

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
-Plastische Operationen-
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

D-Dimer als Prädiktionsfaktor für die zervikale Metastasierung beim
Mundhöhlenkarzinom

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin oder Zahnmedizin oder der physiologischen Wissenschaften
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Irina Bolm
aus Tscheljabinsk

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	7
2. Literaturdiskussion	8
2.1. Mundhöhlenkarzinom	8
2.1.1. Biologie der Tumorinvasion und Metastasierung.....	8
2.1.2. Zervikale Metastasierung.....	9
2.2. D-Dimer	9
2.2.1. Gerinnungsstatus bei Malignomen	11
2.2.2. D-Dimer Erhöhung ohne Thrombembolie bei Malignomen.....	13
2.2.3. Tumormarker beim Mundhöhlenkarzinom	13
2.3. Zielsetzung.....	16
3. Material und Methoden	17
3.1. Blutentnahme	17
3.2. Methoden.....	17
3.3. Statistische Auswertung.	17
4. Ergebnisse	18
4.1. Verteilung der Tumorlokalisationen und der Tumorstadien	18
4.2. Korrelation der D-Dimer-Level zum Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Grading.....	22
4.3. Multiple lineare Regressionsanalyse.	30
4.4. Sensitivität und Spezifität.....	30
5. Diskussion	31
5.1. Ergebnisanalyse	31
5.2. Zielsetzungsbeurteilung.....	36
6. Zusammenfassung	37
7. Literaturverzeichnis	39
8. Anhang	46

8.1. TNM-Klassifikation.....	46
8.1.1. T-Klassifikation.....	46
8.1.2. N-Klassifikation	46
8.1.3. M-Klassifikation	47
8.1.4. R-Status	47
8.1.5. Grading	47
8.1.6. Lymphgefäßinvasion	48
8.1.7. Veneninvasion.....	48
8.2. UICC (Union internationale contre le cancer) - Klassifikation	49

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CYFRA 21-1	Cytokeratin-19-Fragment
g	Gramm
Gas6	growth-arrest-specific gene-6
ggf.	gegebenenfalls
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IQR	Interquartilabstand
LCN	Lipocalin
LE	Lungenembolie
NSCLC	nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
MCP-1 / CCL2	monocyte chemotactic protein-1
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
MICB	MHC class I polypeptide-related sequence B
MIP-1α / CCL3	macrophage inflammatory protein-1α
MIR-21	MicroRNA-21
miR-483-5p	MicroRNA-483-5p
miR-9	MicroRNA-9
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase-9
MMP11	Matrix-Metalloproteinase-11
PIGF	Plazentawachstumsfaktor
PTEN	phosphatase and tensin homolog
SCC-Ag	squamous cell carcinoma antigen

Abkürzungsverzeichnis

SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom
sIL-2R	löslicher Interleukin-2 Rezeptor
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Einleitung

Die Aktivierung des Gerinnungssystems durch Tumorerkrankungen ist zahlreich in der Literatur belegt. Bereits 1865 hat Trousseau den Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und thrombotischen Ereignissen beschrieben und so als erster das paraneoplastische Auftreten von Thrombosen, das Trousseau-Syndrom, beschrieben [1-3]. Thrombembolische Ereignisse sind auch heute nicht selten einer der ersten Hinweise auf das Vorliegen einer malignen Erkrankung. Das Risiko verdeutlicht die dringende Abwägung einer prophylaktischen Antikoagulation bei Vorliegen einer Tumorerkrankung [1]. Die vielen tumorbiologischen Zusammenhänge sind sehr komplex. Untersucht wurden bereits Zusammenhänge mit entzündlichen Cytokinen und prokoagulatorischen Substanzen, sowie die Interaktion des Malignoms mit Leukozyten, Endothelzellen und Thrombozyten [2, 3].

Durch diese immerwährende Aktivierung des Gerinnungssystems zeigt sich bei zahlreichen Tumorarten das D-Dimer, auch ohne Vorliegen einer Thrombembolie, nachweislich erhöht. In der Literatur wurden der mögliche Zusammenhang zwischen erhöhten D-Dimer-Levels mit dem Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Tumorprognose, sowie Gesamtüberleben bei zahlreichen Tumoren beschrieben. Zum Mundhöhlenkarzinom gibt es Untersuchungen zur Bestimmung von Tumormarkern im Serum, die auch Hinweise darauf geben, dass eine Korrelation zu Tumorstadium, lymphogener Metastasierung, Prognose und Rezidiventwicklung besteht. Eine Studie mit Etablierung eines Tumormarkers in einen klinischen Workflow existiert bisher jedoch nicht [4].

Ein verlässlicher Serum-Tumormarker könnte jedoch eine minimal invasive und kostengünstige Diagnostik darstellen, welche nicht nur zum Staging, sondern auch zum Monitoring in der Tumornachsorge dienen könnte.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den präoperativen D-Dimer-Levels und dem Lymphknotenstatus bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Unsere Hypothese lautet, dass bei zervikaler Metastasierung häufiger die D-Dimer-Level über den Normwert erhöht sind. Als sekundäre Parameter erfolgte die Analyse des Zusammenhangs der D-Dimer-Level zur Tumorgroße (T-Klassifikation) und zum Differenzierungsgrad der Tumoren (Grading).

2. Literaturdiskussion

2.1. Mundhöhlenkarzinom

Ca. 5% aller malignen Tumore sind in der Mundhöhle lokalisiert und bei 95% der Mundhöhlentumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Bei Männern handelt es sich um den 7. häufigsten malignen Tumor. Männer sind zwar häufiger betroffen als Frauen, wobei die Inzidenz bei Frauen zunehmend ist [5-7]. Die weltweite Inzidenz ist steigend und liegt bei 200.000 - 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr [8]. Der Alterspeak liegt bei Männern zwischen dem 55. und 65., bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr [7, 9]. Hauptrisikofaktoren sind chronischer Tabak- und Alkoholkonsum, wobei bei Kombination beider Risikofaktoren das Erkrankungsrisiko bis zu 30-fach erhöht ist [10]. Die first-line Therapie ist die chirurgische Resektion, in fortgeschrittenen Stadien in Kombination mit Bestrahlung und Chemotherapie [11]. Das Gesamtüberleben der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen liegt bei 50 - 60% und ist oft der meist verspäteten Diagnosestellung geschuldet [4, 12, 13]. Die zervikale Metastasierung ist neben der Tumorgröße der wichtigste prognostische Faktor [14].

2.1.1. Biologie der Tumorinvasion und Metastasierung

Die orale Karzinogenese ist ein multifaktorieller Prozess, der aus einer Funktionsstörung der Onko- und Tumorsuppressorgene resultiert. Eine genetische Veränderung in diesem System kann eine Expressionserhöhung von Wachstumshormonen und deren Zelloberflächenrezeptoren nach sich ziehen, was wiederum zu erhöhter Anzahl bzw. Aktivität von Transkriptionsfaktoren und intrazellulären Botenstoffen führen kann [15]. Ein Verlust der Tumorsuppressor-Aktivität und die erhöhte Transkription führen zu unkontrollierter Zellproliferation und somit zu Gewebewachstum. Ein weiterer Malignitätsfaktor kann der Verlust der Zellkohäsion darstellen, was eine Infiltration ins Nachbargewebe und Metastasierung erleichtert [15].

2.1.2. Zervikale Metastasierung

Eine zervikale Metastasierung ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Je mehr Lymphknoten befallen sind, desto ungünstiger die Prognose [5, 16]. Eine Beteiligung der kaudal gelegenen Level (IV und V) sowie ein histologisch gesichertes kapselüberschreitendes Wachstum beeinflusst die Prognose ebenfalls negativ [5, 16-21]. Wichtiger Bestandteil der Therapie ist die chirurgische Ausräumung der Halslymphknoten, die nach Durchführung des präoperativen Stagings als klinisch unauffällig, suspekt oder in hochgradig verdächtig auf einen Tumorbefall eingeordnet werden können. Die Therapieentscheidung sollte jedoch berücksichtigen, dass auch bei klinisch und radiologisch unauffälligem Befund (cN0) histologisch in 20 - 40% okkulte Lymphknotenmetastasen entdeckt werden [4, 14, 17, 21-29]. Bei Verzicht auf eine prophylaktische Neck-Dissection verschlechtert sich die Prognose, trotz Durchführung einer nachgezogenen radikalen Halslymphknotenausräumung bei späterer Manifestation bzw. Detektion einer Metastase [23, 30, 31].

2.2. D-Dimer

Das D-Dimer entsteht bei der Umwandlung von Fibrin durch drei Enzyme: Thrombin, Faktor XIIIa und Plasmin. Zuerst spaltet Thrombin Fibrinogen zu Fibrin-Monomeren, die wiederum miteinander zu Fibrin-Protofibrillen polymerisieren. Faktor XIIIa katalysiert dann die kovalente Bindung zwischen D-Domänen des polymerisierten Fibrins. Wird dieses Fibrinnetz wieder abgebaut, so entsteht durch die Einwirkung von Plasminogen das D-Dimer (Abb. 1).

D-Dimer dient als Marker für die Aktivierung der Blutgerinnung vor allem in der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und der Lungenembolie (LE). Die Labordiagnostik erfolgt mittels Citratblut. Hierbei werden moderne Immunassays benutzt, die mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern an ein Epitop auf dem Komplex bestehend aus vernetztem Faktor XIIIa und D-Dimer binden und nicht auf die abgespaltenen D-Dimere. Die Agglutination kann photometrisch als Trübung gemessen werden. Die Messergebnisse verschiedener Testsysteme sind numerisch nicht vergleichbar. Die Werte über oder unter dem cut-off sprechen für oder gegen das Vorliegen einer Thrombose/ Embolie, sollten aber gleichsinnig sein. Das D-Dimer kann

2. Literaturdiskussion

jedoch ohne Vorliegen einer Thrombose bzw. Embolie erhöht sein, zum Beispiel durch maligne Erkrankungen, Infektionen, fortgeschrittene Arteriosklerose, Leberzirrhose, fortgeschrittenes Alter, Schwangerschaft und nach Operationen in Folge der Wundheilung [32-38].

In jüngster Zeit wird die Verwendung einer Altersadaptation des cut-offs für den D-Dimer-Wert diskutiert. Damit soll berücksichtigt werden, dass mit der Alterung des Gefäßsystems und als Folge dessen eine Gerinnungsaktivierung einhergeht, höhere D-Dimer-Werte physiologisch sind. Es wird eine Formel zur Berechnung des altersadaptierten cut-offs vorgeschlagen: $\text{Alter} * 10$ ($\mu\text{g/ml}$) bei einem nicht adjustierten cut-off des Tests von $500 \mu\text{g/ml}$ (ab dem Alter von 50) [36, 37].

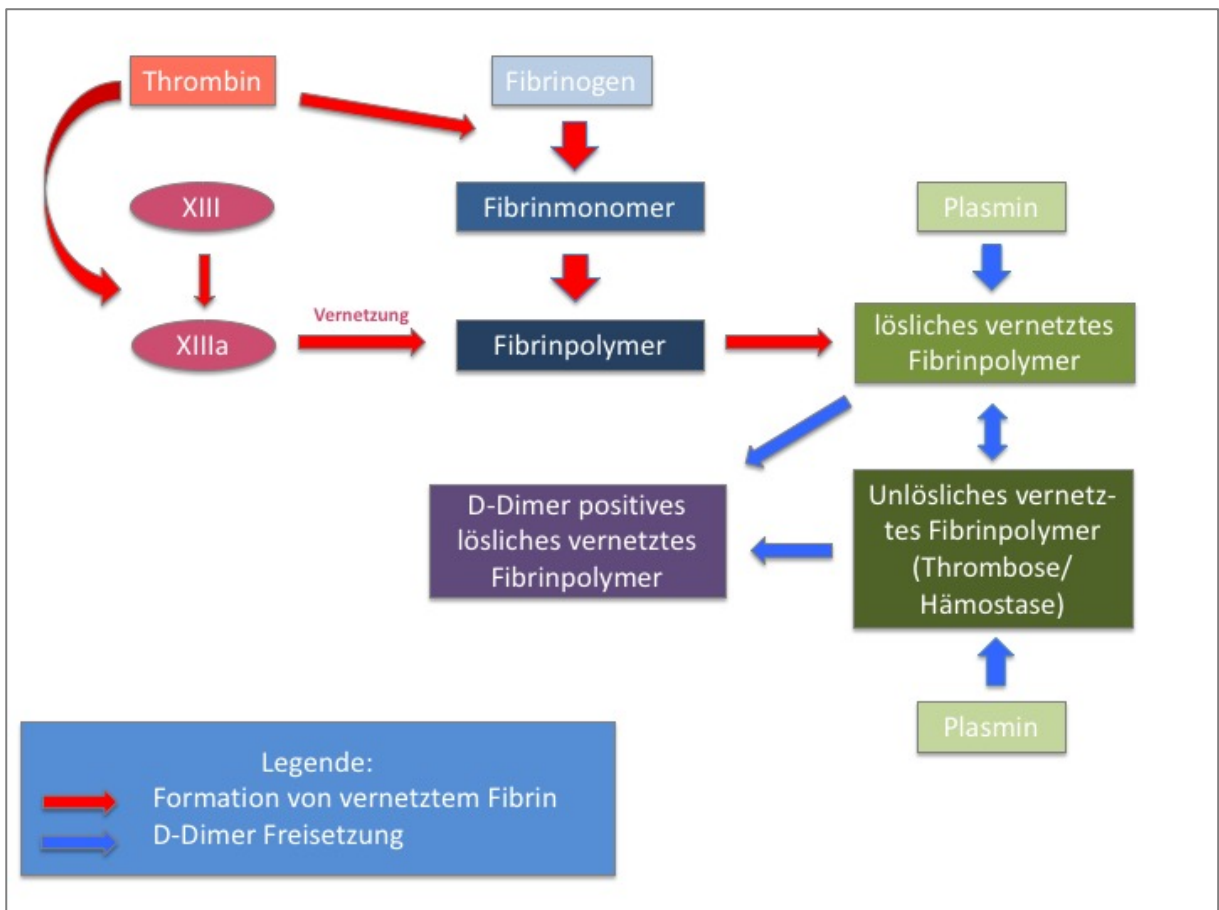


Abb. 1: Dynamik der D-Dimerformation (angelehnt an die Abbildung 1-17 „The dynamics of D-dimer formation“ in der MD thesis von Feras Abu Saadeh mit dem Titel Hypercoagulability in Ovarian cancer [39])

2.2.1. Gerinnungsstatus bei Malignomen

1865 hat Trousseau als Erster den Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und thrombotischen Ereignissen beschrieben. Nach ihm wird auch das paraneoplastische Auftreten von Phlebothrombosen als Trousseau-Syndrom benannt [40-42]. Thrombembolische Ereignisse sind nicht selten das erste Zeichen einer malignen Erkrankung [43-45]. Nahezu alle Tumorzellarten können eine Aktivierung des Gerinnungssystems und so eine Thrombose verursachen. Lungen-, Hirn-, Pankreas-, Magen-, Ovarial-, Nierenkarzinome und Lymphome sind am stärksten mit Thrombosen assoziiert [1]. Bei Krebspatienten mit thrombembolischen Ereignissen sinkt die Überlebensprognose. Ob dieser Effekt durch Thrombosefolgen bedingt ist oder ob es ein Zeichen der Tumoraggressivität ist, bleibt noch ungewiss [1, 46]. Tumore besitzen die Fähigkeit zur Produktion und Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen und entzündlicher Cytokine. Außerdem können sie durch Interaktion mit Leukozyten, Endothelzellen, Thrombozyten die Gerinnungskaskade aktivieren [2, 3, 47-49]. Eine durch den Körper induzierte, den Tumor umgebende Entzündungsreaktion kann wiederum durch ein Feedback an die Tumorzellen weitere prokoagulatorische Stoffe freisetzen [50].

Jedwede Antitumortherapie, wie Chemotherapie, Antikörper- und Antihormontherapie und Chirurgie, können diese Kaskaden zusätzlich anregen [51, 52]. Hospitalisierte Tumorpatienten sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten, bei entlassenen beziehungsweise ambulanten Patienten sollte nach gründlicher Patientenaufklärung nur bei Hochrisikopatienten antikoaguliert werden. Eine suffiziente Antikoagulation ist bei Patienten mit stattgefundenen thrombembolischem Ereignis sowie weiterhin vorhandener maligner Erkrankungen erforderlich. Sie sollten über die standardmäßige 6-monatige Antikoagulation, die bei Patienten ohne Risikofaktoren notwendig ist, weiterhin antikoaguliert bleiben [53]. Patientenstatus, Patientenwunsch und Blutungsrisiko sollten selbstverständlich mitberücksichtigt werden [1]. Patienten mit Malignomen neigen nach einem thrombembolischem Ereignis unter Antikoagulation häufiger zu Blutungen und zu Rethrombosen als Patienten ohne Malignome [54].

Durch den Umstand der per se erhöhten D-Dimer-Werte bei Tumorpatienten ist auch die diagnostische Aussagekraft des mittels D-Dimer-Assay D-Dimer-Levels bei dieser Patientenklientel unsicher und muss kritisch betrachtet werden. Lee et al. stellten

durch eine retrospektive Analyse heraus, dass die D-Dimer-Sensitivität bei beiden Patientengruppen ähnlich hoch ist, ob mit oder ohne Krebserkrankung. Die Spezifität war jedoch signifikant niedriger bei Patienten mit Malignem. Ein negatives D-Dimer-Testergebnis bei Krebspatienten kann eine tiefe Venenthrombose nicht zuverlässig ausschließen, da der negative prädiktive Wert des Tests bei diesen Patienten signifikant niedriger ist als bei Patienten ohne Krebs [55]. Righini et al. haben ähnliche Ergebnisse festgestellt und durch Erhöhung des cut-off-Werts bei Krebspatienten eine Verbesserung der Spezifität von 10% auf 30% erzielt bei unveränderter Sensitivität. Den cut-off-Wert für Patienten mit Krebserkrankungen zu erhöhen, könnte somit den klinischen Nutzen des D-Dimer-Test zum Ausschluss von thrombembolischen Ereignissen steigern [56, 57]. Eine andere Untersuchung hingegen zeigte King et al. einen hohen negativen prädiktiven Wert, sodass das D-Dimer-Assay ebenfalls als sinnvoll für Patienten mit Malignomen bewertet wurde [58].

Zu beachten ist weiterhin, dass die D-Dimer-Werte bei einer Antikoagulation sinken bzw. sich normalisieren [59, 60]. Somit kann das D-Dimer bei antikoagulierten Patienten womöglich nicht zur Beurteilung im Zusammenhang mit einem Tumorgeschehen sinnvoll herangezogen werden.

Wie bereits erwähnt ist ein thrombembolisches Ereignis wie die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenembolie nicht selten eines der ersten Zeichen einer malignen Erkrankung, sodass sich die Frage stellt, ob ein Screening bei scheinbar unprovokierten Thrombosen erfolgen sollte. Anhand der Studien sollte ein Screening (CT-Abdomen/ Becken und Mammographie bei Frauen) bei über 40jährigen bei unprovokierten Thrombosen erwogen werden, muss aber nicht zwingend durchgeführt werden. Bei beidseitiger Beinvenenthrombose, sehr hohen D-Dimer-Werten und bei schneller Rethrombose ist hingegen das Screening auf eine eventuelle Tumorerkrankung sinnvoll [1].

2.2.2. D-Dimer Erhöhung ohne Thrombembolie bei Malignomen

Bei zahlreichen Tumorarten ist das D-Dimer ohne Vorliegen einer Thrombembolie nachweislich erhöht. Publikationen untersuchen den Zusammenhang zwischen D-Dimer-Level und dem Tumorstadium, Lymphknotenstatus, der Tumorprognose sowie dem Gesamtüberleben bei Lungen-, Mamma-, Magen-, Ösophagus-, Kolonkarzinom, bei gynäkologischen und weiteren Tumoren [61-69].

Yu et al. wies in einer Untersuchung zur Korrelation zwischen u.a. dem fortgeschrittenen Stadium von Kopf-Hals-Tumoren und D-Dimer-Leveln einen hoch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) auf. Eine getrennte Korrelation zu lymphogenen Metastasen erfolgte nicht [70]. Chen et al. untersuchte die Korrelation von D-Dimer zum nasopharyngealen Karzinom mit signifikantem Zusammenhang erhöhter D-Dimeren und lymphatischen Metastasen sowie krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben [71].

Eine Studie die isoliert Mundhöhlenkarzinome untersucht hat, existiert nicht.

2.2.3. Tumormarker beim Mundhöhlenkarzinom

Für das Mundhöhlenkarzinom gibt es keinen Tumormarker im Serum, der im klinischen Workflow etabliert ist [72, 73]. Ein verlässlicher Tumormarker im Blut könnte jedoch zusätzlich zu der bildgebenden Diagnostik das Staging unterstützen und ggf. in der Tumornachsorge eingesetzt werden. Aufgrund der niedrigen Invasivität und der niedrigen Kosten könnten Patienten profitieren. In einer detaillierten Literaturrecherche von Blatt et al. wurden über 100 Tumormarker für das Mundhöhlenkarzinom zusammengetragen. Die meisten Marker wurden aus Tumorproben bestimmt, weitere Marker in Zelllinien und in 12 Studien wurden zirkulierende Marker aus Blutproben untersucht. [4]. In der folgenden Tabelle 1 werden einige Studien, die Serummarker für das Mundhöhlenkarzinom untersucht haben, vorgestellt.

2. Literaturdiskussion

Study	Marker	Ergebnisse
Blatt et al. [74].	C-reaktive Protein (CRP) Hämoglobin Ferritin	-Ferritin, CRP in fortgeschrittenen Tumorstadien überexprimiert -Ferritin korrelierte mit lokalem Rezidiv und zervikaler Metastasierung -Korrelation zwischen fortgeschrittenen Tumorstadium mit einer Anämie
Schiegnitz et al. [75]	IL-6 IL-8 sIL-2R TNF- α MICB	-IL-6, IL-8 und sIL-2R waren bei Mundhöhlenkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Höherer T-Level (> T2) und positive Lymphknotenbeteiligung führten zu signifikant höheren IL-6-Werten. -Höhere IL-6-Serumwerte und sIL-2R-Serumwerte zeigten eine signifikant niedrigere Überlebensrate
Hsin et al. [76]	MMP11	-Korrelation mit fortgeschrittenem Tumorstadium, sowie Lymphknotenmetastasierung
Hsu et al. [77]	CYFRA 21-1 CRP	-Korrelation mit fortgeschrittener Tumorgroße, Tumortiefe, Knocheninvasion, Hautinvasion, Lymphknotenmetastasen, tumorfreiem Überleben und Fernmetastasierung
Jiang et al. [78]	Gas6	-Korrelation mit fortgeschrittenem TNM-Stadium, schlechter Differenzierung und Lymphknotenmetastasierung
Lin et al. [79]	LCN 2 MMP-9	-Assoziation mit fortgeschrittenem Stadium und Tumorgroße -Korrelation mit Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung lag nicht vor
Chen et al. [80]	SCC-Ag CRP	-signifikant erniedrigt nach Erstbehandlung und erhöht bei Vorliegen eines Rezidivs. -Korrelation bei Rezidiv, späteren Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Gesamtüberleben

2. Literaturdiskussion

Huang et al. [81]	SCC-Ag CRP	-gleichzeitig hohe Spiegel der präoperativen SCC-Ag und CRP als Prädiktor für Lymphknotenmetastasen, fortgeschrittene Tumorstadien und Tumorrezidive
Ren et al. [82]	MIR-21 PTEN	-Korrelation zur Tumordifferenzierung und Lymphknotenstatus
Severino et al. [83]	small RNA	-Überexpression bei fernmetastasierten Stadien -keine Korrelation mit zervikaler Metastasierung
Ding et al. [84]	MCP-1/CCL2 MIP-1 α /CCL3	-Serum-CCL2 als guter diagnostischer Marker zur Unterscheidung von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom von gesunden Menschen -das Verhältnis von CCL2 / CCL3 bei Mundhöhlenkarzinom-Patienten korreliert mit TNM, und Differenzierung, sowie Rauchgewohnheiten
Xu et al. [85]	miR-483-5p	-signifikante Korrelation der Expression zu Lymphknotenmetastasen und niedrigerer Überlebensrate
Sun et al. [86]	miR-9	-Expressionsniveau bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant herabreguliert war -Die Überlebensrate bei niedrigen Serum-Leveln war schlechter, sodass man beim miR-9 von einer tumorsuppressiven Rolle ausgehen muss
Skrinjar et al. [87]	TNF- α IL-6	-IL-6 als unabhängiger Risikofaktor für das Rezidivieren von Tumoren
Kaemmerer et al. [88]	VEGF-Polymorphismus	-VEGF + 405 G/G Genotyp korrelierte mit einem schlechteren Überleben
Cheng et al. [89]	PIGF	-signifikant assoziiert mit Tumorgröße, positiven Lymphknotenmetastasen, fortgeschrittenen klinischen Stadien und lokoregionären Rezidiven. -PIGF als ungünstiger Prognosefaktor

Tab. 1: Zusammenstellung der Tumormarker beim Mundhöhlenkarzinom

2.3. Zielsetzung

Es zeigte sich bei zahlreichen Malignomen eine Korrelation erhöhter D-Dimere mit fortgeschrittenem Tumorstadium, zervikaler Metastasierung und Prognose. Eine D-Dimer Bestimmung bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ist laut Recherche der Onlinedatenbank Pub-Med bisher nicht erfolgt. Das Primärziel dieser Untersuchung ist die Darstellung möglicher Zusammenhänge erhöhter präoperativer D-Dimer Werte mit zervikaler Metastasierung. Sekundärziel ist die Beurteilung der D-Dimer-Level mit dem T-Stadium und dem Grading.

3. Material und Methoden

3.1. Blutentnahme

Die D-Dimer Bestimmung erfolgte aus grünen 5 ml S-Monovetten[®] (Citrat 3,2% (1:10), 92x11 mm). Die Blutentnahme erfolgte meist mittels Multifly[®]-Kanüle 21G; 200mm (Connection zwischen Butterfly und Monovette: Multi-Adapter für S-Monovette[®] [alle Materialien Fa. Sarstedt, Nümbrecht]).

3.2. Methoden

Die D-Dimer Bestimmung erfolgte durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin -Zentrallabor- der Universitätsmedizin Mainz.

Einheit: mg/l FEU

Referenzbereich: <0,50 mg/l FEU (Fibrinogenäquivalente)

3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe Excel und SPSS. Mittels der Balkendiagramme erfolgte die Darstellung von Tumorlokalisierung sowie die Häufigkeiten von T-Stadium, N-Stadium und Grading. Die dazugehörige p-Wert Berechnung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-, sowie dem Anova-Test. Die Darstellung der D-Dimer-Werte bei T-, N- und G-Stadien erfolgten mittels Box-Plot. Die Box zeigte jeweils die mittleren 50% der D-Dimer-Werte und die Whisker sind maximal das 1,5 fache der Box, der Kreis (°) zeigt milde (liegen zwischen 1,5×Interquartilabstand (IQR) oder 3×IQR) und das Sternchen (*) extreme (liegen über 3×IQR) Ausreißer. Zur Beurteilung der Signifikanzen erfolgte die Anwendung einer linearen Regression. Weiterhin erfolgte die Berechnung der Sensitivität und Spezifität mittels Vierfeldertafel.

4. Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen Mai 2011 und Februar 2012 wurden 47 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle im Rahmen der Studie untersucht. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung lag bei 67,6 Jahren, der jüngste Patient war 34 Jahre alt, der älteste Patient 95 Jahre. Darunter waren 28 Männer und 19 Frauen. Die Männer waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt 63,11 ($\pm 10,7$) und die Frauen 74,16 ($\pm 14,3$) Jahre alt. Weiterhin wurden 37 Patienten in die gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen. Hierbei handelte es sich um Patienten ohne Tumorerkrankung, akutem entzündlichen Geschehen oder anderen Erkrankungen, die das D-Dimer beeinflussen können.

4.1. Verteilung der Tumorlokalisationen und der Tumorstadien

Die Karzinome lagen im Bereich der Zunge (32%, n= 15), des Mundbodens (26%, n= 12), des Unterkiefers (21%, n= 10), des Oberkiefers (13%, n= 6), der Wange (4%, n= 2) und des Gaumens (4%, n= 2) (Abb. 2).

Die Verteilung der T-Stadien (Abb. 3) weist ein häufigeres Auftreten des T1 (32%, n=15), des T2-Stadiums (28%, n=13), sowie des T4a-Stadiums (28%, n=13) auf. T3- (9%, n=4) und fortgeschrittene T4b-Stadien (4%, n=2) sind entsprechend im Patientenkollektiv seltener vertreten.

Beim Lymphknotenstatus (Abb. 4) zeigt sich in dem Kollektiv am häufigsten das N0-Stadium (45%, n=21), gefolgt von den Stadien N1 (21%, n=10) und N2b (23%, n=11) und als letztes N2c (11%, n= 5).

Beim Grading (Abb. 5) sind die mittelgradig differenzierten Karzinome (G2) (72%, n= 33) am häufigsten vertreten. Gut differenzierte Karzinome (G1) sind mit 7% (n=3) am seltensten vertreten, gefolgt von schlecht differenzierten Karzinomen (G3) (22%, n=10).

4. Ergebnisse

Bei 4 Tumoren handelte es sich um Rezidive. 8 Patienten sind im Beobachtungszeitraum an der Tumorerkrankung verstorben, 19 Patienten sind nicht mehr zum Recall erschienen.

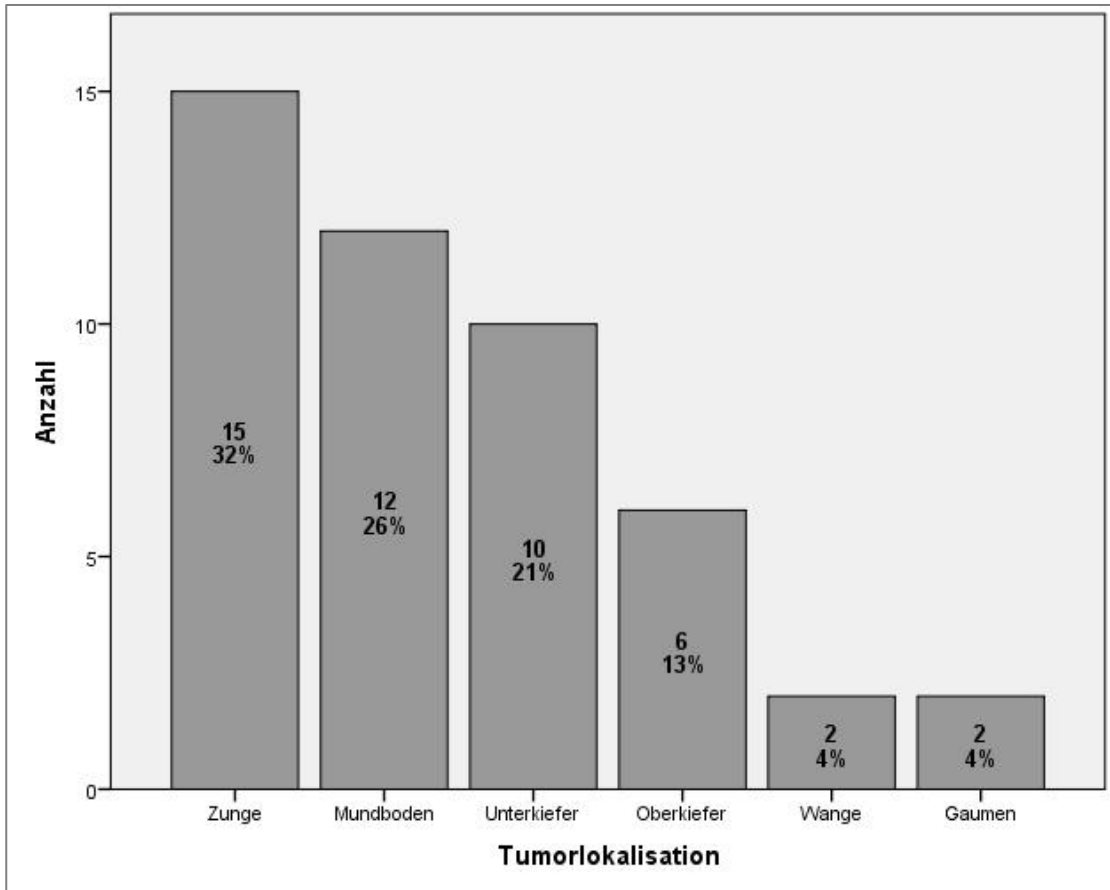


Abb. 2: Verteilung der Tumorlokalisationen im Patientenkollektiv

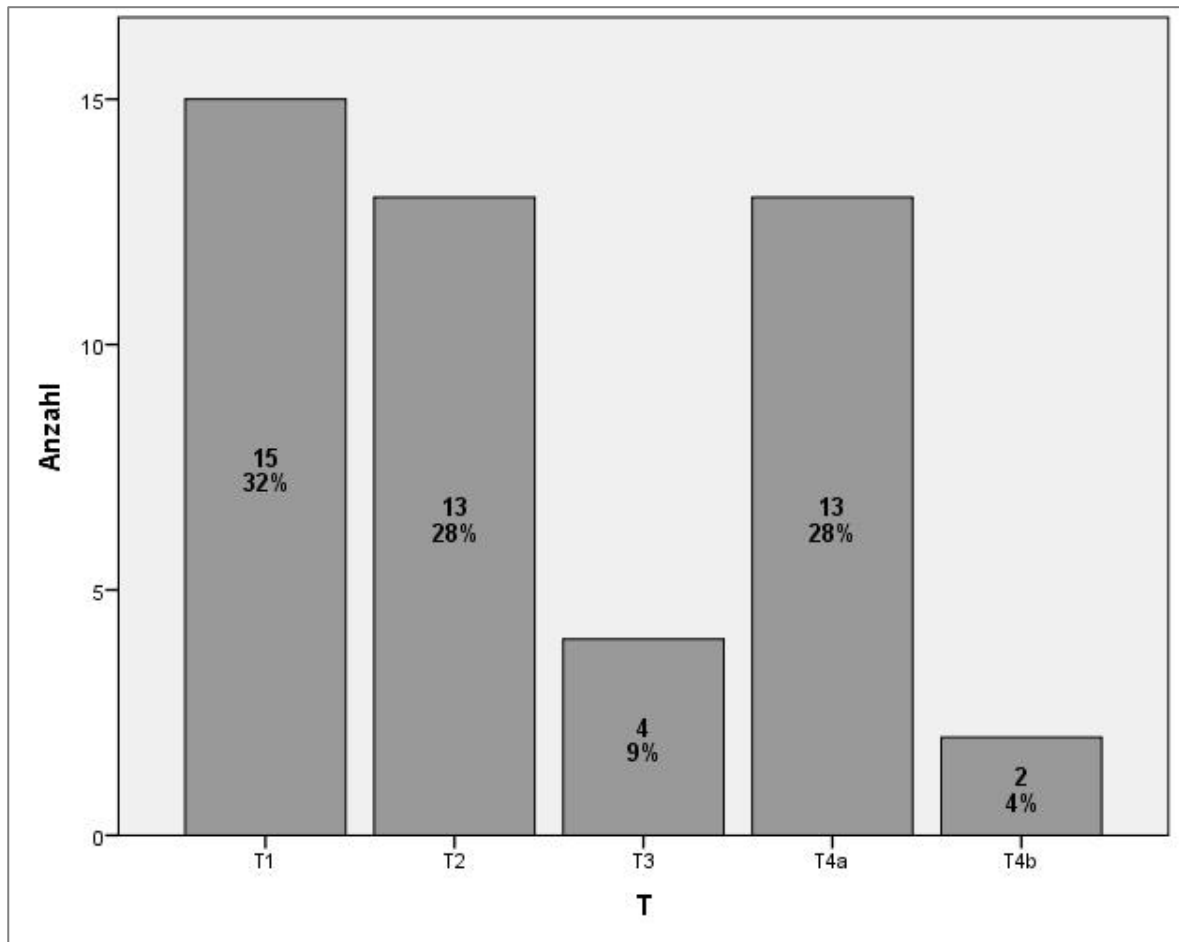


Abb. 3: Verteilung der T Stadien im Patientenkollektiv

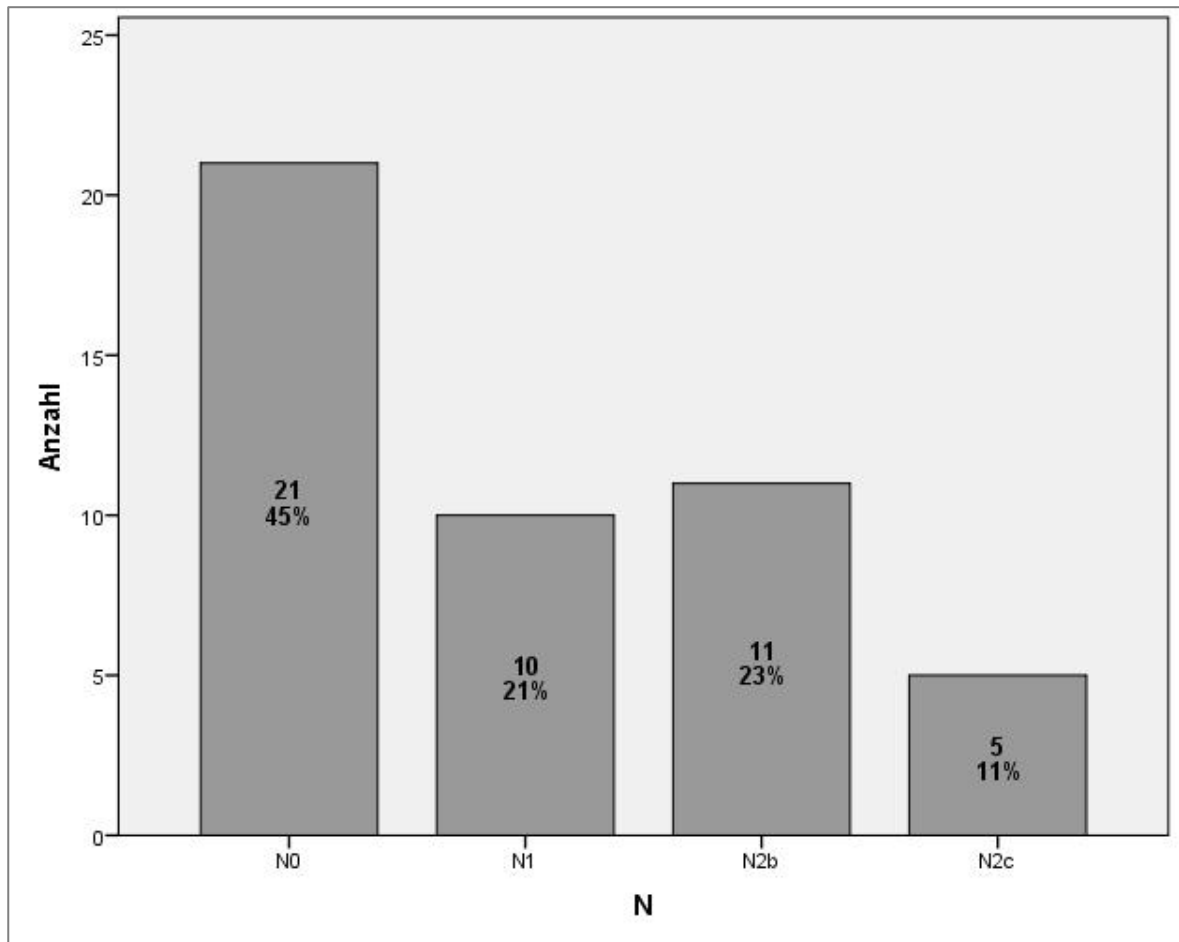


Abb. 4: Verteilung der N-Stadien im Patientenkollektiv

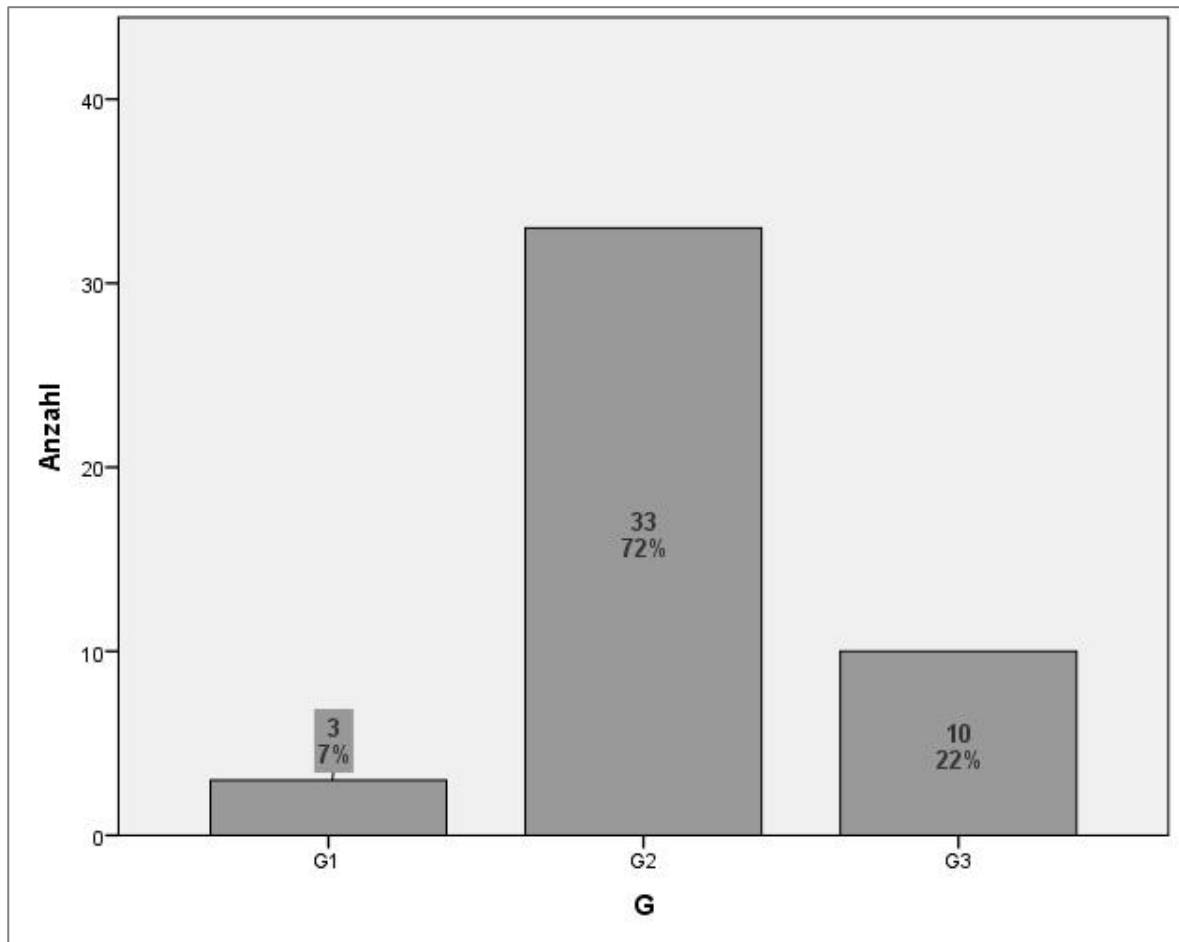


Abb. 5: Verteilung des G-Status im Patientenkollektiv

4.2. Korrelation der D-Dimer-Level zur gesunden Kontrollgruppe, sowie zum Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Grading, Prognose

Das D-Dimer der Tumorpatienten war signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,001$), bei der in nur 11,1% ($n=3$) ein geringgradig erhöhter D-Dimer-Level festzustellen war (Abb. 6).

Bei der Betrachtung der Karzinome im Frühstadium T1 und T2 im Vergleich zu Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium T3 und T4 (Tab. 2) zeigen sich im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant erhöhte D-Dimer-Level bei den fortgeschrittenen Karzinomen ($p=0,047$). Die Darstellung des Lymphknotenstatus weist eine signifikante Erhöhung der D-Dimer-Level bei Tumorstadium N+ im Vergleich zu N0-Stadium ($p=0,006$; Chi-Quadrat) auf. Das Grading birgt keine signifikanten

4. Ergebnisse

Unterschiede bei schlechter differenzierten Karzinomen G3 im Vergleich zu gut und mittelgradig differenzierten Stadien ($p= 0,035$; Chi-Quadrat). Betrachtet man die Ergebnisse des Anova-Tests, bestehen keine Signifikanzen.

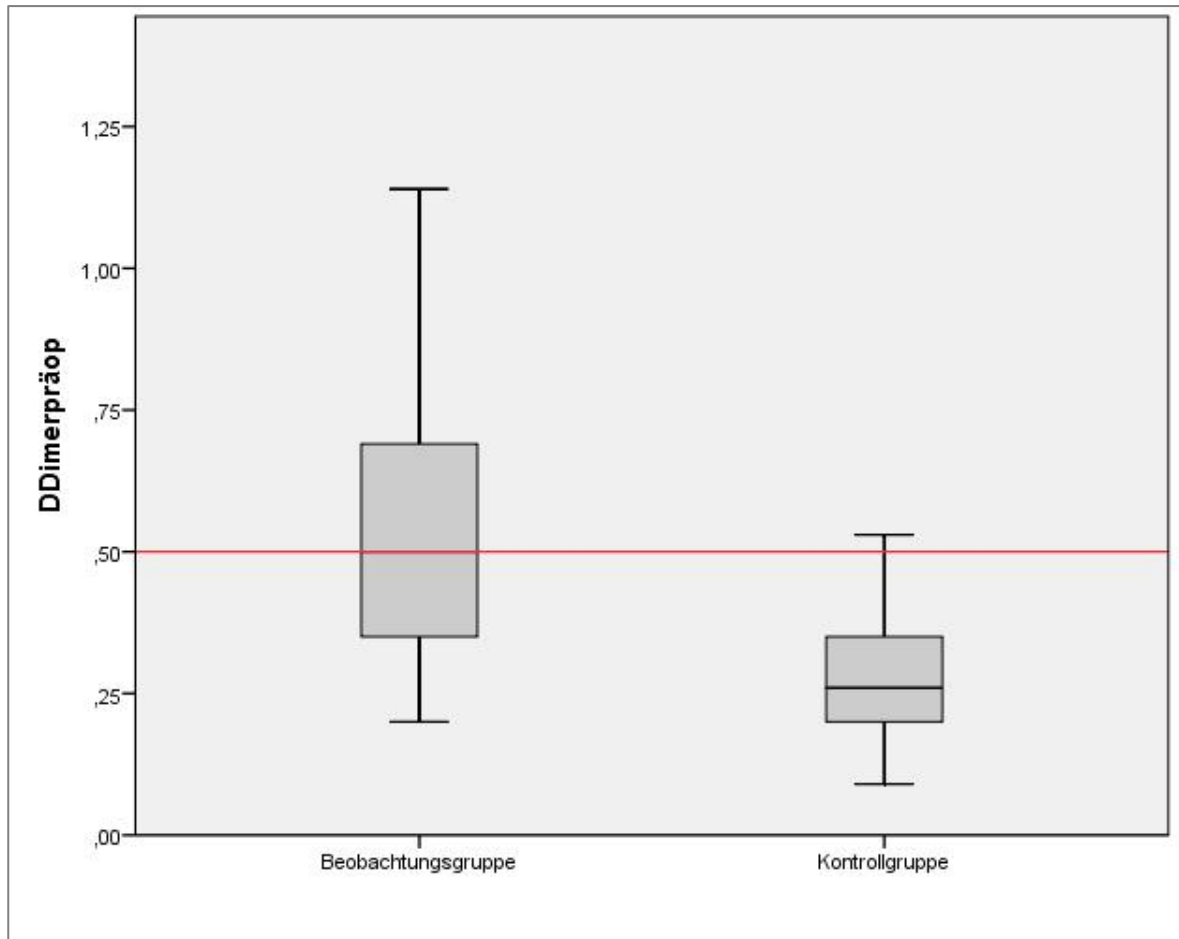


Abb. 6: Der Vergleich der D-Dimer Werte zwischen Gruppe der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und gesunder Kontrollgruppe.

4. Ergebnisse

Staging	D-Dimer (%)	neg. D-Dimer (%)	pos. D-Dimer (%)	P-Wert (Chi-Quadrat)	p-Wert (Anova)
T-Stadium				0,268	0,535
T1	9 (60,0)	6 (40,0)			
T2	8 (61,5)	5 (38,5)			
T3	1 (25,0)	3 (75,0)			
T4a	5 (38,5)	8 (61,5)			
T4b	0 (0,0)	2 (100,0)			
T1+2	17 (60,7)	11 (38,3)		0,047	0,157
T3+4	6 (31,6)	13 (68,4)			
N-Stadium				0,031	0,205
N0	15 (71,4)	6 (28,6)			
N1	4 (40,0)	6 (60,0)			
N2b	2 (18,2)	9 (81,8)			
N2c	2 (40,0)	3 (60,0)			
N0	15 (71,4)	6 (28,6)		0,006	0,083
N+	8 (30,8)	18 (69,23)			
G-Status				0,096	0,448
G1	2 (66,6)	1 (33,3)			
G2	19 (57,6)	14 (42,4)			
G3	2 (20)	8 (80)			
G1+2	21 (58,3)	15 (41,6)		0,035	0,209
G3	2 (20)	8 (80)			

Tab. 2: Darstellung des D-Dimer bezogen auf das Tumorstadium. * Chi-Quadrat-Test und Anova-Test jeweils $<0,05$ = statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der D-Dimer Level bezogen auf die T-Stadien, Lymphknotenstatus und des Grading sind zusätzlich in den Abbildungen 7, 8, 9, 10 und 11 dargestellt. Die rote Linie zeigt in den Abbildungen jeweils die physiologische Obergrenze des D-Dimers an. In Abbildung 8 wurden die frühen T-Stadien T1 und 2 den fortgeschrittenen Stadien T3 und T4 gegenübergestellt. Hier lässt sich besonders gut die signifikant häufiger erhöhten D-Dimer-Werte bei fortgeschrittenen Karzinomen darstellen.

4. Ergebnisse

In Abbildung 10 wurden die Lymphknotenstadien N0 gegen die N+ Gruppe (N1, N2 a+b, N3) zusammengefasst und dargestellt, mit signifikant häufiger erhöhten D-Dimer-Level beim N+-Stadium.

Unter den 4 Patienten mit einem Rezidiv hatten 2 ein erhöhtes D-Dimer und ein normwertiges D-Dimer. Unter der 8 Patienten die am Tumor verstorben sind, war bei 75% (n=6) das präoperative D-Dimer erhöht und 25% (n=2) normwertig.

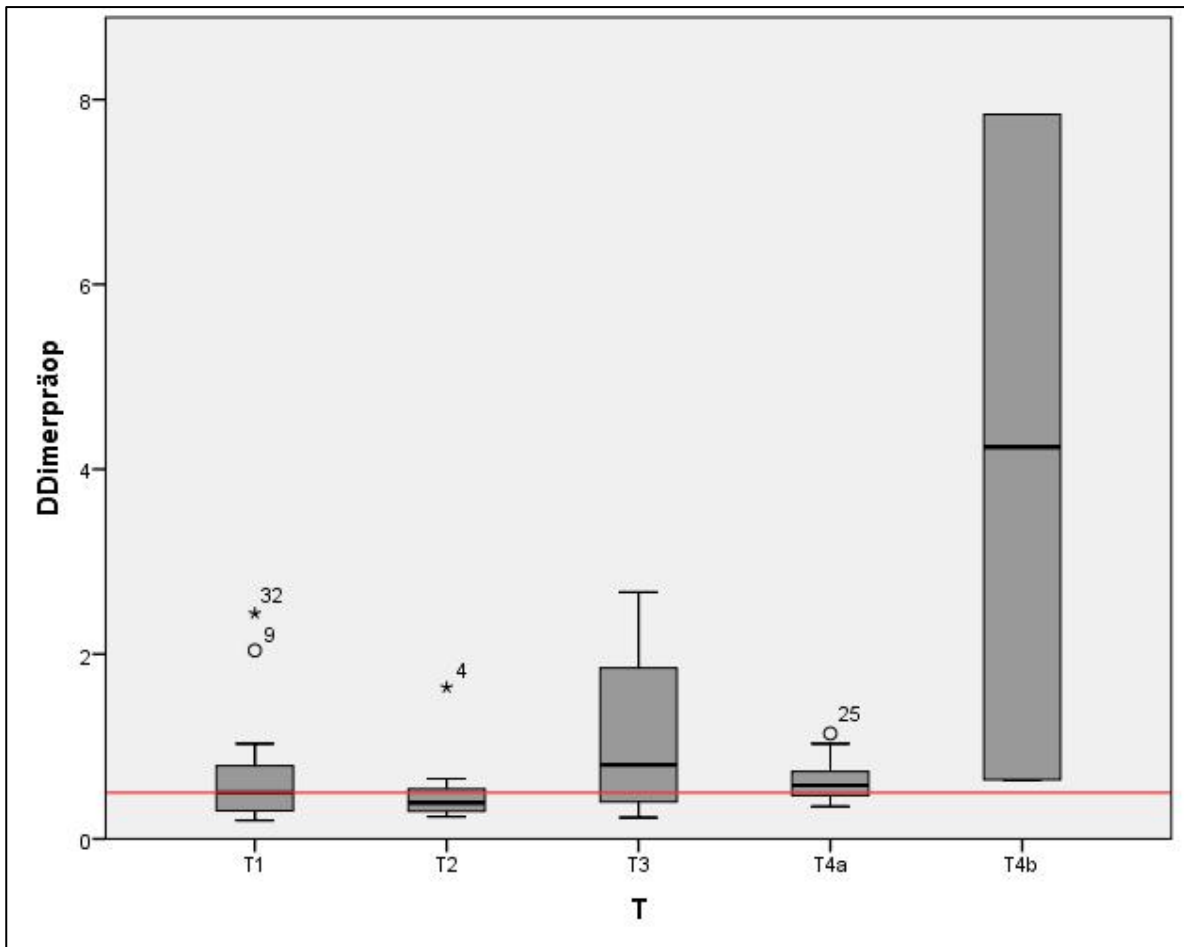


Abb. 7: D-Dimer Level bezogen auf T-Stadien. Rote Linie zeigt den Referenzbereich des D-Dimers an.

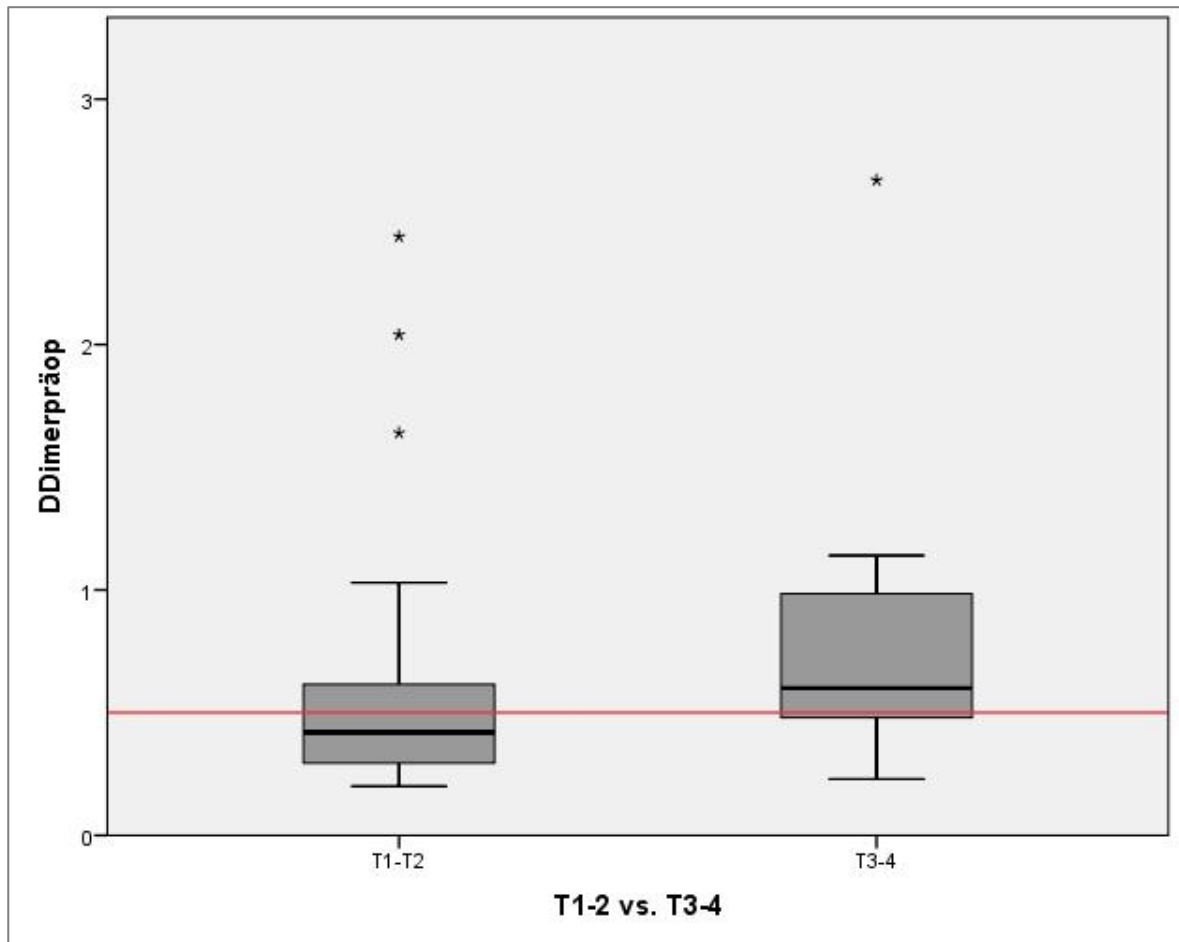


Abb. 8: D-Dimer Level bezogen auf T-Stadien (T1-2 → frühes Stadium; T3-4 → fortgeschrittenes Stadium). Die rote Linie zeigt die physiologische Obergrenze des D-Dimers an.

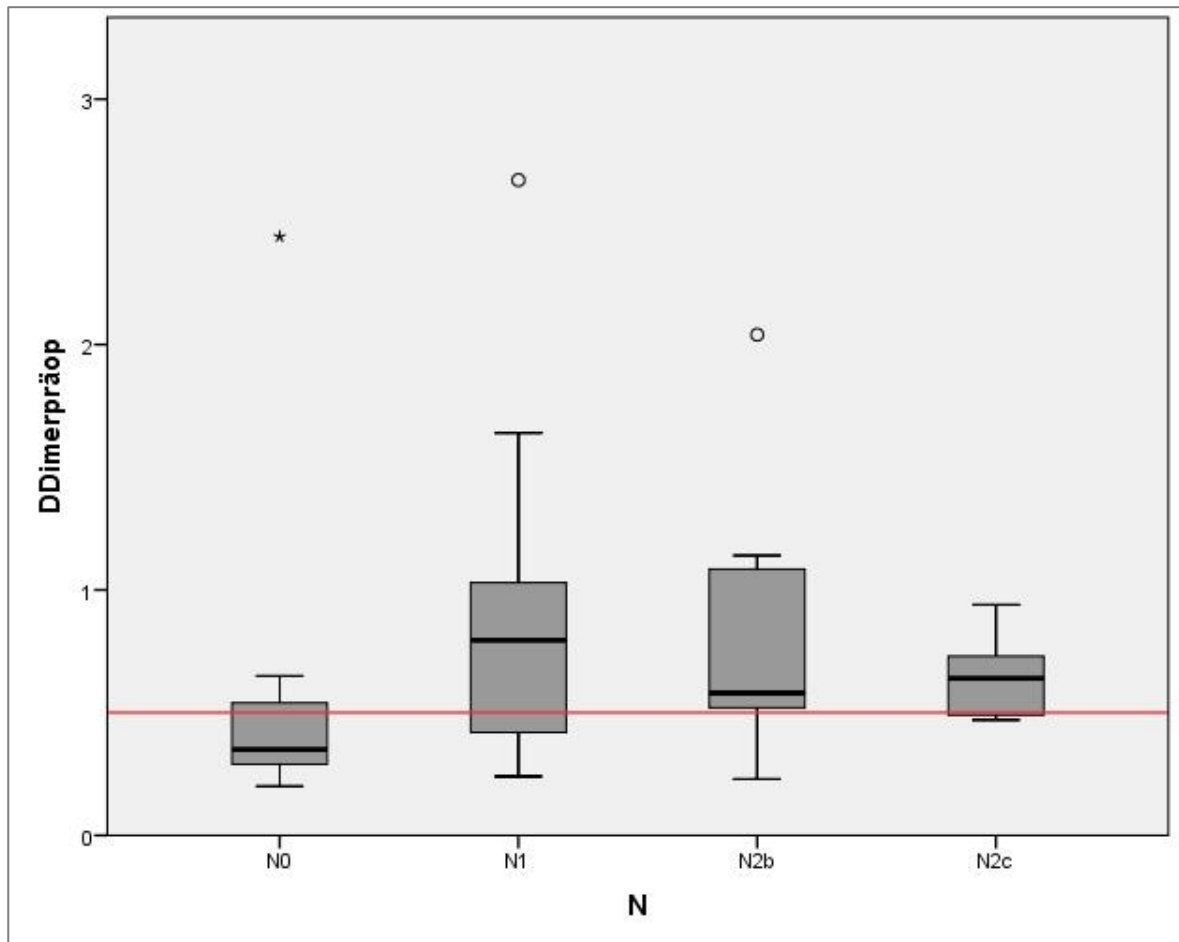


Abb. 9: D-Dimer Level bezogen auf N-Stadien. Die rote Linie zeigt die physiologische Obergrenze des D-Dimers an.

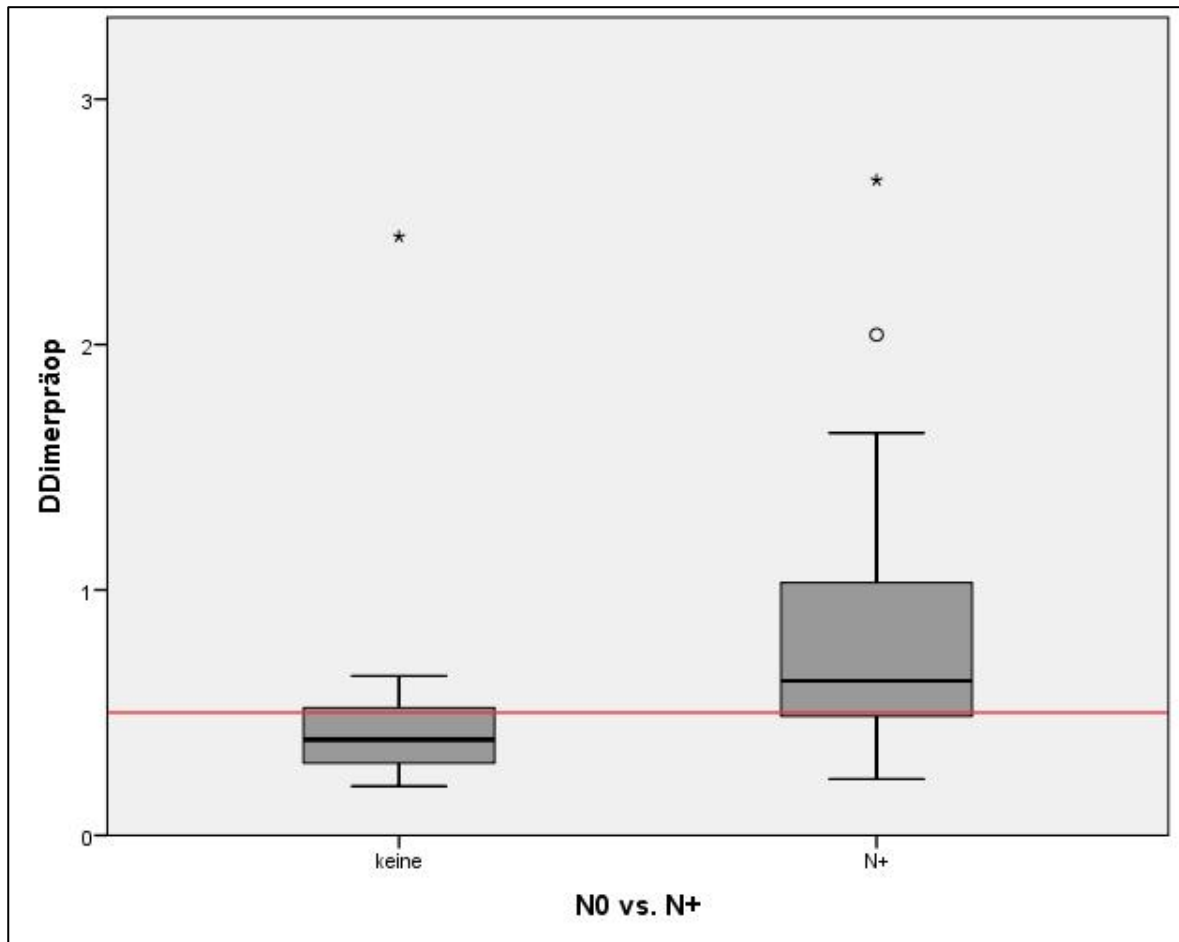


Abb. 10: D-Dimer Level bezogen auf N-Stadien (N0 → keine Lymphknotenmetastasen; N+ → vorhandene Lymphknotenmetastasen). Die rote Linie zeigt die physiologische Obergrenze des D-Dimers an.

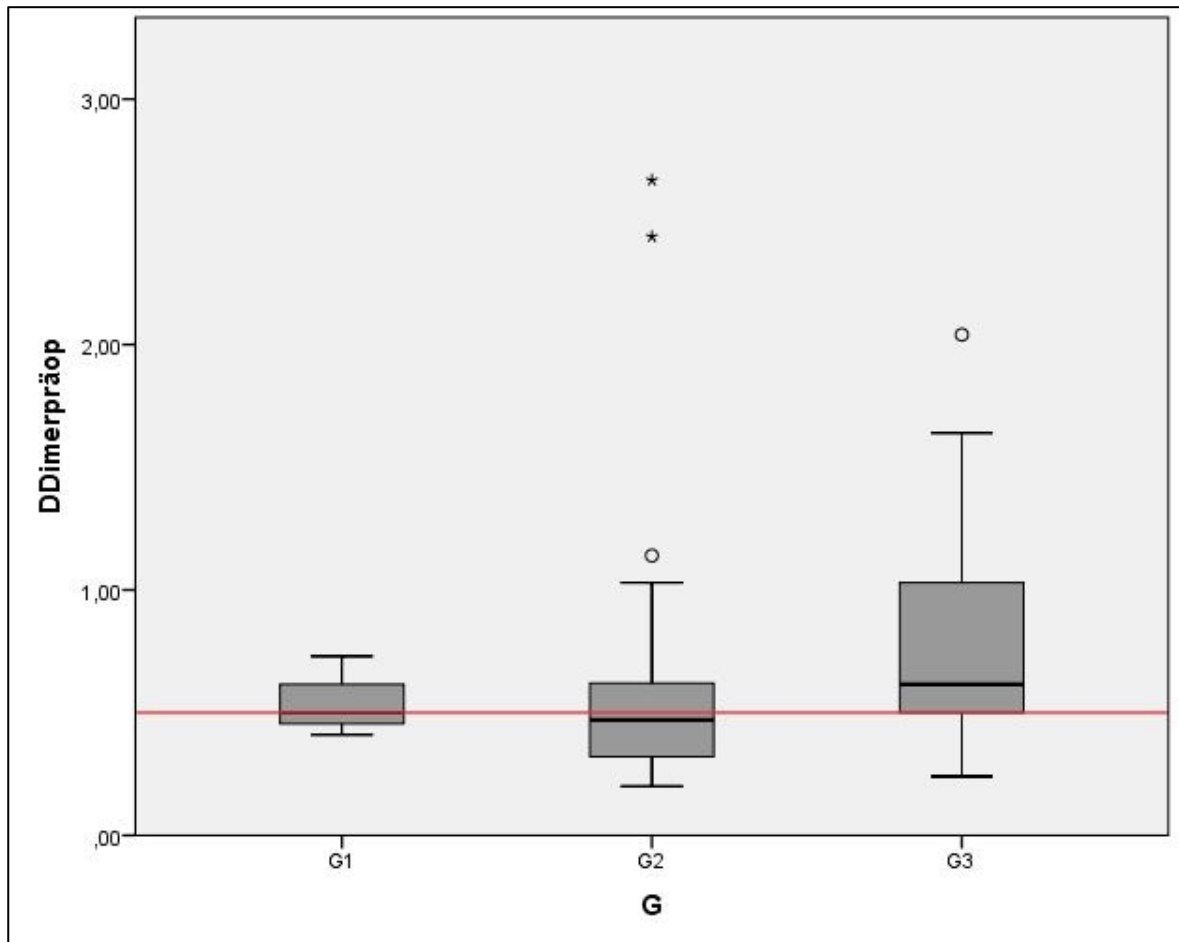


Abb. 11: D-Dimer Level bezogen auf G-Status. Die rote Linie zeigt die physiologische Obergrenze des D-Dimers an.

4.3. Multiple lineare Regressionsanalyse

In der Tabelle 3 ist dargestellt welche Variablen einen Einfluss auf das D-Dimer haben. Ein signifikanter Einfluss zeigt sich für das T-Stadium ($p < 0,001$) bei einem Regressionskoeffizienten von 0,579 und auf das N-Stadium ($p < 0,001$) beim Regressionskoeffizienten von 0,408. Das Grading hingegen ist nicht signifikant mit $p = 0,354$.

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	T	p-Wert
T	0,849	0,129	6,594	<0,001
N	0,579	0,088	6,594	<0,001
G	0,408	0,436	0,936	0,354

Tab. 3: Multiple lineare Regression: Einfluss der Variablen T, N und G auf die D-Dimer Level

4.4. Sensitivität und Spezifität

In den Tabellen 4 und 5 werden die Sensitivität und Spezifität dargestellt. Diese werden als Gütekriterium für das D-Dimer einer Screening-Maßnahme zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer zervikalen Metastasierung herangezogen.

	N+	N0
D-Dimer pos.	18 (richtig pos. = A)	6 (falsch pos. = B)
D-Dimer neg.	5 (falsch neg. = C)	18 (richtig neg. = D)

Sensitivität	$A / (A + C)$	0,783
Spezifität	$D / (B + D)$	0,75
Positiver prädiktiver Wert	$A / (A + B)$	0,75
Negativer prädiktiver Wert	$D / (C + D)$	0,783

Tab. 4 und 5: Darstellung der Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnung des D-Dimer als Screening-Maßnahme bei lymphogener Metastasierung des Mundhöhlenkarzinoms.

5. Diskussion

5.1. Ergebnisbeurteilung

Während der malignen Transformation eines Tumors können im Gewebe und auch im Serum zahlreiche Antigene erhöht exprimiert werden. Sie dienen zur Proliferation, Apoptoseverhinderung und Angiogenese. Diese Moleküle können bei bestimmten Voraussetzungen als Marker für das Tumorstadium, Metastasierung aber auch zur Prognosebestimmung und Rezidivneigung dienen.

Der Zusammenhang von Tumorerkrankungen und Störungen des Gerinnungssystems, vor allem beim Auftreten paraneoplastischer Thrombembolien ist seit Trousseau (1865) gut dokumentiert. Als Marker für Thrombembolien und Aktivierung des Gerinnungssystems ist das D-Dimer in einigen Arbeiten auch als Biomarker für verschiedene Tumorerkrankungen, wie beim Colon-, Lungen-, und Mammakarzinom diskutiert worden. Ein Zusammenhang des D-Dimer als Biomarker zu oralen Plattenepithelkarzinomen ist bisher jedoch laut unserer Literaturrecherche nur einmalig dokumentiert worden, und zwar in einer Publikation mit mehreren Tumorentitäten, wobei die Karzinome im Kopf-Hals-Bereich zusammengenommen wurden und hier auch keine Untersuchung bezogen auf zervikale Metastasierung erfolgte [70].

Bei Männern manifestiert sich das Plattenepithelkarzinom zwischen dem 50. und 60. und bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr [9]. In unserem Kollektiv waren Männer bei Diagnosestellung im Durchschnitt 63,11 und Frauen 74,16 Jahre alt.

Die Verteilung der Tumorlokalisation unseres Patientenkollektivs zeigt Ähnlichkeiten zu den Ergebnissen in der Literatur. Die Literatur zeigt einen Lokalisationsschwerpunkt auf den Mundboden (30%) und Zunge (40%), das sich mit den Ergebnissen unserer Untersuchung, mit 32% bei Mundboden und 26% bei Zungenlokalisation ähnlich verhält [90]. Kritisch anzumerken ist, dass die Grenzen zwischen Zunge und Mundboden der Ansichtssache des Behandlers unterliegen und so Grenzfälle oft verschieden zugeordnet werden.

Bei der Verteilung der T-Stadien sind das T1- (32%) und T2-Stadium (28%) am häufigsten vertreten. Das T3-Stadium ist mit 9% deutlich seltener als das darauffolgende T4a-Stadium mit 28%. Hier zeigt sich, dass das T3-Stadium mit der größten Ausdehnung von 4 cm ohne, dass bereits eine Infiltration des Kieferknochens oder der äußeren Zungenmuskulatur zustande gekommen ist, seltener vorkommt. Das sehr fortgeschrittene und damit mit ausgeprägten Symptomen verbundene T4b-Stadium ist mit 4% äußerst selten. Bezieht man unsere Ergebnisse zur Literatur zeigt sich ebenfalls das Überwiegen von T1- (25%-35%) und T2-Stadium (27%-30%). Das T3-Stadium zeigt sich in der Literatur im Vergleich zu unseren Ergebnissen schwankend mit 6-20% ebenso das T4-Stadium mit 20-40% [9, 91].

In der Verteilung des Lymphknotenstatus überwiegt der N0-Status in unserer Stichprobe mit 45%. Das N1-Stadium liegt bei 21%, das N2a war nicht vertreten, das N2b-Stadium betrug 23% und das N2c lag bei 11%. Im DÖSAK-Kollektiv zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Lymphknotenstadien. Die Stadien N0 sind mit 38% und N1 mit 22% stark vertreten, gefolgt von kaum vorhandenen Stadium N2a (2%). Es folgten wie in unserem Kollektiv zwei erneute Peaks mit N2b mit 13% und N2c mit 23%. Den Abschluss bildet das N3-Stadium mit 2% [9].

Ähnlich zur DÖSAK-Datenbank, in welcher 2/3 der Tumoren einen mäßigen Differenzierungsgrad haben, sind es in unserem Kollektiv 72 % der Tumoren [9]. Gut differenzierte Karzinome lagen bei 7% und schlecht differenzierte Karzinome bei 22%.

T3- und T4- Karzinome zeigen im Vergleich zu Karzinomen im frühen Stadium T1- und T2-Stadium statistisch signifikant erhöhte D-Dimer-Level ($p=0,050$). Publikationen zeigten eine solche Korrelation u.a. beim Magenkarzinomen [70, 92-94], Brustkrebs [63-65, 70, 94, 95], Ösophaguskarzinom [67, 70, 96, 97], Kolonkarzinom [68, 70, 98-101], Pankreaskarzinomen [70, 102], Ovarialkarzinomen [70, 103-105], hepatozellulären Karzinomen [70, 106] und beim Bronchialkarzinomen, hier sowohl bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) [107, 108] als auch bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC) [109].

Unsere Untersuchung ergab vor allem eine signifikante Erhöhung der D-Dimer-Level bei lymphatischer zervikaler Metastasierung ($p= 0,006$). In der Literatur lassen sich zahlreiche Korrelationen von erhöhten D-Dimer-Levels mit lymphatisch

metastasierten Tumoren feststellen. Eine axilläre lymphatische Metastasierung von Mammakarzinomen korreliert in zahlreichen Studien mit erhöhten D-Dimer-Werten [63, 64, 95]. Lungenkarzinome (NSCLC und SCLC) zeigten im lymphatisch metastasierten Stadium oft ein signifikant erhöhtes D-Dimer [107, 109, 110]. Bei Ösophaguskarzinomen zeigen sich ebenfalls eine Korrelationen von D-Dimeren zur N+ Situation [96, 97]. Bei Kolonkarzinomen ließ sich ebenfalls eine Korrelation zwischen D-Dimer und Lymphknotenmetastasen nachweisen [68, 100, 101]. In kontroverser Weise haben jedoch Pedrazzani et al. bei Kolonkarzinomen keine Korrelation zu den TNM-Stadien gefunden [111].

In unserer Untersuchung zeigt das Grading keine signifikanten Unterschiede bei schlechter differenzierten Karzinomen G3 im Vergleich zu gut und mittelgradig differenzierten Stadien ($p= 0,137$). Tekesin et al. konnten eine Korrelation von schlechten Differenzierungsgradn kolorektaler Karzinomen zu hohem D-Dimer feststellen [112]. Xu et al. und Wang et al. wiederum konnten hingegen keinen Zusammenhang feststellen [100, 101].

Weitere in der Literatur untersuchte Parameter war die Korrelation der D-Dimer Level zum Vorhandensein von hämatogenen Metastasen [113]. In unserem Kollektiv zeigten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Patienten hämatogene Metastasen.

Die Sensitivität mit 78,3% und Spezifität mit 75% in unserem Kollektiv zeigen sich ähnlich oder auch besser zu den in der Literatur für das D-Dimer beschriebenen vorhersagenden Werten für lymphatische Metastasierung bei anderen Karzinomen [96, 110]. Die falsch positive Gruppe ist jedoch mit 6 von insgesamt 24 Personen, die ein N0-Situation hatten, sehr groß (PPV: 0,75). Würde dieser Marker alleine zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, würde für eine supraomohyoidale Lymphkontenausräumung 25% Patienten ohne Lymphknotenmetastasen doch einen Halseingriff mit einhergehenden Risiken bekommen und somit übertherapiert werden. Die falsch negative Gruppe ist mit 5 von insgesamt 23 D-Dimer-negativen Patienten (21,74%) ebenfalls hoch, sodass die Gruppe der untertherapierten Patienten ebenfalls vergleichsweise hoch ist.

Die Regressionsanalyse bestätigt uns jedoch den Einfluss des T-Stadium und N-Stadium auf das D-Dimer. Es bleibt festzuhalten, dass das D-Dimer immer im Kontext mit den anderen Diagnostiken, wie Sonographie des Halses,

Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie vom Kopf-Hals Bereich bewertet werden muss. Vor allem sollte eine gründliche Anamnese erfolgen und die Risikofaktoren für ein akzidentiell erhöhtes D-Dimer gut evaluiert werden.

Zahlreiche Autoren haben einen Zusammenhang zur Prognose des Patienten gestellt, hierbei zeigt sich für zahlreiche Tumorentitäten ein schlechterer Outcome bei initial erhöhten D-Dimer-Werten. [61, 65, 66, 114, 115]. In unserer Stichprobe sind 8 Patienten im Beobachtungszeitraum an der Tumorerkrankung verstorben, davon hatten 75% (N=6) ein erhöhtes D-Dimer bei Diagnosestellung.

Patienten mit identischem TNM-Stadium weisen bekanntermaßen unterschiedliche klinische Verläufe und Reaktionen auf Therapien auf [4, 116, 117]. Daher ist ein präziseres Verständnis über molekulare Vorgänge, die Wachstum und Dissemination verursachen, unentbehrlich. Dies sollte zur Erforschung neuer Marker führen, die Lymphknotenmetastasen, Tumorrezidive, das Gesamtüberleben [118, 119] und so das Ansprechen auf verschiedene Therapien vorhersagen und somit die Optionen individuell angepasst werden können und die Tumornachsorge ggf. höher frequentierter gestaltet werden kann [120-122].

Ein weiterer interessanter kostengünstiger und wenig invasiver Einsatz eines Tumormarkers ist die Bestimmung bei der Tumornachsorge. Hierbei zeigt sich eine Limitation unserer Studie, denn wir hatten nur 4 Rezidive in der Untersuchungsgruppe, von welchen 2 ein erhöhtes und 2 ein normwertiges D-Dimer hatten. Somit kann anhand unserer Stichprobe keine Aussage zum Einsatz des D-Dimers zur Rezidiverkennung getroffen werden. In der Literatur zum D-Dimer bei anderen Tumoren sind jedoch zahlreiche Korrelationen beschrieben worden [123-125]. Hingegen zeigt sich ein deutlicher signifikanter Unterschied der D-Dimer-Level zwischen beobachteten Tumorgruppe und gesunder Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

In den letzten Jahren hat sich die Wichtigkeit einer selektiven supraomohyoidalen Lymphknotenausräumung bei klinischem N0-Hals und kleinen T1-Tumoren immer mehr bestätigt. Die Inzidenz von okkulten Metastasen bei klinischen N0-Hals liegt bei ca. 25%, so dass ein operativer Halseingriff gerechtfertigt ist [14, 28, 126-128]. Nichts desto trotz stellen sich bei den frühen Karzinomen 70-80% als N0-Häse heraus, sodass theoretisch die selektive Neck-Dissection eine Übertherapie darstellt, sodass ein verlässlicher Marker sicherlich zur Therapieentscheidung wesentlich beitragen würde. Aufgrund geringer Evidenz konnte für manche

Regionen, wie die Maxilla, keine Empfehlung für eine elektive supraomohyoidale Lymphknotendissektion ausgesprochen werden [5], es bestand sogar eher die Tendenz zur Empfehlung einer „wait and see“ Strategie [129]. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch durchaus die Wichtigkeit eines Halslymphknoteneingriffs beim Vorliegen eines Oberkieferkarzinoms bei hoher Inzidenz von Lymphknotenmetastasen im späteren Verlauf [28]. Ein abschließendes Statement in einer Leitlinie steht jedoch aus. In solchen Zweifels- oder Grenzfällen könnte so ein Marker als Hilfestellung bei Therapieentscheidungen dienen, zum Beispiel auch bei Patienten mit höherem Risiko für eine längere Narkose oder bei besonderem Patientenwunsch.

Eine Limitation des Einsatzes des D-Dimer als Biomarker liegt darin, dass er zu Störanfälligkeit neigt. Zahlreiche Störfaktoren sind beschrieben worden, die vor allem bei der Patientenklientel mit Mundhöhlenkarzinomen vorliegen können [32].

Beispiele für die Erhöhung des D-Dimer sind beispielweise ein fortgeschrittenes Alter [37], systemische Infektionen, fortgeschrittene Arteriosklerose [38], Leberzirrhose [34], Operationen in Folge der Wundheilung [33] und Schwangerschaft [35, 130]. Zahlreiche dieser Zustände, wie zum Beispiel Leberzirrhose und Arteriosklerose, liegen bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen gehäuft vor, aufgrund der ähnlich häufig vorliegenden Konstellation aus erhöhtem Alter, Rauchen und Alkohol [10]. Eine weitere „Verfälschung“ bzw. Normalisierung der D-Dimer Werte geschieht durch Antikoagulantien [60]. In Studien wurde festgestellt, dass eine stattgehabte tiefe Beinvenenthrombose nach Beginn einer Antikoagulationstherapie weniger sicher mittels D-Dimer festgestellt werden kann [131, 132]. Damit kann vermutet werden, dass Tumorpatienten mit laufender Antikoagulationstherapie für die Evaluation des D-Dimer als prognostischer Biomarker für das Tumorleiden nicht in Frage kommen.

5.2. Zielsetzungsbeurteilung

Primärziel: Die präoperativ gemessenen D-Dimer Werte zeigten sich signifikant häufiger erhöht bei Patienten mit zervikaler Metastasierung im Vergleich zu den Patienten ohne Lymphknotenmetastasen.

Sekundärziel: Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass hohe D-Dimer-Werte mit fortgeschrittenen Tumorstadien (T3/T4) einhergehen. Eine Korrelation beim Grading ist in vorliegendem Kollektiv nicht festgestellt worden.

6. Zusammenfassung

In der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem D-Dimer mit fortgeschrittenem Tumorstadium, metastatischem Befall der Lymphknoten und einer verschlechterten Prognose bei zahlreichen Tumoren beschrieben. Zum Mundhöhlenkarzinom gibt es zwar Untersuchungen von Tumormarkern im Serum, die im klinischen Workflow allerdings nicht etabliert sind. Das Ziel der vorliegenden Analyse ist die Untersuchung eines Zusammenhangs der präoperativen D-Dimer-Level in Bezug auf den Lymphknotenstatus, das Tumorstadium und das Grading beim Mundhöhlenkarzinomen.

Im Rahmen des Staging und der Operationsvorbereitung erfolgte stets eine Blutentnahme, die obligate Gerinnungsdiagnostik stets inbegriffen. Neben der Standard-Bestimmung (APTT, Quick, INR, Fibrinogen) wurde aus dem Überschuss das D-Dimer mitbestimmt.

Im Zeitraum zwischen Mai 2011 und Februar 2012 wurden 47 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,6 Jahren (range: 34-95 Jahre), darunter 28 Männer und 19 Frauen. Die Lokalisationsverteilung zeigte vor allem ein häufiges Vorkommen des Karzinoms im Bereich der Zunge (31,91%, n = 15) und des Mundbodens (25,53%). Weiterhin wurde zum Vergleich eine gesunde Kontrollgruppe von 37 Patienten ebenfalls auf deren präoperative D-Dimer-Level untersucht.

Die T1- und T2-Stadien waren mit 32% (T1) und 26% (T2) am häufigsten. Das T3-Stadium ist mit 8,51% deutlich seltener als das T4a-Stadium mit 27,66%. Das sehr fortgeschrittene T4b-Stadium war mit 4,26% äußerst selten.

In der Verteilung des Lymphknotenstatus zeigte sich der N0-Status mit 45% am häufigsten. Das N1-Stadium lag bei 21 %, das N2a war im Kollektiv nicht vertreten. Das N2b-Stadium lag bei 23% und das N2c bei 11%.

Im hier vorgestellten Kollektiv waren 72% mäßig differenziert; gut differenzierte lagen bei 7% und schlecht differenzierte bei 22%.

Das D-Dimer der Tumorpatienten war signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

In fortgeschrittenen Stadien T3/T4 zeigen sich statistisch signifikant erhöhte D-Dimer-Level ($p=0,050$) im Vergleich zu T1 und T2. Es zeigte sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung des D-Dimer bei N+-Lymphknotenstatus im Vergleich zu N0 ($p=0,006$). Bezogen auf das Grading der Tumoren ließen sich keine signifikanten Korrelationen feststellen ($p=0,137$).

Die Sensitivität lag bei 78,3% und Spezifität bei 75% für das D-Dimer als vorhersagender Wert für lymphatische Metastasierung.

Die Inzidenz von okkulten Metastasen bei klinischen N0-Hals liegt bei ca. 25%. Nichtsdestotrotz stellen sich bei den frühen Karzinomen 70-80% als N0-Häse heraus, sodass theoretisch die selektive Neck-Dissection eine Übertherapie darstellt, sodass ein verlässlicher Marker sicherlich zur Therapieentscheidung wesentlich mitgestalten könnte. Obwohl derzeit die selektive Neck-Dissection zum Therapiestandard gehört, könnte ein solcher Marker in Zweifels- oder Grenzfällen als Hilfestellung bei Therapieentscheidungen dienen.

Das D-Dimer korreliert mit dem Tumorstadium und dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Jedoch ist zu bedenken, dass dieser Gerinnungsmarker durch multiple Vorgänge beeinflusst werden kann und somit nicht in jedem Fall aussagekräftig benutzt werden kann. Durch die Kombination des D-Dimers mit anderen potentiellen Markern könnte trotzdem ein sinnvoller Beitrag zum Staging der Patienten etabliert werden. So könnten Risikopatienten besser erkannt werden, um so therapeutische und prognostische Entscheidungen besser treffen zu können.

Die weitere Validierung dieses leicht verfügbaren Parameters als vielversprechenden prognostischen Biomarker für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen sollte in prospektiven Studien gefördert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Watson, H.G., et al., *Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis*. Br J Haematol, 2015. **170**(5): p. 640-8.
2. Falanga, A. and M.B. Donati, *Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy*. Int J Hematol, 2001. **73**(2): p. 137-44.
3. Falanga, A., M. Marchetti, and L. Russo, *The mechanisms of cancer-associated thrombosis*. Thromb Res, 2015. **135 Suppl 1**: p. S8-S11.
4. Blatt, S., et al., *Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature*. J Craniomaxillofac Surg, 2017. **45**(5): p. 722-730.
5. Wolff K.-D., B.F., Beck J., Bikowski K., Böhme P., Budach W., Burkhardt A., Danker H., Eberhardt W., Engers K., Fietkau R., Frerich B., Gauler T., Germann G., Gittler-Hebestreit N., Grötz K., Horch R., Ihrler S., Keilholz U., Lell M., Lübke A., Mantey W., Nusser-Müller-Busch R., Pistner H., Paradies K., Reichert T., Reinert S., Schliephake H., Schmitter M., Singer S., Westhofen M., Wirz S., Wittlinger M., *Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. 2012.
6. Lippman, S.M., et al., *Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer*. Cancer, 1994. **74**(9 Suppl): p. 2719-25.
7. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut*. 2006.
8. La Vecchia, C., et al., *Epidemiology and prevention of oral cancer*. Oral Oncol, 1997. **33**(5): p. 302-12.
9. Howaldt, H.P., et al., *[Results of the DOSAK tumor register]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2000. **4 Suppl 1**: p. S216-25.
10. Talamini, R., et al., *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study*. Cancer Causes Control, 2002. **13**(10): p. 957-64.
11. Chu, P.Y., et al., *High nuclear protein kinase Cbeta1 expression is a marker of disease recurrence in oral squamous cell carcinoma*. Anticancer Res, 2012. **32**(9): p. 3987-91.
12. Seki, S., et al., *Prediction of outcome of patients with oral squamous cell carcinoma using vascular invasion and the strongly positive expression of vascular endothelial growth factors*. Oral Oncol, 2011. **47**(7): p. 588-93.
13. Tang, J.Y., et al., *High LC3 expression correlates with poor survival in patients with oral squamous cell carcinoma*. Hum Pathol, 2013. **44**(11): p. 2558-62.
14. Sagheb, K., et al., *Cervical metastases behavior of T1-2 squamous cell cancer of the oral mucosa*. Clin Oral Investig, 2017. **21**(3): p. 931-935.
15. Campo-Trapero, J., et al., *Update on molecular pathology in oral cancer and precancer*. Anticancer Res, 2008. **28**(2B): p. 1197-205.
16. Tankere, F., et al., *Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases*. Laryngoscope, 2000. **110**(12): p. 2061-5.
17. Byers, R.M., et al., *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?* Head Neck, 1998. **20**(2): p. 138-44.
18. Woolgar, J.A., et al., *Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread*. Oral Oncol, 2003. **39**(2): p. 130-7.
19. Enepekides, D.J., et al., *Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **120**(5): p. 713-7.
20. Esposito, E.D., et al., *Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **124**(3): p. 253-7.

21. Brasilino de Carvalho, M., *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx*. Head Neck, 1998. **20**(1): p. 16-21.
22. Coatesworth, A.P. and K. MacLennan, *Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck*. Head Neck, 2002. **24**(3): p. 258-61.
23. McGuirt, W.F., Jr., et al., *Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **121**(3): p. 278-82.
24. Hao, S.P. and N.M. Tsang, *The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma*. Oral Oncol, 2002. **38**(3): p. 309-12.
25. Spiro, R.H., et al., *Supraomohyoid neck dissection*. Am J Surg, 1996. **172**(6): p. 650-3.
26. Kligerman, J., et al., *Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity*. Am J Surg, 1994. **168**(5): p. 391-4.
27. Sagheb, K., et al., *Cervical Metastases Behavior of T1-2 Squamous Cell Carcinoma of the Tongue*. J Maxillofac Oral Surg, 2017. **16**(3): p. 300-305.
28. Sagheb, K., et al., *Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years*. Clin Oral Investig, 2014. **18**(4): p. 1221-1227.
29. Sagheb, K., et al., *Sentinel lymph node biopsy in T1/T2 squamous cell carcinomas of the tongue: A prospective study*. Oncol Lett, 2016. **11**(1): p. 600-604.
30. Grandi, C., et al., *Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy*. Head Neck, 1993. **15**(4): p. 292-5.
31. Vandenbrouck, C., et al., *Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial*. Cancer, 1980. **46**(2): p. 386-90.
32. Luxembourg, B. and E. Lindhoff-Last, *[Incidental finding of pathological coagulation parameters]*. Internist (Berl), 2014. **55**(10): p. 1139-48.
33. Dindo, D., et al., *Kinetics of D-dimer after general surgery*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009. **20**(5): p. 347-52.
34. Saray, A., et al., *Association between high D-dimer plasma levels and ascites in patients with liver cirrhosis*. Med Arch, 2012. **66**(6): p. 372-4.
35. Kovac, M.K., et al., *Thrombin generation, D-dimer and protein S in uncomplicated pregnancy*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(12): p. 1975-9.
36. Righini, M., et al., *Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study*. JAMA, 2014. **311**(11): p. 1117-24.
37. Altmann, M.M., et al., *Age-Dependent D-dimer Cut-off to Avoid Unnecessary CT-Exams for Ruling-out Pulmonary Embolism*. Rofo, 2015. **187**(9): p. 795-800.
38. Ziegler, T., et al., *[Interpretation of increased D-dimer values]*. Hamostaseologie, 2004. **24**(2): p. 144-6.
39. Saadeh, F.A., *Hypercoagulability in Ovarian cancer. MD thesis*. 2013.
40. Trousseau, A., *Phlegmasia alba dolens*. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. London: The New Sydenham Society, 1865. **3**: p. 94-9.
41. Hach-Wunderle, V. and W. Hach, *Das Trousseau-Syndrom. Eine medizin-historische Betrachtung mit unverminderter Aktualität*. Gefäßchirurgie, 1999. **4**(1): p. pp 50-54.
42. Kaboth, U. and W. Hiddemann, *[Paraneoplastic syndromes]*. Urologe A, 1995. **34**(5): p. 431-6.
43. Piccioli, A., et al., *Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial*. J Thromb Haemost, 2004. **2**(6): p. 884-9.

44. Carrier, M., et al., *Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism*. N Engl J Med, 2015. **373**(8): p. 697-704.
45. Nordstrom, M., et al., *Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study*. BMJ, 1994. **308**(6933): p. 891-4.
46. Chew, H.K., et al., *Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers*. Arch Intern Med, 2006. **166**(4): p. 458-64.
47. Falanga, A. and F.R. Rickles, *Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient*. Semin Thromb Hemost, 1999. **25**(2): p. 173-82.
48. Gouin-Thibault, I., A. Achkar, and M.M. Samama, *The thrombophilic state in cancer patients*. Acta Haematol, 2001. **106**(1-2): p. 33-42.
49. Lee, A.Y., *Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms*. Cancer Treat Rev, 2002. **28**(3): p. 137-40.
50. Hawbaker, S., *Venous thromboembolism in the cancer population: pathology, risk, and prevention*. J Adv Pract Oncol, 2012. **3**(1): p. 23-33.
51. De Cicco, M., *The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms*. Crit Rev Oncol Hematol, 2004. **50**(3): p. 187-96.
52. Lee, A.Y. and M.N. Levine, *The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient*. Semin Thromb Hemost, 1999. **25**(2): p. 137-45.
53. Ageno, W., *Treatment of venous thromboembolism*. Int J Hematol, 2002. **76 Suppl 2**: p. 40-3.
54. Hutten, B.A., et al., *Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis*. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3078-83.
55. Lee, A.Y., et al., *Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis*. Ann Intern Med, 1999. **131**(6): p. 417-23.
56. Righini, M., et al., *Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2006. **95**(4): p. 715-9.
57. Chen, C., et al., *A new D-dimer cutoff value to improve the exclusion of deep vein thrombosis in cancer patients*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(4): p. 1655-8.
58. King, V., et al., *D-dimer assay to exclude pulmonary embolism in high-risk oncologic population: correlation with CT pulmonary angiography in an urgent care setting*. Radiology, 2008. **247**(3): p. 854-61.
59. Adam, S.S., N.S. Key, and C.S. Greenberg, *D-dimer antigen: current concepts and future prospects*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2878-87.
60. Schutgens, R.E., et al., *Low molecular weight heparin (dalteparin) is equally effective as unfractionated heparin in reducing coagulation activity and perfusion abnormalities during the early treatment of pulmonary embolism*. J Lab Clin Med, 2004. **144**(2): p. 100-7.
61. Taguchi, O., et al., *Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer*. Thorax, 1997. **52**(6): p. 563-5.
62. Edwards, C.M., et al., *D-dimer: a useful marker of disease stage in surgery for colorectal cancer*. Br J Surg, 1993. **80**(11): p. 1404-5.
63. Blackwell, K., et al., *Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status*. J Clin Oncol, 2000. **18**(3): p. 600-8.
64. Dirix, L.Y., et al., *Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer*. Br J Cancer, 2002. **86**(3): p. 389-95.

65. Batschauer, A.P., et al., *D-dimer as a possible prognostic marker of operable hormone receptor-negative breast cancer*. *Ann Oncol*, 2010. **21**(6): p. 1267-72.
66. Ay, C., et al., *High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients*. *Haematologica*, 2012. **97**(8): p. 1158-64.
67. Diao, D., et al., *Prognostic value of the D-dimer test in oesophageal cancer during the perioperative period*. *J Surg Oncol*, 2013. **108**(1): p. 34-41.
68. Oya, M., et al., *Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker*. *Surg Today*, 1998. **28**(4): p. 373-8.
69. Rubio-Jurado, B., et al., *Circulating Levels of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor and D-Dimer in Patients With Hematological Malignancies*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015. **15**(10): p. 621-6.
70. Yu, J., et al., *Tumor-Specific D-Dimer Concentration Ranges and Influencing Factors: A Cross-Sectional Study*. *PLoS One*, 2016. **11**(11): p. e0165390.
71. Chen, W.H., et al., *Elevated levels of plasma D-dimer predict a worse outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma*. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 583.
72. Gottschlich, S., et al., *Serum p53 autoantibodies in the follow-up of head and neck cancer patients*. *Oncology*, 2000. **59**(1): p. 31-5.
73. Krimmel, M., et al., *Relevance of SCC-Ag, CEA, CA 19.9 and CA 125 for diagnosis and follow-up in oral cancer*. *J Craniomaxillofac Surg*, 1998. **26**(4): p. 243-8.
74. Blatt, S., et al., *Hemoglobin, C-reactive protein and ferritin in patients with oral carcinoma and their clinical significance - A prospective clinical study*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018. **46**(2): p. 207-212.
75. Schiegnitz, E., et al., *Proinflammatory cytokines as serum biomarker in oral carcinoma-A prospective multi-biomarker approach*. *J Oral Pathol Med*, 2018. **47**(3): p. 268-274.
76. Hsin, C.H., et al., *High level of plasma matrix metalloproteinase-11 is associated with clinicopathological characteristics in patients with oral squamous cell carcinoma*. *PLoS One*, 2014. **9**(11): p. e113129.
77. Hsu, Y.P., et al., *Serum markers of CYFRA 21-1 and C-reactive proteins in oral squamous cell carcinoma*. *World J Surg Oncol*, 2015. **13**: p. 253.
78. Jiang, T., et al., *Elevated Serum Gas6 Is a Novel Prognostic Biomarker in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma*. *PLoS One*, 2015. **10**(7): p. e0133940.
79. Lin, C.W., et al., *Role of lipocalin 2 and its complex with matrix metalloproteinase-9 in oral cancer*. *Oral Dis*, 2012. **18**(8): p. 734-40.
80. Chen, I.H., et al., *Using SCC antigen and CRP levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma*. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e103265.
81. Huang, S.F., et al., *Risk stratification in oral cavity squamous cell carcinoma by preoperative CRP and SCC antigen levels*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(12): p. 3856-64.
82. Ren, W., et al., *Circulating microRNA-21 (MIR-21) and phosphatase and tensin homolog (PTEN) are promising novel biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma*. *Biomarkers*, 2014. **19**(7): p. 590-6.
83. Severino, P., et al., *Small RNAs in metastatic and non-metastatic oral squamous cell carcinoma*. *BMC Med Genomics*, 2015. **8**: p. 31.
84. Ding, L., et al., *Serum CCL2 and CCL3 as potential biomarkers for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma*. *Tumour Biol*, 2014. **35**(10): p. 10539-46.
85. Xu, H., et al., *Serum miR-483-5p: a novel diagnostic and prognostic biomarker for patients with oral squamous cell carcinoma*. *Tumour Biol*, 2016. **37**(1): p. 447-53.
86. Sun, L., et al., *Association of Decreased Expression of Serum miR-9 with Poor Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma Patients*. *Med Sci Monit*, 2016. **22**: p. 289-94.

87. Skrinjar, I., et al., *Evaluation of pretreatment serum interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha as a potential biomarker for recurrence in patients with oral squamous cell carcinoma*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2015. **20**(4): p. e402-7.
88. Kammerer, P.W., et al., *Associations between single-nucleotide polymorphisms of the VEGF gene and long-term prognosis of oral squamous cell carcinoma*. J Oral Pathol Med, 2013. **42**(5): p. 374-81.
89. Cheng, S.J., et al., *Increased serum placenta growth factor level is significantly associated with progression, recurrence and poor prognosis of oral squamous cell carcinoma*. Oral Oncol, 2012. **48**(5): p. 424-8.
90. Kademani, D., *Oral cancer*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(7): p. 878-87.
91. Bertz J, et al., *Cancer in Germany 2007/2008. A publication of the Centre for Cancer Registry Data at the RKI*. obert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed.), 2010(8).
92. Kwon, H.C., et al., *Plasma levels of prothrombin fragment F1+2, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients*. Jpn J Clin Oncol, 2008. **38**(1): p. 2-7.
93. Liu, L., et al., *Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90547.
94. Bajkin, B.V., S.L. Popovic, and S.D. Selakovic, *Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(5): p. 990-5.
95. Kim, H.K., et al., *Comparison of plasma D-dimer and thrombus precursor protein in patients with operable breast cancer as a potential predictor of lymph node metastasis*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004. **15**(1): p. 9-13.
96. Tomimaru, Y., et al., *Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer*. J Am Coll Surg, 2006. **202**(1): p. 139-45.
97. Feng, J.F., et al., *Prognostic Value of Plasma D-dimer in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma in China*. J Cancer, 2016. **7**(12): p. 1663-1667.
98. Kilic, L., et al., *D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients*. Cancer Biomark, 2015. **15**(4): p. 405-11.
99. Zhu, L., et al., *High levels of D-dimer correlated with disease status and poor prognosis of inoperable metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab*. J Cancer Res Ther, 2014. **10** Suppl: p. 246-51.
100. Wang, J.F., et al., *[Prognostic associations of preoperative plasma levels of fibrinogen and D-dimer after curative resection in patients with colorectal cancer]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013. **93**(12): p. 906-9.
101. Xu, G., Y.L. Zhang, and W. Huang, *Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients*. World J Gastroenterol, 2004. **10**(6): p. 922-3.
102. Durczynski, A., et al., *Preoperative high level of D-dimers predicts unresectability of pancreatic head cancer*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(36): p. 13167-71.
103. Liu, P., et al., *Elevated preoperative plasma D-dimer level is a useful predictor of chemoresistance and poor disease outcome for serous ovarian cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol, 2015. **76**(6): p. 1163-71.
104. Wu, J., et al., *Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(25): p. e7062.

105. Man, Y.N., et al., *Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism*. Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(1): p. 24-32.
106. Tseng, C.S., et al., *Clinical significance of plasma D-dimer levels and serum VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology, 2004. **51**(59): p. 1454-8.
107. Chen, F., et al., *Plasma D-dimer value as a predictor of malignant lymph node involvement in operable non-small cell lung cancer*. Tumour Biol, 2015. **36**(12): p. 9201-7.
108. Ma, X., et al., *Prognostic role of D-dimer in patients with lung cancer: a meta-analysis*. Tumour Biol, 2014. **35**(3): p. 2103-9.
109. Jiang, X., et al., *D-dimer level is related to the prognosis of patients with small cell lung cancer*. Ann Transl Med, 2017. **5**(20): p. 394.
110. Gao, X.L., et al., *The role of plasma D-dimer levels for predicting lymph node and mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer*. Clin Respir J, 2018.
111. Pedrazzani, C., et al., *Is circulating D-dimer level a better prognostic indicator than CEA in resectable colorectal cancer? Our experience on 199 cases*. Int J Biol Markers, 2010. **25**(3): p. 171-6.
112. Tekesin, K., et al., *D-Dimer and Carcinoembryonic Antigen Levels: Useful Indicators for Predicting the Tumor Stage and Postoperative Survival*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 4295029.
113. Diao, D., et al., *D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients*. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e101125.
114. Go, S.I., et al., *D-Dimer Can Serve as a Prognostic and Predictive Biomarker for Metastatic Gastric Cancer Treated by Chemotherapy*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(30): p. e951.
115. Fukumoto, K., et al., *Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer*. Surg Today, 2015. **45**(1): p. 63-7.
116. Sharma, M., et al., *Molecular changes in invasive front of oral cancer*. J Oral Maxillofac Pathol, 2013. **17**(2): p. 240-7.
117. Bryne, M., et al., *Reproducibility of two malignancy grading systems with reportedly prognostic value for oral cancer patients*. J Oral Pathol Med, 1991. **20**(8): p. 369-72.
118. Huber, G.F., et al., *Expression patterns of Bmi-1 and p16 significantly correlate with overall, disease-specific, and recurrence-free survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma*. Cancer, 2011. **117**(20): p. 4659-70.
119. Shi, Z., et al., *Urinary-type plasminogen activator receptor (uPAR) modulates oral cancer cell behavior with alteration in p130cas*. Mol Cell Biochem, 2011. **357**(1-2): p. 151-61.
120. Blatt, S., et al., *Lactate as a predictive marker for tumor recurrence in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) post radiation: a prospective study over 15 years*. Clin Oral Investig, 2016. **20**(8): p. 2097-2104.
121. Kruger, M., et al., *The anti-apoptotic PON2 protein is Wnt/beta-catenin-regulated and correlates with radiotherapy resistance in OSCC patients*. Oncotarget, 2016. **7**(32): p. 51082-51095.
122. Kruger, M., et al., *Paraoxonase-2 (PON2) protects oral squamous cell cancer cells against irradiation-induced apoptosis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2015. **141**(10): p. 1757-66.

7. Literaturverzeichnis

123. Jiang, H.G., et al., *Value of fibrinogen and D-dimer in predicting recurrence and metastasis after radical surgery for non-small cell lung cancer*. Med Oncol, 2014. **31**(7): p. 22.
124. Watanabe, A., et al., *A Novel Clinical Factor, D-Dimer Platelet Multiplication, May Predict Postoperative Recurrence and Prognosis for Patients with Cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(Suppl 5): p. 886-891.
125. Watanabe, A., et al., *D-dimer predicts postoperative recurrence and prognosis in patients with liver metastasis of colorectal cancer*. Int J Clin Oncol, 2018.
126. Mishra, P. and A.K. Sharma, *A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010. **267**(6): p. 933-8.
127. Capote, A., et al., *Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival?* Head Neck, 2007. **29**(1): p. 3-11.
128. Haddadin, K.J., et al., *Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection*. Head Neck, 1999. **21**(6): p. 517-25.
129. Kim, G.E., et al., *Clinical significance of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the maxillary antrum*. Am J Otolaryngol, 1999. **20**(6): p. 383-90.
130. Nishii, A., et al., *Evaluation of D-dimer during pregnancy*. J Obstet Gynaecol Res, 2009. **35**(4): p. 689-93.
131. Couturaud, F., et al., *Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2002. **13**(3): p. 241-6.
132. Bruinstroop, E., M.A. van de Ree, and M.V. Huisman, *The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review*. Eur J Intern Med, 2009. **20**(5): p. 441-6.

8. Anhang

8.1. TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms Version: 2.0 (2012)

8.2.1. T-Klassifikation

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung 2cm
T2	Tumorausdehnung 2-4cm
T3	Größte Tumorausdehnung >4cm
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

Tab. 6: Klassifikation des Primärtumors

8.2.2. N-Klassifikation

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3-6cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis 6cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten bis 6cm
N3	Metastase(n) über 6cm

Tab. 7: Klassifikation des Lymphknotenstatus

8.2.3. M-Klassifikation

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tab. 8: Klassifikation der Fernmetastasen

8.2.4. R-Klassifikation

Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tab 9: Klassifikation des Resektionsrandes

8.2.5. Grading-Klassifikation

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tab. 10: Klassifikation des Gradings, bzw. der Differenzierung

8.2.6. Lymphgefäßinvasion

L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tab. 11: Klassifikation der Lymphgefäßinvasion

8.2.7. Veneninvasion

V0	Veneninvasion nicht nachweisbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar

Tab. 12: Klassifikation der Veneninvasion

8.2. Tumorstadien nach UICC (Union internationale contre le cancer)

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

Tab. 12: Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms nach der UICC (Union internationale contre le cancer)

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf