
TIMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	84±42	92±32	0,54
N	36	12	
CXCL12 Konz (pg/ml)			
Mittelwert ± SD	1652±687	1292±506	0,1
N	36	12	

5.3.5 Geschlecht

Im Geschlechtervergleich zeigt sich bei keinem der untersuchten Proteine ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Von allen untersuchten Proteinen, wies CXCL12 dennoch den größten Unterschied zwischen den Gruppen auf, mit einer deutlich höheren mittleren Konzentration bei männlichen Probanden (vgl. Tabelle 26; Abbildung 13).

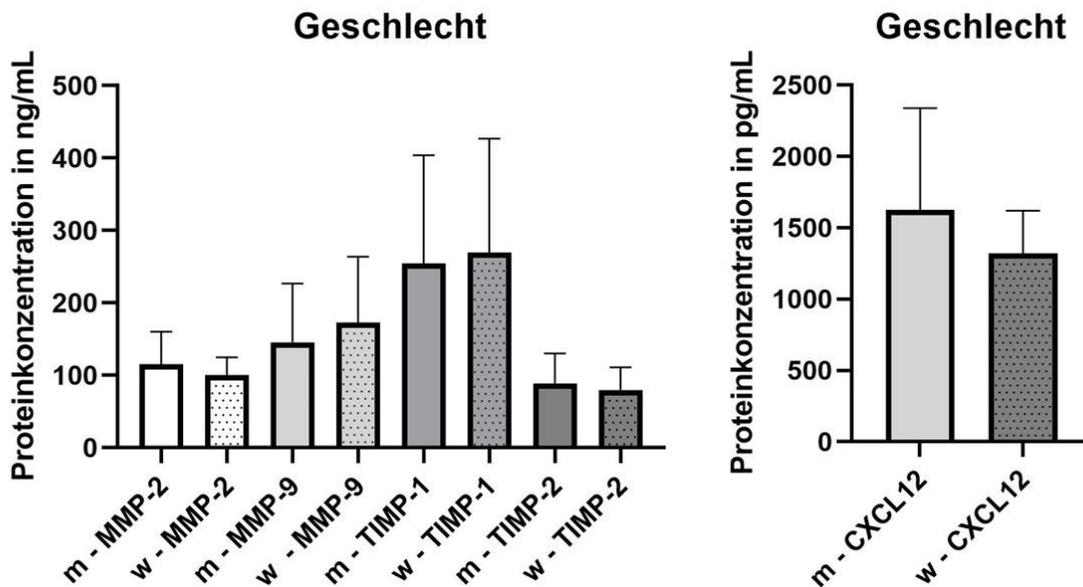


Abbildung 13: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach Geschlecht

Tabelle 26: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen Männlich und Weiblich

	Männlich	Weiblich	p-Wert
MMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	115±45	100±24	0,3
N	38	11	
MMP-9 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	146±81	173±91	0,34
N	38	11	
TIMP-1 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	255±149	269±157	0,78
N	38	10	
TIMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	89±41	80±31	0,5
N	38	11	
CXCL12 Konz (pg/ml)			
Mittelwert ± SD	1625±714	1320±299	0,18
N	38	11	

5.3.6 Vor-Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

Zuletzt wurden die ermittelten Proteinkonzentrationen zwischen Patienten mit Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich und Patienten, welche bereits in der Vergangenheit an einem Karzinom im

Kopf-Hals-Bereich erkrankt waren, verglichen. Die Gruppe der Vor-Karzinome schloss auch Rezidive des aktuell untersuchten Karzinoms mit ein. Die Ergebnisse zeigten für MMP-2 und CXCL12 jeweils höhere Konzentrationen wenn es sich um einen Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich handelte. Bei CXCL12 erreichte der Unterschied mit einem p-Wert von 0,06 sogar beinahe das Signifikanzniveau. Für MMP-9 sowie TIMP-1 waren die Proteinkonzentrationen jeweils höher, wenn es sich um einen Sekundärtumor im Kopf-Hals-Bereich handelte, unterschieden sich jedoch nicht signifikant (vgl. Abbildung 14; Tabelle 27).

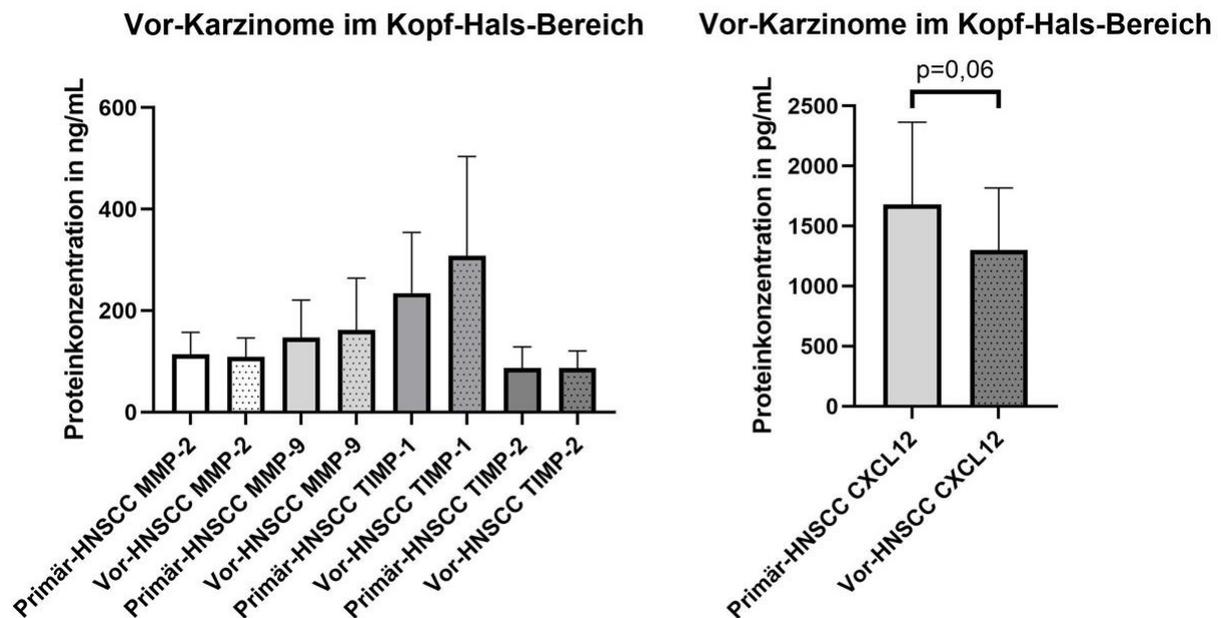


Abbildung 14: Probekonzentrationen von MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach Vorhandensein eines Vor-Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich

Tabelle 27: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich vs. Vor-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich

	Primärtumor	Vor-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich	p-Wert
MMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	114±44	109±38	0,71
N	33	16	
MMP-9 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	147±74	162±102	0,55
N	33	16	
TIMP-1 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	235±120	308±196	0,11
N	33	15	
TIMP-2 Konz (ng/ml)			
Mittelwert ± SD	87±42	87±33	0,98
N	33	16	
CXCL12 Konz (pg/ml)			
Mittelwert ± SD	1681±684	1300±518	0,06
N	33	16	

6. Diskussion

Die Zunge ist aufgrund ihrer lebenswichtigen Funktionen in der Karzinomtherapie äußerst anspruchsvoll. Die chirurgische Resektion von Zungengewebe, welche nach wie vor die Therapie der Wahl bei Zungenkarzinomen darstellt, kann mit Beeinträchtigung der Sprachbildung, des Schluckens und Essens sowie der allgemeinen Lebensqualität einhergehen (Ji et al., 2017). Eine eingeschränkte Funktionalität der Zunge kann sich konsekutiv auch auf das Überleben auswirken, insbesondere was den Schutz der oberen Atemwege betrifft. Eine molekulare Zielmolekültherapie, welche das Umgehen der chirurgischen Resektion und damit einhergehende Funktionseinschränkungen ermöglichen würde, existiert bisher nicht.

6.1 Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie der Onkologie und monozentrische, prospektive Kohortenstudie der Funktion

Um Volumen sowie Beweglichkeit der Zunge nach Resektion zu erhalten, hat sich die Lappenchirurgie etabliert (Kansy et al., 2018; Mannelli et al., 2018). Der Einfluss epidemiologischer Größen auf die Lappenchirurgie ist in der Literatur nur teilweise beschrieben. Unser retrospektiv erhobener Datensatz soll aus einer großen Anzahl an chirurgisch therapierten Zungenkarzinomen aller T-Stadien ein umfassendes Gesamtbild potentieller Einflussgrößen darstellen und analysieren. Verglichen werden jeweils die retrospektiv erhobenen Daten der Patienten aus der Primärverschluss-Gruppe mit denen der Rekonstruktionsgruppe. Im Anschluss sollen die prospektiv erhobenen Daten der Funktionsanalyse diskutiert werden.

Insbesondere bei großen Tumoren (T3/4) ist die Lappenchirurgie zur Defektdeckung und zum Funktionserhalt der Zunge notwendig. Bei Betrachtung der Ergebnisse unserer retrospektiven Datenanalyse fällt die signifikante Mehrheit an fortgeschrittenen T- und N- sowie positiven R-Stadien in der lappenrekonstruierten Gruppe auf ($p < 0,001$; $p = 0,03$; $p = 0,02$). Der Unterschied zwischen den Gruppen ist plausibel: Eine Lappenrekonstruktion wird benötigt, da der Tumordurchmesser (T-Status) größer ist. Bei größerem Tumordurchmesser ist auch die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen (N-Status) erhöht. Ebenso das Erreichen tumorfreier Resektionsränder (R-Status) ist bei fortgeschrittenem T-Stadium erschwert. Zusätzlich findet sich in der Rekonstruktionsgruppe signifikant häufiger eine Therapieeskalation durch adjuvante R/CT ($p < 0,001$), was bei den fortgeschrittenen T-, N- und

R-Stadien in dieser Gruppe wiederum schlüssig erscheint. In dieser Hinsicht decken sich unsere Ergebnisse mit den Literaturangaben (Kansy et al., 2018; Mannelli et al., 2018; Vincent, Kohlert, Lee, Inman, & Ducic, 2019). Des Weiteren weisen beide Gruppen ein weitgehendes Fehlen von M1-Fällen auf. Da ausschließlich chirurgisch therapierte Patienten analysiert wurden, lässt sich dies gut durch das primär konservative Therapieregime beim Vorliegen von Fernmetastasen erklären (Wolff, 2012). Ähnliches trifft auch für das Grading zu. Auffällig erscheint der kleine Anteil an G3- und G4-Tumoren in der untersuchten Kohorte. Schlecht bis undifferenzierte Tumoren gehen meist mit einem biologisch aggressiveren Verhalten und folglich einer höheren Rate an Fernmetastasen einher. Dies würde wiederum einen häufigeren Einsatz von primärer R/CT in diesen Fällen erklären (Fortin et al., 2001). Interessant war, dass die retrospektive Datenanalyse auch einen großen Anteil an lappenrekonstruierten Zungenkarzinomen in den Tumorfrühstadien, T1 und T2, zeigte. Tatsächlich wies sogar die Mehrheit aller lappenrekonstruierten Patienten entweder Tumorstadium T1 (32%) oder T2 (38%) auf. Diese Beobachtung suggeriert entweder einen funktionellen oder überlebensrelevanten Vorteil durch die Lappenrekonstruktion und veranlasste uns dazu, weitere Parameter im Rahmen der Überlebens- und Funktionsanalyse zu untersuchen.

Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung fällt der signifikant höhere Frauenanteil in der Rekonstruktionsgruppe auf ($p=0,02$). Anatomisch gesehen ist die Mundhöhle und somit auch die Zunge bei Frauen kleiner als bei Männern. Daraus lässt sich erschließen, dass ein T1 oder T2 Zungenkarzinom bei einer Frau proportional gesehen größer ist als bei einem Mann. Aus diesen Gründen erscheint der häufigere Einsatz von Lappenplastik plausibel. Generell implizieren diese Beobachtungen, dass nicht nur die Tumorgröße sondern auch seine Proportion zum verbleibenden Zungengewebe berücksichtigt werden muss. Ein einheitliches Klassifikationssystem für die Art der Zungenrekonstruktion existiert bisher nicht. In verschiedenen Studien wurden bisher jedoch Lösungsansätze aufgezeigt. Mannelli et al. schlagen beispielsweise ein strategisches Vorgehen für die Chirurgie der Zunge vor, wobei für fünf definierte Arten von Gewebsdefekten je ein spezifischer Rekonstruktionsalgorithmus vorliegt (Mannelli et al., 2018). Ansarin et al. entwickelten ein ähnliches Klassifikationssystem, welches auf den anatomischen und funktionellen Komponenten der Zunge basiert sowie auf der Ausbreitung des Tumors. Präoperativ sollen klar alle durch den Tumor befallene Strukturen, insbesondere die betroffene Zungenmuskulatur, sowie die Art der Glossektomie definiert werden, damit sowohl eine komplette Tumorsektion als auch eine minimale funktionelle Beeinträchtigung möglich sind (Ansarin et al., 2019). Ein proportionales Konzept mit

Berücksichtigung der tatsächlichen Größe von Zunge und Mundhöhle für die Entscheidung zur Rekonstruktion sowie für die optimale Funktion fehlt in beiden Studien. Unsere Recherchen ergaben bisher keine andere Studie, welche Unterschiede in der Zungenrekonstruktion bei Frauen beschrieb.

Die Analyse der Noxen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Alkoholkonsums ($p=0,08$), sehr wohl aber einen signifikant höheren Nikotinabusus in der nicht-rekonstruierten Gruppe ($p=0,01$). Präoperativ müssen bei der Entscheidung über eine Lappenrekonstruktion potentielle Wundheilungs- und Durchblutungsstörungen des Lappens berücksichtigt werden. Nikotin stellt einen großen Risikofaktor für eine verschlechterte Gewebsdurchblutung dar und folglich auch für eine postoperative Lappennekrose (Hwang, Son, & Ryu, 2018). Aus diesem Grund könnte die Entscheidung gegen eine Lappenrekonstruktion, bei Vorliegen von Nikotinabusus, den größeren Anteil an Rauchern in der Primärverschluss-Gruppe erklären. Gleichzeitig lässt der höhere Noxenabusus in der Primärverschluss-Gruppe auf einen schlechteren Allgemeinzustand der Patienten in dieser Gruppe schließen. Dies könnte auch die Entscheidung über eine Rekonstruktion beeinflusst haben. Das Durchführen einer Lappentransplantation verlängert die Operationsdauer und stellt somit ein erhöhtes Risiko für vaskuläre, infektiöse, pulmonale, zerebrale und kardiale Komplikationen für Patienten mit vorbekannt schlechtem Allgemeinzustand dar (Sweeny et al., 2019). Auffallend ist allerdings die insgesamt geringe Zahl an bestätigtem Noxenabusus in beiden Gruppen, obwohl Nikotin und Alkohol als Hauptrisikofaktoren für das Zungenkarzinom gelten. Eine Erklärung dafür könnte in der retrospektiven Erhebung der Noxen liegen. Letztere ist häufig, vor allem bei weit zurückliegenden Daten, mit Ungenauigkeiten verbunden, da entweder die Dokumentation oder die Patientenangaben uneinheitlich ausfallen können.

Bei Betrachtung der Anzahl an Zweitmalignomen fällt die statistisch signifikant größere Anzahl in der nicht-rekonstruierten Gruppe auf ($p<0,001$). Ursächlich hierfür könnte einerseits der signifikant höhere Nikotinabusus in dieser Gruppe sein. Für eine zuverlässige Aussage wäre jedoch eine genauere Noxenanamnese der retrospektiv erhobenen Daten notwendig. Eine weitere Erklärung für die höhere Zahl an Zweitmalignomen in der Primärverschluss-Gruppe erschließt sich aus dem signifikant häufigerem Einsatz adjuvanter Therapieschemata in der Rekonstruktionsgruppe. Durch den Einsatz einer adjuvanten R/CT lässt sich nicht nur die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit senken, auch das Auftreten von Zweitmalignomen wird reduziert (Kiyota, Tahara, & Fujii, 2015). Einen weiteren Erklärungsansatz bildet die größere Anzahl an Tumorfrühstadien in der Primärverschluss-Gruppe. Durch den kleineren Tumor wäre

gleichzeitig eine bessere Prognose und ein längeres Überleben zu erwarten. Durch die bessere Prognose hätte die Primärverschluss-Gruppe somit lange genug gelebt, um das Auftreten eines Zweitmalignoms zu erfahren.

Im Vergleich aller rekonstruierten Patienten wurde mit 66% am häufigsten mittels Radialistransplantat rekonstruiert. Dies erscheint sinnvoll, da in der Literatur insbesondere kleine Tumoren mittels Radialislappen rekonstruiert werden und der Hauptanteil aller rekonstruierten Patienten unserer retrospektiv erhobenen Daten aus Tumorfrühstadien mit 32% T1 und 38% T2 besteht. Der Radialislappen gilt auch allgemein als präferierter Lappen für Gewebdefekte der Mundhöhle (Soutar, Scheker, Tanner, & McGregor, 1983).

Die Überlebensanalyse der T1 und T2 Stadien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der nicht-rekonstruierten und der rekonstruierten Gruppe ($p=0,47$). Auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 konnte kein Überlebensvorteil durch eine Rekonstruktion beobachtet werden ($p=0,5$). Da die Kohorte der fortgeschrittenen Tumorstadien nur aus 69 Patienten bestand und nur 22 davon nicht rekonstruiert wurden, könnte der nichtvorhandene Überlebensvorteil auf die kleine Fallzahl zurückgeführt werden. Allein der unzureichende Schutz der oberen Atemwege stellt bei der Resektion von großen Zungenkarzinomen den entscheidenden Faktor für eine Defektdeckung mittels Lappentransplantation dar. Chang et al. untersuchten das Überleben bei fortgeschrittenen, lappenrekonstruierten Zungenkarzinomen und zeigten, dass etwa ein Drittel der Patienten mit einer ausgedehnten Resektion nach 5 Jahren noch lebten, wobei sie der Lappenrekonstruktion für den Erhalt von Schluckfunktion und Sprache die entscheidende Rolle zuschrieben (Chang, Yu, Skoracki, Liu, & Hanasono, 2015). Im Vergleich bestand die Kohorte der Tumorfrühstadien mit 315 Patienten aus einer sehr großen Fallzahl. Der fehlende Überlebensvorteil in dieser Kohorte erscheint daher zuverlässig und stellt gleichzeitig die hohe Anzahl der erfolgten Lappentransplantationen in dieser Gruppe infrage. Von allen Variablen, die signifikante Unterschiede zwischen Primärverschluss- und Rekonstruktionsgruppe aufwiesen, ergab nur der N-Status im Cox-Regressionsmodell einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Für N+ gegenüber N0 konnte eine signifikante Erhöhung des Sterberisikos berechnet werden (Hazard Ratio: 1,218; $p<0,001$). Hier ergibt sich eine Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, da Lymphknotenmetastasen typischerweise mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert sind (Tankéré et al., 2000). Nach weiterer Aufschlüsselung der Kohorten nach N0 und N+, ergab das Vorhandensein einer Lappenrekonstruktion jedoch wieder keinen Einfluss auf die Überlebenszeit, weder für Tumorfrüh- noch für Tumorspätstadien. Kritisch müssen hier wiederum, aufgrund der kleinen Fallzahl, die Daten

der Tumorspätstadien betrachtet werden. Für die Tumorfrühstadien T1 und T2 lässt sich jedoch schlussfolgern, dass eine Lappenplastik, selbst bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, keinen relevanten Überlebensvorteil bringt. Folglich sollte die hohe Anzahl der lappenrekonstruierten Tumorfrühstadien durch einen Vorteil in der Funktion gerechtfertigt sein.

Insgesamt konnten wir durch die Analyse unserer retrospektiven Daten verschiedene Einflussfaktoren für eine Lappenrekonstruktion identifizieren. Zuerst konnten wir durch unsere Ergebnisse bestätigen, dass bei großen Tumoren signifikant häufiger mittels Lappentransplantat rekonstruiert wird. Des Weiteren zeigten wir, dass Frauen auch schon bei kleinerem T-Status mittels Lappenplastik gedeckt werden, was wiederum aus proportionalen Gründen (verhältnismäßig größerer Tumor bei kleinerer Zunge) Sinn macht. Das Vorhandensein von starkem Nikotinabusus spricht hingegen gegen eine Lappenplastik. Dies ergibt sich aus Gründen der Wundheilungs- und Durchblutungsstörung im Operationsgebiet sowie insbesondere dem erhöhten Risiko für eine Lappennekrose. Zuletzt konnten wir in der Überlebensanalyse zeigen, dass sich bei kleinen Zungentumoren durch eine Lappenrekonstruktion kein Überlebensvorteil ergibt.

Im zweiten Teil soll nun die prospektiv untersuchte Kohorte, welche ausschließlich aus primärverschlossenen oder mittels Radialstransplantat rekonstruierten Tumorfrühstadien bestanden, diskutiert werden. Vor Interpretation der Ergebnisse aus der Funktionsanalyse, sollen die epidemiologischen Daten der funktionell untersuchten Kohorte betrachtet werden. Da sich die Primärverschluss-Gruppe und die RFF-Rekonstruktionsgruppe hinsichtlich des Nachbeobachtungszeitraums, des mittleren Alters bei Erstdiagnose sowie der T-, N-, M- und R-Stadien wenig voneinander unterscheiden, ist ein guter Vergleich insbesondere bezüglich der Funktion möglich. Im Geschlechtervergleich zeichnet sich der höhere Frauenanteil in der RFF-Rekonstruktionsgruppe ab und verfehlt nur knapp das Signifikanzniveau ($p=0,09$). Durch die Datenanalyse der retrospektiven Kohorte konnten wir bei größerer Probandenzahl einen signifikant höheren Frauenanteil in der Rekonstruktionsgruppe bestätigen. Eine Erklärung hierfür ergibt sich aus bereits genannten, proportionalen anatomischen Gründen. Als auffällig zeigt sich des Weiteren der annähernd signifikant kleinere Quotient aus Größe und Gewicht in der Primärverschluss-Gruppe ($p=0,06$). Auch in der Kategorie „Gewichtszunahme“ des subjektiv erhobenen QLQ-HN35 konnten für die Primärverschluss-Gruppe höhere Werte erhoben werden. Für eine Erklärung soll hier insbesondere der Noxenabusus betrachtet werden. Es fällt auf, dass der mittlere Alkoholkonsum in der Primärverschluss-Gruppe mit 615 ml/d

deutlich höher ist, als in der RFF-Rekonstruktionsgruppe mit 397 ml/d. Da vermehrter Alkoholkonsum häufig mit Fettleibigkeit assoziiert ist, könnte dies das im Vergleich höhere Körpergewicht in der Primärverschluss-Gruppe erklären (Traversy & Chaput, 2015).

Im Gegensatz zur retrospektiven Kohorte konnte bei den zur Funktionsanalyse rekrutierten Patienten eine genaue Noxenanamnese durchgeführt werden. Die Ergebnisse zeigen hier prozentuell einen deutlich höheren Anteil an anamnestisch bestätigtem Nikotinabusus (48% und 55%) oder Alkoholkonsum (72% und 78%). Im Gruppenvergleich konnten hier im Gegensatz zu den retrospektiv erhobenen Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede erhoben werden. Die Unterscheidung zwischen keinem, früherem oder aktivem Noxenabusus sowie Art des konsumierten Alkohols zeigte auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen. Selbst bei verfehltem Signifikanzniveau, weist die Primärverschluss-Gruppe allerdings im Vergleich mehr *Pack Years* (17 py vs. 15 py) und einen höheren täglichen Alkoholkonsum (615 ml vs. 397 ml) auf.

Das weitgehende Fehlen von Tracheostomata oder künstlicher Ernährung erscheint aufgrund der Tumorfrühstadien und der damit verbundenen kleineren Resektion plausibel. Bei Betrachtung des Gradings sticht die signifikant schlechtere Differenzierung in der Primärverschluss-Gruppe hervor ($p=0,02$). Im Vergleich konnte sich der signifikante Unterschied in der großen retrospektiven Kohorte jedoch nicht bestätigen ($p=0,82$), weswegen es sich bei den Beobachtungen in der prospektiven Kohorte um einen Zufallsbefund handeln könnte.

Von einem chirurgischen Standpunkt, kann das Überleben verbessert werden, indem der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand vergrößert wird. Einige Studien zeigen, dass der Abstand zu den Resektionsrändern sowie eine R0-Resektion am Hauptpräparat signifikant mit Verbesserungen in der Rezidiv-freien Überlebenszeit und folglich auch dem Gesamtüberleben einhergehen (Backes, Bier, & Knopf, 2017; Eldeeb, Macmillan, Elwell, & Hammod, 2012). Demzufolge könnte die Möglichkeit der Lappenrekonstruktion chirurgisch zu einer großzügigeren Tumorsektion führen und des Weiteren die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion am Hauptpräparat verbessern. Mit dieser Annahme könnte die Lappenrekonstruktion zu einem Überlebensvorteil beitragen. Die Auswertungen unserer histopathologischen Daten der funktionell untersuchten Patienten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Erzielens von R0 am Hauptpräparat zwischen den Gruppen ($p=0,33$). Dies impliziert, dass eine ausreichende Resektion auch ohne Lappenrekonstruktion stattfinden kann. Diese Schlussfolgerung wurde durch unsere Überlebensanalyse bestätigt, die ebenso keinen

Überlebensvorteil für lappenrekonstruierte T1 und T2 Karzinome zeigt. Die übrigen histopathologischen Daten zeigen ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Tatsächlich ähneln sich beide Gruppen hinsichtlich der Parameter zu maximalem Tumordurchmesser, maximaler Infiltrationstiefe und minimalem Abstand des Tumors vom Resektionsrand, was wiederum den unwesentlichen Einfluss einer Lappenrekonstruktion auf das Erreichen von R0 am Hauptpräparat oder auf das Überleben unterstreicht.

Alle Patienten, welche für die Funktionsanalyse rekrutiert wurden, erhielten eine *Neck dissection*, wobei letztere in der Primärverschluss-Gruppe mehrheitlich ipsilateral durchgeführt wurde (70%), in der RFF-Rekonstruktionsgruppe hingegen bilateral (55%). Dies könnte im Gegenzug den etwas häufigeren Einsatz adjuvanter Therapieschemata in der Primärverschluss-Kohorte erklären (39% vs. 28%).

Das chirurgische Ziel nach Zungenteilresektionen sollte nicht nur das bestmögliche onkologische Outcome beinhalten, sondern auch funktionelle Aspekte berücksichtigen. Essentielle Funktionen wie Schutz vor Aspiration, Schlucken und Sprechen sollen sicher durchführbar sein und darüber hinaus die optimale Lebensqualität für den Patienten erhalten. Eine Studie von Canis et al. befasste sich mit der Zungenfunktionalität in fortgeschrittenen Tumorstadien und verglich die mikrovaskuläre Lappenrekonstruktion mit dem Primärverschluss bei 40 Patienten mit T3-Zungenkarzinomen. Es konnten signifikante funktionelle Beeinträchtigungen bei jenen Patienten gezeigt werden, die keine Lappenrekonstruktion erhalten hatten (Canis et al., 2016). Unsere Studie untersuchte die Funktionalität von operativ versorgten T1- und T2-Zungenkarzinomen mittels sowohl subjektiver als auch objektiver Testformate. Unsere Ergebnisse zeigten in keinem untersuchten Bereich einen statistisch signifikanten, funktionellen Vorteil zwischen den Gruppen.

Hinsichtlich der Schluckfunktion zeigte die nicht-rekonstruierte Gruppe sogar einen etwas besseren Mittelwert in der Wasserschluckzeit (17,89 ml/s vs. 15,96 ml/s; $p=0,39$), einen geringeren Symptomscore im QLQ-HN35 (vgl. Abbildung 8), einen niedrigeren Dysphagiescore in der RTOG Schluckbeurteilung (0,44 vs. 0,86; $p=0,09$) und bessere Ergebnisse im MD Anderson Dysphagia Inventory (vgl. Abbildung 6), auch wenn das Signifikanzniveau jeweils nicht erreicht wurde. Lediglich das Vorliegen von nasaler Penetration konnte vermindert in der RFF-Rekonstruktionsgruppe beobachtet werden (18% vs. 5%, $p=0,1$). Ein ähnlicher Trend konnte in den subjektiven Fragebögen zur Sprache festgestellt

werden: Sowohl der QLQ-HN35 Symptomscore für Sprachprobleme als auch der SHI zeigten jeweils häufiger das Vorliegen von Sprachproblemen in der RFF-Rekonstruktionsgruppe, obwohl die Unterschiede nicht als signifikant betrachtet werden konnten ($p=0,31$; $p=0,14$). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von Ji et al.: Sie zeigte signifikant schlechtere Funktionsergebnisse in der Artikulation, Zungenbeweglichkeit und Sprachverständlichkeit bei partiell glossektomierten Patienten, welche ein Lappentransplantat erhalten hatten (Ji et al., 2017). Bei Untersuchungen der Schluckfunktion konnte die gleiche Studie keine schlechteren Ergebnisse bei Lappenrekonstruktion nachweisen, jedoch auch keinen Vorteil, was sich wiederum mit unseren Ergebnissen deckt. Diese Befunde implizieren, dass ein Lappen nicht nur Volumen und Mobilität der Zunge erhält, sondern im Gegenteil auch bei wichtigen Prozessen wie der Artikulation oder dem Schluckakt interferieren kann und folglich trainiert werden muss.

Interessanterweise galt als wichtigster Faktor für die Beeinträchtigung der Lebensqualität im QLQ-HN35 in beiden Gruppen die Mundtrockenheit. Letztere erwies sich auch im VAS Xerostomia Questionnaire als relevant. Die subjektiv vorhandene Mundtrockenheit konnte objektiv im Saxon-Test bestätigt werden. Er zeigte für beide Gruppen eine mittlere Speichelproduktion von $<2,75$ g/2min, was als pathologisch definiert war (Kohler et al., 1985). Als Erklärung kann der Einsatz adjuvanter Therapieschemata nur teilweise herangezogen werden, da anteilmäßig nur jeweils 39% und 28% eine adjuvante R/CT erhielten. Im QLQ-HN35 gab es zwei Symptomkategorien die im Gruppenvergleich das Signifikanzniveau nur knapp verfehlten. Der Symptomscore für „Zahnprobleme“ sowie „Essen im sozialen Umfeld“ war jeweils in der RFF-Rekonstruktionsgruppe stärker ausgeprägt als in der Primärverschluss-Gruppe ($p=0,07$; $p=0,07$). Das Auftreten von Zahnproblemen ist in der Literatur in Zusammenhang mit einer Mandibulotomie als Operationszugang bei schwer zugänglichen Zungenkarzinomen beschrieben (Chiu et al., 2020). Des Weiteren kann auch Xerostomie durch den fehlenden Reinigungseffekt des Speichels zu Schädigungen der Zahnhartsubstanz führen (Wolff, 2012). Der höhere Symptomscore in der Kategorie „Essen im sozialen Umfeld“ für die RFF-Rekonstruktionsgruppe kann durch die allgemein schlechteren Ergebnisse für das Schlucken im QLQ-HN35, dem MDADI sowie der schlechteren Wasserschluckzeit in dieser Gruppe erklärt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei Beurteilung der Mundöffnung sowie des Mallampati Scores kein Vor- oder Nachteil durch eine Lappenplastik beobachtet werden.

Insgesamt konnten sowohl die Funktions- als auch die Überlebensanalysen keinen signifikanten Vorteil durch die Rekonstruktion von T1/2 Zungenkarzinomen mittels Lappentransplantat

zeigen. Teilweise scheint sich die Lappenplastik bei kleinen Zungentumoren sogar negativ auf bestimmte Teilbereiche der Funktion auszuwirken. Dies kann sich einerseits durch unzureichendes Training, andererseits durch eine unverhältnismäßige Größe des Lappens ergeben. Sinnvoll erscheint es hingegen die Zunge in funktionelle Untereinheiten zu gliedern, und dies bei der Tumorresektion zu berücksichtigen (Ansarin et al., 2019; Mannelli et al., 2018). Interessant war, dass unsere Datenanalyse die signifikant häufigere Anwendung von Lappenplastiken bei Frauen ergab. Dies zeigt, dass nicht nur die Tumorgöße sondern auch seine Proportion zum verbleibenden Gewebe bei Resektionen beachtet werden muss. Für die umfassende Entscheidung über eine Rekonstruktion und das optimale funktionelle Outcome müssen also nicht nur Tumorausbreitung oder funktionelle Untereinheiten der Zunge berücksichtigt werden, sondern auch das Größenverhältnis der verbleibenden Zunge zur Mundhöhle. Ergänzend müssen auch die Risikofaktoren, welche mit einer Lappenrekonstruktion einhergehen, berücksichtigt werden. Eine Rekonstruktion mittels Radialistransplantat geht beispielsweise mit dem Verlust der A. radialis am Unterarm einher. Gleichzeitig besteht das Risiko einer Lappennekrose durch eine insuffiziente vaskuläre Anastomose (Jeremić & Nikolić Ž, 2015; Lutz, Wei, Chang, Yang, & Chen, 1999). Nikotinabusus ist ein wichtiger Risikofaktor hierfür. Insgesamt lässt sich aus unseren Ergebnissen schließen, dass, für den Funktionserhalt der Zunge bei kleinen Tumoren, die Lappenplastik eher zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

6.2 In-Vitro Diagnostik

Ziel der kurativen Therapie der Zunge muss – neben dem Erhalt der Funktionalität – das bestmögliche onkologische Outcome sein. Trotz erheblicher Fortschritte in der Karzinomtherapie, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für HNSCC weniger als 50% (Forastiere, Koch, Trotti, & Sidransky, 2001). Bei Karzinomen der Zunge beträgt sie im Durchschnitt sogar nur 43% (Reiß, 2009). Hauptsächlich spielen hier sowohl lokale als auch systemische Rezidive eine Rolle. Selbst nach primär kurativer Therapie entwickeln 15-20% aller HNSCC Patienten im Verlauf Fernmetastasen (Haigentz et al., 2012). Die Prozesse der Karzinogenese und Metastasierung sind hochkomplex und bisher nur unzureichend verstanden, weswegen spezifische Zielmolekültherapien bislang keine optimalen Ergebnisse liefern (Strieth & Ernst, 2017). Die Identifikation molekularer Marker für besonders schwere Verläufe stellt daher einen ersten Schritt für die frühzeitige Vorhersage von Rezidiven dar. Erhöhte

Konzentrationen dieser Marker könnten in der Folge notwendigen Anpassungen an der Primärtherapie induzieren und weiter einen positiven Effekt auf das Überleben ausüben. Aus diesem Grund, war in einem dritten Schwerpunkt dieser Arbeit die Identifikation bestimmter Molekülgruppen, welche häufig mit Metastasierungsprozessen assoziiert werden, im Blut von HNSCC-Patienten interessant. Vorarbeiten innerhalb unserer Forschungsgruppe identifizierten den Chemokinrezeptor CXCR4 als überlebensmodifizierenden Parameter in HNSCC: Eine Überexpression des Rezeptors in immunhistochemisch untersuchten Primärtumor-Gewebeproben konnte mit einem signifikant höheren Risiko für Rezidiv-assoziierten Tod in Verbindung gebracht werden. Des Weiteren wiesen Gewebeproben von Patienten mit systemischen Metastasen eine signifikant höhere Expression von MMP-9, TIMP-2, CXCR4 und CXCL12 auf. Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zwischen CXCR4 und MMP-2, TIMP-1, TIMP-2 und CXCL12 gezeigt werden, was wiederum die Annahme unterstreicht, dass letztere mit der CXCL12-CXCR4-Achse assoziiert sind (A. Knopf et al., 2017). Da diese Proteine folglich in einem starken Zusammenhang mit dem Prozess der Metastasierung zu stehen scheinen, war es in einem nächsten Schritt interessant, die Konzentration letzterer in Blutproben von Karzinompatienten zu ermitteln. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Konzentrationen für MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 sowie CXCL12 in Blutproben von HNSCC-Patienten bestimmt und in der Folge auf statistisch signifikante Zusammenhänge mit dem TNM-Status, dem Auftreten von Rezidiven oder Vor-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie geschlechtsspezifischer Parametern analysiert.

Zuerst waren Unterschiede in den Konzentrationen der untersuchten Proteine zwischen De-Novo-Karzinomen und Rezidivkarzinomen interessant. Der in der Literatur beschriebene, fördernde Einfluss von MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 auf Tumorprogression sowie Metastasierung würde vermuten lassen, dass die Konzentrationen aller untersuchten Proteine bei Rezidivkarzinomen höher sind. Tatsächlich stellte sich letzteres nur für MMP-9 und TIMP-1 heraus, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Im Gegenteil zeigten sich für CXCL12 sogar beinahe signifikant niedrigere Konzentrationen bei Vorliegen eines Rezidivs ($p=0,08$). Bei Betrachtung der Patienten, welche generell in der Vergangenheit an einem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich erkrankt waren, zeigten sich abermals geringe CXCL12 Konzentrationen. Der ermittelte Gruppenunterschied von $p=0,06$ verfehlte das Signifikanzniveau nur knapp. Eine Arbeit von Dimberg et al. wies im Vergleich mit gesunden Kontrollen ebenso niedrigere CXCL12 Plasmakonzentrationen bei Kolonkarzinom-Patienten nach (Dimberg, Hugander, Löfgren, & Wågsäter, 2007). Als Erklärung vermuteten die Autoren einen Zusammenhang mit

der höheren Expression des CXCR4 Rezeptors auf der Oberfläche der Tumorzellen. Durch das vermehrte Vorkommen des Rezeptors auf den Tumorzellen würden folglich häufiger Interaktionen zwischen Rezeptor und Ligand auftreten, was wiederum zu einer geringeren CXCL12 Plasmakonzentration führen könnte. Dies wäre auch eine Erklärung für die in unserer Arbeit erniedrigten CXCL12 Plasmalevel bei HNSCC Rezidiven. Durch Vorarbeiten innerhalb unserer Forschungsgruppe konnte in einer großen HNSCC-Kohorte bereits bestätigt werden, dass gerade Rezidive eine höhere Expression des CXCR4 Rezeptors auf den Tumorzellen aufweisen (A. Knopf et al., 2017). Weitere Studien mit größeren Probandenzahlen sind notwendig, um aussagekräftige Resultate bezüglich der erniedrigten CXCL12-Konzentration im Plasma von HNSCC-Rezidivkarzinomen zu erzielen.

Der Gruppenvergleich zwischen Tumorfrühstadien T0-2 und Tumorspätstadien T3-4 zeigte für keines der untersuchten Proteine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Für MMP-2, TIMP-1 und TIMP-2 zeigte sogar jeweils die Gruppe der Tumorfrühstadien höhere Konzentrationen. Gleichzeitig muss in diesem Fall berücksichtigt werden, dass jene Patienten, die als T0 klassifiziert waren, häufig aufgrund des Auftretens von Fernmetastasen die Klinik konsultierten. Diese Tatsache würde die teilweise höheren Proteinkonzentrationen in der T0-2 Gruppe erklären. Da bei keinem der untersuchten Proteine signifikante Unterschiede zwischen den T-Stadien eruiert werden konnten, erscheint die Bestimmung der systemischen Konzentrationen von MMP-2/9, TIMP-1/2 sowie CXCL12 in Bezug auf das Tumorstadium insgesamt als wenig aussagekräftig.

Beim Vergleich der systemischen Proteinkonzentrationen zwischen N0 und N+ Patienten zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dennoch wiesen die N+ Patienten durchschnittlich höhere Plasmakonzentrationen für alle untersuchten Proteine auf. Dies erscheint aufgrund der metastasierungsfördernden Eigenschaften der untersuchten Proteine plausibel und deckt sich mit der aktuellen Literatur. Singh et al. zeigten beispielsweise eine positive Korrelation zwischen den Plasmalevel von MMP-2, TIMP-1 und TIMP-2 mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen. Das Signifikanzniveau wurde dennoch knapp verfehlt (Singh et al., 2010). Da auch unsere Ergebnisse keine statistische Signifikanz aufwiesen, stellt dies wiederum die Wertigkeit von MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 als Flüssigkeitsmarker für die Detektion von Lymphknotenmetastasen in Frage.

Interessante Resultate konnten wir bei Analyse der Proteinkonzentrationen in Abhängigkeit des Vorliegens von Fernmetastasen erzielen. Der Vergleich von M0 und M+ zeigte für die

Konzentration von TIMP-1 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,01$). Patienten mit Fernmetastasen wiesen signifikant höhere Serumkonzentrationen von TIMP-1 auf (225 vs. 358 ng/ml). Eine Reihe weiterer Studien konnten bisher ähnliche Resultate erzielen: Erhöhte TIMP-1 Konzentrationen im Blut korrelierten bei unterschiedlichen Tumoren jeweils mit dem Vorhandensein von Metastasen (Eckfeld et al., 2019). Dies unterstreicht den wichtigen Einfluss von TIMP-1 auf den Prozess der Fernmetastasierung. In der Literatur sind bisweilen eine Reihe metastasierungsfördernder Aktivitäten von TIMP-1 beschrieben, welche sich unter anderem begünstigend auf Tumorzellproliferation, Tumor-Angiogenese und Inhibition der Apoptose auswirken (Egeblad & Werb, 2002; Stetler-Stevenson, 2008). Außerdem soll TIMP-1 über die CXCL12-abhängige Rekrutierung von Neutrophilen an der Ausbildung einer prämetastatischen Nische in der Leber beteiligt sein (Seubert et al., 2015). Insofern erscheint die signifikant höhere TIMP-1 Konzentrationen bei M1-Patienten plausibel. Die signifikant höheren Serumlevel für TIMP-1 in der fernmetastasierten Gruppe unterstreichen die Wertigkeit von TIMP-1 als onkologischen Biomarker für die Prognoseabschätzung bei Kopf-Hals-Karzinomen. Eine Reihe weiterer Studien empfehlen TIMP-1 als potentiellen, prognostischen Flüssigkeitsmarker bei unterschiedlichsten Karzinomen (Laitinen et al., 2018; Prokopchuk et al., 2018; Wang, Wu, Tsao, & Sun, 2006). Für TIMP-2 konnte hingegen kein solcher Effekt beobachtet werden. Dies deckt sich mit Erkenntnissen von Eckfeld et al., welche sowohl metastasierungsfördernde als auch inhibierende Effekte für TIMP-2 beschreiben und somit die Wertigkeit von TIMP-2 als prognostischer Marker für Fernmetastasen als gering einstufen (Eckfeld et al., 2019). Die Plasmakonzentrationen von MMP-2, MMP-9 und CXCL12 zeigen ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen M0 und M1. Mit Ausnahme von CXCL12 weisen alle übrigen untersuchten Proteine im Schnitt jedoch höhere Konzentrationen beim Vorhandensein von Fernmetastasen auf. Eine Arbeit von Hassan et al. kam bei der Analyse der CXCL12 Plasmakonzentrationen bei Mammakarzinom-Patienten zu ähnlichen Ergebnissen. Patienten mit niedrigen CXCL12 Plasmaspiegeln wiesen jeweils ein signifikant höheres Risiko auf Fernmetastasen zu entwickeln (Hassan, Baccarelli, Salvucci, & Basik, 2008). Sie erklärten dies dadurch, dass eine Herabregulierung der CXCL12 Plasmakonzentration die Tumorzellmigration zu anderen Organen wie Leber, Knochenmark oder Lunge stimulieren könnte, da diese höhere Konzentrationen an CXCL12 aufweisen. Das Mammakarzinom wäre also zuerst auf eine Herunterregulation der CXCL12 Plasmaspiegel angewiesen, um metastasieren zu können. Diese Annahme würde auch in der von uns untersuchten HNSCC-Kohorte die niedrigeren CXCL12 Level im Blut der fernmetastasierten Patienten erklären.

Durch die hohen CXCL12 Konzentrationen an den Metastasierungsorganen und die Downregulation im Blut, wäre die Fernmetastasierung überhaupt erst möglich. In der Literatur gibt es allgemein bisher wenige Studien, welche die Plasmakonzentration von CXCL12 in Tumoren ermittelten. Neben dem Mammakarzinom, konnten bislang sowohl für die chronische B-Zell-Leukämie als auch für Kolonkarzinome jeweils geringere CXCL12 Plasmakonzentrationen in der Gruppe der Karzinompatienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen gezeigt werden (Barretina et al., 2003; Dimberg et al., 2007).

Im Geschlechtervergleich ließen sich für keines der untersuchten Proteine signifikante Unterschiede darstellen. MMP-2, TIMP-2 und CXCL12 weisen jeweils durchschnittlich höhere Konzentration bei Männern auf. Die Konzentrationen von MMP-9 und TIMP-1 sind jeweils dezent bei Frauen höher. Bisher ist in der Literatur kein geschlechtsabhängiger Einfluss der untersuchten Proteine beschrieben, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt.

Immunhistochemisch konnte in Vorarbeiten eine signifikant höhere Expression für MMP-9, TIMP-2, CXCR4 und CXCL12 bei jenen Patienten gezeigt werden, welche gleichzeitig Fernmetastasen aufwiesen. (A. Knopf et al., 2017). Auch in der Literatur werden für diese Proteine eine Reihe metastasierungsfördernder Eigenschaften beschrieben. Systemisch konnte jedoch nur für TIMP-1 eine signifikante Erhöhung in Blutproben beim Vorliegen von Fernmetastasen nachgewiesen werden. T- oder N-Status, sowie das Geschlecht oder Vorliegen eines Rezidivs zeigten keine signifikanten Unterschiede für die TIMP-1 Konzentration. Dies unterstreicht den Einfluss von TIMP-1 in der Karzinogenese speziell im Abschnitt der Fernmetastasierung. Aus diesem Grund könnte TIMP-1 in der Zukunft als potentieller Serummarker für Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen herangezogen werden. Des Weiteren stellt TIMP-1 dadurch auch einen potentiellen Angriffspunkt für neue, spezifische Zielmolekültherapien dar.

Darüber hinaus fanden wir für CXCL12 eine beinahe signifikant niedrigere Plasmakonzentration bei Vorliegen eines Rezidivkarzinoms oder vorangegangenen Tumors im Kopf-Hals-Bereich im Vergleich mit De-Novo Karzinomen. Auch beim Vorliegen von Fernmetastasen wies CXCL12 als einziges Protein eine niedrigere Plasmakonzentration im Vergleich mit der M0-Gruppe auf. Diese Beobachtungen suggerieren, dass hohe CXCL12 Plasmakonzentrationen womöglich als prognostisch günstig einzustufen sind, da weniger CXCR4 positive Tumorzellen vorliegen, welche CXCL12 binden könnten. Des Weiteren könnte die erhöhte CXCL12 Konzentration im Blut ein Metastasieren der Tumorzellen an Organe mit hoher CXCL12

Expression wie Lunge, Leber oder Knochenmark verhindern. Bei Mammakarzinomen, Kolonkarzinomen und der chronischen B-Zell-Leukämie konnte bisher gezeigt werden, dass hohe CXCL12 Plasmaspiegel mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert sind (Barretina et al., 2003; Dimberg et al., 2007; Hassan et al., 2008). Weitere Studien mit größeren Probandenanzahlen sind notwendig, um ähnliches für HNSCC zu bestätigen.

7. Zusammenfassung

Die chirurgische Therapie des Zungenkarzinoms stellt aufgrund der vielen essentiellen Funktionen der Zunge eine große Herausforderung dar. Bei großen Resektionen kann eine eingeschränkte Funktionalität der Zunge teilweise mittels Lappenplastik kompensiert werden. Überraschenderweise kann auch bei kleineren Resektionen der Zunge eine große Anzahl an Lappenrekonstruktionen beobachtet werden, obwohl ihr Nutzen für die Funktion in diesen Fällen umstritten ist.

Die vorliegende Arbeit verglich primärverschlossene mit lappenrekonstruierten Patienten in einer großen retrospektiven Kohortenstudie von 384 Probanden hinsichtlich epidemiologischer, Noxen-abhängiger und überlebensspezifischer Unterschiede. Insgesamt identifizierten wir durch die Analyse unserer retrospektiven Daten verschiedene Einflussfaktoren für oder gegen eine Lappenrekonstruktion. Zuerst bestätigten wir, dass bei großen Tumoren signifikant häufiger mittels Lappentransplantat rekonstruiert wird. Des Weiteren zeigten wir erstmalig, dass Frauen auch schon bei kleinerem T-Status signifikant häufiger mittels Lappenplastik gedeckt werden. Dies erscheint aus proportionalen Gründen, durch den verhältnismäßig größeren Tumor bei kleinerer Zunge, plausibel. Zuletzt konnten wir in der Überlebensanalyse zeigen, dass sich durch die lappenplastische Rekonstruktion kleiner Zungentumoren kein Überlebensvorteil ergibt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden aus der großen retrospektiven Kohorte 55 Patienten mit Tumorfrühstadien zufällig rekrutiert, die entweder primärverschlossen oder mittels Radialistransplantat rekonstruiert wurden. Ziel war es, einen Vorteil in der postoperativen Langezeitfunktion der Zunge zwischen den Gruppen zu ermitteln. Dazu wurden sowohl subjektive als auch objektive Funktionsanalysen für die typischerweise beeinträchtigen Bereiche Schlucken, Sprechen, Mundtrockenheit, Mundöffnung sowie postoperative Lebensqualität durchgeführt. Wir zeigten, dass die Lappenrekonstruktion in keinem der untersuchten Bereiche einen funktionellen Vorteil erbrachte. Tatsächlich wies die Primärverschluss-Gruppe in beinahe allen Funktionsbereichen bessere subjektive und objektive Ergebnisse auf. Zusätzlich zu den generellen Risiken einer Lappenrekonstruktion, wie der längeren Operationsdauer und des Nekrosierisikos an Lappen- oder Entnahmestelle, kann der transplantierte Lappen also auch in wichtigen Prozessen interferieren. Insgesamt implizieren unsere Ergebnisse, dass bei kleinen Zungentumoren äußerst kritisch über eine Lappenrekonstruktion entschieden werden sollte und der Primärverschluss sogar eventuell präferabel ist. Ein einheitliches Klassifikationssystem für die Entscheidung über eine

Lappenrekonstruktion könnte in Zukunft hilfreich sein. Für eine umfassende Entscheidung und das optimale funktionelle Outcome müssen nicht nur Tumorausbreitung oder funktionelle Untereinheiten der Zunge berücksichtigt werden, sondern auch das Größenverhältnis des Tumors zu Zunge und Mundhöhle. Auch ein bestehender Nikotinabusus muss in Betracht gezogen werden. Durch die vorliegende Arbeit gelang es uns essentielle Faktoren zu identifizieren, welche relevante Informationen für die Entscheidung über eine lappenplastische Rekonstruktion der Zunge liefern.

Trotz optimaler chirurgischer Versorgung ist die kurative Therapie des Zungenkarzinoms und vieler anderer HNSCC meist durch die Ausbildung von Fernmetastasen limitiert. Der Prozess der Metastasierung ist komplex und nach wie vor nicht hinreichend verstanden. In einem dritten Schwerpunkt untersuchte diese Arbeit eine Reihe verschiedener Molekülgruppen, welche bereits in Vorarbeiten unseres Instituts zunehmend mit Metastasierungsprozessen in Verbindung gebracht wurden. Ziel war es, eine Grundlage für neue, prognoseabschätzende Marker bei HNSCC zu bilden. Diese könnten in der Folge frühzeitige Anpassungen an der Karzinomtherapie induzieren und folglich das Überleben verbessern. Im Rahmen dessen wurden Blutproben einer Kohorte aus 50 Patienten, welche an unterschiedlichen HNSCC erkrankt waren, auf das Vorliegen von MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 sowie CXCL12 analysiert. Wir zeigten für TIMP-1 signifikant höhere Plasmakonzentrationen beim Vorliegen von Fernmetastasen. In der Literatur fanden sich eine Reihe weiterer Studien, welche ähnliche Ergebnisse bei anderen Tumoren aufwiesen. TIMP-1 könnte aus diesen Gründen einen neuen, potentiellen Flüssigkeitsmarker zur Abschätzung des Vorliegens von Fernmetastasen darstellen. Des Weiteren erscheint TIMP-1 dadurch als neuer Angriffspunkt für spezifische Zielmolekültherapien interessant. Darüber hinaus ermittelten wir beinahe signifikant niedrigere CXCL12 Plasmakonzentrationen bei Vorliegen eines HNSCC-Rezidivs. Plasmabestimmungen von CXCL12 wurden bisher nur für wenige Tumore durchgeführt. Für Mammakarzinome, Kolonkarzinome und die chronische B-Zell-Leukämie konnten jedoch ähnliche Ergebnisse gezeigt werden. Hierbei könnte es sich um eine neue Erkenntnis für HNSCC handeln. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Probandenanzahl sind notwendig, um die statistische Signifikanz unserer Ergebnisse zu überprüfen und den potentiellen Einsatz von CXCL12 als Flüssigkeitsmarker zu diskutieren.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Knopf für die Überlassung der Doktorarbeit sowie für die Möglichkeit sowohl klinisch als auch experimentell zu forschen. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen, für die Grundidee und das wissenschaftliche Engagement, welches meine Begeisterung für die Forschung geweckt hat.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Kristin Fritsche bedanken, nicht nur für die Einarbeitung und Unterstützung in der Laborarbeit, sondern auch für die Zuverlässigkeit und wissenschaftlichen Inputs, die mir in der Umsetzung meiner Doktorarbeit geholfen haben.

In Erinnerung an Univ.-Prof. Dr. med. Henning Bier möchte ich mich für die Nutzung des onkologischen Labors bedanken. Vielen Dank auch an das gesamte Team der onkologischen Arbeitsgruppe, insbesondere Dr. med. Christian Jacobi, für das Sammeln der Proben und die fachliche Unterstützung, aber auch Peter Strzelczyk, Michael Siegl, Guido Piontek und allen nachfolgenden Doktoranden für das freundliche und hilfsbereite Arbeitsklima.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken für die durchgehende und wertvolle Unterstützung.

9. Verzeichnisse

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über verschiedene Funktionen der MMP (Bauvois, 2012).....	14
Abbildung 2: Überleben T1/2 N0/+ (vor Regression).....	37
Abbildung 3: Überleben T3/4 N0/+ (vor Regression).....	37
Abbildung 4: Überleben T1/2 N0 und N+ (nach Regression).....	38
Abbildung 5: Überleben T3/4 N0 und N+ (nach Regression).....	39
Abbildung 6: Ergebnisse des Speech Handicap Index und MD Anderson Dysphagia Inventory im Vergleich	43
Abbildung 7: Ergebnisse des Sicca VAS Scores.....	44
Abbildung 8: Ergebnisse des QLQ-HN35.....	45
Abbildung 9: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach Vorhandensein eines Rezidivs.....	47
Abbildung 10: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach T-Status	48
Abbildung 11: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach N-Status	49
Abbildung 12: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach M-Status	50
Abbildung 13: Probekonzentrationen für MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach Geschlecht	51
Abbildung 14: Probekonzentrationen von MMP-2/9, TIMP-1/2 und CXCL12 gruppiert nach Vorhandensein eines Vor-Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich.....	52

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation bei Tumoren der Mundhöhle, 8.Auflage (Christian Wittekind & Control, 2017).....	4
Tabelle 2: Stadieneinteilung für alle Kopf-Hals-Tumoren außer Nasopharynx, 8.Auflage (Christian Wittekind & Control, 2017)	5
Tabelle 3: Tumordifferenzierungs- und Malignitätsgrad (C. Wittekind & Tannapfel, 2006).....	5
Tabelle 4: Verwendete Materialien in der Funktionsanalyse	22
Tabelle 5: Verwendete Geräte	22
Tabelle 6: Verwendete Software	22
Tabelle 7: Verwendete Verbrauchsmaterialien	23
Tabelle 8: Verwendete Chemikalien und Reagenzien.....	23
Tabelle 9: Verwendete Assays, Kits, Sonstiges	23
Tabelle 10: Überblick über angewandte Tests und Fragebögen für die Funktionsanalyse	25
Tabelle 11: Score zur Änderung der Essgewohnheiten bei operierten Zungenkarzinom-Patienten	27
Tabelle 12: Modifizierte Mallampati-Klassifikation nach Samsoon und Young.....	29
Tabelle 13: Überblick über die Experimente.....	31
Tabelle 14: Epidemiologische Daten zur retrospektiven Studie der Onkologie.....	35
Tabelle 15: Therapiemodalitäten zur retrospektiven Studie der Onkologie.....	36
Tabelle 16: Cox-Regressionsmodell zur Überprüfung des Einfluss des N-Status auf das Überleben ..	38
Tabelle 17: Epidemiologische Daten der Kohorte zur Funktionsanalyse	40

Tabelle 18: Noxen der Kohorte zur Funktionsanalyse	41
Tabelle 19: p-Werte für den Gruppenvergleich des QLQ-HN35	45
Tabelle 20: Ergebnisse der Funktionsanalysen	46
Tabelle 21: Durchgeführte Gruppenvergleiche sowie p-Werte.....	46
Tabelle 22: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen De-Novo und Rezidivtumoren.....	47
Tabelle 23: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen T0-2 und T3-4.....	48
Tabelle 24: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen N0 und N+	49
Tabelle 25: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen M0 und M1	50
Tabelle 26: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen Männlich und Weiblich	51
Tabelle 27: Vergleich der Probekonzentrationen zwischen Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich vs. Vor-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich	52

9.3 Literaturverzeichnis

- Aigner, K., Stephens, F., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S., . . . Thompson, J. (2016). Krebs im Kopf-Hals-Bereich. In *Onkologie Basiswissen* (pp. 171-184): Springer.
- Ala-aho, R., & Kähäri, V.-M. J. B. (2005). Collagenases in cancer. *87*(3-4), 273-286.
- Albert, S., Riveiro, M. E., Halimi, C., Hourseau, M., Couvelard, A., Serova, M., . . . Faivre, S. (2013). Focus on the role of the CXCL12/CXCR4 chemokine axis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck, 35*(12), 1819-1828. doi:10.1002/hed.23217
- Amara, S., Chaar, I., Khiari, M., Ounissi, D., Weslati, M., Boughriba, R., . . . Bouraoui, S. (2015). Stromal cell derived factor-1 and CXCR4 expression in colorectal cancer promote liver metastasis. *Cancer Biomark, 15*(6), 869-879. doi:10.3233/cbm-150531
- Ansarin, M., Bruschini, R., Navach, V., Giugliano, G., Calabrese, L., Chiesa, F., . . . Shah, J. P. (2019). Classification of GLOSSECTOMIES: Proposal for tongue cancer resections. *Head Neck, 41*(3), 821-827. doi:10.1002/hed.25466
- Backes, C., Bier, H., & Knopf, A. (2017). Therapeutic implications of tumor free margins in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget, 8*(48), 84320-84328. doi:10.18632/oncotarget.21035
- Bahadur, S., Thakar, A., Mohanti, B., Lal, P. J. T. J. o. L., & Otology. (2002). Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. *116*(1), 29-32.
- Baier, G., Baumann, I., Bisdas, S., Brockmeyer, N. H., Claassen, H., Długaiczek, J., . . . Waldfahrer, F. (2009). Lippen, Mundhöhle und Pharynx. In M. Reiß (Ed.), *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie* (pp. 433-518). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Barretina, J., Juncà, J., Llano, A., Gutiérrez, A., Flores, A., Blanco, J., . . . Esté, J. A. (2003). CXCR4 and SDF-1 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia and stage of the disease. *Ann Hematol, 82*(8), 500-505. doi:10.1007/s00277-003-0679-0
- Bauvois, B. (2012). New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochim Biophys Acta, 1825*(1), 29-36. doi:10.1016/j.bbcan.2011.10.001
- Behrbohm, H., Kaschke, O., & Nawka, T. (2012). *Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefèbvre, J.-L., Greiner, R. H., . . . Bolla, M. J. N. E. J. o. M. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *350*(19), 1945-1952.
- Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D., . . . Kaasa, S. (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer, 36*(14), 1796-1807.

- Bode, W., & Maskos, K. (2001). Structural studies on MMPs and TIMPs. *Methods Mol Biol*, *151*, 45-77.
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., . . . Jassem, J. J. N. E. J. o. M. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *354*(6), 567-578.
- Bourhis, J., Amand, C., & Pignon, J.-P. J. J. o. C. O. (2004). Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *22*(14_suppl), 5505-5505.
- Brown, P. D. (1998). Matrix metalloproteinase inhibitors. *Angiogenesis*, *1*(2), 142-154. doi:10.1023/a:1018373520193
- Cai, Y. C., Li, C., Zeng, D. F., Zhou, Y. Q., Sun, R. H., Shui, C. Y., . . . Wang, W. (2019). Comparative Analysis of Radial Forearm Free Flap and Anterolateral Thigh Flap in Tongue Reconstruction after Radical Resection of Tongue Cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, *81*(5-6), 252-264. doi:10.1159/000502151
- Canis, M., Weiss, B. G., Ihler, F., Hummers-Pradier, E., Matthias, C., & Wolff, H. A. (2016). Quality of life in patients after resection of pT3 lateral tongue carcinoma: Microvascular reconstruction versus primary closure. *Head Neck*, *38*(1), 89-94. doi:10.1002/hed.23862
- Cauwe, B., Van den Steen, P. E., Opdenakker, G. J. C. r. i. b., & biology, m. (2007). The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *42*(3), 113-185.
- Chang, E. I., Yu, P., Skoracki, R. J., Liu, J., & Hanasono, M. M. (2015). Comprehensive analysis of functional outcomes and survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. *Ann Surg Oncol*, *22*(9), 3061-3069. doi:10.1245/s10434-015-4386-6
- Chen, A. Y., Frankowski, R., Bishop-Leone, J., Hebert, T., Leyk, S., Lewin, J., & Goepfert, H. (2001). The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *127*(7), 870-876.
- Chiu, T. H., Marchi, F., Huang, S. F., Kang, C. J., Liao, C. T., Hung, S. Y., . . . Tsao, C. K. (2020). Complication analysis of three different designs of temporary mandibulotomy in tongue cancer treatment. *Head Neck*. doi:10.1002/hed.26553
- Chuanjun, C., Zhiyuan, Z., Shaopu, G., Xinquan, J., & Zhihong, Z. (2002). Speech after partial glossectomy: a comparison between reconstruction and nonreconstruction patients. *J Oral Maxillofac Surg*, *60*(4), 404-407. doi:10.1053/joms.2002.31228
- Clark, I. M., Swingler, T. E., Sampieri, C. L., & Edwards, D. R. (2008). The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol*, *40*(6-7), 1362-1378. doi:10.1016/j.biocel.2007.12.006
- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., . . . Rotman, M. J. N. E. J. o. M. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *350*(19), 1937-1944.
- Cox, J. D., Stetz, J., & Pajak, T. F. J. I. J. o. R. O. B. P. (1995). Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *31*(5), 1341-1346.
- Crowther, J. R. (2000). *The ELISA guidebook* (Vol. 149): Springer Science & Business Media.
- D'Alessio, S., Ferrari, G., Cinnante, K., Scheerer, W., Galloway, A. C., Roses, D. F., . . . Mignatti, P. (2008). Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 binding to membrane-type 1 matrix metalloproteinase induces MAPK activation and cell growth by a non-proteolytic mechanism. *J Biol Chem*, *283*(1), 87-99. doi:10.1074/jbc.M705492200
- Dahlgren, L., Dahlstrand, H., Lindquist, D., Högmo, A., Björnestål, L., Lindholm, J., . . . Munck-Wikland, E. J. I. j. o. c. (2004). Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *112*(6), 1015-1019.
- Daniel, P. J. D. O. (2007). Molekulare Grundlagen der zielgerichteten Tumorthherapie. *13*(1), 8-19. doi:10.1007/s00761-006-1166-8
- Dimberg, J., Hugander, A., Löfgren, S., & Wågsäter, D. (2007). Polymorphism and circulating levels of the chemokine CXCL12 in colorectal cancer patients. *Int J Mol Med*, *19*(1), 11-15.

- Dreyer, J. H., & Niedobitek, G. (2017). HPV, p16 und die TNM-Klassifikation von Oropharynxkarzinomen. *TumorDiagn u Ther*, 38(05), 297-301. doi:10.1055/s-0043-104005
- Dzioba, A., Aalto, D., Papadopoulos-Nydam, G., Seikaly, H., Rieger, J., Wolfaardt, J., . . . Surgery, N. (2017). Functional and quality of life outcomes after partial glossectomy: a multi-institutional longitudinal study of the head and neck research network. *46*(1), 56.
- Eckfeld, C., Häußler, D., Schoeps, B., Hermann, C. D., & Krüger, A. (2019). Functional disparities within the TIMP family in cancer: hints from molecular divergence. *Cancer Metastasis Rev*, 38(3), 469-481. doi:10.1007/s10555-019-09812-6
- Edwards, D. M., & Johnson, N. J. B. j. o. c. (1999). Treatment of upper aerodigestive tract cancers in England and its effect on survival. *81*(2), 323.
- Egeblad, M., & Werb, Z. (2002). New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*, 2(3), 161-174. doi:10.1038/nrc745
- Eldeeb, H., Macmillan, C., Elwell, C., & Hammod, A. (2012). The effect of the surgical margins on the outcome of patients with head and neck squamous cell carcinoma: single institution experience. *Cancer Biol Med*, 9(1), 29-33. doi:10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.005
- Fernandez, C. A., Roy, R., Lee, S., Yang, J., Panigrahy, D., Van Vliet, K. J., & Moses, M. A. (2010). The anti-angiogenic peptide, loop 6, binds insulin-like growth factor-1 receptor. *J Biol Chem*, 285(53), 41886-41895. doi:10.1074/jbc.M110.166439
- Ferris, R. L. J. J. o. c. o. (2015). Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *33*(29), 3293.
- Fidler, I. J. J. S. o. c. o. N. A. (2001). Seed and soil revisited: contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis. *10*(2), 257-270.
- Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A., & Sidransky, D. (2001). Head and neck cancer. *N Engl J Med*, 345(26), 1890-1900. doi:10.1056/NEJMra001375
- Fortin, A., Couture, C., Doucet, R., Albert, M., Allard, J., & Tetu, B. (2001). Does Histologic Grade Have a Role in the Management of Head and Neck Cancers? , *19*(21), 4107-4116. doi:10.1200/jco.2001.19.21.4107
- Frerich, B., Gerlach, K. L., & Pape, H.-D. (2012). Tumoroperationen der unteren Mundhöhlenetage. In *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Operationslehre und -atlas* (pp. 489-515). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Gil, M., Komorowski, M. P., Seshadri, M., Rokita, H., McGray, A. J., Opyrchal, M., . . . Kozbor, D. (2014). CXCL12/CXCR4 blockade by oncolytic virotherapy inhibits ovarian cancer growth by decreasing immunosuppression and targeting cancer-initiating cells. *J Immunol*, 193(10), 5327-5337. doi:10.4049/jimmunol.1400201
- Grünwald, B., Harant, V., Schaten, S., Frühschütz, M., Spallek, R., Höchst, B., . . . Prokopchuk, O. J. G. (2016). Pancreatic premalignant lesions secrete tissue inhibitor of metalloproteinases-1, which activates hepatic stellate cells via CD63 signaling to create a premetastatic niche in the liver. *151*(5), 1011-1024. e1017.
- Haigentz, M., Jr., Hartl, D. M., Silver, C. E., Langendijk, J. A., Strojan, P., Paleri, V., . . . Ferlito, A. (2012). Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol*, 48(9), 787-793. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.03.019
- Hassan, S., Baccarelli, A., Salvucci, O., & Basik, M. (2008). Plasma stromal cell-derived factor-1: host derived marker predictive of distant metastasis in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 14(2), 446-454. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-07-1189
- Hayakawa, T., Yamashita, K., Ohuchi, E., & Shinagawa, A. (1994). Cell growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *J Cell Sci*, 107 (Pt 9), 2373-2379.
- Hellwege, K.-D. (2003). *Die Praxis der zahnmedizinischen Prophylaxe: ein Leitfaden für die Individualprophylaxe, Gruppenprophylaxe und initiale Parodontaltherapie*: Georg Thieme Verlag.
- Hoegy, S. E., Oh, H. R., Corcoran, M. L., & Stetler-Stevenson, W. G. (2001). Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) suppresses TKR-growth factor signaling independent of metalloproteinase inhibition. *J Biol Chem*, 276(5), 3203-3214. doi:10.1074/jbc.M008157200
- Huang, C. H., Chen, H. C., Huang, Y. L., Mardini, S., & Feng, G. M. (2004). Comparison of the radial forearm flap and the thinned anterolateral thigh cutaneous flap for reconstruction of tongue defects: an evaluation of donor-site morbidity. *Plast Reconstr Surg*, 114(7), 1704-1710. doi:10.1097/01.prs.0000142476.36975.07

- Huang, H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*, 18(10). doi:10.3390/s18103249
- Hwang, K., Son, J. S., & Ryu, W. K. (2018). Smoking and Flap Survival. *Plast Surg (Oakv)*, 26(4), 280-285. doi:10.1177/2292550317749509
- Ishikawa, T., Nakashiro, K., Hara, S., Klosek, S. K., Li, C., Shintani, S., & Hamakawa, H. (2006). CXCR4 expression is associated with lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*, 28(1), 61-66.
- Iyer, N. G., Tan, D. S., Tan, V. K., Wang, W., Hwang, J., Tan, N. C., . . . Tan, E. H. (2015). Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*, 121(10), 1599-1607. doi:10.1002/cncr.29251
- Izumi, D., Ishimoto, T., Miyake, K., Sugihara, H., Eto, K., Sawayama, H., . . . Baba, H. (2016). CXCL12/CXCR4 activation by cancer-associated fibroblasts promotes integrin β 1 clustering and invasiveness in gastric cancer. *Int J Cancer*, 138(5), 1207-1219. doi:10.1002/ijc.29864
- J Hatfield, K., Reikvam, H., & Bruserud, O. J. C. m. c. (2010). The crosstalk between the matrix metalloprotease system and the chemokine network in acute myeloid leukemia. *17(36)*, 4448-4461.
- Jackson, H. W., Defamie, V., Waterhouse, P., & Khokha, R. (2016). TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 17, 38. doi:10.1038/nrc.2016.115
<https://www.nature.com/articles/nrc.2016.115#supplementary-information>
- Jeremić, J. V., & Nikolić Ž, S. (2015). Versatility of Radial Forearm Free Flap for Intraoral Reconstruction. *Srp Arh Celok Lek*, 143(5-6), 256-260. doi:10.2298/sarh1506256j
- Ji, Y. B., Cho, Y. H., Song, C. M., Kim, Y. H., Kim, J. T., Ahn, H. C., & Tae, K. (2017). Long-term functional outcomes after resection of tongue cancer: determining the optimal reconstruction method. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274(10), 3751-3756. doi:10.1007/s00405-017-4683-8
- Kahl-Scholz, M., Vockelmann, C., Blum, U., & Heilsberg, G. (2017). Kopf/Hals. In M. Kahl-Scholz & C. Vockelmann (Eds.), *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie* (pp. 151-159). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Kamstra, J. I., Dijkstra, P. U., van Leeuwen, M., Roodenburg, J. L., & Langendijk, J. A. (2015). Mouth opening in patients irradiated for head and neck cancer: a prospective repeated measures study. *Oral Oncol*, 51(5), 548-555. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.01.016
- Kansy, K., Mueller, A. A., Mücke, T., Koersgen, F., Wolff, K. D., Zeilhofer, H. F., . . . Hoffmann, J. (2017). A worldwide comparison of the management of T1 and T2 anterior floor of the mouth and tongue squamous cell carcinoma - Extent of surgical resection and reconstructive measures. *J Craniomaxillofac Surg*, 45(12), 2097-2104. doi:10.1016/j.jcms.2017.09.012
- Kansy, K., Mueller, A. A., Mücke, T., Koersgen, F., Wolff, K. D., Zeilhofer, H. F., . . . Hoffmann, J. (2018). A worldwide comparison of the management of surgical treatment of advanced oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg*, 46(3), 511-520. doi:10.1016/j.jcms.2017.12.031
- Kaschke, O., & Zakarneh, A. J. H. N. (2012). Neck dissection—ein wichtiges Behandlungskonzept. *42(4)*, 28-35.
- Katayama, A., Ogino, T., Bandoh, N., Nonaka, S., & Harabuchi, Y. (2005). Expression of CXCR4 and its down-regulation by IFN-gamma in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 11(8), 2937-2946. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-04-1470
- Kim, J., Yu, W., Kovalski, K., & Ossowski, L. (1998). Requirement for specific proteases in cancer cell intravasation as revealed by a novel semiquantitative PCR-based assay. *Cell*, 94(3), 353-362. doi:10.1016/s0092-8674(00)81478-6
- Kiyota, N., Tahara, M., & Fujii, M. (2015). Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 45(1), 2-6. doi:10.1093/jjco/hyu195
- Knopf, A., Bahadori, L., Fritsche, K., Piontek, G., Becker, C. C., Knolle, P., . . . Li, Y. (2017). Primary tumor-associated expression of CXCR4 predicts formation of local and systemic recurrency in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 8(68), 112739-112747. doi:10.18632/oncotarget.22562
- Knopf, A., Lempart, J., Bas, M., Slotta-Huspenina, J., Mansour, N., & Fritsche, M. K. J. O. (2015). Oncogenes and tumor suppressor genes in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients. *6(5)*, 3443.

- Kohler, P. F., Winter, M. E. J. A., & Rheumatology, R. O. J. o. t. A. C. o. (1985). A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *28*(10), 1128-1132.
- Krier, C. e. a. (2001). 3.3 Diagnostik der schwierigen Atemwegssicherung. In C. Krier & R. Georgi (Eds.), *Airway-Management* (2001 ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Retrieved from <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0033-2313>. doi:10.1055/b-0033-2313
- Kucia, M., Reza, R., Mickus, K., Wanzeck, J., Wojakowski, W., Janowska-Wieczorek, A., . . . Ratajczak, M. Z. J. S. c. (2005). Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1–CXCR4 axis. *23*(7), 879-894.
- Laitinen, A., Hagström, J., Mustonen, H., Kokkola, A., Tervahartiala, T., Sorsa, T., . . . Haglund, C. J. T. B. (2018). Serum MMP-8 and TIMP-1 as prognostic biomarkers in gastric cancer. *40*(9), 1010428318799266.
- Lambert, E., Bridoux, L., Devy, J., Dassé, E., Sowa, M. L., Duca, L., . . . Petitfrère-Charpentier, E. (2009). TIMP-1 binding to proMMP-9/CD44 complex localized at the cell surface promotes erythroid cell survival. *Int J Biochem Cell Biol*, *41*(5), 1102-1115. doi:10.1016/j.biocel.2008.10.017
- Lefebvre, J. L., Coche-Dequeant, B., Buisset, E., Mirabel, X., Van, J. T., & Prevost, B. J. E. J. o. C. P. B. O. O. (1994). Management of early oral cavity cancer. Experience of Centre Oscar Lambret. *30*(3), 216-220.
- Liang, Z., Brooks, J., Willard, M., Liang, K., Yoon, Y., Kang, S., & Shim, H. (2007). CXCR4/CXCL12 axis promotes VEGF-mediated tumor angiogenesis through Akt signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, *359*(3), 716-722. doi:10.1016/j.bbrc.2007.05.182
- Lutz, B. S., Wei, F. C., Chang, S. C., Yang, K. H., & Chen, I. H. (1999). Donor site morbidity after suprafascial elevation of the radial forearm flap: a prospective study in 95 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg*, *103*(1), 132-137. doi:10.1097/00006534-199901000-00021
- Mannelli, G., Arcuri, F., Agostini, T., Innocenti, M., Raffaini, M., & Spinelli, G. (2018). Classification of tongue cancer resection and treatment algorithm. *J Surg Oncol*, *117*(5), 1092-1099. doi:10.1002/jso.24991
- Mesia, R., Rivera, F., Kawecki, A., Rottey, S., Hitt, R., Kienzer, H., . . . Koralewski, P. J. A. o. O. (2010). Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *21*(10), 1967-1973.
- Mueller, M. M., & Fusenig, N. E. J. D. (2002). Tumor-stroma interactions directing phenotype and progression of epithelial skin tumor cells. *70*(9-10), 486-497.
- Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M. E., . . . Zlotnik, A. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, *410*(6824), 50-56. doi:10.1038/35065016
- Murphy, G., & Nagase, H. (2008). Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med*, *29*(5), 290-308. doi:10.1016/j.mam.2008.05.002
- NK, A., S, A., B, B., M, B., A, C., NJ, D., . . . F, T. (1993). The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*(85), 365-376.
- Oh, J., Diaz, T., Wei, B., Chang, H., Noda, M., & Stetler-Stevenson, W. G. (2006). TIMP-2 upregulates RECK expression via dephosphorylation of paxillin tyrosine residues 31 and 118. *Oncogene*, *25*(30), 4230-4234. doi:10.1038/sj.onc.1209444
- Ondruschka, C., Buhtz, P., Motsch, C., Freigang, B., Schneider-Stock, R., Roessner, A., & Boltze, C. (2002). Prognostic value of MMP-2, -9 and TIMP-1,-2 immunoreactive protein at the invasive front in advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Pathol Res Pract*, *198*(8), 509-515. doi:10.1078/s0344-0338(04)70292-7
- Overall, C. M., & López-Otín, C. (2002). Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer*, *2*(9), 657-672. doi:10.1038/nrc884
- Pai, S., Ghezzi, E. M., & Ship, J. A. (2001). Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, *91*(3), 311-316. doi:10.1067/moe.2001.111551

- Panchal, J., Potterton, A., Scanlon, E., & McLean, N. J. B. j. o. p. s. (1996). An objective assessment of speech and swallowing following free flap reconstruction for oral cavity cancers. *49*(6), 363-369.
- Patterson, J. M., Hildreth, A., McColl, E., Carding, P. N., Hamilton, D., & Wilson, J. A. (2011). The clinical application of the 100mL water swallow test in head and neck cancer. *Oral Oncol*, *47*(3), 180-184. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.11.020
- Prokopchuk, O., Grünwald, B., Nitsche, U., Jäger, C., Prokopchuk, O. L., Schubert, E. C., . . . Krüger, A. (2018). Elevated systemic levels of the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1 correlate with clinical markers of cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *BMC Cancer*, *18*(1), 128. doi:10.1186/s12885-018-4055-9
- Prosiegel, M., & Weber, S. (2018). Diagnostik. In *Dysphagie: Diagnostik und Therapie. Ein Wegweiser für kompetentes Handeln* (pp. 177-213). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Prosiegel, M., Weber, S., Thiel, M. M., & Ewerbeck, C. (2010). Diagnostik. In *Dysphagie: Diagnostik und Therapie Ein Wegweiser für kompetentes Handeln* (pp. 99-117). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Reiß, M. (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*: Springer Science & Business Media.
- Remmert, S. J. H. (2001). Rekonstruktion von großen Defekten der Zunge. *49*(2), 143-157. doi:10.1007/s001060050725
- Rettinger, G., Hosemann, W., Hüttenbrink, K.-B., & Werner, J. A. (2018). *HNO-Operationslehre: mit allen wichtigen Eingriffen*: Georg Thieme Verlag.
- Rinkel, R. N., Leeuw, I. M. V. d., van Reij, E. J., Aaronson, N. K., Leemans, C. R. J. H., Sciences, N. J. f. t., . . . Neck. (2008). Speech Handicap Index in patients with oral and pharyngeal cancer: better understanding of patients' complaints. *30*(7), 868-874.
- Robert Koch-Institut. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. In (pp. 24-27): Robert Koch-Institut.
- Robert Koch-Institut. (2019). Krebs - Datenbankabfrage. Retrieved from https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html
- Schneider, N., & Otte, B. (2018). ELISA. In F. Horn (Ed.), *Biochemie des Menschen* (7., korrigierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Schnitzler, P., & Dörries, R. (2019). Humane Papillomaviren (HPV). In H. Hof, D. Schlüter, & R. Dörries (Eds.), *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie* (7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Seiwert, T. Y., Burtness, B., Mehra, R., Weiss, J., Berger, R., Eder, J. P., . . . Gause, C. J. T. I. o. (2016). Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *17*(7), 956-965.
- Seo, D. W., Li, H., Qu, C. K., Oh, J., Kim, Y. S., Diaz, T., . . . Stetler-Stevenson, W. G. (2006). Shp-1 mediates the antiproliferative activity of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human microvascular endothelial cells. *J Biol Chem*, *281*(6), 3711-3721. doi:10.1074/jbc.M509932200
- Sessions, D. G., Spector, G. J., Lenox, J., Parriott, S., Haughey, B., Chao, C., . . . Perez, C. J. T. L. (2000). Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *110*(10), 1764-1772.
- Seubert, B., Grünwald, B., Kobuch, J., Cui, H., Schelter, F., Schaten, S., . . . Krüger, A. (2015). Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 creates a premetastatic niche in the liver through SDF-1/CXCR4-dependent neutrophil recruitment in mice. *Hepatology*, *61*(1), 238-248. doi:10.1002/hep.27378
- Sgaramella, N., Gu, X., Boldrup, L., Coates, P. J., Fahraeus, R., Califano, L., . . . Strom, A. J. C. t. i. m. c. (2018). Searching for New Targets and Treatments in the Battle Against Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, with Specific Focus on Tumours of the Tongue. *18*(3), 214-218.
- Singh, R. D., Haridas, N., Patel, J. B., Shah, F. D., Shukla, S. N., Shah, P. M., & Patel, P. S. (2010). Matrix metalloproteinases and their inhibitors: correlation with invasion and metastasis in oral cancer. *Indian J Clin Biochem*, *25*(3), 250-259. doi:10.1007/s12291-010-0060-8
- Sounni, N. E., Rozanov, D. V., Remacle, A. G., Golubkov, V. S., Noel, A., & Strongin, A. Y. (2010). Timp-2 binding with cellular MT1-MMP stimulates invasion-promoting MEK/ERK signaling in cancer cells. *Int J Cancer*, *126*(5), 1067-1078. doi:10.1002/ijc.24690

- Soutar, D. S., Scheker, L. R., Tanner, N. S., & McGregor, I. A. (1983). The radial forearm flap: a versatile method for intra-oral reconstruction. *Br J Plast Surg*, *36*(1), 1-8. doi:10.1016/0007-1226(83)90002-4
- Stetler-Stevenson, W. G. J. S. s. (2008). Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities. *J*(27), re6-re6.
- Stöver, I., & Feyer, P. (2018). HNO-Tumoren. In *Praxismanual Strahlentherapie* (pp. 103-127). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Strieth, S., & Ernst, B. P. J. L.-R.-O. (2017). Aktuelle Entwicklung der molekular zielgerichteten Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen. *96*(03), 185-198.
- Sutinen, M., Kainulainen, T., Hurskainen, T., Vesterlund, E., Alexander, J. P., Overall, C. M., . . . Salo, T. (1998). Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *Br J Cancer*, *77*(12), 2239-2245.
- Sweeny, L., Rosenthal, E. L., Light, T., Grayson, J., Petrisor, D., Troob, S. H., . . . Wax, M. K. (2019). Outcomes and cost implications of microvascular reconstructions of the head and neck. *Head Neck*, *41*(4), 930-939. doi:10.1002/hed.25424
- Tan, C. T., Chu, C. Y., Lu, Y. C., Chang, C. C., Lin, B. R., Wu, H. H., . . . Kuo, M. L. (2008). CXCL12/CXCR4 promotes laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma metastasis through MMP-13-dependent invasion via the ERK1/2/AP-1 pathway. *Carcinogenesis*, *29*(8), 1519-1527. doi:10.1093/carcin/bgn108
- Tankéré, F., Camproux, A., Barry, B., Guedon, C., Depondt, J., & Gehanno, P. (2000). Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope*, *110*(12), 2061-2065. doi:10.1097/00005537-200012000-00016
- Teicher, B. A., & Fricker, S. P. (2010). CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, *16*(11), 2927-2931. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-09-2329
- Thönnessen, D., Hof, H., Krempien, R., Münter, M. W., Bischof, M., Herfarth, K. K., . . . Fleckenstein, K. (2006). Kopf-Hals-Tumoren. In M. Wannemacher, J. Debus, & F. Wenz (Eds.), *Strahlentherapie* (pp. 373-450). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Töpfer, G. (2019). Enzyme-linked Immunosorbent Assay. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 789-790). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Traversy, G., & Chaput, J. P. (2015). Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Curr Obes Rep*, *4*(1), 122-130. doi:10.1007/s13679-014-0129-4
- Uchida, D., Onoue, T., Tomizuka, Y., Begum, N. M., Miwa, Y., Yoshida, H., & Sato, M. (2007). Involvement of an autocrine stromal cell derived factor-1/CXCR4 system on the distant metastasis of human oral squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res*, *5*(7), 685-694. doi:10.1158/1541-7786.Mcr-06-0368
- Vahl, J. M., & Hoffmann, T. K. (2019). Neck-Dissection – Die operative Behandlung der zervikalen Lymphabflusswege. *HNO*, *67*(1), 61-76. doi:10.1007/s00106-018-0601-7
- Vermorken, J. B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kawecki, A., Rottey, S., . . . Cupissol, D. J. N. E. J. o. M. (2008). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *359*(11), 1116-1127.
- Vincent, A., Kohlert, S., Lee, T. S., Inman, J., & Ducic, Y. (2019). Free-Flap Reconstruction of the Tongue. *Semin Plast Surg*, *33*(1), 38-45. doi:10.1055/s-0039-1677789
- Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, *92*(8), 827-839. doi:10.1161/01.Res.0000070112.80711.3d
- Wang, C. S., Wu, T. L., Tsao, K. C., & Sun, C. F. (2006). Serum TIMP-1 in gastric cancer patients: a potential prognostic biomarker. *Ann Clin Lab Sci*, *36*(1), 23-30.
- Westhofen, M. (2018). Tag 5: Mund, Mundhöhle, Pharynx. In M. Goebeler, P. Walter, & M. Westhofen (Eds.), *Augenheilkunde, Dermatologie, HNO in 5 Tagen* (pp. 473-501). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Winer, A., Adams, S., & Mignatti, P. (2018). Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Mol Cancer Ther*, *17*(6), 1147-1155. doi:10.1158/1535-7163.Mct-17-0646

- Wittekind, C., & Control, U. f. I. C. (2017). *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Wittekind, C., & Tannapfel, A. (2006). Prinzipien der Pathologie in der Onkologie. In H.-J. Schmoll, K. Höffken, & K. Possinger (Eds.), *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie* (pp. 351-382). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Wittekindt, C., Wagner, S., Mayer, C., & Klußmann, J. J. L.-R.-O. (2012). Grundlagen der Tumorentstehung und die Bedeutung Humaner Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen. *91*(S 01), S1-S26.
- Wolff, K.-D. (2012). *Langversion S3 Mundhöhlenkarzinom*. Retrieved from Berlin: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1000LI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf
- Wu, M.-C., Chang, Y.-C., Wang, T.-G., & Lin, L.-C. J. D. (2004). Evaluating Swallowing Dysfunction Using a 100-ml Water Swallowing Test. *19*(1), 43-47. doi:10.1007/s00455-003-0030-x
- Xu, Q., Wang, Z., Chen, X., Duan, W., Lei, J., Zong, L., . . . Ma, Q. (2015). Stromal-derived factor-1 α /CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway promotes perineural invasion in pancreatic cancer. *Oncotarget*, *6*(7), 4717-4732. doi:10.18632/oncotarget.3069
- Yorioka, C. W., Coletta, R. D., Alves, F., Nishimoto, I. N., Kowalski, L. P., & Graner, E. (2002). Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities correlate with the disease-free survival of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oncol*, *20*(1), 189-194.
- Zenk, J., Leins, P., & Bozzato, A. (2005). Sialorrhoe und Xerostomie. In E. Biesinger & H. Iro (Eds.), *Funktionsstörungen und funktionelle Störungen* (pp. 1-22). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Zlotnik, A., Yoshie, O., & Nomiya, H. (2006). The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol*, *7*(12), 243. doi:10.1186/gb-2006-7-12-243
- Zöller, M. (2010). Zellinvasion und Metastasierung. In W. Hiddemann & C. R. Bartram (Eds.), *Die Onkologie* (pp. 308-324). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

10. Anhang

Fragebogen Schlucken, M. D. Anderson

Ich stimme voll zu = 0 Ich stimme zu = 1 Keine Meinung = 2

Ich stimme dagegen = 3 Ich stimme absolut dagegen = 4

Bitte Zutreffendes ankreuzen!

Mein Schluckvermögen beschränkt meine täglichen Aktivitäten	①	②	③	④
Ich schäme mich für meine Essgewohnheiten	①	②	③	④
Anderen fällt es schwer, für mich zu kochen	①	②	③	④
Am Ende des Tages fällt mir das Schlucken schwerer	①	②	③	④
Ich fühle mich nicht selbstbewusst, wenn ich esse	①	②	③	④
Ich ärgere mich über mein Schluckproblem	①	②	③	④
Schlucken kostet mich sehr viel Mühe	①	②	③	④
Wegen meines Schluckproblems gehe ich nicht aus	①	②	③	④
Wegen meines Schluckproblems habe ich Einkommensverluste	①	②	③	④
Wegen meines Schluckproblems brauche ich beim Essen länger	①	②	③	④
Andere fragen mich: „Warum kannst du das nicht essen?“	①	②	③	④
Andere sind verwirrt aufgrund meines Essproblems	①	②	③	④
Ich huste, wenn ich trinke	①	②	③	④
Meine Schluckprobleme schränken mich in meinem Privatleben ein	①	②	③	④
Ich zögere nicht, mit meinen Freunden, Nachbarn und Verwandten essen zu gehen	①	②	③	④
Aufgrund meiner Schluckbeschwerden musste ich meine Nahrungsaufnahme reduzieren	①	②	③	④
Aufgrund meiner Schluckbeschwerden kann ich mein Gewicht nicht aufrechterhalten	①	②	③	④
Aufgrund meines Schluckproblems ist meine Selbsteinschätzung vermindert	①	②	③	④
Es fühlt sich immer so an, als würde ich eine große Menge an Nahrung schlucken	①	②	③	④
Aufgrund meiner Essgewohnheiten fühle ich mich ausgeschlossen	①	②	③	④

Speech Handicap Index

Bitte Zutreffendes ankreuzen!

0 = nie 1 = selten 2 = manchmal 3 = oft 4 = immer

Anderen fällt es schwer, meine Sprache zu verstehen	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Beim Sprechen geht mir die Luft aus	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Die Verständlichkeit meiner Sprache verändert sich im Laufe des Tages	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Meine Sprache sorgt dafür, dass ich mich nicht kompetent fühle	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Leute fragen mich, warum man mich so schwer versteht	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Es regt mich auf, wenn mich Leute bitten, etwas zu wiederholen	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich benutze das Telefon seltener, als ich eigentlich möchte	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Aufgrund meiner Sprache bin ich angespannt, wenn ich mich mit anderen unterhalte	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Meine Sprache ist undeutlich	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Anderen fällt es schwer, mich in einem lauten Raum zu verstehen	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich meide größere Gruppen wegen meiner Sprache	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Andere wirken verwirrt, wenn sie mit mir reden	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Im direkten Gespräch werde ich gebeten zu wiederholen, was ich gesagt habe	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Wegen meiner Sprache spreche ich seltener mit Freunden, Nachbarn und Verwandten	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich muss mich beim Sprechen sehr anstrengen	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Ich glaube, dass andere mein Sprachproblem nicht verstehen	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Meine Sprachprobleme schränken mich in meinem Privatleben ein	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

Bevor ich spreche, weiß ich nicht, wie verständlich meine Sprache ist	① ② ③ ④
Ich fühle mich bei Unterhaltungen wegen meiner Sprache ausgeschlossen	① ② ③ ④
Es kostet mich große Mühe zu sprechen	① ② ③ ④
Abends ist meine Sprache schlechter	① ② ③ ④
Wegen meines Sprachproblems habe ich Einkommensverluste	① ② ③ ④
Ich versuche meine Sprache so zu ändern, dass sie anders klingt	① ② ③ ④
Mein Sprachproblem bedrückt mich	① ② ③ ④
Ich bin weniger kontaktfreudig aufgrund meines Sprachproblems	① ② ③ ④
Meine Familie versteht mich kaum, wenn ich zu Hause nach ihnen rufe	① ② ③ ④
Ich empfinde mein Sprachproblem als Behinderung	① ② ③ ④
Wegen meiner Sprache, habe ich Schwierigkeiten ein Gespräch zu führen	① ② ③ ④
Es ist mir peinlich, wenn Leute mich bitten, etwas zu wiederholen	① ② ③ ④
Ich schäme mich wegen meines Sprachproblems	① ② ③ ④
Wie schätzen Sie Ihre Sprache heute ein?	① ② ③
0 = sehr gut 1 = gut 2 = mittelmäßig 3 = schlecht	

Fragenbogen Mundtrockenheit

1. Bewerten Sie Ihre Sprechschwierigkeiten aufgrund der Mundtrockenheit



Keine Probleme

Massive Probleme

2. Bewerten Sie Ihre Probleme beim Kauen aufgrund der Mundtrockenheit



Keine Probleme

Massive Probleme

3. Bewerten Sie Ihre Probleme beim Schlucken einfacher Nahrung aufgrund der Mundtrockenheit



Keine Probleme

Massive Probleme

4. Bewerten Sie die Häufigkeit Ihrer Schlafprobleme aufgrund der Mundtrockenheit



Keine Probleme

Immer Probleme

5. Bewerten Sie die Trockenheit im Mund- bzw. Rachenraum während der Nahrungsaufnahme



Keine Trockenheit

Massive Trockenheit

6. Bewerten Sie die allgemeine Trockenheit im Mund- bzw. Rachenraum (nicht bei Nahrungsaufnahme)



7. Bewerten Sie die benötigte Flüssigkeitsmenge, um das Schlucken der Nahrung zu erleichtern



8. Bewerten Sie die Flüssigkeitsmenge, die Sie bei Mundtrockenheit benötigen, um sich wieder wohlfühlen





EORTC QLQ - H&N35

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Wählen Sie bitte die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Schmerzen im Mund?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Schmerzen im Kiefer?	1	2	3	4
33. Hatten Sie wunde Stellen im Mund?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Halsschmerzen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Probleme, Flüssiges zu schlucken?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme, weiche (pürierte) Kost zu schlucken?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Probleme, feste Kost zu schlucken?	1	2	3	4
38. Haben Sie sich verschluckt?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Probleme mit den Zähnen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Probleme, den Mund weit zu öffnen?	1	2	3	4
41. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
42. Hatten Sie klebrigen Speichel?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geruchssinn?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
45. Mussten Sie husten?	1	2	3	4
46. Waren Sie heiser?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie sich krank?	1	2	3	4
48. Hat Sie Ihr Aussehen gestört?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
49.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein Ihrer Familie zu essen?	1	2	3	4
51.	Hatten Sie Schwierigkeiten, im Beisein anderer Leute zu essen?	1	2	3	4
52.	Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
53.	Hatten Sie Schwierigkeiten, mit anderen Leuten zu sprechen?	1	2	3	4
54.	Hatten Sie Schwierigkeiten, am Telefon zu sprechen?	1	2	3	4
55.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihrer Familie?	1	2	3	4
56.	Hatten Sie Schwierigkeiten im Umgang mit Ihren Freunden?	1	2	3	4
57.	Hatten Sie Schwierigkeiten, unter die Leute zu gehen?	1	2	3	4
58.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt in der Familie oder mit Freunden?	1	2	3	4
59.	Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
60.	Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:		Nein	Ja
61.	Haben Sie Schmerzmittel eingenommen?	1	2
62.	Haben Sie Ihre Nahrung durch Zusatzstoffe ergänzt (außer Vitamine)?	1	2
63.	Haben Sie eine Ernährungssonde verwendet?	1	2
64.	Haben Sie an Gewicht abgenommen?	1	2
65.	Haben Sie an Gewicht zugenommen?	1	2