Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Anke Kruchten
aus Saarbrücken

Giessen, 2011

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik
des Universitätsklinikums Giessen und Marburg
Standort Giessen
Direktor: Herr Prof. Dr. med. J. P. Klußmann

Gutachterin: Frau Prof. Dr. med. H. K. Glanz
Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dr. dent. H. P. Howaldt
Tag der Disputation: 29.03.2011

Meinen Eltern

“Tu m’entoures par derrière et par devant, et tu mets ta main sur moi.”
Psaume 139:5

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS **VI**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **IX**

1. EINLEITUNG **12**

1.1 Zielsetzung und Aufgabenstellung der Studie 12

2. LITERATURÜBERSICHT MUNDHÖHLENKARZINOME **13**

2.1 Epidemiologie 14

2.2 Ätiologie/Risikofaktoren 15

2.2.1 Exogen bedingte Karzinogenese 15
2.2.2 Genetisch determinierte Karzinogenese 17

2.3 Klinik, Diagnostik 18

2.4 Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome 20

2.4.1 Tumorlokalisation 20
2.4.2 (p) TNM-Klassifikation 20
2.4.3 Grading 23
2.4.4 Stadiengruppierung 23
2.4.5 Residualtumor (R-Klassifikation, Remission) 24

2.5 Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome 25

2.5.1 Operative Therapien (OP, OP+RT) 25
2.5.2 Konservative Therapien (RT, RCT) 30
2.5.3 Tumornachsorge (Tumorrezidive, Zweitkarzinome) 33
2.5.4 Therapienebenwirkungen (CTC-Kriterien) 33

3. MATERIAL UND METHODIK **37**

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientengutes 37

3.2 Material und Methodik 37

3.2.1 Datenerhebung 37
3.2.2 Methodik 38
3.2.3 Angewandte Tests der deskriptiven und schließenden Statistik 42

4. ERGEBNISSE 44

4.1 Mundhöhlentumore 44

4.1.1 Tumorentitäten 44
4.1.2 Mundhöhlenkarzinome: Patientenalter, -geschlecht, Risikofaktoren 45

4.2 Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome 48

4.2.1 Tumorlokalisation 48
4.2.2 (p) TNM-Klassifikation 49
4.2.3 Grading 49
4.2.4 Stadieneinteilung 50

4.3 Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome 51

4.3.1 Therapie und Tumorstadium 52
4.3.2 Operative Therapien (OP, OP+RT) 53
4.3.3 Konservative Therapien (RT, RCT) 57
4.3.4 Residualtumor (R-Klassifikation, Remission) nach Therapie 59
4.3.5 Verlauf Tumornachsorge (Tumorrezidive, Zweitkarzinome) 60
4.3.6 Therapienebenwirkungen (CTC-Kriterien) 62

4.4 Fünf-Jahres-Überlebensraten 75

4.4.1 Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch 75
4.4.2 Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Karzinomeigenschaften 76
4.4.3 Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Karzinomtherapie 80
4.4.4 Tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate 84

5. DISKUSSION 86

5.1 Mundhöhlentumore 86

5.1.1 Tumorentitäten 86
5.1.2 Mundhöhlenkarzinome: Patientenalter, -geschlecht, Risikofaktoren 86

5.2 Ergebnisqualität medizinischer Einrichtungen 88

5.3 Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit, Überlebensraten 88

5.3.1 Fünf-Jahres-Überlebensrate 88
5.3.2 Rezidivfreiheit und tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben 89

5.4 Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome 90

5.4.1 Tumorlokalisation 90
5.4.2 TNM-Klassifikation, pTNM-Klassifikation 91
5.4.3 Grading 92
5.4.4 Stadiengruppierung 93

5.5 Therapie der Mundhöhlenkarzinome 94

5.5.1 Operative Therapien (OP, OP+RT) 95
5.5.2 Konservative Therapien (RT, RCT) 100
5.5.3 Zweitkarzinome 106
5.5.4 Therapieausblick 107

6. ZUSAMMENFASSUNG 109

6.1 Abstract 111

7. ANHANG 114

7.1 Folgeerhebungsblatt der Tumordokumentation 114

7.2 Abbildungsverzeichnis 115

7.3 Tabellenverzeichnis 116

7.4 Literaturverzeichnis 118

8. ERKLÄRUNG 131

9. DANKSAGUNG 131

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-FU	5-Fluorouracil
B-Bild-Sonographie	Brightness modulation Bild-Sonographie
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
CR	Complete remission
CT	Computertomographie
CTC-Kriterien	Common Toxicity Criteria
CYFRA 21-1	Cytokeratin 19 Fragmente
DDP	Cisplatin
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
Dh.	Das heisst
/dL	Pro Deziliter
Ggf.	Gegebenfalls
Diagr.	Diagramm
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonucleic acid
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EORTC	The European Organization for Research and Treatment of Cancer
G 1-3	Histologisches Grading
Gy (/d)	Gray (pro Tag)
HART	Hyperfraktiniert akzelerierte Strahlentherapie
Hb	Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papillomvirus
HR-HPV	High risk humanes Papillomvirus
i.v.	Intravenös
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology

i.v.	Intravenös
JRFÜ	Rezidivfreies Überleben in Jahre
JÜ	Jahresüberleben
/L	Pro Liter
LLN	Lower Limit of normal (untere Grenze des Normalen)
Mab	Monoclonal Antibody
MMC	Mitomycin C
MMP/TIMP	Metalloproteinases (MMP) and their inhibitors (TIMPS)
M-Klassifikation	Vorhandensein/Fehlen von Fernmetastasen
MRND	Modifiziert radikale Neck dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
Mt-p53	Mutant p53
N	Anzahl
N(-)-, N(0)-Situation	Negativer Lymphknotenstatus
N(+)-Situation	Positiver Lymphknotenstatus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institut der US-Regierung
ND	Neck-Dissection
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
N-Klassifikation	Fehlen/Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen
OP	Primäre Operation
OP+RT	Primäre Operation mit adjuvanter Radiotherapie
p	Signifikanzniveau
PET-CT	Positronenemissionstomographie mit Computertomographie
p53, p16, p27, p21	Protein 53, 16, 27, 21
pRb	Retinoblastoma protein
ras	Rat sarcoma (Proto-Onkogen)
RCT	Simultane Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
R-Klassifikation	Residualtumorklassifikation nach operativer Intervention
RNA	Ribonucleic acid
RND	Radikale Neck dissection
RT	Radiatio
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

s.	Siehe
SCCHN	Squamous-cell-carcinoma of head and neck
SD	Standardabweichung
SND	Selektive neck dissection
sRCT	Simultane Radiochemotherapie
Tab.	Tabelle
T-Klassifikation	Ausbreitung des Primärtumors
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodes-Metastasis Classification
u.a.	Unter anderem
u.U.	Unter Umständen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	United States
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WNL	Within Normal Limits (innerhalb der normalen Grenzen)
z. B.	Zum Beispiel

In der vorliegenden Studie ist aus Gründen der Lesbarkeit die Bezeichnung „Patient“ einheitlich und neutral für Patienten und Patientinnen verwendet worden.
Wird hiervon abgewichen, so ist dieser Umstand im Text verdeutlicht.

1. EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung und Aufgabenstellung der Studie

Seit Beginn der neunziger Jahre besteht in Krankenhäusern laut § 137 Sozialgesetzbuch V die Verpflichtung zur qualitätsgesicherten medizinischen Behandlung [43]. Zur Qualitätssicherung durchgeführter Therapien ergibt sich die Notwendigkeit, den Therapieerfolg und die Therapienebenwirkungen in gewissen Abständen durch eine differenzierte retrospektive Analyse zu überprüfen.

Ziel der vorliegenden Studie war es die Ergebnisqualität der Therapieoptionen aller Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Giessener Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Jahre 1990 - 2001 zu analysieren. Hierzu wurden die Tumoreigenschaften, Überlebensraten und Nebenwirkungen der einzelnen Therapien erhoben und sowohl untereinander als auch mit der gängigen Literatur verglichen.

Aufgabenstellung:

1. Erhebung der patientenassoziierten Faktoren und Tumoreigenschaften der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Giessener Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Jahre 1990 - 2001.
2. Untersuchung des Einflusses der Tumoreigenschaften ((p) TNM-Klassifikation, Grading, Stadiengruppierung) auf die Überlebenszeit der Patienten.
3. Erhebung der angewandten Therapiemodalitäten.
4. Analyse, Vergleich und Wertung des posttherapeutischen Krankheitsverlaufes der Mundhöhlenkarzinompatienten bezüglich der unerwünschten Wirkungen sowie der tumorspezifischen Überlebenszeit mit der Literatur.

2. LITERATURÜBERSICHT MUNDHÖHLENKARZINOME

Anatomische Bezirke der Mundhöhle (ICD-O C00, C02-C06)

1. Mundschleimhaut:
    a. Schleimhaut der Ober- und Unterlippe (C 00.3, 4)
    b. Wangenschleimhaut (C 06.0)
    c. Retromolargegend (C 06.2)
    d. Sulcus buccomandibularis und –maxillaris (C 06.1)
2. Oberer Alveolarfortsatz und Gingiva (C 03.0)
3. Unterer Alveolarfortsatz und Gingiva (C 03.1)
4. Harter Gaumen (C 05.0)
5. Zunge
    a. Zungenrücken und -rand vor den Papillae vallatae (C 02.0, 1)
    b. Zungenunterseite (C 02.2)
6. Mundboden (C 04.0)

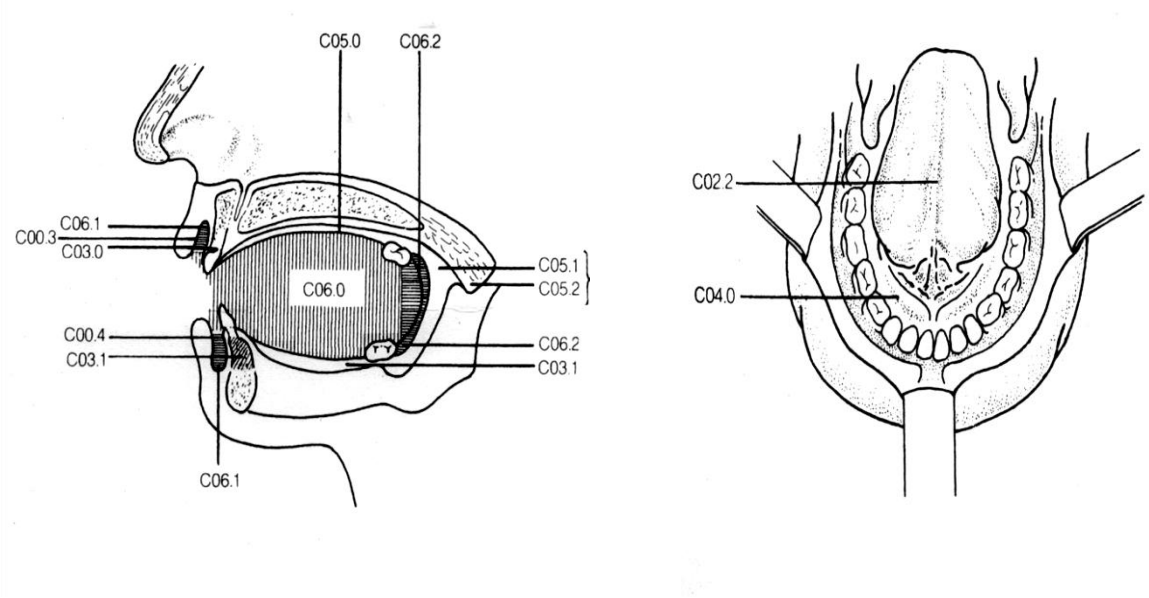


Abbildung 1: Anatomische Bezirke der Mundhöhle

Dargestellt sind die anatomischen Bezirke der Mundhöhle des TNM-Atlanten der UICC 2005. Sie entsprechen der International Classification of Diseases for Oncology der WHO (einschliesslich ICD-O-Schlüssel).
Aus: Wittekind Ch, Klimpfinger M, Sobin L (2005) TNM-Atlas (5th Edition) [148].

Mundhöhlenkarzinome stellen mit weltweit rund 2,5 % nur einen geringen Anteil der malignen Tumorerkrankungen dar [60]. Trotz dieser Tatsache besitzen sie einen besonderen Stellenwert, da sie den betroffenen Menschen durch ihre exponierte Lage physisch, psychisch und sozial belasten. Maligne Erkrankungen der Mundhöhle, ihre Therapien und deren Folgen werden somit von den Patienten meist intensiv erlebt. Die Bewertung der individuell besten Therapieform darf somit nicht nur die Verbesserung der Überlebensraten berücksichtigen, sondern muss in besonderem Maße auch die Lebensqualität des Menschen erfassen [39], [45], [126].

2.1 Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahre 2006 nach aktuellen Schätzungen des Robert-Koch-Institutes (2010) insgesamt ca. 426.800 Menschen an einer malignen Tumorerkrankung [51]. Die Inzidenz und Mortalität der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen variieren je nach Kultur und geographischer Region [119]. Weltweit wurden im Jahr 2000 rund 300.000 primäre Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle neu erfasst [60]. In Europa hat das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle einen Anteil von rund 1 - 2 % aller malignen Tumore [45]. Deutschland liegt mit seinen Zahlen im europäischen Mittel (s. Abbildung 2) [51]. In den Vereinigten Staaten von Amerika erkranken jährlich rund 28.900 Menschen an einem Mundhöhlentumor. Mit rund 7.400 karzinombedingten Todesfällen pro Jahr verstirbt dort annähernd ein Mensch pro Stunde an einem Mundhöhlenkarzinom [60]. Die Inzidenz maligner Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes und deren Mortalität sind in Deutschland nach Angaben des Robert-Koch-Institutes (2010) im Gegensatz zum weltweiten Trend annähernd unverändert (s. Abbildung 2) [51].

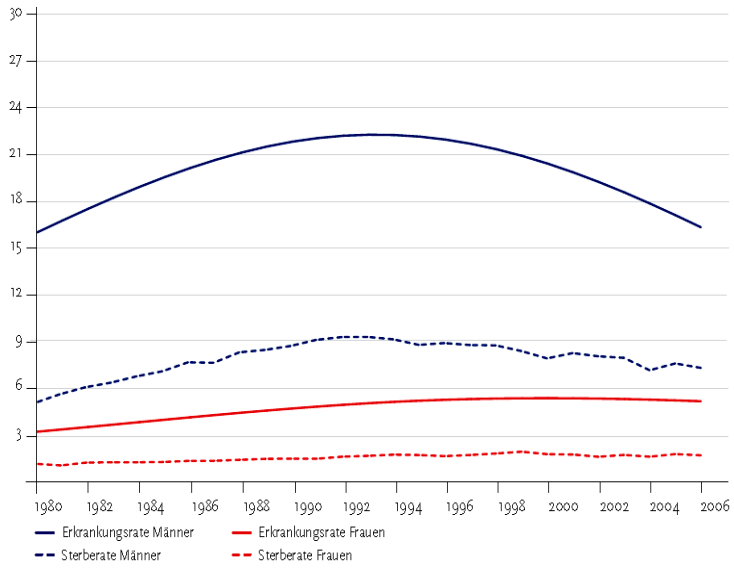


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006 für Malignome der Mundhöhle und des Rachen

Dargestellt sind die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006 (Fälle pro 100.000, Europastandard) für Malignome der Mundhöhle und des Rachens des Robert-Koch-Institutes 2010 [51]. Aus: Robert-Koch-Institut (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends (7.Auflage) [51].

Hinsichtlich des Erkrankungsalters besteht eine breite Streuung. Die Karzinome der Mundhöhle treten jedoch meist nach der vierten Lebensdekade auf [113]. Das Geschlechterverhältnis erkrankter Männer zu erkrankten Frauen lag im Jahre 2002 bei rund 3 : 1 [60].

2.2 Ätiologie/Risikofaktoren

2.2.1 Exogen bedingte Karzinogenese

Man schätzt, dass die Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms in mindestens zwei Drittel der Fälle auf den Einfluss exogener Faktoren auf die Mukosazellen und ihre DNA zurückzuführen ist (s. Abbildung 3) [3], [60], [119]. Im Rauch einer Zigarette sind mehr als siebzig potentiell karzinogene Noxen enthalten [3]. Während der **Tabakkonsum** in den Industrieländern in den letzten 25 Jahren insgesamt langsam sank, steigt der Konsum in den Entwicklungsländern an [3]. Patienten, die nach ihrer Diagnose „Kopf-Hals-Karzinom“ weiter rauchen, haben ein rund sechsfach höheres Risiko, an einem zweiten Malignom des Aerodigestivtraktes zu erkranken, als Patienten, die nach der Diagnosestellung mit dem Rauchen aufhören [60]. Zwischen den konsumierten Tabak- und Alkoholmengen und dem Risiko des Auftretens eines Mundhöhlenkarzinoms besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung [89].

Der genaue Pathomechanismus, über den **Alkohol** die Entstehung eines oralen Karzinoms induzieren könnte, ist bislang nicht geklärt [20]. Alkohol schädigt jedoch die orale Mukosa durch das Lösen ihrer Lipide, wodurch ein Eindringen karzinogener Noxen erleichtert wird. Chronischer Alkoholkonsum führt außerdem zu einer lipomatösen Umwandlung des Speicheldrüsenparenchyms [34]. Bedingt durch eine geringere Speichelsekretion vermindert sich der Verdünnungseffekt des Speichels und es erhöhen sich die Verweildauer und Konzentration potentieller Karzinogene auf die Mukosa [89]. Hierbei trägt weniger die Art des alkoholischen Getränks als vielmehr der Alkoholgehalt zum Risiko der Karzinogenese bei [20].

Eine **berufsbedingte Exposition gegenüber Schadstoffen** kann die Entwicklung eines Mundhöhlenkarzinoms ebenfalls fördern [113], [112]. Es zeigte sich, dass auch nach statistischen Bereinigungen möglicher Tabak- und Alkoholeffekte Patienten mit chronischer Exposition gegenüber Farben, Lacken und Lösungsmittel ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken [88], [113].

Neuere Untersuchungen zeigen außerdem, dass insbesondere virale **Infektionen** wichtige Risikofaktoren darstellen. Die humanen Papillomaviren (HPV) der sogenannten High-Risk-Subtypen 16, 18 und 33 sind hierbei bei der Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms entscheidend [67]. Es wird vermutet, dass die HR-HP-Viren die maligne Entwicklung der oralen Zelle initiieren, indem sie in den mit HR-HPV infizierten Zellen über Zwischenschritte die Tumorsuppressorproteine Tp53 und das Retinoblastomprotein pRb inaktivieren. In einer Auswertung von acht epidemiologischen Studien mit insgesamt 1358 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes zeigten sich bei 18,9 % der Patienten eine zelluläre Infektion mit HR-HPV-DNA [67]. Man geht davon aus, dass das Risko der Entwicklung eines Karzinoms bei oraler Infektion mit HPV 16 oder 18 um das drei- bis fünffache ansteigt [60]. Auch das Zusammenspiel zwischen viralen DNA-Veränderungen und exogenen Noxen ist äußerst riskant [67].

Signifikante Unterschiede der Mundhöhlenkarzinominzidenzen fanden sich auch je nach geographischer Region und **Kultur** [37]. So besitzen Mundhöhlenkarzinome in einigen Teilen Südostasiens einen Anteil von rund 40 % an den malignen Tumorerkrankungen [60]. Diese hohe Inzidenz wird auf den kulturell beschränkten oder verstärkten Konsum bestimmter (potentiell) karzinogener Noxen zurückgeführt. Beispiele hierfür sind das Kauen von Betelnüssen oder benutzen Zigarettenfiltern [152].

2.2.2 Genetisch determinierte Karzinogenese

Es gibt mehr als hundert Gene, die eine Verbindung zu Kopf-Hals-Karzinomen besitzen [52], [118].

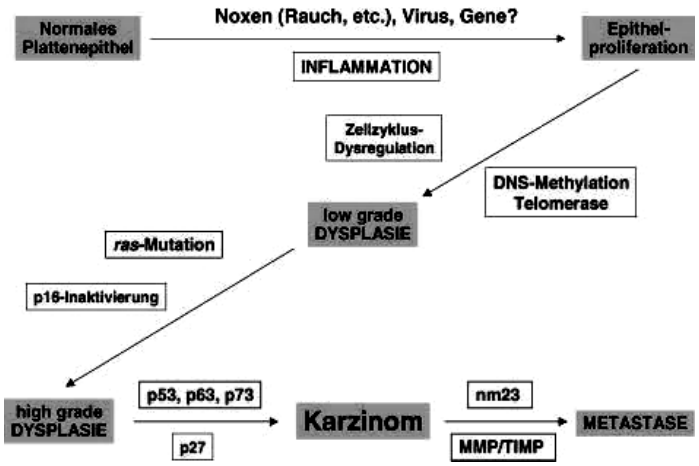


Abbildung 3: Mehrschrittsequenz der Karzinogenese

Dargestellt ist die Mehrschrittsequenzanalyse der Karzinogenese.
Aus: Weber A, Tannapfel A (2002) Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen [142].

Chromosomale Aberrationen in Tumorzellen können über eine Veränderung der Zellzyklus- und Apoptoseregulatoren zu einer Initiierung maligner Transformationen führen (s. Abbildung 3) [10], [121], [136]. Zugewinne an chromosomaler Information bedingen häufig eine Aktivierung der Protoonkogene, DNA-Verluste hingegen führen meist zu einer Inaktivierung der Tumorsuppressorgene (z. B. von pRb, p53, p16, p27, p21). Mit 30 - 100 % weisen Karzinome der Mundhöhle eine besonders hohe Prävalenz defekter **Tumorsuppressoren** Tp53 auf [72], [121]. Tp53 kodiert das nukleäre Phosphoprotein p53, das Regulationsfunktionen im Zellzyklus übernimmt, die die Proliferation und Differenzierung der Zelle beeinflussen und Zellen mit irreversiblen DNA-Schäden in die intrinsische Apoptose überführt. Kommt es zu einem Tumorprogress, so scheinen sich die p53-Mutationsraten zu häufen. Einige Autoren beschreiben bei rund 38 % der von ihnen untersuchten R0-Tumorresektionen mit nachgewiesener Expression von mt-p53 eine erhöhte regionale Rezidivrate [60]. Weitere Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer malignen Entartung von Dysplasien der Mundhöhle bei z. B. Expressionsverlust von p16 [110], [2], [68], [123].

Kopf-Hals-Karzinome sezernieren eine große Anzahl von **Wachstumsfaktoren** und Zytokinen, so zum Beispiel den Epidermal Growth Factor (EGF).

90 % aller Kopf-Hals-Karzinome exprimieren den aktiv das Wachstum der Tumorzelle stimulierenden EGF-**Rezeptor** (EGFR) [64]. Einige Studien beschreiben bei EGFR-Expression der Karzinomzellen der Mundschleimhaut eine schlechtere Prognose des Patienten [110]. Unregulierte Wachstumsrezeptoraktivitäten können zusätzlich zu einer Ras-Aktivierung führen. Es folgt dann über Zwischenschritte die Phosphorylierung der Rb-Proteine, die dadurch ihren hemmenden Einfluss auf die Transkriptionsfaktoren verlieren. Die Persistenz von Zellen mit veränderter DNA kann zu einer weiteren Beeinträchtigung der **Apoptose** führen [142]. Sind die Seneszenzprogramme einer Zelle defekt, so erfolgt im Normalfall die Einleitung der intrinsischen Apoptose. Hierbei stimuliert p53 die Expression proapoptotisch wirkender Schlüsselgene des mitochondrialen Apoptose-Signalwegs. Ein Verlust von p53 wurde in einigen Studien mit einer Resistenz gegen zytotoxische Therapien beschrieben [142].
Da die endogene Karzinogenese bislang noch zu unzureichend erforscht und sie somit noch nicht modifizierbar bzw. beeinflussbar durch Prävention ist, ist ein frühzeitiges Erkennen des Mundhöhlenkarzinoms besonders wichtig [87].

2.3 Klinik, Diagnostik

Malignitätsverdächtig ist jedes Mundhöhlengeschwür, das nicht innerhalb von zwei Wochen nach Behandlung durch einen HNO-Arzt oder Zahnarzt zur Abheilung gekommen ist. Trotz der guten Erkennbarkeit und Untersuchungsmöglichkeit der Mundhöhlenkarzinome kommen viele Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium zum Arzt, so dass sich die Diagnostik und Behandlung verzögern (s. Abbildung 4). Spezifische klinische Zeichen (z. B. Störungen der Sensibilität, Schmerzen, Schluckbeschwerden, Lymphknotenschwellungen) treten meist erst spät auf [23], [60].

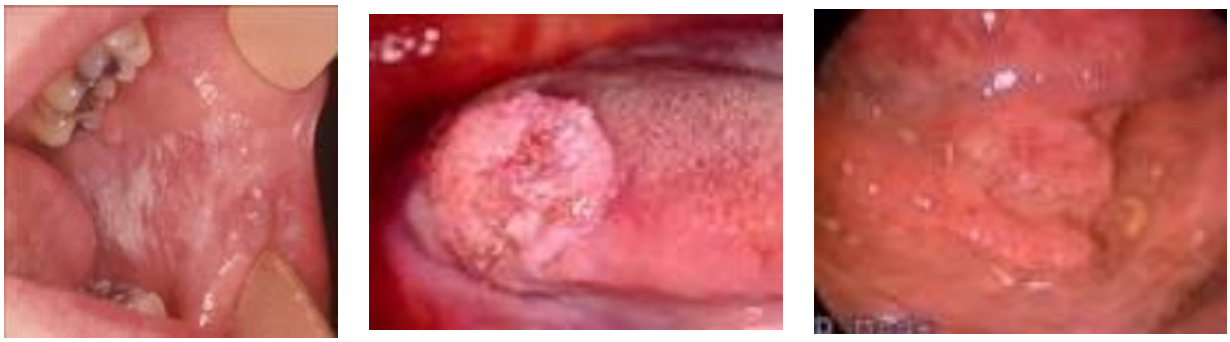


Abbildung 4: Klinische Befunde von Mundhöhlenkarzinomen

Dargestellt ist das klinische Bild von Mundhöhlenkarzinomen. Links zeigt sich das Bild einer flächenhaften Kanzerisierung der Wangenschleimhaut. In der Mitte imponiert ein Plattenepithelkarzinom T2N1M0 des Zungenrandes. Rechts findet sich ein Mundbodenkarzinom mit ausgedehntem perikanzerös verdicktem Randbelag T1 (pT2) N0 (pN+) M0.
Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Giessen.
Dokumentiert von Fr. Prof. Dr. med. H. K. Glanz.

Die prätherapeutische Diagnostik umfasst neben der Inspektion, auch die Palpation des Primärtumors und der regionären Metastasierungswege sowie den bildgebenden Ausschluss oder Nachweis einer Fernmetastasierung.

Zur Diagnosesicherung der malignen Erkrankung erfolgt nach der Inspektion eine Panendoskopie mit Biopsie [106], [111]. Die Panendoskopie dient der exakten Beurteilbarkeit der Tumorausbreitungen und der Früherkennung simultaner Karzinome und fakultativer oder obligater Präkanzerosen innerhalb der „Schluck-Rauch-Straße“. Zur genaueren Differenzierung von Präkanzerosen kann zusätzlich eine Fluoreszenzendoskopie mit oder ohne fluoreszenzverstärkende Hilfsmittel (z. B. 5-alpha-Aminolävulinsäure (5-ALA)) genutzt werden [70].

Als fakultative Präkanzerosen gelten in der Mundhöhle insbesondere die häufig vorkommende Leucoplacia erosiva (38 % Entartungsrate) und ihre Sonderform, die Erythroplakie, die in 90 % der Fälle bereits ein Carcinoma in situ darstellt [121]. Leukoplakien stellen oft keine lokal begrenzte Erkrankung dar, sondern sind Ausdruck einer breitflächig vermehrten Verhornung der Mukosa, unter der sich dann die Präkanzerose verbergen kann.

Eine weitere wichtige Untersuchungsmethode der regionären Lymphknoten ist die B-Bild-Sonographie mit der Möglichkeit der Durchführung einer ultraschallgestützten Punktionszytologie [30], [156]. CT/MRT des Kopf-Hals-Bereiches dienen durch ihre Angaben zu Größe und Infiltration des Mundhöhlentumors, insbesondere in die knöchernen Strukturen wie Mandibula oder Maxilla, und durch die gute Beurteilbarkeit der Lymphknoten dem Tumorstaging [30], [45].

Wichtige Aussagen bezüglich des Vorhandenseins von Fernmetastasen können zusätzlich über ein Ganzkörper-CT und ein PET-CT getroffen werden [115]. In der Literatur wird die Sensitivität des PET zur Detektion maligner Veränderungen zwischen 70 - 100 % angegeben [122]. Zur Diagnosesicherung ist jedoch auch hier eine histopathologische Untersuchung notwendig. Das Problem der funktionellen Erfassung maligner Tumore mittels PET liegt in der hohen Rate an falsch positiven Ergebnissen, denn die PET-Untersuchung erfasst alle Areale mit erhöhtem Glukosemetabolismus, so auch Muskelaktivitäten, degenerative Veränderungen und Entzündungen [115]. Ein PET-CT sollte somit vorwiegend vor invasiven Eingriffen mit Gewebsentnahme durchgeführt werden.

2.4 Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome

2.4.1 Tumorlokalisation

Rund 80 % der Mundhöhlenkarzinome befinden sich im Bereich des Unterkiefers, insbesondere im Bereich der Zunge und des Mundbodens. Die Karzinome der Zunge befinden sich meist auf den vorderen, lateralen Zweidritteln der Zunge [146]. Die Karzinome des Mundbodens sind vorwiegend im Bereich des vorderen Mundbodens lokalisiert [108].

2.4.2 (p) TNM-Klassifikation

Die T-Klassifikation dient der Beschreibung der Größe des Primärtumors, die N-Klassifikation die Ausdehnung der regionären Lymphknotenmetastasierung und die M-Klassifikation die Fernmetastasen der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren (s. Tabelle 1) [147].

Als pTNM bezeichnet man die postoperative histopathologische TNM-Klassifikation. Die pathologische Beurteilung des Primärtumors (pT) erfordert eine Resektion oder Biopsie des Primärtumors. Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) erfordert die Entfernung von Lymphknoten. Die pT- und pN-Kategorien der Mundhöhlentumore entsprechen in ihrer Einteilung den T- und N-Kategorien (s. Tabelle 2) [147].

T	**Primärtumor**
TX	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Mundhöhle: Tumor infiltriert durch den kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infltriert 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
N2	Metastase(n) wie nachfolgenden beschrieben:
	N2a: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehung
	N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung
	N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
M	**Metastasen**
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle

Dargestellt sind die T-Klassifikation der Primärtumore, die N-Klassifikation der regionären Lymphknoten und die M-Klassifikation der Fernmetastasierung der primären Mundhöhlentumore aus der TNM-Klassifikation der UICC 2010.
Aus: Wittekind Ch, Bootz F, Meyer H J (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Auflage) [147].

pN0	Nach selektiver Neck dissection und histologischer Untersuchung üblicherweise von sechs oder mehr Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von zehn oder mehr Lymphknoten
pMX	Fernmetastasen können mikroskopisch nicht beurteilt werden
pM0	Mikroskopisch keine Fernmetastasen
pM1	Mikroskopisch Fernmetastasen

Tabelle 2: pTNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle

Dargestellt ist die pTNM-Klassifikation der Primärtumore der Mundhöhle aus der TNM-Klassifikation der UICC 2010.
Aus: Wittekind Ch, Bootz F, Meyer H J (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Auflage) [147].

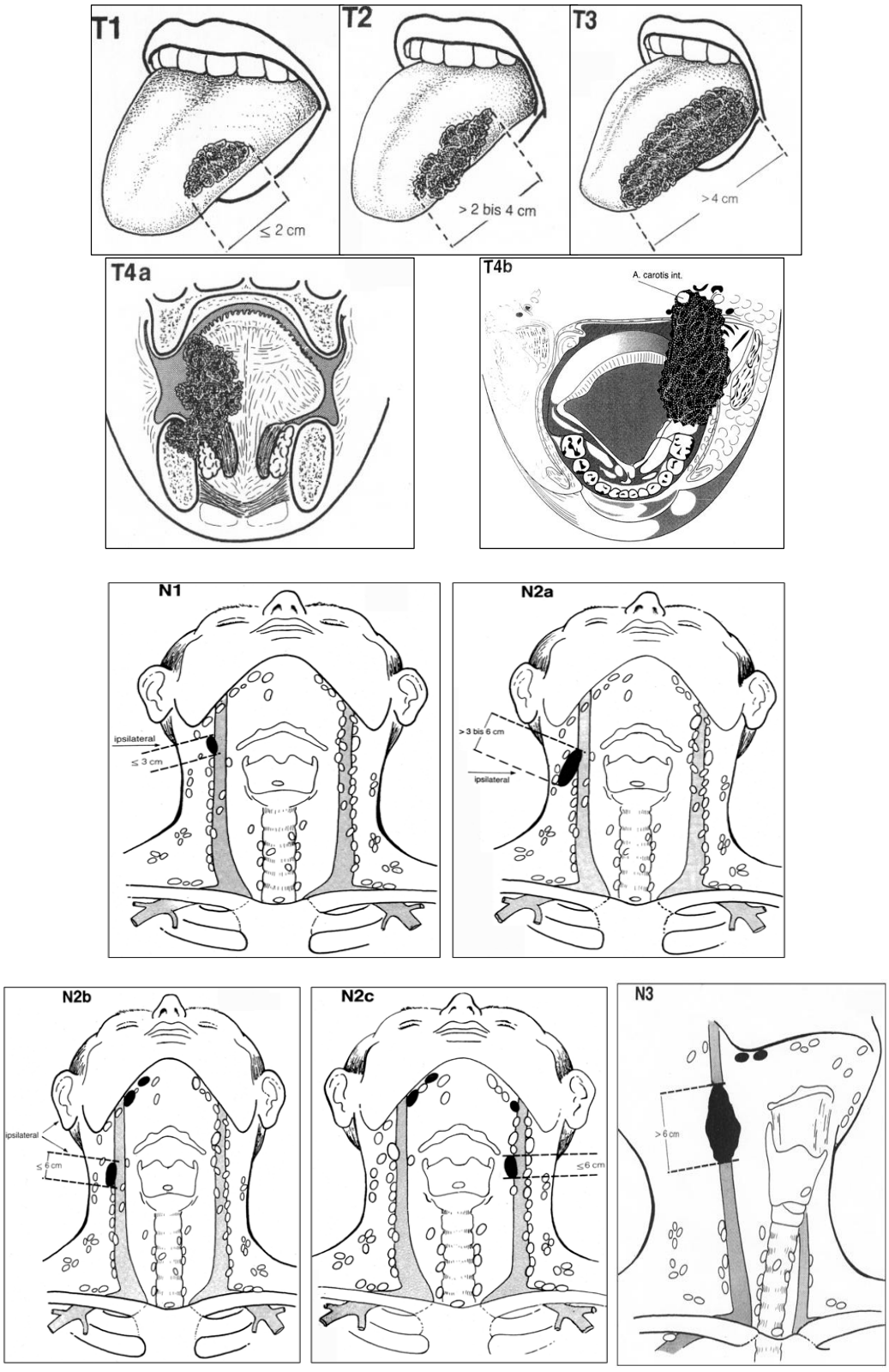


Abbildung 5: T-, und N-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle

Bildlich dargestellt ist die T-, und N-Klassifikation der Tumore der Mundhöhle aus dem TNM-Atlas der UICC 2005. Aus: Wittekind Ch, Klimpfinger M, Sobin L (2005) TNM-Atlas (5th Edition) [148].

2.4.3 Grading

Das Grading dient der pathohistologischen Beschreibung des Differenzierungsgrades und somit des Malignitätsgrades des Tumors (s. Tabelle 3) [147].

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

Tabelle 3: Histopathologisches Grading

Dargestellt ist das histopathologische Grading der TNM-Klassifikation der UICC 2010.
Aus: Wittekind Ch, Bootz F, Meyer H J (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Auflage) [147].

2.4.4 Stadiengruppierung

Auf Basis der TNM-Klassifikation lässt sich jeder Tumor einem Tumorstadium zuordnen (s. Tabelle 4) [147].

Durch die Zuordnung des Tumors zu einem Tumorstadium lassen sich homogene Patientengruppen bilden. Patienten einer Gruppe weisen bezüglich ihrer Überlebensraten üblicherweise ähnliche Werte auf. Das klinische Stadium ist entscheidend, um dem Kliniker bei der Behandlungsplanung und der Prognosebeurteilung zu helfen und um den interdisziplinären Informationsaustausch zu erleichtern.

Stadium	**TNM-Klassifikation**		
	T	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV B	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
IV C	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Stadiengruppierung für Tumore der Mundhöhle

Dargestellt ist die Stadiengruppierung der Primärtumore der Mundhöhle der TNM-Klassifikation der UICC 2010.
Aus: Wittekind Ch, Bootz F, Meyer H J (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Auflage) [147].

2.4.5 Residualtumor (R-Klassifikation, Remission)

2.4.5.1 R-Klassifikation (UICC 2010)

Das lokoregionäre Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach einer chirurgischen Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben (s. Tabelle 5) [147]. Die R-Klassifikation spiegelt die Wirkung der Primärtherapie wider und beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen. Sie liefert außerdem eine zuverlässige Vorsage zur Prognose [147].

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

Tabelle 5: R-Klassifikation der TNM-Klassifikation

Dargestellt ist die R-Klassifikation der TNM-Klassifikation der UICC 2010.
Aus: Wittekind Ch, Bootz F, Meyer H J (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren (7. Auflage) [147].

2.4.5.2 Remissionsdefinitionen (NCI 2009)

Die Angabe des Remissionsgrades beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors und somit den Therapieerfolg des konservativen Therapieregimes. Die Beurteilung des Resttumors erfolgt hierbei adaptiert an die Tumoreigenschaften mittels posttherapeutisch erhobener diagnostischer Kriterien (u. a. Klinik, Tumormarker, sowie Bildgebung mittels CT, MRT, PET-CT).

Komplette Remission (CR)	Sind nach einer konservativen antineoplastischen Therapie alle tumorbedingten Veränderungen über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen nicht mehr nachweisbar, so spricht man von kompletter Remission.
Partielle Remission (PR)	Eine Rückbildung der Tumorgröße im Vergleich zum Ausgangsbefund um 30 % oder mehr wird als partielle Remission bezeichnet.
No Change (NC, SD)	Eine gleichbleibende Tumormanifestation wird als „no change“ oder „stable disease“ bezeichnet. Dabei hat die Tumormanifestation, verglichen mit dem Ausgangsbefund, um weniger als 20 % zu- bzw. weniger als 30 % abgenommen.
Progression (PD)	Eine Grössenzunahme des Tumors um mehr als 20 % seiner ursprünglichen Größe oder das Auftreten neuer Tumormanifestationen wird als Progression bezeichnet.

Tabelle 6: Remissionen solider Tumoren (RECIST-Guidelines)

Dargestellt sind die RECIST-Kriterien für solide Tumore (Version 1.1) des NCI (2009).
Aus: Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J (2009) Revised RECIST guideline (Version 1.1) [31].

2.5 Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome

Die Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome basiert auf einem interdisziplinären Konsens, um individuell das beste Konzept für den Patienten zu finden [112]. Die drei Säulen der Therapie der primären Mundhöhlenkarzinome sind Operation, Radiotherapie und Chemotherapie (s. Abbildung 6).

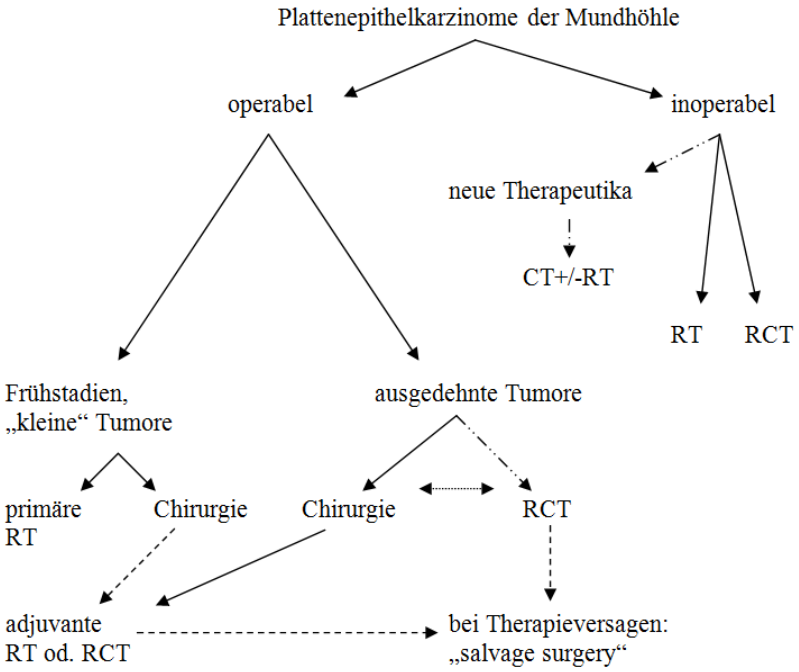


Abbildung 6: Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle

Dargestellt ist der Algorithmus der Therapie primärer Mundhöhlentumore.
Die ——→ Pfeile kennzeichnen die Standardtherapieschemata,
die – – –→ Pfeile stellen mögliche weitere Standardtherapien dar,
die — · ·→ Pfeile stellen experimentelle & mögliche neue Therapiestrategien dar
die .....→ Pfeile stellen Therapiebereiche dar, deren bestmögliche Kombination heute noch nicht klar und daher Thema vieler Studien ist.
Dieser Algorithmus ist nicht verbindlich.
Der Algorithmus wurde modifiziert nach: Burian M, Selzer E, Kornek G V (2002) [18].

2.5.1 Operative Therapien (OP, OP+RT)

Die Grenzen der Resektabilität werden zum einen durch die Ausdehnung des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen und zum anderen durch die Sinnhaftigkeit der unter Umständen stark mutilierend und somit lebenbeeinträchtigenden Resektion bestimmt.

2.5.1.1 Primäre Operation (OP)

Leitlinien zur primären Operation (OP) bei Mundhöhlenkarzinomen

pTis	Enorale Resektion, primäre Wundadaptation
pT1	Enorale Resektion und primärer Wundverschluss, gegebenfalls Rekonstruktion, im Einzelfall Blockresektion (Zugang transzervikal, Tumorentfernung mit Lymphknoten), plastische Rekonstruktion
pT2	Enorale Resektion oder Blockresektion, plastische Rekonstruktion
pT3	Blockresektion oder enorale Tumorresektion, plastische Rekonstruktion
pT4	Blockresektion, plastische Rekonstruktion. In Ausnahmefällen enorale Tumorresektion (Palliativeingriff)

Tabelle 7: Leitlinien zur primären Operation bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008.

Dargestellt sind die interdisziplinären Leitlinien zur primären Operation bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008
Aus: Glöggler A (2008) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien (6. Auflage) [42].

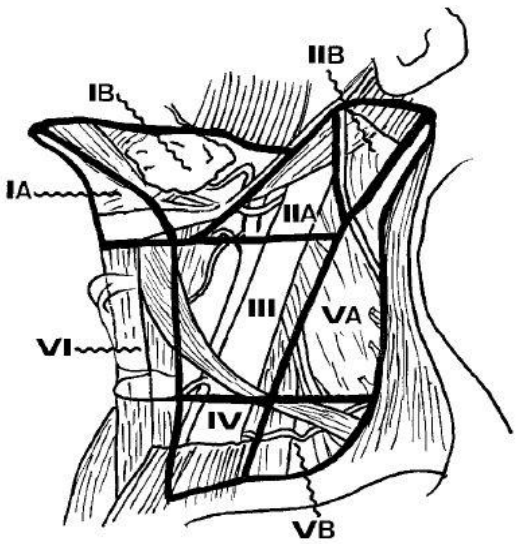
Ein einheitlich bindendes chirurgisches Therapiekonzept besteht derzeit nicht [49]. Das chirurgische Vorgehen hängt wesentlich von der Tumorlokalisation und –ausdehnung ab. Bei kurativem Ansatz wird eine radikale R0-Resektion des Tumors mit einem dreidimensionalen peritumoralen Sicherheitsabstand und einer anschließenden Ausräumung der drainierenden Lymphknotengruppen durchgeführt. Eine alleinige enorale Tumorresektion kann in frühen Stadien der Erkrankung kurativ und in späten Tumorstadien palliativ zur Aufrechterhaltung wichtiger Funktionen (z. B. Atmung, Stimme, Schlucken) eingesetzt werden. Postoperative Weichteildefekte der Mundhöhle bis zu drei Zentimeter Durchmesser heilen meist von selbst. Kleine Zungenkarzinome lassen sich transoral ovalär keilförmig resezieren. Mittelgrosse Defekte können mittels lokaler Lappenplastiken gedeckt werden. Die chirurgische Resektion großer, in die tiefe Muskulatur der Zunge und den Mundboden einwachsender Karzinome erfordern aufwändige plastische Rekonstruktionen. Diese reduzieren narbige Gewebsfixierungen bzw. Defekte, die zu einer Veränderungen der Gesichtsform und einer Einschränkung lebenswichtiger Funktionen wie Sprechen und Schlucken führen [54]. Die Rekonstruktion kann durch eine Vielzahl von Methoden erfolgen, die je nach individuellen Erfordernissen eingesetzt werden, um zumindest ein akzeptables kosmetisches und funktionelles Ergebnis zu ermöglichen [12], [45], [104]. Als ortsfremde Gewebstransplantate kommen gestielte oder freie (mikrochirurgisch mikrovaskulär anastomosierte) Transplantate in Frage.

Unter den gestielten regionalen Lappenplastiken sind insbesondere der Delto-Pektoral-, der Platysma- und der myokutane Pectoralis-major-Lappen zu erwähnen. Zu den freien Gewebstransferen gehören die fasziokutanen Transplantate (A. radialis-Transplantat, laterales Oberarmtransplantat), myokutane Transplantate (M. latissimus-dorsi-Transplantat, Parascapular-, Scapularlappen und osteokutane Transplantate (Fibula, Scapula, Beckenkamm). Letztere sind bei Ersatz des Unterkiefers erforderlich. Für einen freien mikrovaskulär anastomosierten Gewebstransfer eignet sich insbesondere bei Ersatz von Weichteildefekten der sogenannte Unterarmlappen (fasziokutanes A. radialis-Transplantat). Die salvage-surgery (Rettungschirurgie) wird bei Rezidiven nach primärer Radio- oder Radiochemoterapie mit primär kurativem Ansatz indiziert und hat primär einen kurativen Ansatz.

Palliativ operative Eingriffe zur Tumorreduktion unter Verzicht auf onkologische Radikalität dienen nur der oft temporären Linderung tumorbedingter akuter Symptome [45].

2.5.1.2 Neck dissection

Die Einteilung der cervikalen Lymphknoten erfolgt meist durch die Lymphknoteneinteilung nach Robbins (s. Abbildung 7).



Level I	Submentale/ submandibuläre Lymphknotengruppe
Level II	Tiefe kraniojuguläre Lymphknotengruppe (medial, lateral des N.accessorius)
Level III	Tiefe mediojuguläre Lymphknotengruppe
Level IV	Tiefe kaudojuguläre Lymphknotengruppe
Level V	Lymphknotengruppe des posterioren Halsdreiecks „Akzessoriusgruppe“
Level VI	Lymphknotengruppe parapharyngeal. retropharyngeal; prätracheal

Abbildung 7: Lymphknoteneinteilung nach Robbins

Dargestellt ist die seitliche Ansicht der von Robbins 2000 dargestellten Regionen I bis VI.
Aus: Robbins, KT; Denys, D (2000) The American head and neck society´s revised classification for neck [114].

Leitlinien zur Neck-Dissection bei Mundhöhlenkarzinomen

N0	Selektive Neck-Dissection (SND) oder Beobachtung (je nach Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors), ggf. MRND
N1	SND oder Modifiziert radikale Neck-Dissection (MRND)
N2	SND oder MRND, in besonderen Fällen: Radikale Neck-Dissection (RND)
N3	RND, eventuell MRND oder erweiterte RND

Tabelle 8: Leitlinien zur Neck-Dissection bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008

Dargestellt sind die interdisziplinären Leitlinien zur Neck-Dissection bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008.
Aus: Glöggler A (2008) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien (6. Auflage) [42].

Bei klinischem Verdacht auf Halslymphknotenmetastasen (N(+) Situation) sollte bei kurativer Intention und operationsfähigem Patienten möglichst zeitgleich zur Operation des Primärtumors eine operative Lymphknotenentfernung (Neck-Dissection) durchgeführt werden. Ziel der operativen Lymphknotentherapie ist es, Metastasen der Kopf-Halstumore in den drainierenden Halslymphknoten zu entfernen bzw. okkulte, d.h. klinisch zuvor nicht diagnostizierte, Lymphknotenmetastasen zu entdecken und zu entfernen. Bei klinischem N0 und anschliessendem pN+ wird somit aus der elektiven eine kurative Intention. Bei N0/pN0 bleibt die Intention elektiv. Die Entscheidung der Art der Neck-Dissection ist abhängig von der Lage des Primärtumors und den präoperativ erhobenen Daten zu Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen (s. Tabelle 9).

Radikale ND (RND)	Vollständige Entfernung der Lymphknoten der Level I-V inklusive aller drei nicht lymphatischen Strukturen, bestehend aus N. accessorius, V. jugularis interna und M.sternocleidomastoideus.
Modifiziert radikale ND (MRND)	Entfernung der Lymphknotenlevel I-V, jedoch Erhalt einer oder mehrerer der nichtlymphatischen Strukturen (N. accessorius und/oder V. jugularis interna und/oder M. sternocleidomastoideus) (=konservative/funktionelle ND)
Selektive ND (SND)	Resektion der hauptsächlich drainierenden Lymphknotenlevel. Mindestens eine der bei einer radikalen oder modifiziert radikalen Neck-Dissection regelmäßig ausgeräumten Lymphknotengruppen bleibt erhalten. Unterteilt ist die selektive Neck-Dissection in eine supraomohyoidale (Level I–III), anterolaterale (Level VI), posterolaterale (Level II–V) und laterale Neck-Dissection (Level II–VI): Die Ausräumung der Level I-III werden nach Robbins als Therapie der Wahl bei Mundhöhlenkarzinomen empfohlen.

Tabelle 9: Neck-Dissection-Arten nach Robbins

Dargestellt sind die Neck-Dissection Arten nach Robbins 2002.
Aus: Theissing J, Theissing G, Hoppe F (2006) HNO-Operationslehre [138].

Eine allgemein stets anwendbare Empfehlung zur Vorgehensweise bei klinischer N0 Situation gibt es nicht [57], [117].

Bei der elektiven Neck-Dissection erfolgt die Ausräumung der möglicherweise befallenen Lymphknotengruppen entsprechend der typischen Metastasierungswege des Primärtumors [55]. Weitere Therapieoptionen stellen die postoperative adjuvante Radiotherapie der Halslymphknoten oder die ausschließliche Nachbeobachtung des Patienten bei geringer Befallswahrscheinlichkeit der Halslymphknoten dar.

2.5.1.3 Operation und adjuvante Radiotheapie (OP+RT)

Leitlinien zur postoperativen Radiotherapie (OP+RT) bei Mundhöhlenkarzinomen

1.	Tumor non in sano reseziert (R1, R2), wenn eine Nachresektion nicht möglich ist
2.	>pN1
3.	Fakultativ: pN0 mit Lymphgefäßinvasion am Primärtumor

Tabelle 10: Leitlinien zur postoperativen Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008

Dargestellt sind die interdisziplinären Leitlinien zur postoperativen Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008.
Aus: Glöggler A (2008) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien (6. Auflage) [42].

Ein Vorteil der postoperativen Radiotherapie ist die strengere Indikationsstellung der adjuvanten Radiotherapie aufgrund einer postoperativ, auf histopathologischen Befunden beruhenden, Tumoreinteilung (pTNM), die eine individuell exaktere Risikoanpassung der Therapie ermöglicht. Lokoregionär fortgeschrittene Tumore werden in der Regel in Abhängigkeit von der Lokalisation primär operiert und postoperativ bestrahlt [42]. Die Bestrahlung erfolgt in der Universitätsklinik Giessen mittels Photonen mit isozentrischen Stehfeldern. Die Applikation der Strahlentherapie erfolgt üblicherweise fraktioniert in Dosen von 1,8 Gy/d an fünf Werktagen der Woche, so dass die Applikation der Gesamtdosis meist sieben Wochen in Anspruch nimmt. Das Zielvolumen der Radiotherapie beinhaltet das gesamte Operationsgebiet einschließlich der Region des ehemaligen Primärtumors und der möglichen Metastasierungswege, um eine Vernichtung eventuell postoperativ verbliebener Mikrometastasen zu erreichen. Die empfohlene Herddosis für Karzinome der Mundhöhle liegt in der ehemaligen Tumorregion bei insgesamt 60 – 70 Gy und im Bereich vermutlich nicht befallener Halslymphknotenstationen bei 50 – 54 Gy [85], [107]. Derzeit werden in der Universitätsklinik Giessen die Tumorregion und die Lymphabflusswege adjuvant mit insgesamt 50,4 Gy bestrahlt. Die regionale Tumorbettaufsättigung erfolgt bei postoperativer R0-Situation mittels Boost auf 59,4 Gy.

Bei positiven Schnitträndern (R1, R2) und einem kapselüberschreitenden Lymphknotentumorbefall wird risikoadaptiert eine höhere Bestrahlungsdosis als bei der Radiotherapie von R0-resezierten Primärtumoren mit vollständiger Entfernung der regionalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt [85]. Bei unklarer vollständiger Tumorentfernung erfolgt ein Boost der Tumorloge auf 66,6 Gy.

2.5.2 Konservative Therapien (RT, RCT)

Ist das Mundhöhlenkarzinom aufgrund seiner lokoregionären Ausdehnung funktionell nicht mehr sinnvoll operabel, so ist eine intensivierte Radiotherapie (mit Hyperfraktionierung, Akzelerierung) oder eine simultane Radiochemotherapie zu empfehlen [42].

2.5.2.1 Primäre Radiotherapie (RT)

Leitlinien zur primären Radiotherapie (RT) bei Mundhöhlenkarzinomen

Indiziert	1. Nach R1- und R2-Resektion, wenn eine Nachresektion unmöglich ist
	2. T4 (Infiltration von Nachbarstrukturen)
	3. N2-3
	4. Lymphknotenkapselruptur (begrenzt als Indikationsparameter geeignet, meist in Kombination mit anderen Risikofaktoren)
	5. Lymphgefäßinvasion (begrenzt als Indikationsparameter geeignet, meist in Kombination mit anderen Risikofaktoren)
Fakultativ	1. T2-3 N0
	2. T1-3 N1
	3. Alternativ zur primären Operation kann bei einem T1-Zungenrandkarzinom im dorsalen Abschnitt der mobilen Zunge eine interstitielle Brachytherapie durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen sowie bei der Kategorie T2 führt die erforderliche Kombination von Brachytherapie und perkutaner Radiotherapie zu höheren Komplikationsraten und soll nur bei Kontraindikationen zur Operation eingesetzt werden
	4. In fortgeschrittenen Tumorstadien (III, IV) kann alternativ eine Radiochemotherapie erfolgen, wenn eine Operation nicht möglich oder nicht sinnvoll ist (Palliativsituation)

Tabelle 11: Leitlinien zur primären Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008

Dargestellt sind die interdisziplinären Leitlinien zur primären Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008.
Aus: Glöggler A (2008) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien (6. Auflage) [42].

Der Vorteil der primären Radiotherapie liegt in ihrer fast ausschließlich lokalen Wirkung, die eine Therapie weitestgehend unabhängig von den Komorbiditäten des Patienten erlaubt [42]. Der Therapieerfolg der Radiotherapie ist abhängig von der Strahlensensibilität des Tumors und der Strahlenart und -dosis. In der Strahlentherapie wird, wie auch bei der Chemotherapie, ein in etwa gleichgroßer Prozentsatz an Tumorzellen pro Applikation vernichtet.

Ein Vorteil der primären Radiotherapie besteht darin, dass zunächst hypoxische Tumorzellen im Laufe der wochenlangen Behandlung durch einen eventuell besseren Anschluss an das Gefäßsystem reoxygeniert werden können und somit der Therapieerfolg gesteigert werden kann [42]. Derzeit erfolgt in der Universitätsklinik Giessen die primäre Radiotherapie des Tumors und der Lymphabflusswege mit 50,4 Gy. Die Tumorbettaufsättigung im Bereich des Primärtumors oder des Halses erfolgt mittels Boost auf bis zu 72 Gy. Die Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft sehen eine Herddosis von 50 - 54 Gy für makroskopisch nicht befallene, aber risikoreiche Lymphknotenstationen vor [42].

2.5.2.2 Simultane Radiochemotherapie (RCT)

Eine Radiochemotherapie ist die zeitlich, räumlich, strahlenbiologisch und bezüglich der Dosis aufeinander abgestimmte Applikation einer Strahlen- und Chemotherapie. Die primär simultane Radiochemotherapie gewinnt zunehmend in der Organerhaltung fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore an Bedeutung. Die simultane Chemotherapie moduliert die Wirkungen der Strahlentherapie, indem sie unter anderem die Reparatur der durch die Strahlentherapie verursachten DNA-Schäden behindert. Die Tumorzellen werden in ihrer strahlensensiblen Phase synchronisiert und somit ein erneutes Zellwachstum verhindert [75]. Im Allgemeinen gelten inoperable oder funktionell nicht sinnvoll operable Tumore, Tumore mit einem Resektionssaum <5mm, multiple Lymphknotenmetastasen und eine extranodale Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen als Indikationen für eine primäre simultane Radiochemotherapie. Empfohlen wird möglichst eine Gesamtdosis im Tumorbereich und in den eventuell befallenen Lymphknoten von rund 70 Gy (fünfmal zwei Gray pro Woche) bei simultaner Gabe der Chemotherapie [107]. Eine Radiochemotherapie erstreckt sich über mehrere Wochen und wird ausschließlich bei kooperativen Patienten eingesetzt, bei denen ein gewisses Maß an Toxizität akzeptiert werden kann [17].

Indikationen zur primär simultanen Radiochemotherapie (RCT)

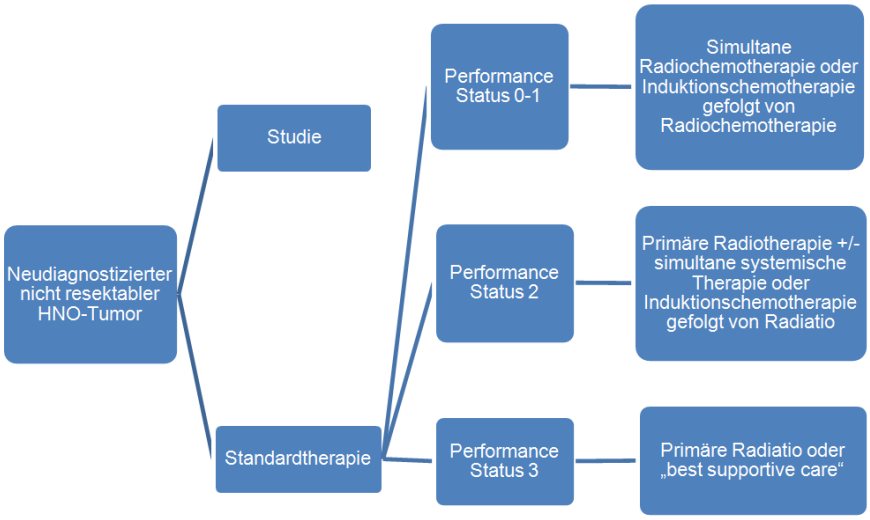


Abbildung 8: Leitlinien zur primär simultanen Radiochemotherapie bei HNO-Tumoren des NCCN 2010

Dargestellt sind die Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network 2010 zur primär simultanen Radiochemotherapie bei neu diagnostizierten nicht resektablen HNO-Tumoren. Die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie (RCT) richtet sich hierbei nach dem Performance Status (PS) des Patienten (WHO-Status). PS 0: Normale körperliche Aktivität, PS 1: Geringe Einschränkung der körperlichen Aktivität, PS 2: Der Patient ist arbeitsunfähig, eine selbstständige Lebensführung jedoch möglich, PS 3: Selbstversorgung ist nicht mehr möglich, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung.
Modifiziert nach: National Comprehensive Cancer Network (2010) Head and Neck Cancer [97].

Derzeit erfolgt in der Universitätsklinik Giessen bei simultaner Radiochemotherapie die Bestrahlung der Tumorloge und der Lymphabflusswege mit 50,4 Gy. Die regionale Tumorbettaufsättigung erfolgt mittels Boost auf bis zu 72 Gy. Im Rahmen simultaner Radiochemotherapien werden unter anderem platinhaltige Radiosensitizer mit 5-Fluorouracil oder Mitomycin eingesetzt [99]. Um eine Resistenzentwicklung zu verzögern und eine Dosissteigerung der relativ selektiven Zytostatikatherapie zu ermöglichen, sollte eine Chemotherapie mit unterschiedlich wirkenden Substanzen und ggf. auch Antikörpern erfolgen [107]. Die intensivierte simultane radiochemotherapeutische Behandlung der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen erfolgte im untersuchten Zeitraum von 1990 bis 1996 bei ausreichendem Allgemeinzustand des Patienten vorwiegend entsprechend des sogenannten „Münchner Protokolls“, ab 1997 bis zum Ende des untersuchten Zeitraums entsprechend des sogenannten „Berliner Protokolls“, wenn erhöhte Organtoxizitäten in Kauf genommen werden konnten (s. Abbildung 9) [16], [151].

2.5.3 Tumornachsorge (Tumorrezidive, Zweitkarzinome)

Die ambulanten Nachsorgeuntersuchungen dienen der Überprüfung der onkologischen Behandlungsergebnisse, der frühzeitigen Erkennung von Tumorrezidiven und Zweittumoren sowie der Erfassung der Therapiespättoxizitäten [25], [69], [81], [126], [143]. In der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Giessen werden sie aufgrund der Gefahr der Entwicklung metachroner Karzinome unbegrenzt durchgeführt.

Von einem Residualtumor spricht man, wenn Tumorreste nach Abschluss der Therapie diagnostiziert werden. Ein lokales Tumorrezidiv ist ein histologisch gleichartiger Tumor, der sich nach einer radikalen Therapie des Primärtumors unmittelbar am gleichen Ort oder am gleichen Organ innerhalb von mindestens zwei Jahren bildet. Zweitkarzinome sind Karzinome, die in einem räumlichen Abstand von mehr als zwei Zentimetern vom Primärtumor auftreten, bei denen die Histologie gesichert ist und bei denen man ausschließen kann, dass es sich um ein Rezidiv oder eine Metastase des Primärtumors handelt. Die Zweittumorrate ist bei Karzinomen der Mundhöhle besonders hoch. Bezieht man eine Feldkanzerisierung mit ein, so liegt sie bei bis zu 30 % [15].

2.5.4 Therapienebenwirkungen (CTC-Kriterien)

Zur Qualitätssicherung und Steigerung der Lebensqualität therapierter Patienten ergibt sich die Notwendigkeit die unerwünschten Wirkungen durchgeführter Therapien zu erfassen. Umfassende Kenntnisse über die zu erwartende Art und Schwere der Nebenwirkungen sind wichtige Entscheidungshilfen bei der Auswahl des Therapieverfahrens. Im Allgemeinen lassen sich Therapienebenwirkungen in akute/passagere (spätestens 89 Tage nach Therapiebeginn beginnend) und chronische (mehr als 89 Tage bis Jahre nach Therapiebeginn) Nebenwirkungen unterscheiden.

Common toxicity criteria (CTC, NCI 1999)

Adverse Event	Grade				
	0	1	2	3	4
DERMATOLOGY/SKIN					
Dermatitis	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation > diameter and not confined to skin folds; pittin edema1.5 cm	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not incluced by minor trauma or abrasion
GASTROINTESTINAL					
Stomatitis (oral mucositis)	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema or ulcers but can swollow	painful erythema, edema, or ulcers preventing swallowing or requiring hydration or parenteral (or enteral) nutritional support	severe ulceration requiring prophylactic intubation or resulting in documented aspiration pneumonia
Salivary glands (Xerostomia)	no change	Slight dryness of mouth	Moderate dryness of mouth	Complete dryness of mouth	Fibrosis
MUSCULOSKELETAL					
Osteo-necrosis	none	asymptomatic and detected by imaging only	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	symptomatic or disabling
Dysphagia	none	mild, but can eat regular	moderate, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	severe, requiring i.v. hydration	life-threatening or disabling, compleet obstruction, requiring enteral or parenteral nutritional support
BLOOD/BONE MARROW					
Hemoglobin	WNL	<LLN-10.0g/dL	>8.0-<10.0g/dL	>6.5-<8.0g/dL	<6.5g/dL
Leukocytes	WNL	<LLN-3.0x10^9/L	>2.0-<3.0x10^9/L	>1.0-<2.0x10^9/L	<1.0x10^9/L
Platelets	WNL	<LLN-75.0x10^9/L	>50.0-<75.0x10^9/L	>10.0-<50.0x10^9/L	<10.0x10^9/L

Tabelle 12 Common toxicity criteria (CTC-Kriterien) Version 2.0

Dargestellt sind die im Rahmen der Studie relevanten Common Toxicity Criteria (CTC-Kriterien), Version 2.0 (March 1998) des Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institut der US-Regierung.
Aus: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm [96]

2.5.4.1 Nebenwirkungen operative Therapien (OP, OP+RT)

Grundsätzlich gilt, je größer der Tumor und je radikaler der **chirurgische** Eingriff, desto mehr Nebenwirkungen, insbesondere in den Funktionen Sprache, Schlucken und Atmung, können auftreten.

Der nach der Entfernung des Tumors verbleibende Defekt in der Mundhöhle sowie die operative Entfernung von Nerven und Blutgefäßen führt häufig zu myofunktionellen Störungen wie **Dysphagien** und **Dysarthrien**. Eine postoperative Gewebsschwellung kann zu Atemwegsverlegungen führen, die eine temporäre Tracheotomie erfordert. Aufgrund einer erhöhten Dysphagie und Aspirationsgefahr kann ausserdem eine Ernährung über eine Magensonde oder PEG notwendig werden. Dysarthrien und Dysphagien sind auch nach plastischen Rekonstruktionen häufige postoperative Komplikationen, die sich meist in einem gewissen Grade im Verlaufe der postoperativen Rehabilitation zurückbilden. Jedoch kann es aufgrund postoperativer Narbenbildung auch zu bleibenden Störungen und **Trismen** kommen [157]. Eine zusätzlich durchgeführte Neck-Dissection erhöht die Nebenwirkungen und die mögliche Komplikationsrate. So begünstigt der operative Verlust zumindest einer der beiden Glandulae submandibularis und/oder Glandulae sublingualis eine Mundtrockenheit (**Xerostomie**). Potenziert wird dieser Effekt bei zusätzlichem Einsatz einer **adjuvanten Radiotherapie**. Als therapeutische Spätfolge dieser Therapiekombination können auch **Osteonekrosen** auftreten. Die osteosynthetische Versorgung gestaltet sich dann durch die gestörte Gefäßversorgung als schwierig und führt vielfach zu ästhetisch und funktionell unbefriedigenden Ergebnissen. **Dermatitiden** und **Mukositis** nach primärer Operation hingegen sind sehr selten und fast ausschliesslich auf Infektionen zurückzuführen. Ebenso ist ein postoperativer Einfluss auf die Blutbildung mit anhaltenden **Anämien**, **Leukozytopenien** und **Thrombozytopenien** bei Infektionsfreiheit des Patienten nicht zu erwarten. Die meisten Blutbildveränderungen lassen sich durch operative (Nach-) Blutungen erklären und sistieren im Verlaufe der postoperativen Rekonvaleszenz.

2.5.4.2 Nebenwirkung konservative Therapien (RT, RCT)

Eine Radiodermatitis exsudativa (Grad III) und Radiodermatitis gangraenosa (Grad IV) entstehen meist ab einer Bestrahlung von 70 Gy [42], [63]. Eine radiogene Mukositis tritt nach fraktionierter Bestrahlung ab 20 Gy auf und befindet sich lokal begrenzt auf das Bestrahlungsfeld. Eine chemotherapeutisch bedingte Mucositis geht häufig zusätzlich mit einer Gingivitis und Paradontitis einher [95]. Chemo- und radiotherapiebedingt kann es durch die Dystrophie der sekretorischen Drüsen zu **Xerostomien** kommen.

Ab einer Strahlendosis von 60 Gy kann es zu einem anhaltenden Sistieren der Speichelproduktion kommen. Eine chemotherapiebedingte Xerostomie tritt hingegen meist nur temporär auf. Durch die therapiebedingten Dystrophien der Haut können zusätzlich myofunktionelle Störungen wie **Dysphagien** und **Dysarthrien** entstehen. Spätfolgen wie **Trismen** und Osteonekrosen treten weniger nach Chemotherapien als nach Bestrahlungen der Patienten auf. Ein radiogener Trismus entsteht meist durch eine Schädigung der Kaumuskulatur oder des Kiefergelenks [85]. Eine Bestrahlung verändert die Interaktion des Knochenauf- und abbaus. Die Toleranzdosis eines gesunden Knochens liegt bei cirka 60 Gy (2,0 Gy/Fraktion). Bei Gefäßschäden und Traumata können bereits bei Dosen ab 40 Gy **Osteoradionekrosen** entstehen [1]. Chemotherapiebedingt kann sich außerdem eine **Myelosuppression** entwickeln. Während sich eine Anämie meist langsam ausbildet, begrenzen die sich rasch entwickelnden Leuko- oder Thrombozytopenien vielfach die Therapie [107]. Knochenmarksbestrahlungen über 30 Gy führen lokal zu einer Umwandlung in Faser- oder Fettmark. Bei Vorliegen einer Anämie sind die Therapieeffektivität und das Gesamtüberleben erniedrigt, denn hypoxische Zellen gelten als relativ resistent gegen Zytostatika da sie nicht proliferieren. Eine Granulozytenzahl unter 500/mm^3 kann zu einem massiven Befall der Mundhöhle mit Candida mit dem erhöhten Risiko einer febrilen Leukozytopenie führen [46]. Hierdurch können sich durch eine systemische Infektion mitunter letale Risiken entwickeln. **Thrombozytopenie** können zu Gerinnungsstörungen mit lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen führen [107].

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientengutes

Durch die Beschränkung der Studie auf Tumorpatienten, die vordefinierte Einschlusskriterien erfüllen, wird ein homogeneres und hinsichtlich der Therapieergebnisse und der aufgetretenen Nebenwirkungen vergleichbares Patientenkollektiv geschaffen.

Einschlusskriterien:

1. Primäres, unvorbehandeltes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
2. UICC-Tumorstadium I-IV
3. Initialdiagnostik und -therapie in der Uniklinik Giessen

Ausschlußkriterien:

1. Vorbehandelte Malignome
2. Schwere Begleiterkrankungen
3. Relevante Zweiterkrankungen (u. a. simultane oder synchrone Tumore)
4. Rezidiv oder Metastase eines anderen Tumors bei Erstuntersuchung
5. Sonderformen der Plattenepithelkarzinome
6. Lippenkarzinome
7. Carcinoma in situ (Tis)
8. Posttherapeutische Patientenbeobachtung unter 5 Jahren
9. Keine durchgehende Tumordiagnostik oder unzureichende Dokumentation

Insgesamt erfüllten 218 der an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankten Patienten des Zeitraums 1990 - 2001 die Bedingungen zur Aufnahme in die vorliegende Studie.

3.2 Material und Methodik

3.2.1 Datenerhebung

Zu Beginn dieser Arbeit stand ein Datensatz des Tumorregisters Giessen über 312 erfasste Patienten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Giessen, die im Zeitraum vom 1. Januar 1990 bis 31. Dezember 2001 die Diagnose „maligner Mundhöhlentumor“ erhielten.

Gesamtzahl der Patienten (Tumorregister Giessen)	312
Erfüllte Ausschlusskriterien	76
Nicht erfüllte Einschlusskriterien (alleinig kein Plattenepithelkarzinom)	18
Eingeschlossene Patienten der vorliegenden Studie	**218**

Tabelle 13: Patientenanzahl Tumorregister Giessen 1990 - 2001

Dargestellt ist die Patientenanzahl des Tumorregisters Giessen 1990 - 2001. 76 Patienten erfüllten die Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die vorliegende Studie. 18 Patienten erfüllten die Ausschlußkriterien nicht, konnten jedoch da sie an einer anderen Tumorentität als an einem Plattenepithelkarzinom erkrankten, nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Die Tumorentitäten der Patienten der primären Mundhöhlentumore, die die Ausschlußkriterien nicht erfüllten, wurden erfasst, um einen Vergleich des Patientenkollektivs mit der in der Literatur beschriebenen hohen Prävalenz von Plattenepithelkarzinomen unter den primären malignen Tumoren in der Mundhöhle zu ermöglichen (s. Kapitel 4.1.1) [21], [44], [121]. Aufgrund der differenten Tumoreigenschaften je nach Tumorentität beschränkt sich diese Studie im Folgenden dann ausschließlich auf Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Eine weitere Untersuchung der 18 Patienten der differenten primären Tumorentitäten erfolgte nicht.

Die Erfassung der Daten der eingeschlossenen Patienten erfolgte durch Einsicht der ambulanten und stationären Akten einschließlich aller klinischen Untersuchungsbefunde, Befunde der interdisziplinären Tumorkonferenzen und onkologischen Nachsorgen, Operationsberichte, sowie auch der Berichte der angeschlossenen Zentren (histopathologische Befunde des Institutes für Pathologie sowie strahlentherapeutische Befunde und Arztbriefe der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Giessen). Die Nachbeobachtungszeit nach Diagnosestellung belief sich auf fünf Jahre.

3.2.2 Methodik

Im Rahmen der rein **retrospektiven Analyse** wurden alle verfügbaren Daten in Anlehnung an die Tumordokumentationsbögen (III. Version) der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) erhoben (Erfassungsbogen siehe Tabelle 14) [141].

1	Patientendaten	Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Hausarzt, Risikofaktoren (Alkohol, Tabakprodukte, Konsumausmass)
2	Tumordaten	Diagnosedatum, Tumorlokalisation, (p) TNM-Klassifikation (einschl. Grading, Stadiengruppierung)
3	Therapiedaten	- Therapiebeginn - Therapiemodalität (Operation (Art), Radiotherapie (Gray), Chemotherapie (Protokoll)) - Therapieerfolg (operativ, konservativ) - Tumornachsorge (Tumorrezidive, Zweitkarzinome) - Therapienebenwirkungen (CTC-Kriterien)
5	Abschluss	Datum der letzten Untersuchung, Todesdatum

Tabelle 14: Tumordokumentationsbogen

Dargestellt ist ein Auszug des Tumordokumentationsbogens der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren der im Rahmen der vorliegenden Studie relevanten Datenerfassung [131].

Ziel war es durch die Verwendung der Tumordokumentationsbögen eine möglichst einheitliche und damit vergleichbare Tumordokumentation durchzuführen, um letztlich die Tumoreigenschaften, Überlebensraten und Nebenwirkungen der einzelnen Therapien miteinander und mit der gängigen Literatur vergleichen zu können. Wenn wegen nicht wahrgenommener Nachuntersuchung in der Universitätsklinik Giessen, unklar war, ob die Patienten noch lebten, wurden zur weiteren Information über den Patienten die behandelnden Hausärzte und/oder die überweisenden HNO-Ärzte kontaktiert (Folgeerhebungsblatt der Tumordokumentation s. Anhang 7.1).

3.2.2.1 Erläuterungen der Patientendatenerfassung

Die gradmäßige Erfassung des täglichen Alkohol- und Tabakkonsums entspricht der Vorgehensweise bekannter Studien [56]. Die Datenerhebung der Konsumquantität erwies sich jedoch als schwierig, denn es zeigte sich vielfach ein Unterschied zwischen den Patientenangaben und den klinischen Befunden der Patienten (z. B. Korsakow-Syndrom). Angaben zu weiteren Risikofaktoren oder der Dauer des Noxenkonsums ließen sich aus den Akten nicht durchgehend eruieren.
Es wurden die Daten von 218 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen erfasst.

3.2.2.2 Erläuterungen der Tumordatenerfassung

Da sich die TNM-Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome der UICC in den letzten zehn Jahren, die diese Untersuchung beinhalten, nicht wesentlich geändert hat, sind die in dieser Arbeit prä- und posttherapeutisch erhobenen Einteilungen der Karzinome der Mundhöhle in die jeweilige TNM-Klassifikationen vergleichbar [147]. Erfolgte eine chirurgische Intervention der Erkrankung, so wurde die pTpNM-Klassifikation verwandt, bei konservativen Therapiekonzepten die klinische TNM-Klassifikation. Um ausreichend grosse und somit vergleichbare Patientengruppen zu erhalten, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie keine Unterteilung der T4-Mundhöhlenkarzinome in T4a und T4b, der N2-Lymphknoten in N2a, N2b und N2c sowie des Tumorstadium IV in IV a-c.

In einem malignen Tumor können Bezirke mit unterschiedlicher histopathologischer Differenzierung vorliegen [126]. In diesen Fällen wurde die höhere Gradingeinteilung der Mundhöhlenkarzinome in die Datenerfassung aufgenommen.

Insgesamt wurden die Tumoreigenschaften von 218 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen erfasst (s. Kapitel 4.1.2, 4.2 und 4.4.2).

3.2.2.3 Erläuterungen der Therapiedatenerfassung

Die Darstellung und der Vergleich der Therapien der eingeschlossenen Patienten erfolgte angelehnt an die interdisziplinären Leitlinien zur Therapie der Mundhöhlenkarzinome der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie sowie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie aus dem Jahre 2008 [42].

Bei der Erfassung der Therapiedaten stellte sich heraus, dass **zwei** der **218 eingeschlossenen Patienten** aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes bei ausgedehntem inoperablem Tumor keine kausale Therapie erhielten. Diese Patienten und **ein** Patient, der eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie erhielt, konnten aufgrund der zu geringen Datenlage nicht statistisch bezüglich ihrer Tumortherapie ausgewertet werden. Eine anschließende Erfassung und Auswertung bezüglich der Therapien und der Überlebensraten dieser drei Patienten erfolgte somit nicht, so dass im Kapitel 4.3 zur Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome ausschliesslich die **restlichen 215 eingeschlossenen Patienten** beschrieben werden.

Aufgrund des entscheidenden Einflusses einer Lymphknotenmetastasierung auf die Überlebensrate der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen wurde im Rahmen der vorliegenden Studie neben der Erfassung es Resektionsumfanges des Primärtumors auch die Behandlung des Lymphabflusses anhand der durchgeführten Neck-Dissection-Arten der behandelten Patienten analysiert. Da die TNM-Klassifikation bei operativer Intervention den posttherapeutischen Befunden zugeordnet wurde, war eine Erfassung klinisch okkulter Lymphknotenmetastasen N(-)/pN(+) im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich. Die Art der intraoperativ durchgeführten plastischen Rekonstruktionen wurde nicht erfasst.

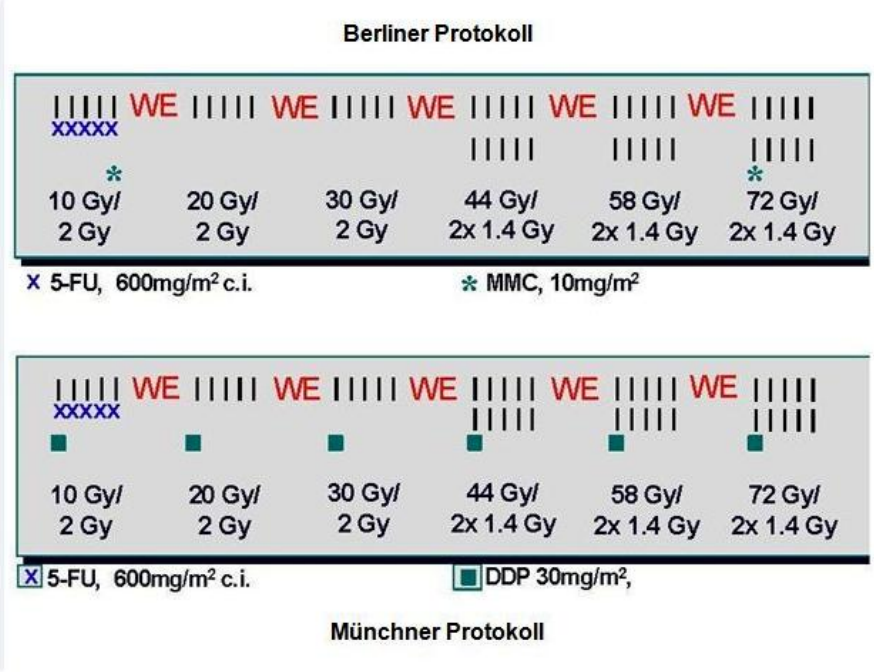


Abbildung 9: Simultane Radiochemotherapieprotokolle (Berlin, München)

Dargestellt sind die simultanen Radiochemotherapien des „Berliner Protokolls“ (Budach, Charité Berlin) und des „Münchner Protokolls“ (Wendt, Universität München).
Aus: Budach V., Budach W. (2001) Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren [16].

Erfolgte eine **simultane radiochemotherapeutische Behandlung** der eingeschlossenen 215 Patienten, so erfolgte diese im untersuchten Zeitraum von 1990 bis 1996 meist entsprechend des „Münchner Protokolls“, ab 1996 entsprechend des „Berliner Protokolls“ (s. Abbildung 9).

Die Datenerhebung der im Rahmen der Studie erfassten sechzigmonatigen Tumornachsorge nach Therapiebeginn umfasste die Erhebung der Tumorrezidive, Zweitkarzinome und Therapienebenwirkungen.

Eine Unterteilung der Zweitkarzinome in synchrone oder metachrone Karzinome fand im Rahmen der vorliegenden Studie nicht statt.

Bezüglich der Auswertung und Vergleichbarkeit **der Nebenwirkungen** der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms orientiert sich diese Erhebung an den internationalen Vorgaben zur deskriptiv qualitativen Erfassung der **Common Toxicity Criteria** (CTC, Version 2.0 ,1999) des National Cancer Institute (NCI) der Vereinigten Staaten von Amerika [96]. Dokumentiert wurde in der vorliegenden Erhebung der höchste Grad der erfassten Nebenwirkungen, der in Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie stand. Die Darstellung zu Dysarthrie und Trismus erfolgte aufgrund der aus den Akten nicht durchgehend eruierbaren qualitativen Ausprägung ausschliesslich quantitativ (ja/nein). Genaue Zeitangaben der therapiebedingten Nebenwirkungen, ließen sich aus den Akten nicht komplett eruieren. Es folgte somit keine weitere Unterteilung der therapiebedingten Nebenwirkungen in akut, passager oder chronifizierend.

3.2.3 Angewandte Tests der deskriptiven und schließenden Statistik

Die Archivierung der retrospektiv erfassten Patientendaten erfolgte mit Hilfe des Programms EXCEL für Windows XP. Die Verteilung quantitativer und qualitativer Variablen wurde mit Häufigkeitstabellen oder Diagrammen unter Angaben von Häufigkeiten ausschließlich deskriptiv dargestellt, da sich aufgrund der geringen Gruppengrößen keine validen Signifikanzen berechnen lassen. Die statistische Auswertung der Rohdaten erfolgte nach einer statistischen Beratung durch die Arbeitsgruppe der Medizinischen Statistik des Insititutes für Medizinische Informatik in Giessen mittels der Software SPSS 15.0.

Das Überleben der eingeschlossenen Patienten wurde mit Überlebenskurven anhand der Daten der Tumornachsorge, dargestellt. Das Gesamtüberleben (overall survival) beinhaltet alle tumorunabhängigen und tumorabhängigen Sterbefälle ab dem Zeitpunkt der Diagnoestellung. Das tumorspezifische Überleben hingegen berücksichtigt nur die tumorbedingten Sterbefälle an Mundhöhlenkarzinomen und Zweit- und Mehrfachkarzinomen als Zielereignis. Alle Überlebensraten basieren auf individuell definierten Überlebenszeiten. Die univariante Betrachtung der ereignisbezogenen Daten (Gesamtüber- und tumorspezifisches Überleben) wurden nach Kaplan-Meier analysiert [62].

Mittels Log-Rank-Test wurde auf signifikante Unterschiede in den Überlebensraten der Patienten in Bezug auf die verschiedenen Variablen geprüft [61].

Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier untersuchter Merkmale verwandt. Als Endpunkt der statistischen Auswertung wurde der Tod des Patienten (beim overall survival unabhängig von der Todesursache, beim tumorspezifischen Überleben Tod durch Tumor) bzw. das Ende der sechzigmonatigen Nachbeobachtungszeit definiert.
Aufgrund der Tatsache, dass beim tumorspezifischen Überleben aufgrund nicht vollständig durchgeführter Obduktionen einige Patienten klinisch tumorfrei jedoch mit okkulten Fernmetastasen verstarben, wurde parallel das bezüglich des Therapieerfolges wesentlich unspezifischere Gesamtüberleben angeführt.

Da die Datenauswertung retrospektiv erfolgte, sind alle verwandten statistischen Verfahren explorativ und geben nur Trends wieder. Die Ergebnisse sind nicht beweisend oder konfirmativ für den Erfolg einer spezifischen Behandlungsart. Die berechneten statistischen Signifikanzen wurden mit p-Werten gekennzeichnet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde hierbei auf 0,05 festgelegt.

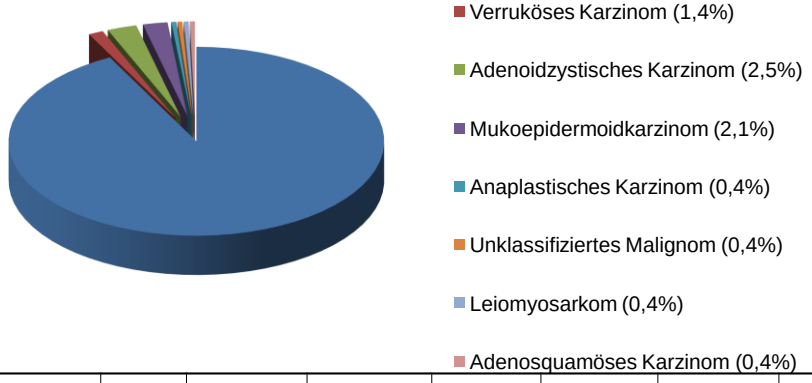
4. ERGEBNISSE

4.1 Mundhöhlentumore

4.1.1 Tumorentitäten

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 1. Januar 1990 bis 31. Dezember 2001 in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Giessen 236 Patienten mit primär malignen Tumoren der Mundhöhle erfasst. 18 Patienten erfüllten hierbei zwar nicht die Ausschlußkriterien, konnten jedoch, da sie nicht an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankt waren, nicht in die vorliegende Studie aufgenommen werden (Ein- und Ausschlusskriterien s. Kapitel 3.1). Die Verteilung der Tumorentitäten der 236 Patienten ist in Abbildung 10 dargestellt.

Maligne Tumorentitäten der Mundhöhle
(Prozentualer Anteil und absolute Häufigkeiten)
(der HNO-Universitätsklinik Giessen, 1990-2001)



Tumorentität	Plattenepithel-karzinom	Verruköses Karzinom	Adenoidzys-tisches Karzinom	Mukoepidermoid-karzinom	Anaplastisches Karzinom	Unklassifiziertes Malignom	Leiomyosarkom	Adenosquamö-ses Karzinom
Absolut	218	3	6	5	1	1	1	1
Prozentual [%]	92,4	1,4	2,5	2,1	0,4	0,4	0,4	0,4

Abbildung 10: Maligne Tumorentitäten der Mundhöhle

Dargestellt ist der Anteil aller Patienten des erfassten Zeitraums von 1990-2001 (n=236) mit primären, unvorbehandelten Mundhöhlentumoren der HNO-Universitätsklinik Giessen.

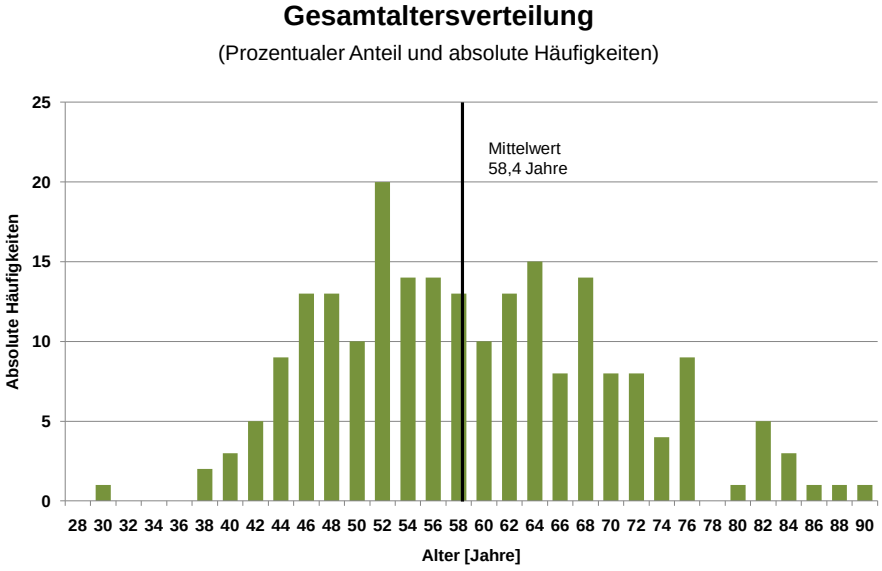
In den folgenden statistischen Erhebungen beschränkt sich die Studie auf die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (n=218).

In den Kapiteln zur Therapien der primären Mundhöhlenkarzinome (s. Kapitel 4.3, 4.3.6, 4.4.3) werden nur 215 Patienten einbezogen, da bei zwei Patienten keine Therapie erfolgte und ein Patient einzig eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie erhielt. Diese drei Patienten entfallen aus statistischen Gründen.

4.1.2 Mundhöhlenkarzinome: Patientenalter, -geschlecht, Risikofaktoren

4.1.2.1 Gesamtaltersverteilung der Patienten

Der Altersmittelwert des gesamten eingeschlossenen Patientenkollektivs (n=218) lag bei 58,4 Jahren (SD=11,3 +/-). Der jüngste Patient erkrankte im Alter von 29 Jahren an einem Mundhöhlenkarzinom, der älteste Patient im Alter von 90 Jahren (s. Abbildung 11).



Alter [Jahre]	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Absolut	1	3	48	72	58	24	11	1
Prozentual [%]	0,5	1,4	22,0	33,0	26,6	11,0	5,0	0,5

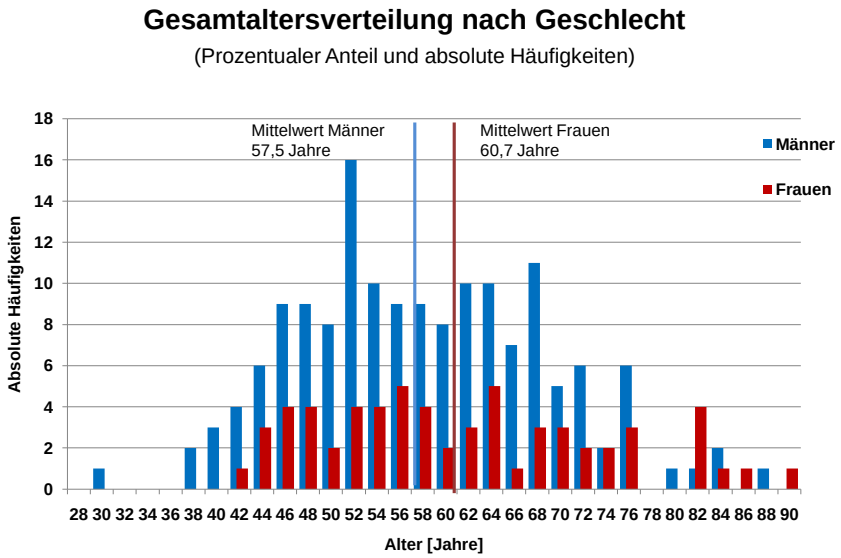
Abbildung 11: Gesamtaltersverteilung des eingeschlossenen Patientenkollektivs

Dargestellt ist die Gesamtaltersverteilung des komplett eingeschlossenen Patientenkollektivs (n=218). Tabellarisch werden die absoluten und prozentualen Verteilungen nach Altersdekaden gezeigt. Die absolute Gesamtaltersverteilung ist zusätzlich graphisch in zwei Jahresschritten dargestellt.

4.1.2.2 Geschlecht, geschlechtsspezifische Gesamtaltersverteilung

Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt in der Erhebung 2,5 : 1. Insgesamt erkrankten 156 Männer (71,6 %) und 62 Frauen (28,4 %) an einem primären Karzinom der Mundhöhle (s. Abbildung 12).

Betrachtet man die absoluten Häufigkeiten der Altersverteilung nach Geschlecht, so wird beim männlichen Geschlecht scheinbar eine Häufung der Patientenzahlen in jüngerem Lebensalter ersichtlich. Der berechnete männliche Altersmittelwert lag bei 57,5 Jahren (SD=10,8 +/-), der weibliche Altersmittelwert lag mit 60,7 Jahren (SD=12,4 +/-) knapp über der sechsten Lebensdekade. In der Darstellung des prozentualen Anteils der Altersverteilung erkennt man, dass die Altersgruppe der Patienten der sechsten Lebensdekade insgesamt (33,0 %) und auch aufgeteilt nach Männern (34,0 %) und Frauen (30,6 %) am stärksten repräsentiert wurde (s. Abbildung 11, Abbildung 12). Signifikante Unterschiede der Altersverteilung zwischen Männer und Frauen ließen sich nicht feststellen (p=0,93).



Alter [Jahre]	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Männer absolut	1	3	35	53	44	15	5	0
Männer prozentual [%]	0,6	1,9	22,4	34,0	28,2	9,6	3,2	0,0
Frauen absolut	0	0	13	19	14	9	6	1
Frauen prozentual [%]	0,0	0,0	21,0	30,6	22,6	14,5	9,7	1,6

Abbildung 12: Gesamtaltersverteilung nach Geschlecht

Dargestellt ist die Gesamtaltersverteilung nach Geschlecht des kompletten eingeschlossenen Patientenkollektivs (n=218). Tabellarisch werden die absoluten und prozentualen Verteilungen nach Altersdekaden und Geschlecht gezeigt. Die absoluten Altersverteilungen nach Geschlecht sind außerdem graphisch in zwei Jahresschritten dargestellt.

4.1.2.3 Risikofaktoren: Tabak- und Alkohol(ko)konsum

Mit 72,5 % (n=158) zeigte sich ein hoher Raucheranteil unter den 218 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (s. Tabelle 15).

Da die Wahrscheinlichkeit der karzinogenen Wirkung mit einer Erhöhung der konsumierten Tabakmenge ansteigt, wurden die Raucher zusätzlich in Gruppen geringen Tabakkonsums (1-10 Zigaretten oder 1-2 Pfeifen/Zigarren/Zigarillos pro Tag) und in Gruppen erhöhten Tabakkonsums eingeteilt. Unter den insgesamt 156 männlichen Patienten gab es insgesamt 128 Raucher (82,1 %).
Unter den insgesamt 62 Patientinnen gab es 30 Raucherinnen (48,4 %). Es zeigte sich, dass mit 81,0 % (n=128) die meisten Raucher/innen einen erhöhten Tabakkonsum betrieben (s. Tabelle 15). Der Tabakkonsum nach Geschlecht erwies sich als signifikant unterschiedlich (p=0,03).

Tabakkonsum	Raucher		Raucherinnen		Anzahl Raucher/innen	
Gering	14	10,9%	6	20,0%	20	12,7%
Erhöht	107	83,6%	21	70,0%	128	81,0%
Unklare Menge	7	5,5%	3	10,0%	10	6,3%
Anzahl	128	82,1%	30	48,4%	158	72,5%

Tabelle 15: Tabakkonsum nach Geschlecht

Tabellarisch ist der Tabakkonsum nach Geschlecht der komplett eingeschlossenen Patienten (n=218) dargestellt. Insgesamt gab es 158 Raucher/innen. In der Tabelle wird die absolute und prozentuale Verteilung nach Geschlecht und Menge des Tabakkonsums (geringe/erhöhte/unklare Menge) ersichtlich.

Zur Berechnung der Alkoholmenge der Getränke dienten die Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e. V., wonach ein Bier (330ml, 5% Alkohol) 13 g Alkohol enthält [120]. Der Alkoholkonsum der Patienten wurde in Gruppen nach risikoarmen (Frauen bis 15 g Alkohol/d, Männer bis 30 g Alkohol/d) und nach gesundheitsgefährdendem Konsum (Frauen mehr als 15 g Alkohol/d, Männer mehr als 30 g Alkohol/d) eingeteilt. Es zeigte sich, dass 78,2 % (n=122) der Patienten und 50,0 % (n=31) der Patientinnen den täglichen Konsum von Alkohol angaben. Die Berechung der täglichen Alkoholmenge erbrachte bei 65,6 % der alkoholkonsumierenden Patienten und 48,4 % der alkoholkonsumierenden Patientinnen einen gesundheitsgefährdenden täglichen Konsum (s. Tabelle 16).

Alkoholkonsum	Alkoholtrinker		Alkoholtrinkerinnen		Anzahl Alkoholtrinker/innen	
Risikoarm	14	11,5%	6	19,4%	20	13,1%
Gesundheitsgefährdend	80	65,6%	15	48,4%	95	62,1%
Unklare Menge	28	23,0%	10	32,3%	38	24,8%
Anzahl	122	78,2%	31	50,0%	153	70,2%

Tabelle 16: Alkoholkonsum nach Geschlecht

Tabellarisch ist der Alkoholkonsum nach Geschlecht der komplett eingeschlossenen Patienten (n=218) dargestellt. Es wird die absolute und prozentuale Verteilung nach Geschlecht und Menge des Alkoholkonsums (risikoarme/gesundheitsgefährdende/ unklare Menge) ersichtlicht.

Der Alkoholkonsum zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv als signifikant unterschiedlich je nach Geschlecht (p=0,05).

Aufgrund der Potenzierung der Gefahr einer Karzinogenese durch den Kokonsum von Alkohol und Tabak wurde zusätzlich der Anteil der Patienten mit einem Konsum beider Noxen erfasst. Insgesamt 63,8 % der Patient/innen (n=139) gaben einen Kokonsum an. Es konsumierten mehr Männer (74,4 %, n=116) als Frauen (37,1 %, n=23) beide Noxen (s. Tabelle 17).

Tabak- und Alkoholkonsum	Patienten		Patientinnen		Anzahl Kokonsumierende	
	116	74,4%	23	37,1%	139	63,8%

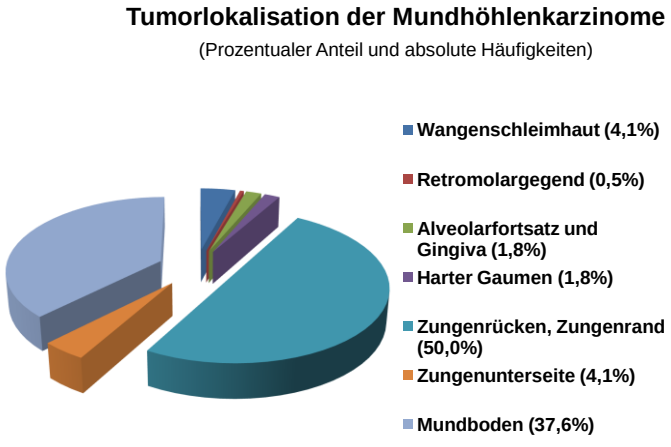
Tabelle 17: Kokonsum von Alkohol- und Tabakprodukten nach Geschlecht

Tabellarisch ist der Kokonsum von Alkohol-, und Tabakprodukten nach Geschlecht der komplett eingeschlossenen Patienten (n=218) dargestellt. Tabellarisch wird die absolute und prozentuale Verteilung nach Geschlecht und Kokonsum aufgeführt.

Ob die anamnestisch erhobenen Daten zum Konsumverhalten der Patienten den tatsächlichen quantitativen Konsum aufzeigen, bleibt jedoch fraglich.

4.2 Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome

4.2.1 Tumorlokalisation



Lokalisation	Wangen-schleimhaut	Retromolar-gegend	Alveolarfortsatz und Gingiva	Harter Gaumen	Zungenrücken, Zungenrand	Zungen-unterseite	Mundboden
Absolut	9	1	4	4	109	9	82
Prozentual [%]	4,1	0,5	1,8	1,8	50,0	4,1	37,6

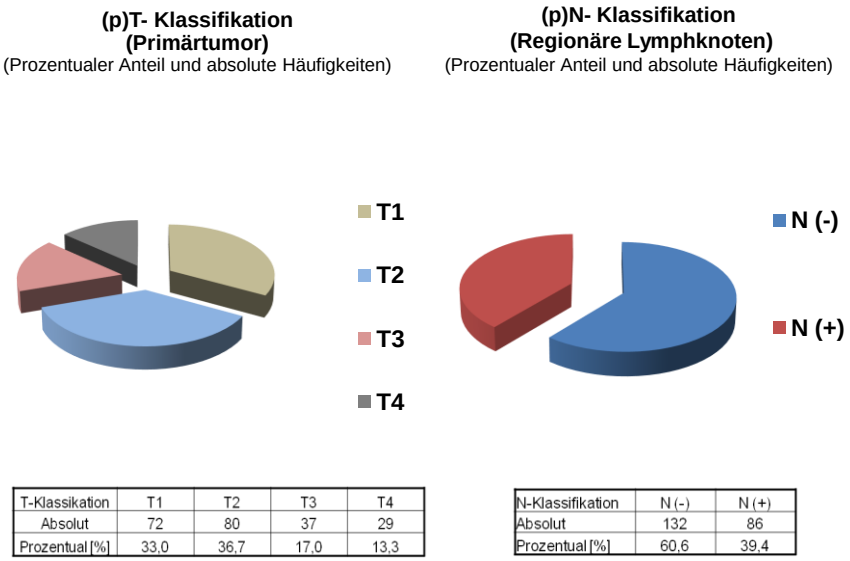
Abbildung 13: Tumorlokalisation der Mundhöhlenkarzinome

Dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung der Tumorlokalisationen der Mundhöhlenkarzinome der komplett eingeschlossenen Patienten (n=218).

In der Darstellung der Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle wird der vorherrschende Anteil der Zungenkarzinome (50,0 %, n=109 +4,1 %, n=9) und Mundbodenkarzinome (37,6 %, n=82) ersichtlich (s. Abbildung 13).

4.2.2 (p) TNM-Klassifikation

In der Darstellung der Primärtumorgröße (p) T der wird der mit 33,0 % (p) T1 (n=72) und 36,7 % (p) T2 (n=80) vorherrschende Anteil der niedrigen Primärtumorgrößen ersichtlich. Es zeigte sich ausserdem, dass mit 60,6 % (n=132) mehr als die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten bei Diagnosestellung des Mundhöhlenkarzinoms keine Lymphknotenmetastasierung N (-) aufwiesen (s. Abbildung 14).



T-Klassikation	T1	T2	T3	T4
Absolut	72	80	37	29
Prozentual [%]	33,0	36,7	17,0	13,3

N-Klassifikation	N (-)	N (+)
Absolut	132	86
Prozentual [%]	60,6	39,4

Abbildung 14: (p) T-, (p) N-Klassifikation (Primärtumor, Regionäre Lymphknoten)

Dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung der Primärtumorgößen (p) T und Lymphknotenmetastasierung (p) N der Mundhöhlenkarzinome der komplett eingeschlossenen Patienten (n=218). Bei den chirurgisch behandelten Patienten wurde die pT-, pN-Klassifikation, bei den konservativ behandelten Patienten die T-, N-Klassifikation verwandt.

Aufgrund der mit 1,0 % (n=2) nur geringen Fernmetastasierungsrate M (+) erfolgt ihre Angabe hier ausschliesslich aus Gründen der Vollständigkeit.

4.2.3 Grading

Mit 61,5 % (n=134) lag im eingeschlossenen Patientenkollektiv (n=218) am häufigsten ein mäßiger Differenzierungsgrad (G2) im Primärtumor vor.

Die restlichen Primärtumore erwiesen sich als schlecht (G3: 29,4%, n=64) oder gut differenziert (G1: 7,8%, n=17). In 1,4 % (n=3) der Fälle konnten keine Angaben zum Differenzierungsgrad getroffen werden.

4.2.3.1 Grading und (p) N-regionäre Lymphknoten

Es zeigte sich, dass mit abnehmender Differenzierung der Mundhöhlenkarzinome der regionäre Lymphknotenbefall der Patienten (p) N (+) tendenziell zunahm. So lag bei der Hälfte der Patienten (50,0 %, n=32) mit schlecht differenzierten Mundhöhlenkarzinomen (G3) bereits ein Lymphknotenbefall (p) N (+) vor (s. Tabelle 18).

Lymphknoten	Grading								Anzahl
	G1		G2		G3		Gx		
(p) N (-)	13	76,5%	84	62,7%	32	50,0%	3	100,0%	132
(p) N (+)	4	23,5%	50	37,3%	32	50,0%	0	0,0%	86
Anzahl	17	7,8%	134	61,5%	64	29,4%	3	1,4%	218

Tabelle 18: Grading und (p) N-regionäre Lymphknotenmetastasierung

Tabellarisch dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung des Gradings im Verhältnis zur regionären Lymphknotenmetastasierung (p) N der komplett eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=218).

4.2.4 Stadieneinteilung

Stadium	Lymphknoten	Primärtumor				Anzahl
		(p) T1	(p) T2	(p) T3	(p) T4	
I	(p) N (-)	61	0	0	0	61
	(p) N (+)	0	0	0	0	
II	(p) N (-)	0	49	0	0	49
	(p) N (+)	0	0	0	0	
III	(p) N (-)	0	0	17	0	79
	(p) N (+)	11	31	20	0	
IV	(p) N (-)	0	0	0	5	29
	(p) N (+)	0	0	0	24	

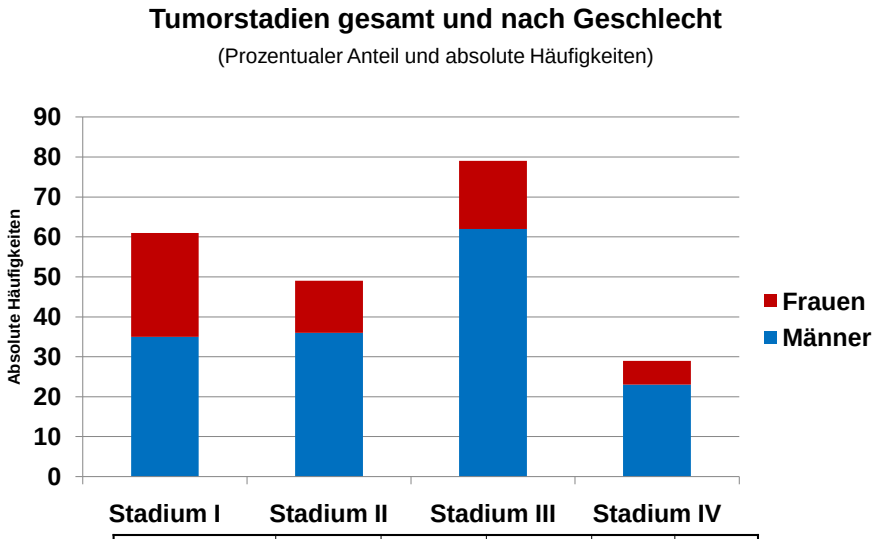
Tabelle 19: UICC-Stadiengruppierung nach (p) T und (p) N

Dargestellt ist die absolute Verteilung der Primärtumorgrössen (p) T und der regionären Lymphknotenmetastasierung (p) N sowie die Einteilung der Mundhöhlenkarzinome der eingeschlossenen Patienten in die UICC-Stadien (n=218).

Mit 36,2 % (n=79) bildeten die Patienten im UICC-Tumorstadium III die größte Gruppe der an einem Mundhöhlenkarzinom erkrankten eingeschlossenen Patienten (s. Tabelle 19). Die Geschlechterverteilung in den einzelnen Tumorstadien bei Diagnosestellung des Mundhöhlenkarzinoms zeigt Abbildung 15.

In der vorliegenden Studie befanden sich zu diesem Zeitpunkt mit 39,7 % (n=62) die meisten männlichen Patienten im UICC-Tumorstadium III, die meisten Patientinnen hingegen mit 41,9 % (n=26) im UICC-Tumorstadium I (s. Abbildung 15).

Die Signifikanzberechung zeigte keinen Unterschied der Tumorstadien zwischen Männer und Frauen (p=0,173).



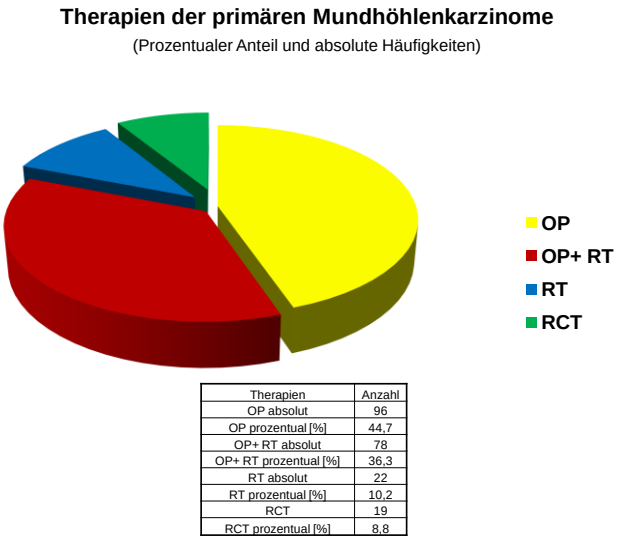
Stadium	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Anzahl
Männer absolut	35	36	62	23	156
Männer prozentual [%]	22,4	23,1	39,7	14,7	
Frauen absolut	26	13	17	6	62
Frauen prozentual [%]	41,9	21,0	27,4	9,7	
Gesamt absolut	61	49	79	29	218
Gesamt prozentual [%]	28,0	22,5	36,2	13,3	

Abbildung 15: Tumorstadien gesamt und nach Geschlecht

Dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung der Tumorstadien der komplett eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinome gesamt und nach Geschlecht (n=218).

4.3 Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome

Den prozentualen Anteil und die absoluten Häufigkeiten der durchgeführten Mundhöhlenkarzinomtherapien der eingeschlossenen Patienten veranschaulicht Abbildung 16. Zwei Patienten der 218 eingeschlossenen Patienten konnten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes bei ausgedehntem inoperablem Tumor keine kausale Therapie erhalten. Ein eingeschlossener Patient erhielt aufgrund der Ablehnung einer adjuvanten Radiotherapie als Therapie seines Mundhöhlenkarzinoms eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie. Diese drei zunächst in die Erhebung eingeschlossenen Patienten konnten aufgrund der zu geringen Datenlage bezüglich der Therapiemodalitäten und deren Ergebnisse nicht statistisch ausgewertet werden und werden somit im Folgenden nicht weiter erwähnt. Die Anzahl der im Folgenden untersuchten und therapierten Patienten erniedrigt sich somit auf 215 Patienten.



Therapien	Anzahl
OP absolut	96
OP prozentual [%]	44,7
OP+ RT absolut	78
OP+ RT prozentual [%]	36,3
RT absolut	22
RT prozentual [%]	10,2
RCT	19
RCT prozentual [%]	8,8

Abbildung 16: Therapien (OP, OP+RT, RT, RCT) der Mundhöhlenkarzinome

Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Therapiearten (OP, OP+RT, RT und RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215).

4.3.1 Therapie und Tumorstadium

Therapie	Stadium				Anzahl
	I	II	III	IV	
OP	53	29	12	2	96
OP+RT	7	18	48	5	78
RT	1	2	8	11	22
RCT	0	0	10	9	19
Anzahl	61	49	78	27	215

Tabelle 20: Therapie (OP, OP+RT, RT, RCT) und Stadiengruppierung

Tabellarisch dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Therapiearten (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215) nach Tumorstadium.

Den Vergleich des prozentualen Anteils und der absoluten Häufigkeiten einer Therapieart nach UICC-Stadium I-IV ermöglicht Tabelle 20. Es zeigt sich hierbei der mit 98,4 % (Stadium I (n=61): OP und OP+RT, n=60) und 95,9 % (Stadium II (n=49): OP und OP+RT, n=47) dominierende Anteil operativer Therapien in den niedrigen Stadien. In höheren Tumorstadien beginnt hingegen der Anteil der konservativen Therapien (RT, RCT) an Bedeutung zu gewinnen: So fanden sich im Stadium III (n=78) 23,1 % (RT+RCT, n=18) und im Stadium IV (n=27) 74,0 % (RT+RCT, n=20) überwiegend konservativ therapierte Patienten.

4.3.2 Operative Therapien (OP, OP+RT)

4.3.2.1 Neck-Dissection der operativen Therapien (gesamt)

Lymphknotenstatus	ND durchgeführt	Keine ND	Summe
pN(-)/N(-)	87	35	122
pN(+)/N(+)	51	1	52
Summe operierter Patienten	138	36	174

Tabelle 21: pN-regionäre Lymphknotenmetastasierung und Neck-Dissection

Tabellarisch dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der pN der regionären Lymphknotenmetastasierung (pN(-)/N(-), pN(+)/N(+)) der operativ versorgten Patienten (OP, OP+RT, n=174) in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Neck-Dissection (ND).

79,3 % (n=138 von 174) aller operierten Patienten erhielten eine Neck-Dissection (ND). Bis auf einen Patienten mit palliativer Tumorreduktion, erhielten alle N (+)-klassifizierten Patienten (98,1 %, n=51 von 52) eine operative Versorgung des drainierenden Lymphabflussgebietes. Bei 28,7 % (n=35 von 122) der Patienten mit klinischer N (-)-Situation wurde keine Neck-Dissection durchgeführt, da die Tumore sehr klein waren, der Tumor sehr weit im Gesunden reseziert worden war oder es sich um hoch differenzierte Tumore gehandelt hat. Insgesamt erfolgte eine elektive ND in 87 von 122 N(-)-Fällen (s. Tabelle 21).

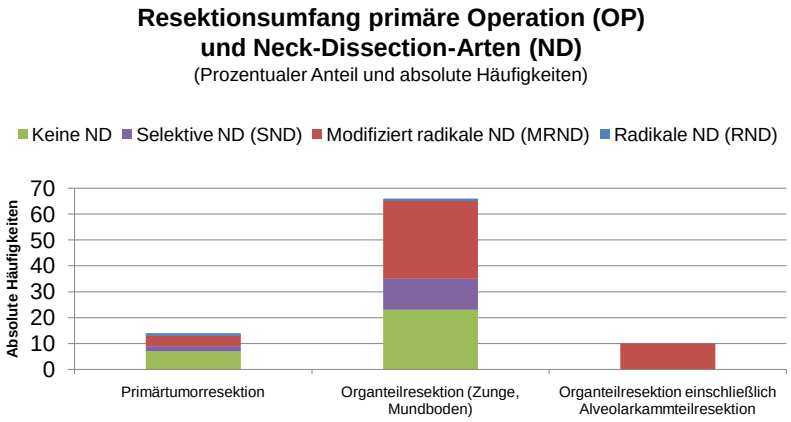
4.3.2.2 Primäre Operation (OP)

Die operative Versorgung der Mundhöhlenkarzinome nimmt mit insgesamt 80,9 % (OP und OP+RT, n=174) den höchsten Stellenwert der Therapien der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ein (s. Abbildung 16). Die größte Gruppe der operativ versorgten Patienten bildeten mit 44,7 % (n=96) die Patienten der primären Operation. 53 von 61 Patienten im Stadium I (86,9 %) wurden im untersuchten Patientenkollektiv ausschließlich operativ behandelt (Primärtumorresektion ± ND elektiv) (s. Tabelle 20). Auf eine adjuvante Radiotherapie konnte hierbei verzichtet werden, da der Tumor klein war, sehr weit im Gesunden reseziert wurde und/oder ein N0- bzw. pN0-Hals vorlag. Im Stadium II wurden 29 von 49 Patienten (59,2 %) primär operativ behandelt. Im Stadium III wurden nur noch 12 von 78 Patienten (15,4 %) ausschließlich operiert. Gründe hierfür waren größere, aber R0-resizierte, hochdifferenzierte Tumore ohne Lymphknotenmetastasen sowie Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie ablehnten. Im Stadium IV wurden 2 von 27 Patienten (7,4 %) primär operiert.
Im Anschluß an die Operation lehnten beide Patienten eine notwendige adjuvante Radiotherapie ab.

Insgesamt wird ersichtlich, daß nur wenige Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien eine alleinige operative Versorgung ihres Mundhöhlenkarzinoms erhielten.

4.3.2.3 Neck-Dissection (OP-Patientengruppe)

Primäroperationen mit **ausschließlicher Tumorresektion** (mit Sicherheitssaum) fanden sich bei 14,6 % (n=14) der Patienten. Es zeigte sich, dass mit 75,0 % (n=72) im Rahmen der primären Operation meist eine Organteilresektion durchgeführt wurde. 10,4 % (n=10) der Patienten erhielten eine Teilresektion des betroffenen Organs mit Alveolarkammteilresektion. Patienten mit grösseren Resektionen des Alveolarkammes bei denen eine sofortige Rekonstruktion mit Fibulatransplantaten notwendig war, wurden in die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie überwiesen. Hierdurch erklärt sich die kleine Anzahl dieser Patientengruppe. Insgesamt erhielten 60 der 96 alleinig operierten Patienten eine Neck-Dissection (62,5 %). Patienten mit ausschließlicher Primärtumorresektion benötigten in der Hälfte der Fälle (50,0 %, n=7) keine Neck-Dissection. Die restlichen Patienten (n=7) mit Neck-Dissection, erhielten meist eine modifiziert radikale Neck-Dissection (57,2 %, n=4). Die Patienten mit **Organteilresektionen** (Zunge und/oder Mundboden) erhielten in 59,7 % (n=43) eine Neck-Dissection. Auch hier dominierte mit 69,8 % (n=30) die modifiziert radikale Neck-Dissection. Patienten mit **Organ- und Alveolarkammteilresektion** erhielten alle eine modifiziert radikale Neck-Dissection (100,0 %, n=10).
Insgesamt wurden bei 73,3 % (n=44) der Patienten mit Neck-Dissection (n=60) eine modifiziert radikale Neck-Dissection durchgeführt. Die übrigen Neck-Dissection-Arten treten mit einem Anteil von 23,3 % (n=14) der selektiven Neck-Dissection und 3,3 % (n=2) im eingeschlossenen Patientenkollektiv in den Hintergrund (s. Abbildung 17).



Resektionsumfang	Keine ND	Neck-Dissektion-Arten			Anzahl
		Selektive ND (SND)	Modifiziert radikale ND (MRND)	Radikale ND (RND)	
Primärtumorresektion absolut	7	2	4	1	14
Organresektion (Zunge, Mundboden) absolut	29	12	30	1	72
Organteilresektion einschließlich Alveolarkammteilresektion absolut	0	0	10	0	10
Anzahl	36	14	44	2	96

Abbildung 17: Resektionsumfang OP und Neck-Dissection-Arten (ND)

Dargestellt sind die absoluten Verteilungen des Resektionsumfangs der eingeschlossenen Patienten mit primärer Operation (OP) und die absoluten Verteilungen der im Rahmen der primären Operation durchgeführten Neck-Dissection-Arten (n=96).

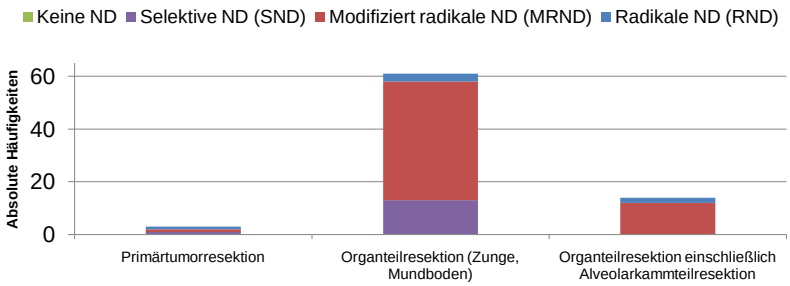
4.3.2.4 Operation und adjuvante Radiotherapie (OP+RT)

Im Stadium I wurden 7 von 61 Patienten (11,5 %) trotz pN0 postoperativ bestrahlt, da der Tumor nicht vollständig reseziert wurde und eine Nachresektion entweder vom Patienten nicht erwünscht oder nicht sinnhaft durchführbar war oder der Tumor undifferenziert war (s. Tabelle 20). Im Stadium II waren die Tumore größer und konnten nur knapp reseziert werden, daher wurde trotz pN0 sicherheitshalber eine adjuvante Radiotherapie in 18 von 49 Fällen (36,7 %) durchgeführt. Im Stadium III erfolgte bei 48 von 78 Patienten (61,5 %) eine primäre OP mit anschließender RT (OP+RT). Gründe hierfür waren ein positiver regionärer Lymphknotenstatus pN(+), eine knappe Tumorresektion und/oder ein großer Primärtumor. Der Allgemeinzustand der Patienten muß im Stadium III und IV ausreichend gut sein, denn diese Eingriffe sind meist umfangreich und erfordern langwierige plastische Rekonstruktionen des operierten Bereichs. Aufgrund eines ausgesprochenen großen Therapiewunsches bei hinreichend gutem Allgemeinzustand erhielten 5 Patienten (18,5 %) von 27 im Stadium IV eine primäre OP mit anschließender Radiotherapie (OP+RT). 18 von 78 Patienten im Stadium III und 20 von 27 Patienten im Stadium IV wurden als inoperabel eingestuft.

4.3.2.5 Neck-Dissection (OP+RT-Patientengruppe)

Einen Vergleich der Art und Anzahl der durchgeführten Operationen mit adjuvanter Radiotherapie (OP+RT) mit der Art und Anzahl der im Rahmen der Operation durchgeführten Neck-Dissection ermöglicht Abbildung 18. Es zeigte sich, dass mit 78,2 % (n=61) im Rahmen der mittels Operation und adjuvanter Radiotherapie therapierten Patienten meist eine Organteilresektion durchgeführt wurde. Primäroperationen mit ausschließlicher Tumorresektion (mit Sicherheitssaum) in der OP+RT-Gruppe fanden sich nur bei 3,8 % (n=3) der Patienten. 17,9 % (n=14) der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und Operation und adjuvanter Radiotherapie erhielten eine Teilresektion des betroffenen Organs mit Alveolarkammteilresektion. Es erhielten alle Patienten des Therapiearms Operation mit adjuvanter Radiotherapie eine Neck-Dissection (100,0 %). Betrachtet man die Art der Neck-Dissection, so wird ersichtlich, dass auch die operierten Patienten mit adjuvanter Radiotherapie (n=78) hauptsächlich eine modifiziert radikale Neck-Dissection erhielten (74,4 %, n=58). Bei allen Operationsarten außer der alleinigen Primärtumorresektion (33,3 %, n=1) nimmt die modifizierte radikale Neck-Dissection die dominierende Rolle ein (Organteilresektion: 73,8 %, n=45; Organteilresektion mit Alveolarkammresektion: 85,7 %, n=12) (s. Abbildung 18).

Resektionsumfang Operation mit adjuvanter Radiatio (OP+RT) und Neck-Dissection-Arten (ND)
(Prozentualer Anteil und absolute Häufigkeiten)



Resektionsumfang	Keine ND	Neck-Dissection-Arten			Anzahl
		Selektive ND (SND)	Modifiziert radikale ND (MRND)	Radikale ND (RND)	
Primärtumorresektion	0	1	1	1	3
Organteilresektion (Zunge, Mundboden)	0	13	45	3	61
Organteilresektion einschließlich Alveolarkammteilresektion	0	0	12	2	14
Anzahl	0	14	58	6	78

Abbildung 18. Resektionsumfang OP+RT und Neck-Dissection-Arten (ND)

Dargestellt sind die Verteilungen des Resektionsumfangs der eingeschlossenen Patienten mit Operation und adjuvanter Radiotherapie (OP+RT) und die absoluten Verteilungen der im Rahmen der Operation durchgeführten Neck-Dissection-Arten (n=78).

4.3.2.6 Adjuvante Radiotherapie (OP+RT-Patientengruppe)

Die Radiotherapie erfolgte im untersuchten Patientenkollektiv bei p N (+), grossen Tumorstadien oder entdifferenzierten Karzinomen adjuvant im Anschluss an die primäre Operation. Eine neoadjuvante Radiotherapie und sogenannte „Sandwich-Therapien“ bestehend aus RT+OP+RT wurden im untersuchten Zeitraum bei Karzinomen der Mundhöhle nicht durchgeführt. Die mittlere Pause zwischen der primären OP und der adjuvanten RT belief sich auf 25 Tage (SD=4 +/-). Gründe für die Pause zwischen OP und RT waren notwendigen Zahnsanierung der Patienten vor Radiotherapie, einer postoperativen Abheilung und in der Berechnung und Planung der Bestrahlung. Das Zielgebiet wurde in der OP+RT-Patientengruppe im Mittel mit 53,1 Gy (SD= 10,0 +/-) perkutan inklusive Boost bestrahlt.

4.3.3 Konservative Therapien (RT, RCT)

Insgesamt erhielten 22 von 215 Patienten eine alleinige Radiotherapie und 19 der 215 Patienten eine simultane Radiochemotherapie.

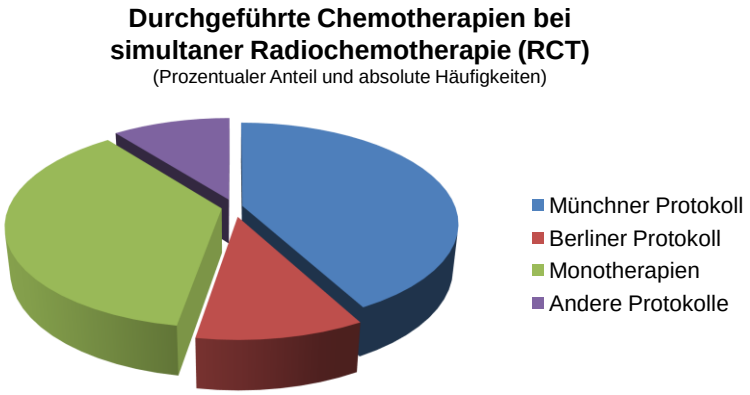
4.3.3.1 Primäre Radiotherapie (RT)

Das Zielgebiet wurde bei Patienten mit alleiniger RT mit 51,7 Gy (SD=21,4 +/-) perkutan bestrahlt. Die im Mittel niedrige und variable Strahlendosis bei alleiniger RT verdeutlicht den hoch palliativen Ansatz der sich meist in einem hohen Tumorstadium und schlechtem Allgemeinzustand befindlichen Patienten.

Nur 1 von 61 der eingeschlossenen Patienten im Stadium I (1,6 %) und 2 von 49 eingeschlossenen Patienten im Stadium II (4,1 %) wurden aus Gründen der mangelnden Narkosefähigkeit oder einer persönlichen Ablehnung des Patienten gegen eine Operation primär bestrahlt. Kein Patient erhielt im Stadium I und II eine primäre RCT. Im Stadium III erhielten 10 von 78 Patienten (12,8 %) eine primäre RCT, da eine OP zu mutilierend gewesen wäre, der Allgemeinzustand des Patienten für eine OP zu schlecht war oder keine Rekonstruktionsmaßnahmen zur Verfügung standen. 8 von 78 Patienten (10,3 %) erhielten im Stadium III ausschließlich eine RT, da eine RCT aufgrund des reduzierten Allgemeinzustand nicht toleriert werden konnte. Mit 74,1 % (n=20) waren die meisten eingeschlossenen Patienten im Tumorstadium IV (n=27) inoperabel. Sie erhielten je nach Allgemeinzustand entweder eine simultane RCT (33,3 %, n=9) oder bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand eine primäre RT (40,7 %, n=11) (s. Tabelle 20).

Alle konservativ versorgten Patienten erhielten eine Bestrahlung des Tumorbettes und des drainierenden Lymphabflussgebietes als Zielgebiet. Das mittlere Intervall von Diagnosestellung bis Beginn der Radiotherapie lag bei 22,5 Tagen (SD=3 +/-). Gründe für die Pause zwischen Erstvorstellung und RT-Beginn fanden sich in notwendigen Zahnsanierungen der Patienten vor Radiotherapie, Abklärung des Tumorstadiums und in der Berechnung und Planung der Bestrahlung.

4.3.3.2 Simultane Radiochemotherapie (RCT)



	Anzahl
Münchner Protokoll absolut	8
Münchner Protokoll prozentual [%]	42,1%
Berliner Protokoll absolut	2
Berliner Protokoll prozentual [%]	10,5%
Monotherapien absolut	7
Monotherapien prozentual [%]	36,8%
Andere Protokolle absolut	2
Andere Protokolle prozentual [%]	10,5%
Anzahl	19

Abbildung 19: Durchgeführte Chemotherapien bei simultaner Radiochemotherapie (RCT)

Dargestellt ist die absolute und prozentuale Verteilung der durchgeführten Chemotherapien der eingeschlossenen Patienten mit simultaner Radiochemotherapie (RCT, n=19).

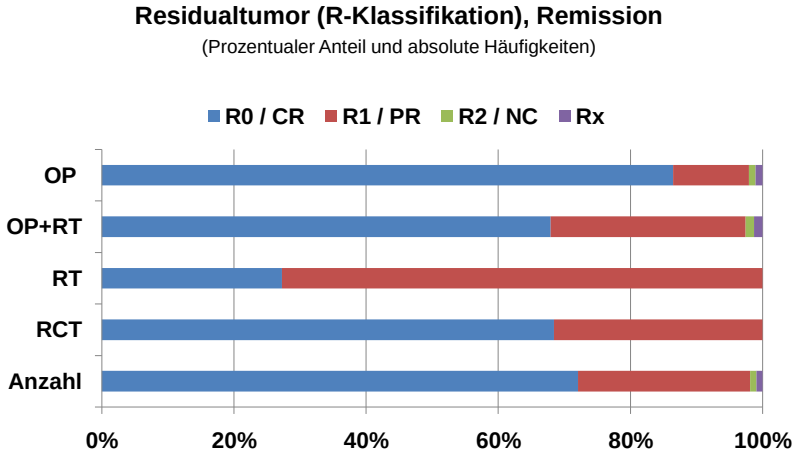
Die Behandlung der Patienten mit simultaner Radiochemotherapie erfolgte bei ausreichendem Allgemeinzustand der Patienten analog des „Münchner Protokolls“ für den Zeitraum 1990 - 1996, ab 1996 - 2001 analog des „Berliner Protokoll“. Im Vergleich der durchgeführten Chemotherapien wird der aufgrund des untersuchten Zeitintervalls hohe Anteil (42,1 %, n=8) der analog des „Münchner Protokolls“ therapierten Patienten ersichtlich. In 36,8 % (n=7) der Fälle konnten aufgrund nicht verantwortbarer Organtoxizitäten ausschließlich Monochemotherapien durchführt werden (s. Abbildung 19).

Kein Patient verstarb an den Komplikationen der applizierten Chemotherapien.

Das Zielgebiet wurde bei Patienten bei Patienten mit simultaner RCT mit 62,1 Gy (SD=10,2 +/-) perkutan bestrahlt.

Bei Bestrahlungen analog des „Münchner Protokolls“ oder „Berliner Protokolls“ erfolgten während der insgesamt sechswöchigen Bestrahlungen zusätzlich in den letzten drei Wochen hyperfraktionierte Bestrahlungen zur Chemotherapie (s. Abbildung 19).

4.3.4 Residualtumor (R-Klassifikation, Remission) nach Therapie



	OP		OP+RT		RT		RCT		Anzahl
	absolut	prozentual [%]	absolut	prozentual [%]	absolut	prozentual [%]	absolut	prozentual [%]	
R0 / CR	83	86,5	53	67,9	6	27,3	13	68,4	155
R1 / PR	11	11,5	23	29,5	16	72,7	6	31,6	56
R2 / NR	1	1,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0	2
Rx	1	1,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0	2
Anzahl	96		78		22		19		215

Abbildung 20: Therapien (OP, OP+RT, RT, RCT) und Residualtumor/ Remission

Dargestellt sind die prozentualen Anteile und die absoluten Häufigkeiten der Residualtumore der operativen Therapien (OP, OP+RT) sowie die Remission der konservativen Therapien (RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215). Die Einteilung der Residualtumore mittels R-Klassifikation (R0= kein Residualtumor, R1= mikroskopischer Residualtumor, R2= makroskopischer Residualtumor, Rx= Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden) und mittels Remissionskriterien (CR= Komplette Remission, PR= Partielle Remission, NC= No change).

78,2 % (n=136) aller operativ versorgten Patienten (OP, OP+RT, n=174) erhielten eine R0-Resektion der ehemaligen Tumorregion. Bei 1,1 % der Patienten (Rx, n=2) konnte keine postoperative Einteilung der Resektionsränder durchgeführt werden. In R1-, R2- und Rx-Situationen erhielten die Patienten die Empfehlung einer adjuvanten Strahlentherapie.

Insgesamt wurden 86,5 % (n=83) der primär nur operativ versorgten Patienten R0-reseziert. 11 Patienten (11,5 %) mit R1-, ein Patient (1,0 %) mit R2-Tumorresektion und ein Patient (1 %) mit Rx lehnten eine im Anschluss an die Operation geplante Radiotherapie ab.

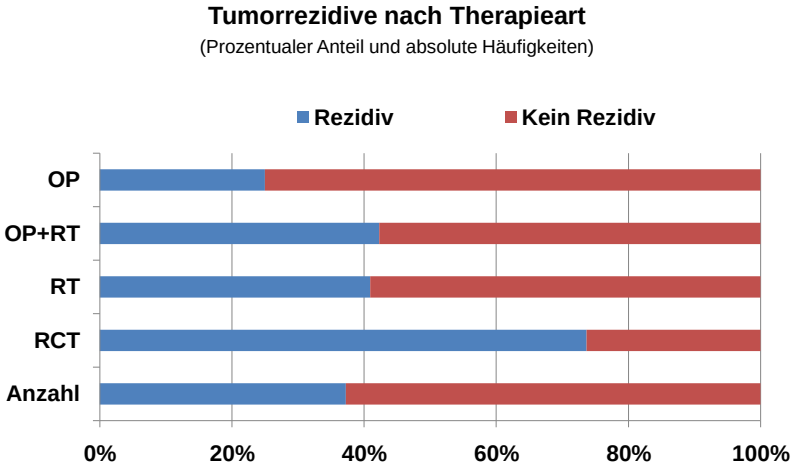
In der Patientengruppe der OP+RT versorgten Patienten ist der Anteil der R1-Resektionen mit 29,5 % (n=23) erwartungsgemäss höher. Mit 46,3 % (n=19) lag der Anteil der konservativ versorgten Patienten (n=41) mit komplette Remission (CR) nach der Mundhöhlenkarzinomtherapie erwartungsgemäss niedrig. Der Rest (53,7 %, n=22) zeigte nach ihrer konservativen Tumortherapie eine Verkleinerung der ehemaligen Tumorgröße um die Hälfte für mindestens vier Wochen (Partielle Remission) (s. Abbildung 20).

4.3.5 Verlauf Tumornachsorge (Tumorrezidive, Zweitkarzinome)

4.3.5.1 Tumorrezidive

Insgesamt entwickelten 37,2 % der Patienten (n=80) entweder im Bereich des Primärtumors oder der regionären Abflusswege ein Rezidiv ihrer Tumorerkrankung.

4.3.5.2 Tumorrezidive nach Therapieart



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Rezidive absolut	24	33	9	14	80
Rezidive prozentual [%]	25,0	42,3	40,9	73,7	37,2
Kein Rezidiv absolut	72	45	13	5	135
Kein Rezidiv prozentual [%]	75,0	57,7	59,1	26,3	62,8
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 21: Tumorrezidive nach Therapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

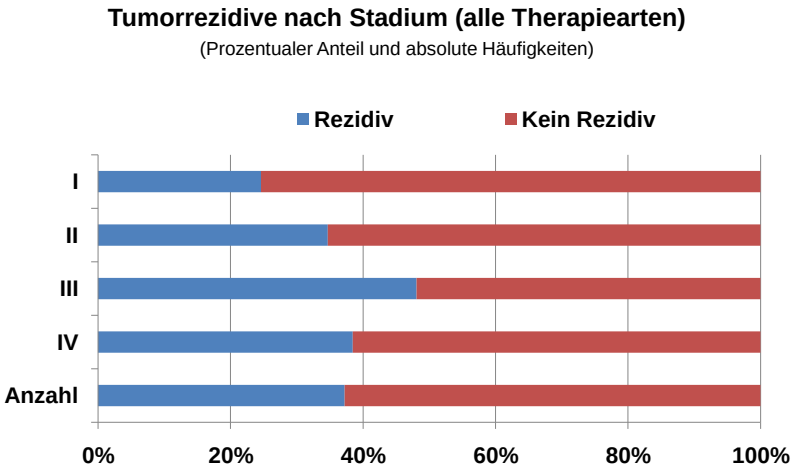
Dargestellt sind die prozentualen Anteile und die absoluten Häufigkeiten der Tumorrezidive nach Therapie der Mundhöhlenkarzinome (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215).

Betrachtet man die Anzahl der Tumorrezidive nach Therapieart des Primärtumors, so wird ersichtlich, daß die Patienten der primären Operation (meist Stadium I und II) mit 25,0 % (n=24) die geringste Anzahl an Rezidiven entwickelten. Ein Tumorrezidiv bei Patienten der primären Radiotherapie entwickelten sich in 40,9 % (n=9) der Fälle.

Diese relativ niedrige Anzahl an Rezidiven ist auch auf den Einsatz der primären Radiotherapie in frühen Tumorstadien zurückzuführen. Die Patienten des OP+RT-Therapiearms zeigten in 42,3 % (n=33) der Fälle Rezidive. Am häufigsten entwickelten sich Rezidive bei Patienten mit simultaner RCT (73,7 %, n=14) (s. Abbildung 21).

4.3.5.3 Tumorrezidive nach Tumorstadium

Im Vergleich der Tumorrezidiventwicklung nach Tumorstadium zeigten im Tumorstadium I 24,6 % (n=15), im Stadium II 34,7 % (n=17), im Stadium III 48,1 % (n=38) und im Stadium IV 38,5 % (n=10) der Patienten Rezidive (s. Abbildung 22).



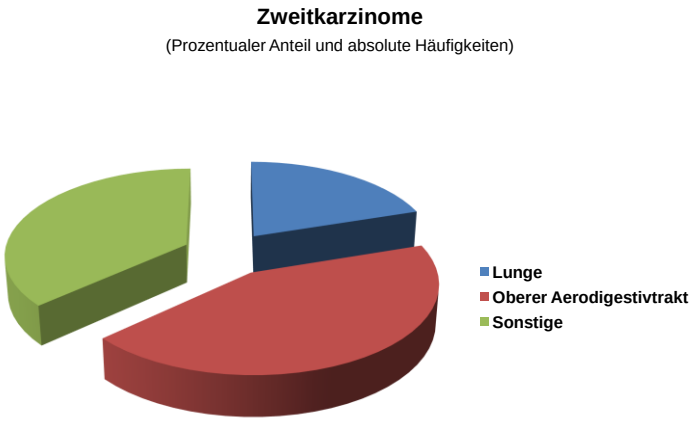
	I	II	III	IV	Anzahl
Rezidive absolut	15	17	38	10	80
Rezidive prozentual [%]	24,6	34,7	48,1	38,5	37,2
Kein Rezidiv absolut	46	32	41	16	135
Kein Rezidiv prozentual [%]	75,4	65,3	51,9	61,5	62,8
Anzahl	61	49	79	26	215

Abbildung 22: Tumorrezidive nach Tumorstadium (alle Therapiearten)

Dargestellt sind die prozentualen Anteile und die absoluten Häufigkeiten der Tumorrezidive nach Stadium der Mundhöhlenkarzinomerkankung der eingeschlossenen Patienten (n=215).

4.3.5.4 Zweitkarzinome

14,0 % (n=30) der überlebenden Patienten entwickelten nach der Therapie des primären Mundhöhlenkarzinoms Zweitkarzinome. Mit 43,3 % (n=13 von 30) entwickelten sich die meisten Zweitkarzinome im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes (s. Abbildung 23).



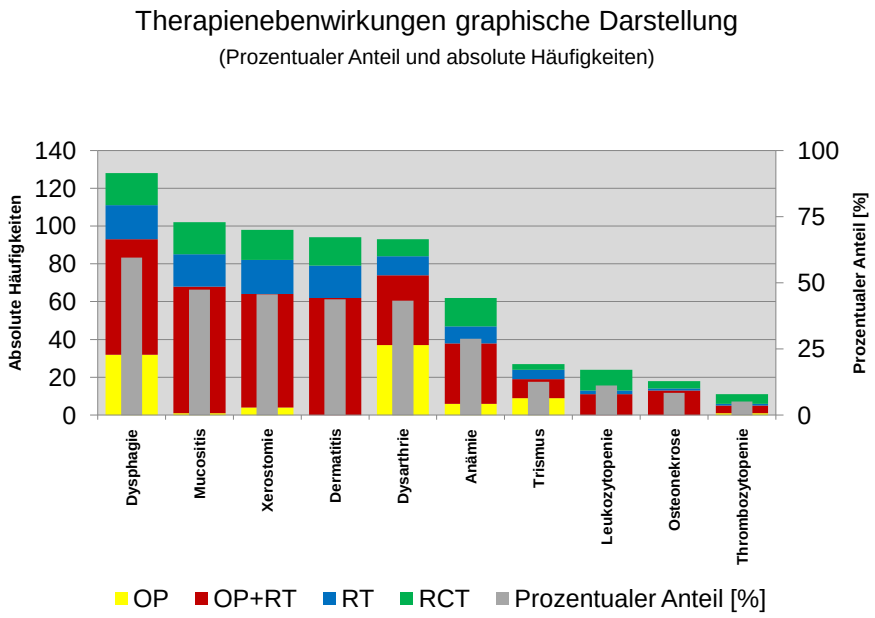
Lokalisation Zweitkarzinom	Lunge	Oberer Aerodigestivtrakt	Sonstige	Anzahl
Anzahl absolut	6	13	11	30
Anzahl porzentual [%]	20,0	43,3	36,7	14,0

Abbildung 23: Zweitkarzinome nach Therapie der Mundhöhlenkarzinome

Dargestellt sind die prozentualen Anteile und die absoluten Häufigkeiten der Zweitkarzinome nach Therapie der Mundhöhlenkarzinome (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215).

4.3.6 Therapienebenwirkungen (CTC-Kriterien)

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden die Therapienebenwirkungen ausschließlich deskriptiv dargestellt. Einen Gesamtüberblick über die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der erfassten Nebenwirkungen der Mundhöhlenkarzinomtherapien (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215) gibt Abbildung 24.



Therapienebenwirkungen, tabellarische Darstellung

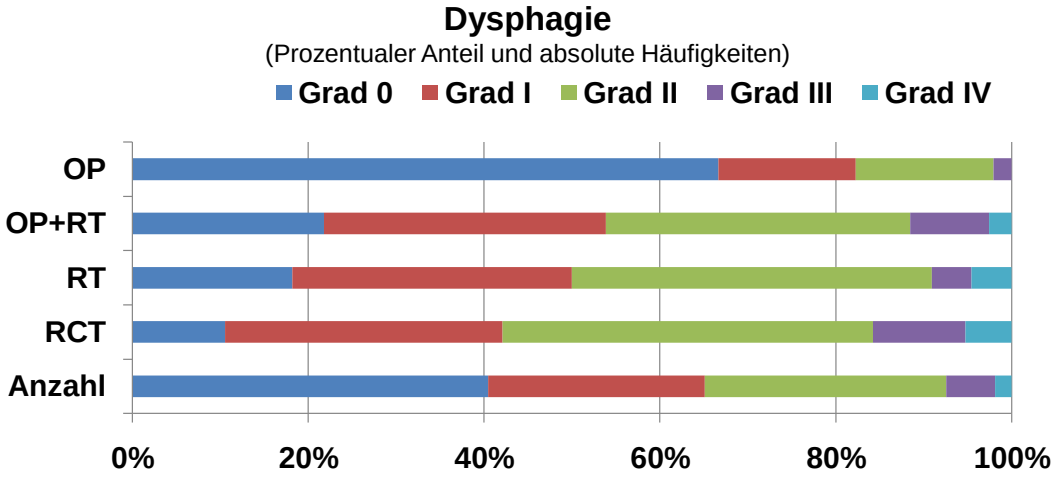
(Prozentualer Anteil und absolute Häufigkeiten)

		OP (n=96)	OP+RT (n=78)	RT (n=22)	RCT (n=19)	Anzahl (n=215)
1	**Dysphagie** absolut	32	61	18	17	128
	Dysphagie prozentual [%]	33,3	78,2	81,8	89,5	59,5
2	**Mucositis** absolut	1	67	17	17	102
	Mucositis prozentual [%]	1,0	85,9	77,3	89,5	47,4
3	**Xerostomie** absolut	4	60	18	16	98
	Xerostomie prozentual [%]	4,2	76,9	81,8	84,2	45,6
4	**Dermatitis** absolut	0	62	17	15	94
	Dermatitis prozentual [%]	0,0	79,5	77,3	78,9	43,7
5	**Dysarthrie** absoult	37	37	10	9	93
	Dysarthrie prozentual [%]	38,5	47,4	45,5	47,4	43,3
6	**Anämie** absolut	6	32	9	15	62
	Anämie prozentual [%]	6,3	41,0	40,9	78,9	28,8
7	**Trismus** absolut	9	10	5	3	27
	Trismus prozentual [%]	9,4	12,8	22,7	15,8	12,6
8	**Leukozytopenie** abolut	0	11	2	11	24
	Leukozytopenie prozentual [%]	0,0	14,1	9,1	57,9	11,2
9	**Osteonekrose** absolut	0	13	1	4	18
	Osteonekrose prozentual [%]	0,0	16,7	4,5	21,1	8,4
10	**Thrombozytopenie** absolut	1	4	1	5	11
	Thrombozytopenie prozentual [%]	1,0	5,1	4,5	26,3	5,1

Abbildung 24: Nebenwirkungen der Karzinomtherapien insgesamt (OP, OP+RT, RT oder RCT)

Graphisch sind je nach Häufigkeit des Auftretens die prozentualen Anteile und die absoluten Häufigkeiten der spezifischen Nebenwirkungen der Mundhöhlenkarzinomtherapien der eingeschlossenen Patienten (n=215) dargestellt. Tabellarisch erfolgen zusätzlich die prozentualen Anteile und die absoluten Häufigkeiten der spezifischen Nebenwirkungen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten einer entsprechenden Therapiemodalität (OP, OP+RT, RT, RCT).

4.3.6.1 Dysphagien



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	64	17	4	2	87
Grad 0 prozentual [%]	66,7	21,8	18,2	10,5	40,5
Grad I absolut	15	25	7	6	53
Grad I prozentual [%]	15,6	32,1	31,8	31,6	24,7
Grad II absolut	15	27	9	8	59
Grad II prozentual [%]	15,6	34,6	40,9	42,1	27,4
Grad III absolut	2	7	1	2	12
Grad III prozentual [%]	2,1	9,0	4,5	10,5	5,6
Grad IV absolut	0	2	1	1	4
Grad IV prozentual [%]	0,0	2,6	4,5	5,3	1,9
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 25: Dysphagie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

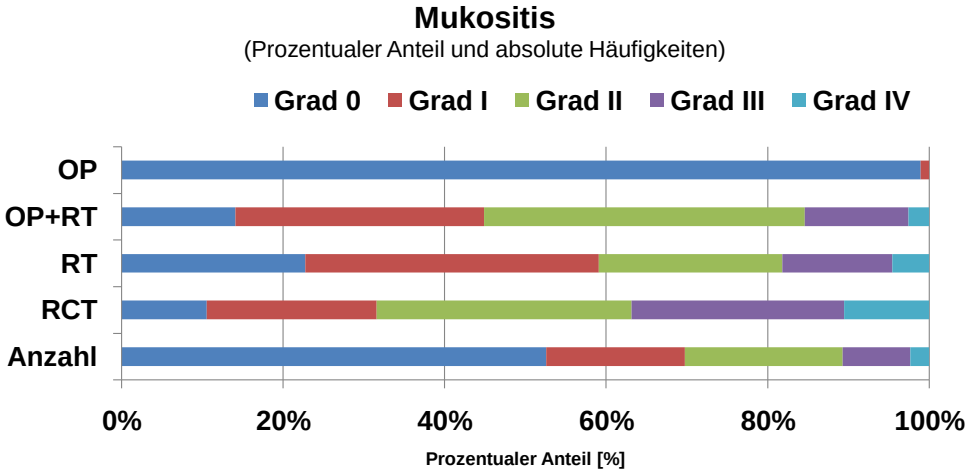
Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der myofunktionellen Störungen unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Milde Einschränkungen, Essen/Sprechen normal, Grad II: Moderate Einschränkungen, überwiegend pürierte, weiche oder flüssige Kost, Grad III: Schwere Einschränkungen, i.v.-Wässerung, Grad IV: Lebensbedrohlich, kompletter Verschluss, Notwendigkeit der enteralen oder parenteralen Unterstützung [96].

Die häufigsten Nebenwirkungen waren therapiebedingte myofunktionelle Störungen (insbesondere Dysphagien und Dysarthrien). Insgesamt traten Dysphagien bei 59,5 % (n=128) der Patienten auf (s. Abbildung 24). Rund ein Drittel der allein operativ versorgten Patienten (33,3 %, n=32) und rund 80,7 % der übrigen und somit bestrahlten Patienten (n=96 von 119 bestrahlten Patienten) klagten über therapiebedingte Dysphagien, als Früh- und Spätnebenwirkungen. Am häufigsten entwickelten die betroffenen Patienten zweitgradige Störungen (27,4 %, n=59). Unter den ausschließlich operierten Patienten dominierten die Dysphagiegrade I und II gleichermassen (15,6 %, n=15).

Unter den operierten und adjuvant bestrahlten Patienten kamen ebenfalls die Dysphagiegrade I und II am häufigsten vor (Grad I: 32,1 % (n=25), Grad II: 34,6 % (n=27)).

Im Unterschied zur alleinigen Operation waren die Patienten mit Operation und adjuvanter Radiotherapie insgesamt häufiger (78,2 %, n=61) von Dysphagien betroffen. Der Anteil höhergradiger Schluckstörungen Grad III und IV der operierten Patienten erwiess sich als gering. Die meisten und stärksten Dysphagien entwickelten wie bei fast allen untersuchten Nebenwirkungen die konservativ behandelten Patienten. Nur 18,2 % (n=4) der alleinig bestrahlten Patienten und 10,5 % (n=2) der RCT-therapierten Patienten entwickelten keine Dysphagien. 40,9 % (n=9) der RT und 42,1 % (n=8) der RCT-Patienten entwickelten hierbei eine höhergradige Dysphagie Grad II (s. Abbildung 25).

4.3.6.2 Mukositis



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	95	11	5	2	113
Grad 0 prozentual [%]	99,0	14,1	22,7	10,5	52,6
Grad I absolut	1	24	8	4	37
Grad I prozentual [%]	1,0	30,8	36,4	21,1	17,2
Grad II absolut	0	31	5	6	42
Grad II prozentual [%]	0,0	39,7	22,7	31,6	19,5
Grad III absolut	0	10	3	5	18
Grad III prozentual [%]	0,0	12,8	13,6	26,3	8,4
Grad IV absolut	0	2	1	2	5
Grad IV prozentual [%]	0,0	2,6	4,5	10,5	2,3
Anzahl	96	78	22	19	215

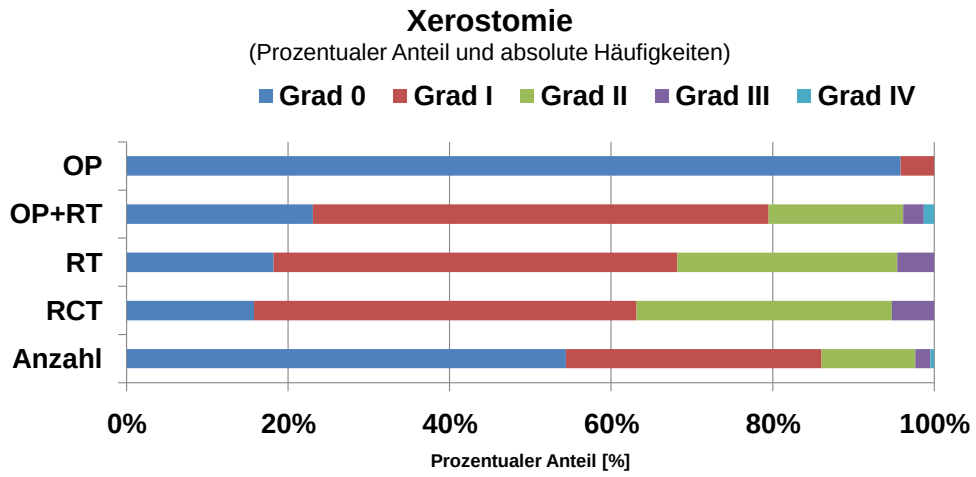
Abbildung 26: Mukositis und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Mukositiden unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Schmerzloses Erythem, milde Schmerzhaftigkeit, keine Läsionen, Grad II: Vereinzelte pseudomembranöse Reaktionen, Fähigkeit zu essen/trinken, Grad III: Konfluierende pseudomembranöse Reaktion, starke Schmerzen, i. v.-Zufuhr, Grad IV: Nekrose, tiefe Ulzerationen, (par-)enterale Ernährung erforderlich [96].

Mukositiden treten meist akut auf und bleiben, wenn sie nur gering ausgeprägt sind (Grad I-II), oft nur passager bestehen.

Eine therapiebedingte Mukositis zeigte sich bei insgesamt 47,4 % (n=102) der eingeschlossenen Patienten (s. Abbildung 24). Sie war somit die zweithäufigste therapiebedingte Nebenwirkung. Auch an Mukositis litten fast ausschließlich bestrahlte Patienten. Nur ein operierter Patient entwickelte postoperativ im Rahmen einer Soorsuperinfektion der Mundhöhle eine Mukositis. Entwickelte sich eine Mukositis, so zeigte sie sich mit 19,5 % (n=42) meist eine Mukositis Grad II. Die Ergebnisse der mittels RCT therapierten Patienten zeigten mit 31,6% (n=6) Grad III und 26,3% (n=5) Grad IV die im Vergleich zu den anderen Therapien höchste Anzahl an fortgeschrittenen Mukositiden (s. Abbildung 26).

4.3.6.3 Xerostomie



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	92	18	4	3	117
Grad 0 prozentual [%]	95,8	23,1	18,2	15,8	54,4
Grad I absolut	4	44	11	9	68
Grad I prozentual [%]	4,2	56,4	50,0	47,4	31,6
Grad II absolut	0	13	6	6	25
Grad II prozentual [%]	0,0	16,7	27,3	31,6	11,6
Grad III absolut	0	2	1	1	4
Grad III prozentual [%]	0,0	2,6	4,5	5,3	1,9
Grad IV absolut	0	1	0	0	1
Grad IV prozentual [%]	0,0	1,3	0,0	0,0	0,5
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 27: Xerostomie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Xerostomien unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Geringe Mundtrockenheit, Grad II: Mässige Mundtrockenheit, Grad III: Komplette Mundtrockenheit, Grad IV: Tiefe Ulzera, Nekrose [96].

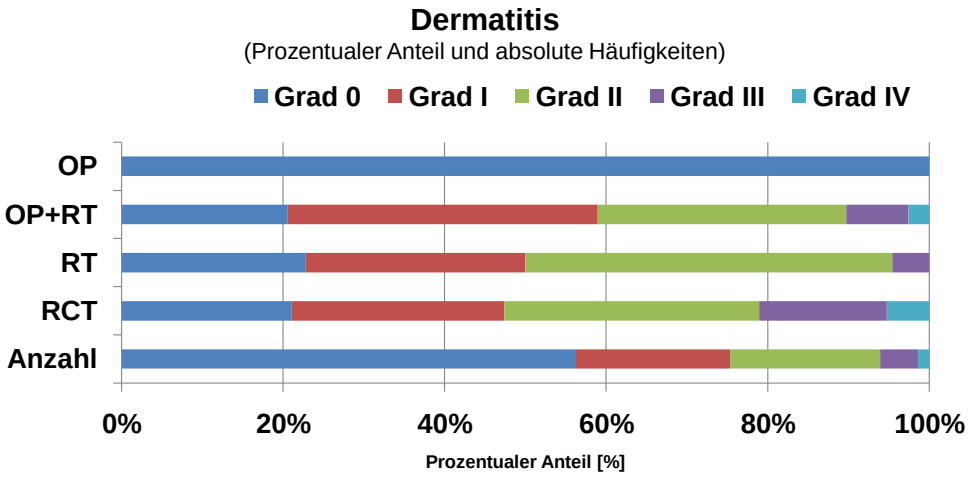
45,6 % (n=98) der behandelten Patienten litten unter einer akuten teilweise chronifizierenden Xerostomie (s. Abbildung 24). Auch hier waren fast ausschließlich bestrahlte Patienten betroffen.

Primär operierte Patienten litten in nur 4,2 % (n=4) der Fälle unter Xerostomie. Die meisten eingeschlossenen und betroffenen Patienten (31,6 %, n=68) entwickelten eine geringe Mundtrockenheit (Grad I).

Vier primär operativ versorgte Patienten (4,2 %) entwickelten im Rahmen ihrer kurativen primären Operation aufgrund des erweiterten operativen Eingriffes eine leichtgradige Xerostomie (Grad I). Unter der multimodalen Therapie Operation mit adjuvanter Radiotherapie entwickelten hingegen bereits 56,4 % (n=44) der Patienten eine Xerostomie Grad I. Der Einfluss der Radiotherapie auf die Speicheldrüsen scheint somit ersichtlich. Unter der Hinzunahme von Chemotherapeutika in die konservative Therapie (RCT) kam es zu einer weiteren Steigerung in Quantität und Qualität der beobachteten Xerostomien: Xerostomien gesamt: OP+RT=76,9 % (n=60), RT=81,8 % (n=18), RCT=84,2 % (n=16); Xerostomien Grad II: OP+RT=16,7 % (n=13), RT=27,3 % (n=6), RCT=31,6 % (n=6) (s. Abbildung 27).

4.3.6.4 Dermatitis

Insgesamt entwickelten 43,7 % (n=94) der Patienten eine meist akute Dermatitis (s. Abbildung 24). Hierbei litten ausschliesslich bestrahlte Patienten an reaktiven Hautveränderungen im Sinne einer Dermatitis unter/nach ihrer Primärtherapie (s. Abbildung 28). Meist zeigten sich hierbei schwache (Grad I: 19,1 %, n=41) bis mässige Dermatitiden (Grad II: 18,6 %, n=40). Dermatitiden des Grades III (15,8 %, n=3) und IV (5,3 %, n=1) kamen am häufigsten bei den multimodal mittels RCT therapierten Patienten vor. Die hochgradige Ausprägung der Dermatitiden unter RCT ist Ausdruck der Verstärkung der Hauttoxizität durch die Anwendung des multimodalen Konzeptes (s. Abbildung 28).



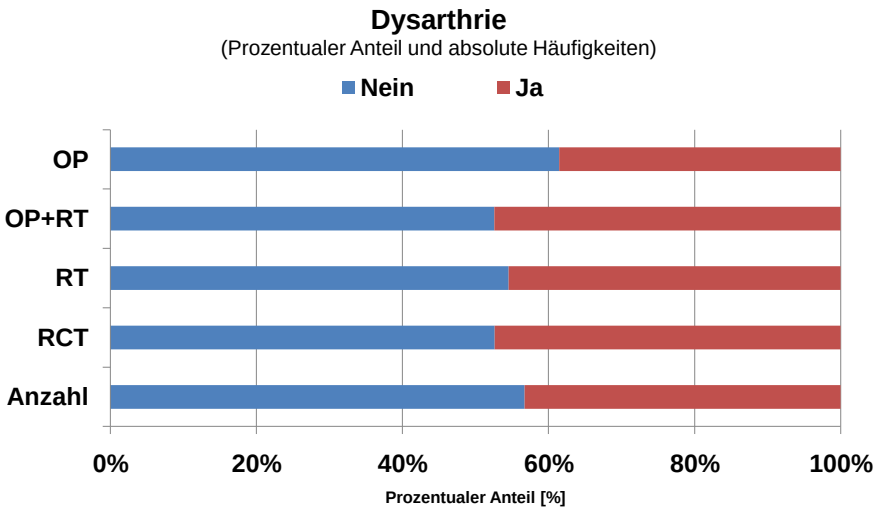
	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	96	16	5	4	121
Grad 0 prozentual [%]	100,0	20,5	22,7	21,1	56,3
Grad I absolut	0	30	6	5	41
Grad I prozentual [%]	0,0	38,5	27,3	26,3	19,1
Grad II absolut	0	24	10	6	40
Grad II prozentual [%]	0,0	30,8	45,5	31,6	18,6
Grad III absolut	0	6	1	3	10
Grad III prozentual [%]	0,0	7,7	4,5	15,8	4,7
Grad IV absolut	0	2	0	1	3
Grad IV prozentual [%]	0,0	2,6	0,0	5,3	1,4
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 28: Dermatitis und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Dermatitiden unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Schwaches Erythem oder trockene Schuppung, Grad II: Mässiges bis stärkeres Erythem oder lückenhafte feuchte Abschuppung, mäßiges Ödem, Grad III: Konfluierend feuchte Abschuppungen (≥1,5 cm Durchmesser), Ödeme (<1,5cm), Grad IV: Hautnekrosen oder Ulzerationen aller Hautschichten, u. U. blutend [96].

4.3.6.5 Dysarthrie

Als fünfthäufigste Nebenwirkung der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der primären Therapien OP, OP+RT, RT, RCT entwickelte sich mit 43,3 % (n=93) eine therapieassoziierte Dysarthrie (s. Abbildung 24). Genaue Gradeinteilungen zur Schwere der Dysarthrien ließen sich aus den Akten nicht durchgehend eruieren. Somit erfolgt ihre Angabe hier quantitativ. Insgesamt entwickelten die Patienten der unimodalen Therapiearme weniger Dysarthrien (OP: 38,5 % (n=37), RT: 45,5 % (n=10)). Die multimodalen Therapien OP+RT (n=37) und RCT (n=9) führten mit jeweils 47,5 % betroffener Patienten im jeweiligen Therapiearm häufiger zur Ausbildung von Dysarthrien (s. Abbildung 29).



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Nein absolut	59	41	12	10	122
Nein prozentual [%]	61,5	52,6	54,5	52,6	56,7
Ja absolut	37	37	10	9	93
Ja prozentual [%]	38,5	47,4	45,5	47,4	43,3
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 29: Dysarthrie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

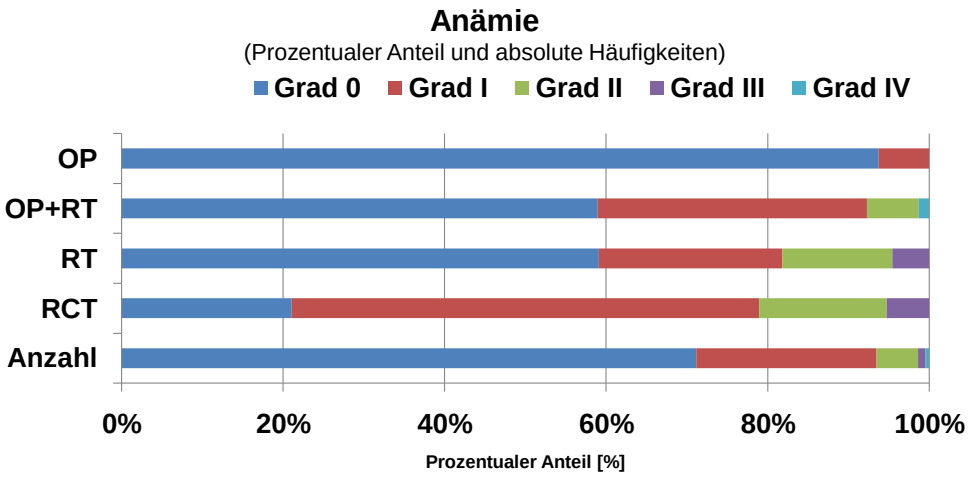
Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Dysarthrien unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die Einteilung erfolgt ausschliesslich quantitativ (ja/nein).

4.3.6.6 Anämie

Anämien stellten mit insgesamt 28,8 % (n=62) betroffener Patienten die häufigste systemische Nebenwirkung dar (s. Abbildung 24). Meist treten Anämien akut auf und erfordern eine ausreichende Erythrozytensubstitution des Patienten.

Mit 78,9 % (n=15) Anämien der „RCT-Patienten“ liegt diese Gruppe in der Entwicklung einer akuten Anämie mit Abstand an der Spitze. Am häufigsten entwickelten sich insgesamt Anämien mit Hb-Werten bis >10,0 g/dl (Grad I: 22,3 % (n=48)). Nur 6,3 % (n=6) der primär operierten Patienten entwickelten eine Anämie (ausschließlich Grad I). Ein Umstand der sich durch schonende Operationsmethoden und eine intra-, bzw. postoperative Erythrozytensubstitution erklären lässt.

Die übrigen beobachteten Anämien erklären sich durch die Folgen der Tumorerkrankung sowie durch eine chemotherapiebedingte Myelosuppression. Aufgrund der ausreichenden diagnostischen Überwachung der therapierten Patienten erfolgte stets eine frühzeitige bedarfsgerechte Substitution mittels Blutkonserven. Somit traten meist nur Anämien des Grades I auf.



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	90	46	13	4	153
Grad 0 prozentual [%]	93,8	59,0	59,1	21,1	71,2
Grad I absolut	6	26	5	11	48
Grad I prozentual [%]	6,3	33,3	22,7	57,9	22,3
Grad II absolut	0	5	3	3	11
Grad II prozentual [%]	0,0	6,4	13,6	15,8	5,1
Grad III absolut	0	0	1	1	2
Grad III prozentual [%]	0,0	0,0	4,5	5,3	0,9
Grad IV absolut	0	1	0	0	1
Grad IV prozentual [%]	0,0	1,3	0,0	0,0	0,5
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 30: Anämie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Anämien unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Hb-Wert erniedrigt bis >10,0 g/dl, Grad II: Hb-Wert 8,0 - 10,0 g/dl, Grad III: Hb-Wert 6,5 - 8,0 g/dl, Grad IV: Hb-Wert <6,5 g/dl [96].

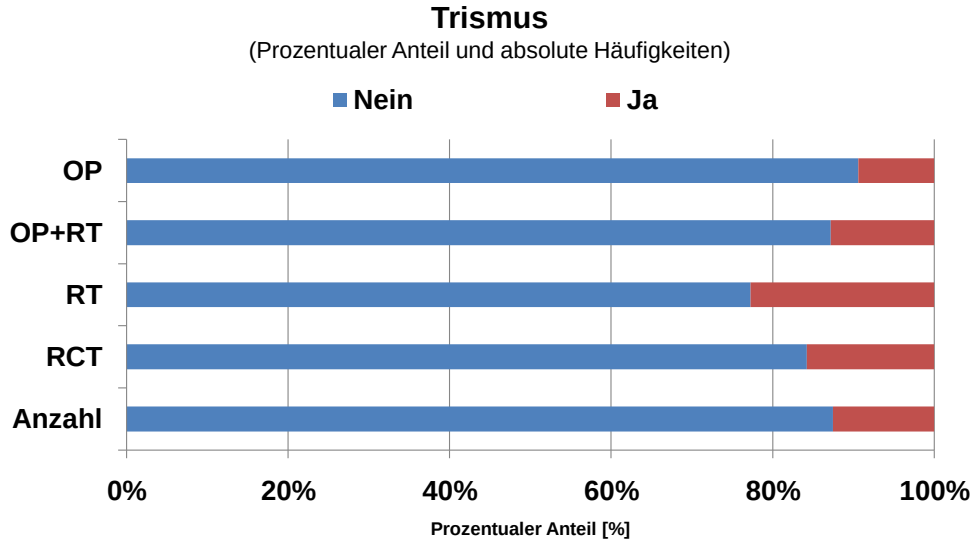
Die mittels RCT therapierten Patienten entwickelten erwartungsgemäß am häufigsten Anämien Grad II (15,8 %, n=3) und Grad III (5,3 %, n=1). Unter den Patienten, die zunächst eine OP und dann eine RT erhielten addierte sich der Effekt der Blutarmut durch die Kombination der Therapien. Hier traten bereits bei 33,3 % (n=26) der Patienten eine Anämie Grad I und bei 6,4 % (n=5) eine Anämie Grad II auf.

4.3.6.7 Trismus

Die Angaben zur Entwicklung therapiebedingter Kieferklemmen (Trismen) erfolgen hier rein quantitativ (nein/ja), da sich eine genaue Gradeinteilung der Trismen aus den Akten nicht durchgehend eruieren ließ. Insgesamt entwickelten 12,6 % (n=27) der eingeschlossenen Patienten einen Trismus (s. Abbildung 24). Hierunter befanden sich nur 9,4 % (n=9) primär operierte Patienten.

Gründe hierfür mögen zum einen schonende intraorale Eingriffe, in deren Folge nur geringgradige postoperative Schrumpfungen entstehen und zum anderen eine sofortige postoperativ durchgeführte Rehabilitation sein.

Das vermehrte Auftreten von Trismen bei 12,8 % (n=10) der OP+RT therapierten Patienten hingegen ist vorwiegend bedingt durch eine operative Beteiligung des Unterkiefers bei transzervikalem Vorgehen und einer chronischen Schädigung der Kiefer und Kiefergelenkregion durch die adjuvante Radiotherapie. Die mit 15,8 % (n=3) und 22,7 % (n=5) hohe Anzahl an betroffenen Patienten der RCT- und RT-Therapiearme weist auf eine therapiebedingte Fibrose mit Narbenbildung und ggf. mangelnder Beübung des Kiefergelenks der im Allgemeinen stärker beeinträchtigten Patienten dieser Gruppe hin (s. Abbildung 31).



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Nein absolut	87	68	17	16	188
Nein prozentual [%]	90,6	87,2	77,3	84,2	87,4
Ja absolut	9	10	5	3	27
Ja prozentual [%]	9,4	12,8	22,7	15,8	12,6
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 31: Trismus und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

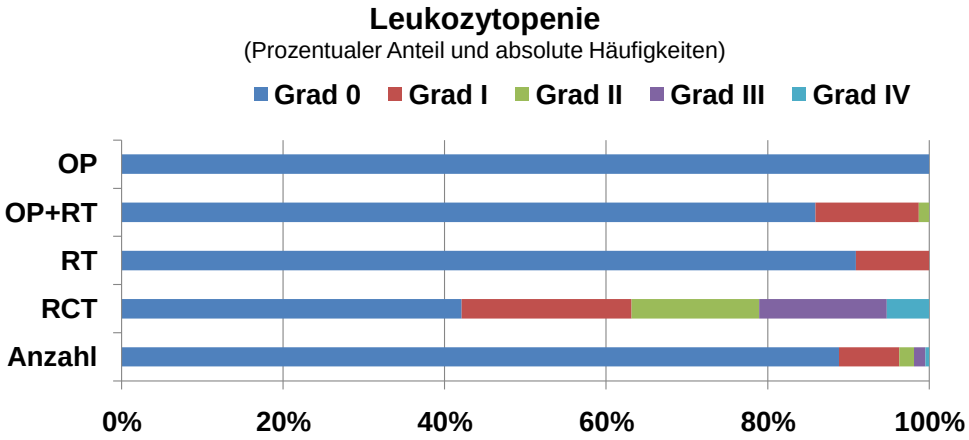
Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten des Trismus unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die Einteilung erfolgt ausschliesslich quantitativ (nein/ja).

4.3.6.8 Leukozytopenie

Eine Leukozytopenie entwickelte sich mit 11,2 % (n=24) insgesamt selten (s. Abbildung 24). Die Entwicklung einer Leukozytopenie zeigte sich stark vom gewählten Therapieregime abhängig. Primär operativ versorgte Patienten waren nicht betroffen.

Am häufigsten wurden multimodal therapierte Patienten leukozytopen. 14,1 % (n=11) der OP+RT-Patienten und 57,9 % (n=11) der RCT-Patienten entwickelten eine therapiebedingte Leukozytopenie (s. Abbildung 32).

Aufgrund regelmäßiger Blutkontrollen während der Chemotherapie und Radiotherapie konnten zu stark ausgeprägte und lebensbedrohliche Leukozytopenien frühzeitig diagnostiziert und durch Verschiebung, Umsetzung oder selten Absetzung der Chemotherapie verhindert werden.



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	96	67	20	8	191
Grad 0 prozentual [%]	100,0	85,9	90,9	42,1	88,8
Grad I absolut	0	10	2	4	16
Grad I prozentual [%]	0,0	12,8	9,1	21,1	7,4
Grad II absolut	0	1	0	3	4
Grad II prozentual [%]	0,0	1,3	0,0	15,8	1,9
Grad III absolut	0	0	0	3	3
Grad III prozentual [%]	0,0	0,0	0,0	15,8	1,4
Grad IV absolut	0	0	0	1	1
Grad IV prozentual [%]	0,0	0,0	0,0	5,3	0,5
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 32: Leukozytopenie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

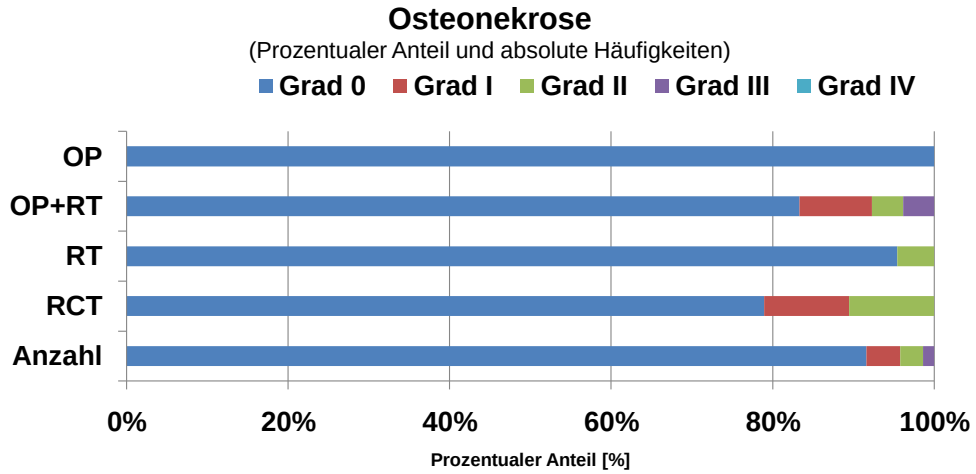
Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Leukozytopenien unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Leukozytenanzahl >3,0/nl, Grad II: Leukozytenanzahl >2,0 - 3,0/nl, Grad III: Leukozytenanzahl >1,0 - 2,0/nl, Grad IV: Leukozytenanzahl <1,0/nl [96].

4.3.6.9 Osteonekrose

Osteonekrosen gehören zu den wichtigsten Nebenwirkungen der Mundhöhlenkarzinomtherapien, da sie zu großen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten führen und oftmals schwer behandelbar sind. Osteonekrosen zeigten sich insgesamt bei etwa 8,4 % (n=18) aller Patienten (s. Abbildung 24). In der Patientengruppe der ausschliesslich operierten Patienten kam es zu keinen therapieinduzierten Osteonekrosen. Primäre Schädigungen des Knochens verheilten postoperativ, ohne dass sich eine Osteonekrose entwickelte.

In den übrigen Patientengruppen der einzelnen Therapiemodalitäten dominierten die asymptomatische Osteonekrosen, die sich in einer reduzierten Knochendichte äußerte (Grad I: 4,2 % (n=9) s. Abbildung 33).

Patienten die eine Operation mit adjuvanter Radiotherapie erhielten, erkrankten mit 16,7 % (n=13) deutlich häufiger an einer Osteonekrose des Kiefers, da nach dem primären Schaden des Kiefers durch die Operation die anschließende Radiotherapie zu einer weiteren Schädigung des Stoffwechsels und der Gefässversorgung des Knochens führte. Eine Kiefernekrose (Grad IV) liess sich jedoch selbst in dieser Therapiekonstellation nicht feststellen. Nur ein Patient (4,5 %) entwickelte unter der primären Radiotherapie einer Osteonekrose (Grad II). Patienten des Behandlungsarms RCT hingegen entwickelten mit jeweils 10,5 % (n=2) sowohl Grad I als auch Grad II Osteonekrosen (s. Abbildung 33).



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	96	65	21	15	197
Grad 0 prozentual [%]	100,0	83,3	95,5	78,9	91,6
Grad I absolut	0	7	0	2	9
Grad I prozentual [%]	0,0	9,0	0,0	10,5	4,2
Grad II absolut	0	3	1	2	6
Grad II prozentual [%]	0,0	3,8	4,5	10,5	2,8
Grad III absolut	0	3	0	0	3
Grad III prozentual [%]	0,0	3,8	0,0	0,0	1,4
Grad IV absolut	0	0	0	0	0
Grad IV prozentual [%]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Anzahl	96	78	22	19	215

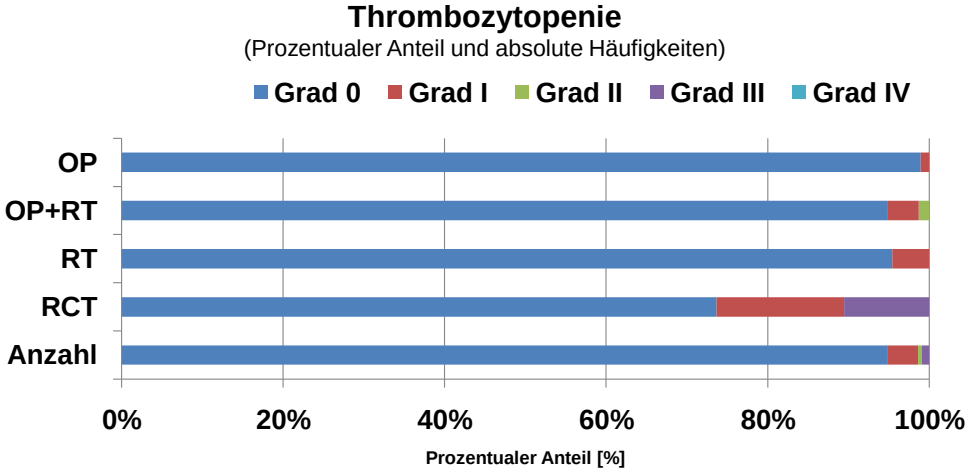
Abbildung 33: Osteonekrose und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Osteonekrosen unter oder nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Asymptomatisch; normales Knochenwachstum, reduzierte Knochendichte, Grad II: Leicht symptomatisch, schmerzend, Wachstumsretardierung, Knochensklerose, Grad III: Mässig symptomatisch, stärker schmerzend, Wachstumsstopp, starke Sklerose, Grad IV: symptomatisch, inaktivierend, Nekrose, spontane Frakturen [96].

4.3.6.10 Thrombozytopenien

Systemische Nebenwirkungen in Form von Thrombozytopenien fanden sich unter den eingeschlossenen Patienten mit 5,1 % (n=11) sehr selten (s. Abbildung 24). Insgesamt entwickelte ein Patient (1,0 %) der primären OP und ein Patient der primären RT (4,5 %) eine Thrombozytopenie (Grad I).

Im OP+RT-Therapiearm erlitten insgesamt 4 Patienten (5,1 %) eine Thrombozytopenie (Grad I: 3,8 % (n=3), Grad II: 1,3 % (n=1)). Patienten der „RCT-Gruppe“ litten mit 26,3 % (n=5) häufiger unter einer Thrombozytopenie (Grad I:15,8 % (n=3), Grad III: 10,5 % (n=2)). Unter den betroffenen Patienten dominierte insgesamt der erste Thrombozytopeniegrad (3,7 %, n=8) (s. Abbildung 34).



	OP	OP+RT	RT	RCT	Anzahl
Grad 0 absolut	95	74	21	14	204
Grad 0 prozentual [%]	99,0	94,9	95,5	73,7	94,9
Grad I absolut	1	3	1	3	8
Grad I prozentual [%]	1,0	3,8	4,5	15,8	3,7
Grad II absolut	0	1	0	0	1
Grad II prozentual [%]	0,0	1,3	0,0	0,0	0,5
Grad III absolut	0	0	0	2	2
Grad III prozentual [%]	0,0	0,0	0,0	10,5	0,9
Grad IV absolut	0	0	0	0	0
Grad IV prozentual [%]	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Anzahl	96	78	22	19	215

Abbildung 34: Thrombozytopenie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT)

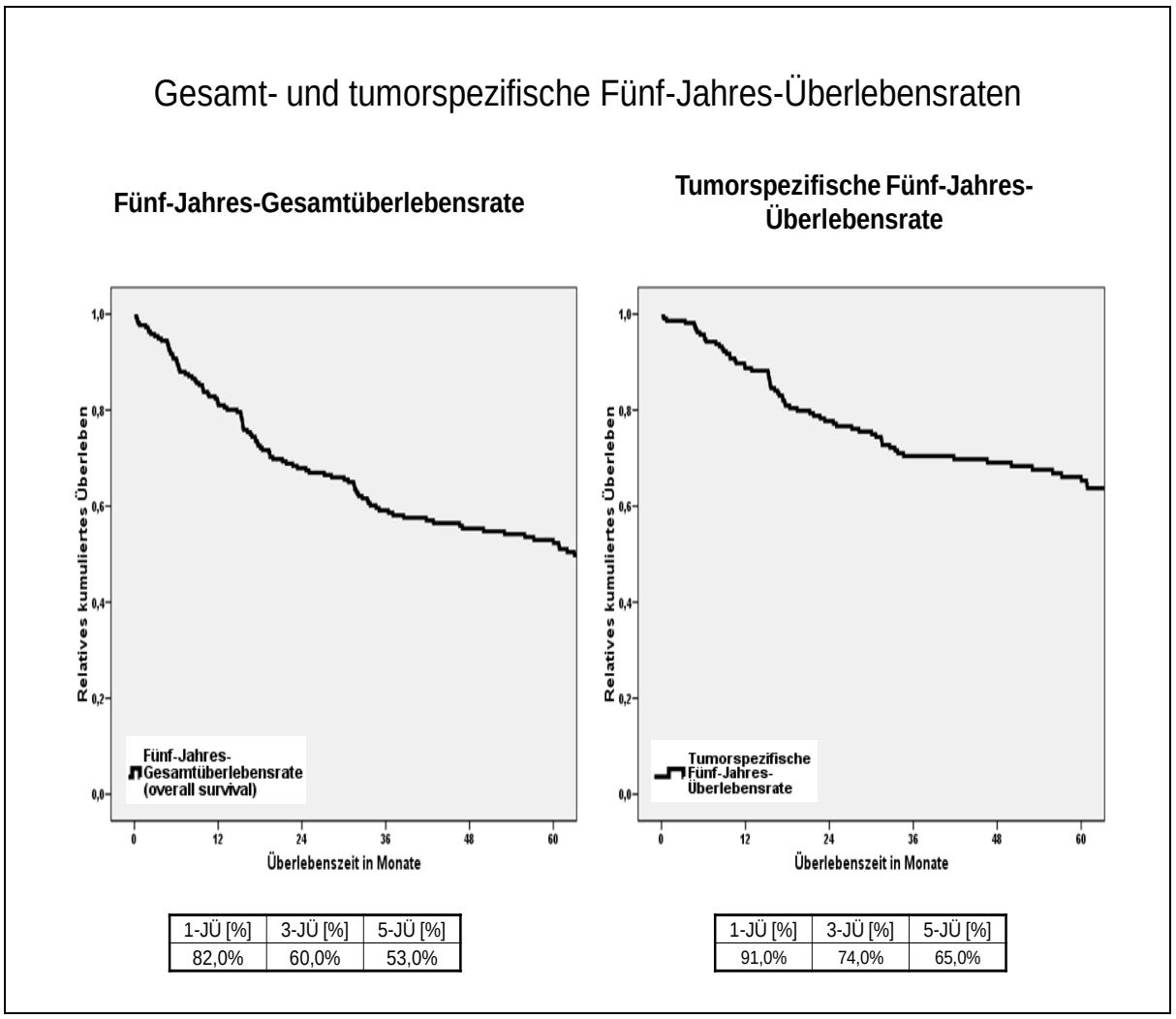
Dargestellt sind der prozentuale Anteil und die absoluten Häufigkeiten der Thrombozytopenien unter oder nach Primärtherapie (OP/OP+RT/RT oder RCT) der eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (n=215). Die dargestellten Gradeinteilungen erfolgen nach Vorgaben der CTC-Kriterien (Version 2.0) des NCI und ergeben sich wie folgt: Grad I: Thrombozytenanzahl erniedrigt bis 75,0/nl, Grad II: Thrombozytenanzahl>50,0 - 75,0/nl, Grad III: Thrombozytenanzahl >10,0 - 50,0/nl, Grad IV: Thrombozytenanzahl <10,0/nl [96].

Insgesamt zeigten sich die Nebenwirkungen stark abhängig von der gewählten Therapie. Kein Patient verstarb an den Folgen der Therapien.

4.4 Fünf-Jahres-Überlebensraten

4.4.1 Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt im untersuchten Kollektiv bei 53 %, das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben liegt bei rund 65 % (s. Abbildung 35).



1-JÜ [%]	3-JÜ [%]	5-JÜ [%]
82,0%	60,0%	53,0%

1-JÜ [%]	3-JÜ [%]	5-JÜ [%]
91,0%	74,0%	65,0%

Abbildung 35: Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

Fünf-Jahres-Überlebensraten					
Gesamt			Tumorspezifisch		
1J	3J	5J	1J	3J	5J
82 %	60 %	53 %	91 %	74 %	65 %

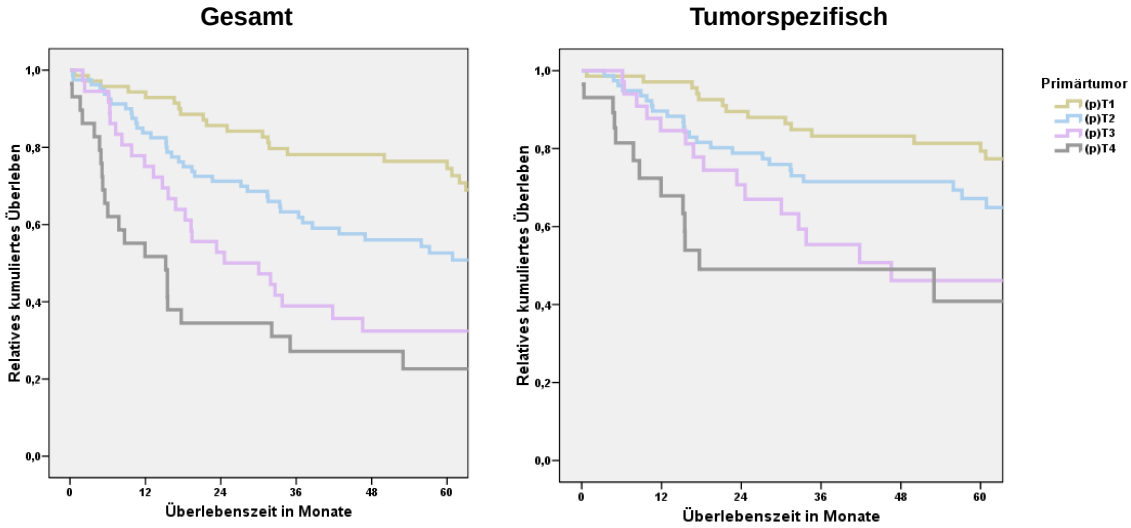
Tabelle 22: Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch

Tabellarisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

4.4.2 Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Karzinomeigenschaften

4.4.2.1 (p) T-Primärtumor

Das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben liegt bei den eingeschlossenen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Primärtumorgröße (p) T1 bei 80 %, bei (p) T2 bei 66 %, bei (p) T3 bei 46 % und bei (p) T4 bei 40 % (s. Abbildung 36).



Tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben:

Log Rank (Mantel-Cox)	(p)T1		(p)T2		(p)T3		(p)T4	
Paarweise Vergleiche	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz
(p)T1			3,86	0,05	17,66	0,00	22,76	0,00
(p)T2	3,86	0,05			4,98	0,03	9,98	0,00
(p)T3	17,66	0,00	4,98	0,03			1,43	0,23
(p)T4	22,76	0,00	9,98	0,00	1,43	0,23		

Abbildung 36: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Primärumorgröße (p) T

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Primärtumorgröße (p) T aller eingeschlossenen Patienten (n=218). Tabellarisch ist ausserdem die Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Primärtumorgrössen dargestellt.

	Fünf-Jahres-Überlebensraten					
	Gesamt			Tumorspezifisch		
	1J	3J	5J	1J	3J	5J
(p)T1	94 %	81 %	79 %	97 %	83 %	80 %
(p)T2	85 %	65 %	54 %	89 %	70 %	66 %
(p)T3	75 %	43 %	36 %	85 %	55 %	46 %
(p)T4	54 %	28 %	24 %	68 %	50 %	40 %

Tabelle 23: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Primärtumorgröße (p) T

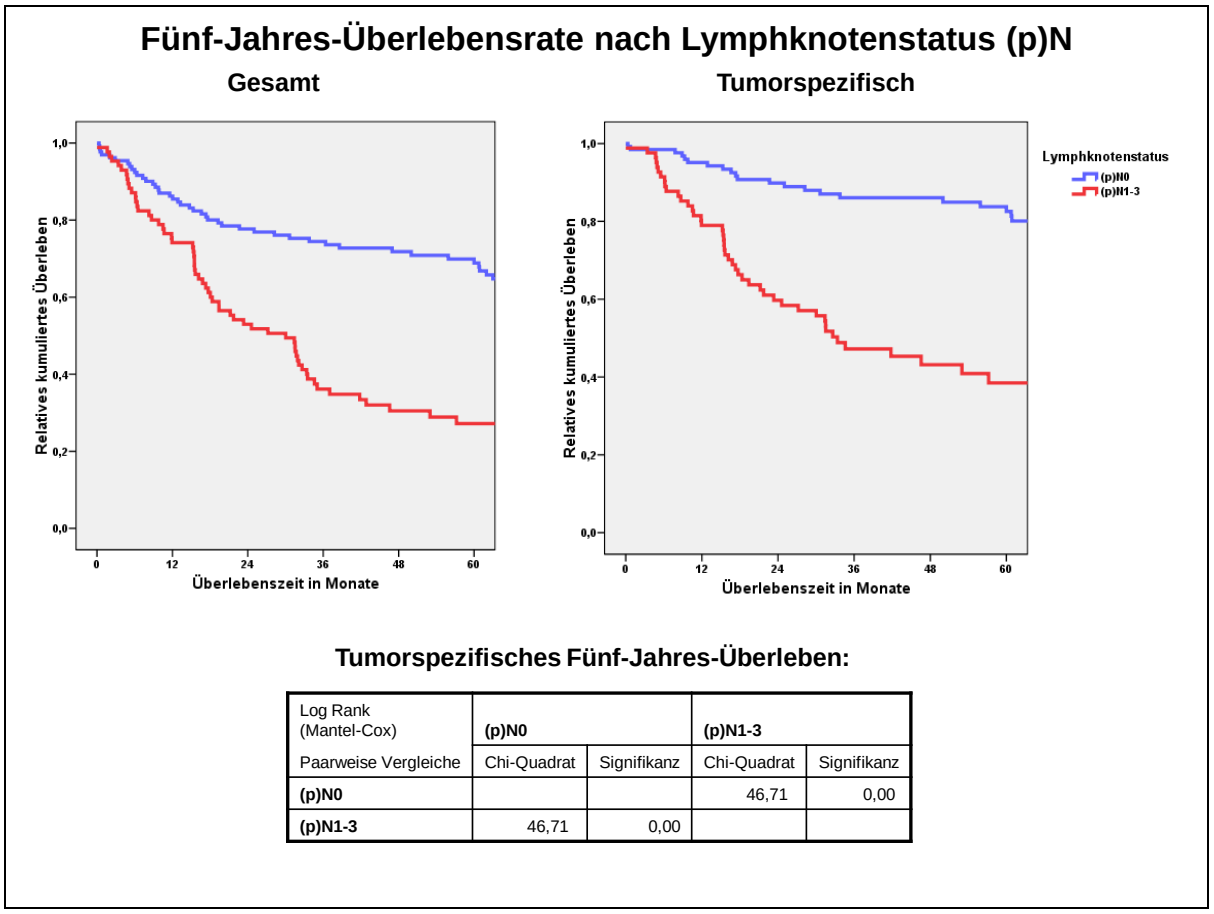
Tabellarisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Primärtumorgröße (p) T aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

Zwischen (p) T3 und (p) T4 bestehen im tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überleben keine signifikanten Unterschiede (p=0,23). Der Log-Rank-Test erbrachte im Vergleich der tumorspezifischen Überlebensraten nach Tumorgröße (p) T1-3 signifikante Unterschiede (p≤0,05).

Die Todesfälle die im 4. und 5.Beobachtungsjahr aufgetreten sind wurden durch nicht mehr beherrschbare Zweit- und Mehrfachkarzinome verursacht. Diese Patienten überlebten ihr Erstkarzinom der Mundhöhle und verstarben an den Folgen des Zweitkarzinoms. Diese Beobachtung findet sich in allen Tabellen der tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten.

4.4.2.2 (p) N-Regionäre Lymphknoten

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Lymphknotenstatus (p) N zeigt den deutlichen Einfluss des Lymphknotenstatus auf die Überlebenszeiten der eingeschlossenen Patienten.



Tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben:

Log Rank (Mantel-Cox)	(p)N0		(p)N1-3	
Paarweise Vergleiche	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz
(p)N0			46,71	0,00
(p)N1-3	46,71	0,00		

Abbildung 37: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Lymphknotenstatus (p) N

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Lymphknotenstatus (p) N aller eingeschlossenen Patienten (n=218). Tabellarisch ist ausserdem die Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Lymphknotenstatus dargestellt.

	Fünf-Jahres-Überlebensraten					
	Gesamt			Tumorspezifisch		
	1J	3J	5J	1J	3J	5J
(p) N0	86 %	78 %	74 %	95 %	86 %	83 %
(p) N1-3	76 %	37 %	27 %	79 %	47 %	38 %

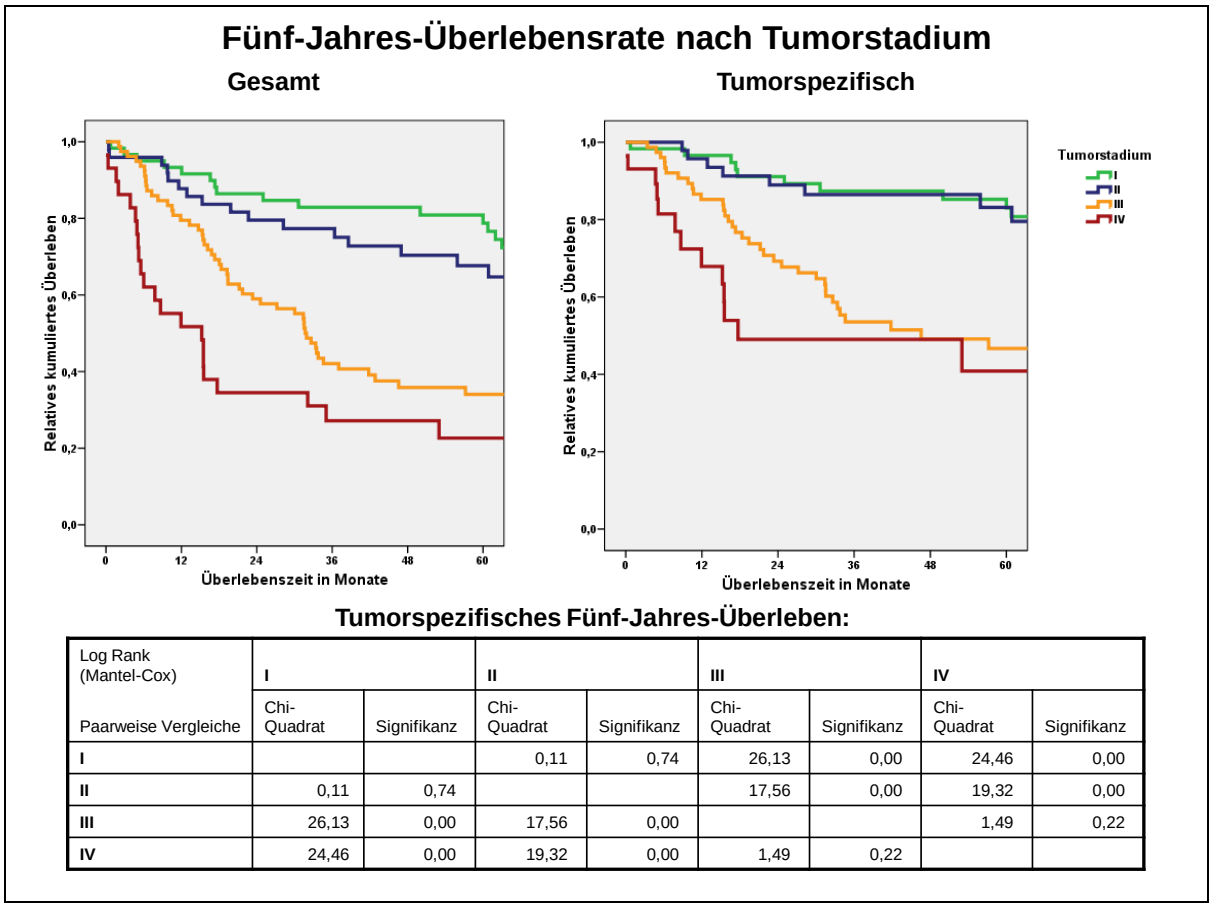
Tabelle 24: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Lymphknotenstatus (p) N

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Lymphknotenstatus (p) N aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

Während bei einer N0-Situation die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate noch bei 83% liegt, so liegt sie bei einer N(+)-Situation nur noch bei rund 36%. Die Überprüfung des Lymphknotenstatus auf signifikante Unterschiede erbrachte hochsignifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Lymphknotenbefall und ohne Lymphknotenbefall ($p<0,0001$) (s. Abbildung 37).

4.4.2.3 Stadiengruppierung

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Tumorstadium zeigt hohe Überlebensraten der Tumorstadien I (87 %) und II (82 %), die sich hochsignifikant ($p<0,0001$) von den Überlebensraten der Tumorstadien III (42 %) und IV (40 %) unterscheiden. Die Tumorstadien I und II ($p=0,74$) sowie die Tumorstadien III und IV ($p=0,22$) unterscheiden sich im eingeschlossenen Patientenkollektiv nicht signifikant voneinander (s. Abbildung 38).



Tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben:

Log Rank (Mantel-Cox)	I		II		III		IV	
Paarweise Vergleiche	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz
I			0,11	0,74	26,13	0,00	24,46	0,00
II	0,11	0,74			17,56	0,00	19,32	0,00
III	26,13	0,00	17,56	0,00			1,49	0,22
IV	24,46	0,00	19,32	0,00	1,49	0,22		

Abbildung 38: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Tumorstadium

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Tumorstadium aller eingeschlossenen Patienten (n=218). Tabellarisch ist ausserdem die Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Tumorstadien des tumorspezifischen Überlebens dargestellt.

	Fünf-Jahres-Überlebensraten					
	Gesamt			Tumorspezifisch		
	1J	3J	5J	1J	3J	5J
Tumorstadium I	93 %	86 %	86 %	97 %	85 %	87 %
Tumorstadium II	88 %	80 %	70 %	96 %	86 %	82 %
Tumorstadium III	82 %	45 %	36 %	86 %	53 %	42 %
Tumorstadium IV	58 %	28 %	24 %	72 %	49 %	40 %

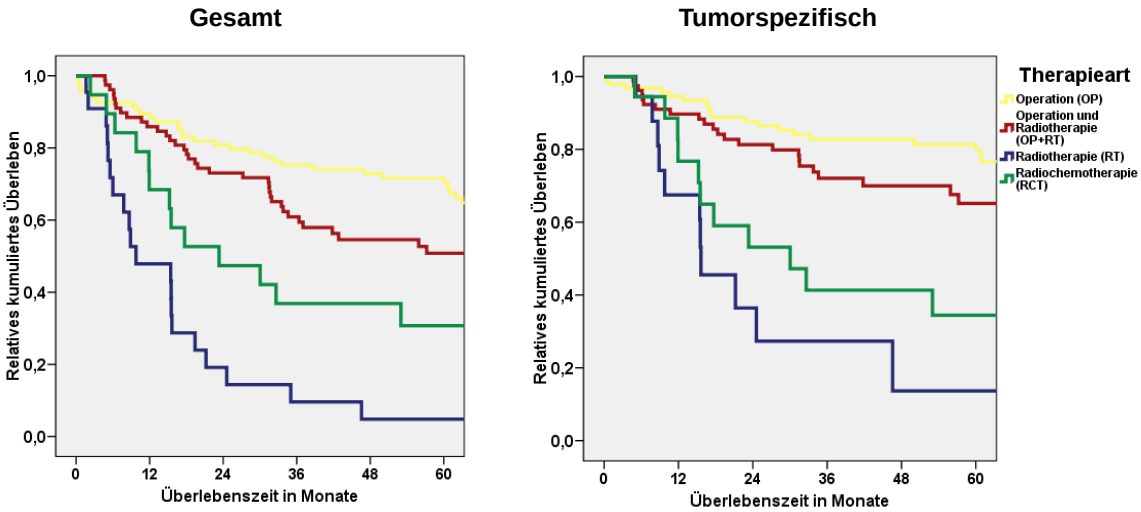
Tabelle 25: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Tumorstadium

Tabellarisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Tumorstadium aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

4.4.3 Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Karzinomtherapie

4.4.3.1 Mundhöhlenkarzinomtherapie

Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Therapieart (alle Stadien)



Tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben:

Log Rank (Mantel-Cox)	OP		OP+ RT		RT		RCT	
Paarweise Vergleiche	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz
OP			2,43	0,12	31,99	0,00	21,18	0,00
OP+ RT	2,43	0,12			17,58	0,00	10,68	0,00
RT	31,99	0,00	17,58	0,00			1,20	0,27
RCT	21,18	0,00	10,68	0,00	1,20	0,27		

Abbildung 39: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieart (alle Stadien)

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Primärtherapieart (OP, OP+RT, RT, RCT) (alle Stadien) aller eingeschlossenen Patienten (n=218). Tabellarisch ist ausserdem die Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Primärtherapien (OP, OP+RT, RT, RCT) des tumorspezifischen Überlebens dargestellt.

Das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben nach Therapieart liegt bei den eingeschlossenen Patienten der Primärtherapie OP bei 80 %, bei OP+RT bei 65 %, bei RT bei 14 % und bei RCT bei 34 % (s. Abbildung 39).

	Fünf-Jahres-Überlebensraten					
	Gesamt			Tumorspezifisch		
	1J	3J	5J	1J	3J	5J
OP	90 %	79 %	77 %	94 %	82 %	80 %
OP+RT	86 %	62 %	52 %	85 %	72 %	65 %
RT	51 %	12 %	6 %	68 %	28 %	14 %
RCT	79 %	37 %	31 %	84 %	41 %	34 %

Tabelle 26: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieart (alle Stadien)

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) (alle Stadien) aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

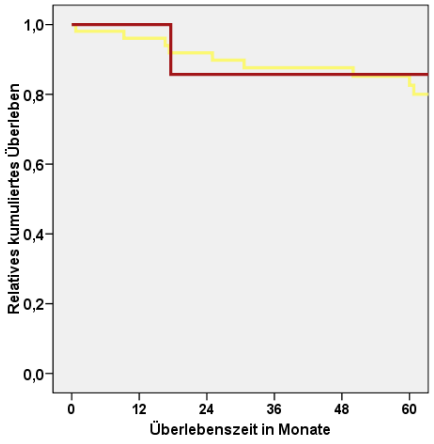
Der Vergleich der einzelnen Therapiearten zeigt hochsignifikante Unterschiede zwischen den operativen und konservativen Therapien (p<0,0001). Die chirurgischen und konservativen Therapien zeigen untereinander keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben (OP vs. OP-RT: p=0,12; RT vs. RCT: p=0,27) (s. Abbildung 39).

4.4.3.2 Mundhöhlenkarzinomtherapie nach Stadium

Den Vergleich der tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten der niedrigen Stadien I+II nach Primärtherapieart stellt Abbildung 40 dar. Im Stadium I lagen die tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten der OP und OP+RT-Patientengruppe bei jeweils 87 % sowie im Stadium II bei 81 % für die OP- und 84 % für die OP+RT-Patientengruppe (s. Abbildung 40). Die Patientin des Stadiums I die ausschließlich mittels RT therapiert wurde, verstarb im ersten halben Jahr nach Diagnosestellung an einer nicht tumorspezifischen Todesursache. Die beiden Patienten des Tumorstadiums II verstarben beide an einer Tumorblutung bei schlechtem Allgemeinzustand. Den Vergleich der tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten der fortgeschrittenen Stadien III+IV nach Primärtherapieart (OP, OP+RT, RT, RCT) stellt Abbildung 40 dar. Im Stadium III waren die tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten der OP und OP+RT-Patientengruppe mit 52 % bzw. 51 % annähernd gleich und unterschieden sich deutlich von den Fünf-Jahres-Überlebensraten der RT- (18 %) und der RCT-Patientengruppe (36 %) (s. Abbildung 40). Im Tumorstadium IV lag die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 40 % (s. Abbildung 38).
Im untersuchten Patientenkollektiv des Tumorstadium IV überlebten ausschließlich Patienten der Therapiegruppen „OP+RT“ (80 %) und Patienten der Therapiegruppe „RCT“ (30 %) den beobachteten Zeitraum.

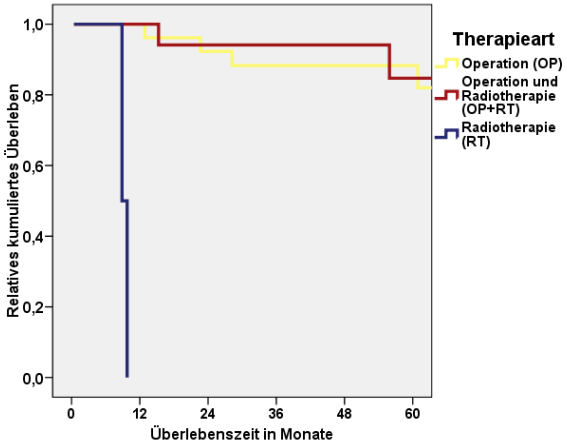
Tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Therapieart und Stadium (Stadium I-II)

Stadium I



	1- JÜ	3- JÜ	5- JÜ
OP (n=53)	96%	88%	87%
OP+ RT (n=7)	100%	87%	87%

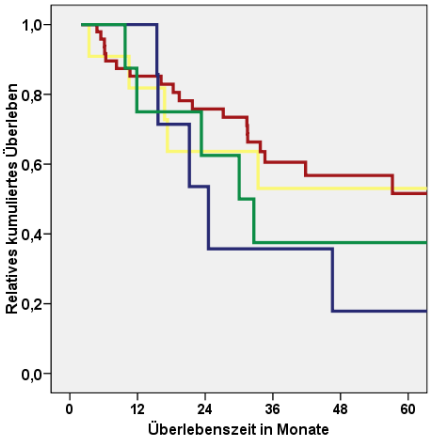
Stadium II



	1- JÜ	3- JÜ	5- JÜ
OP (n=29)	100%	89%	81%
OP+ RT (n=18)	100%	94%	84%
RT (n=2)	0%	0%	0%

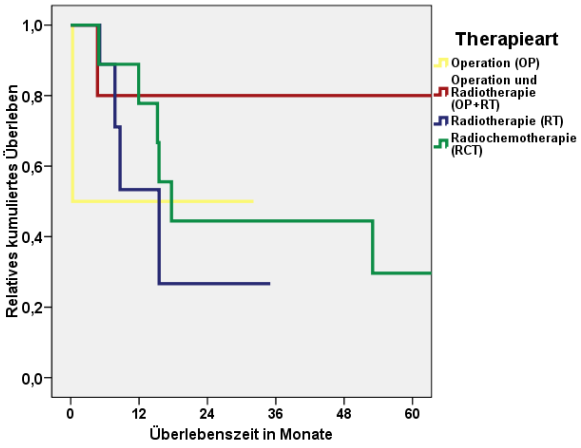
Tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Therapieart und Stadium (Stadium III-IV)

Stadium III



	1- JÜ	3- JÜ	5- JÜ
OP (n=12)	80%	52%	52%
OP+ RT (n=48)	85%	60%	51%
RT (n=8)	100%	36%	18%
RCT (n=10)	75%	38%	38%

Stadium IV



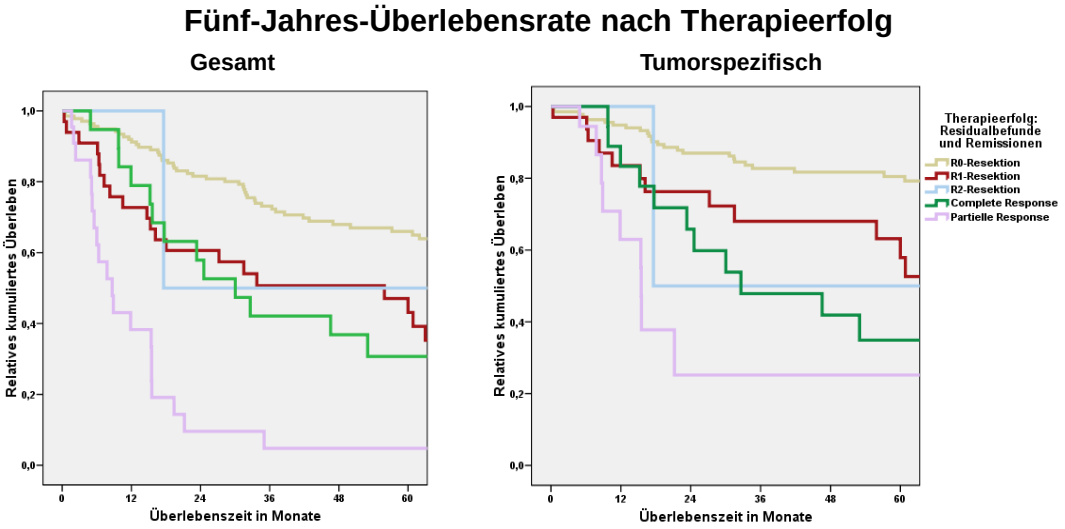
	1- JÜ	3- JÜ	5- JÜ
OP (n=2)	50%	0%	0%
OP+ RT (n=5)	80%	80%	80%
RT (n=11)	53%	0%	0%
RCT (n=9)	77%	44%	30%

Abbildung 40: Tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensraten, Stadium I-IV nach Therapieart

Dargestellt sind nach Kaplan-Meier die tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Primärtherapieart (OP, OP+RT, RT, RCT) im Stadium I-IV der eingeschlossenen Patienten (n=215).

Die Patienten der alleinigen OP bzw. der alleinigen RT-Patientengruppe des Stadiums IV verstarben in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung und Therapiebeginn an einer nicht tumorassoziierten Erkrankung (s. Abbildung 40).

4.4.3.3 Therapieerfolg der Mundhöhlenkarzinomtherapie



Tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben:

Log Rank (Mantel-Cox)	R0		R1		R2		CR		PR	
Paarweise Vergleiche	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz
R0			3,19	0,07	1,25	0,26	16,73	0,00	39,33	0,00
R1	3,19	0,07			0,01	0,92	2,84	0,09	7,36	0,01
R2	1,25	0,26	0,01	0,92			0,05	0,82	1,29	0,26
CR	16,73	0,00	2,84	0,09	0,05	0,82			4,40	0,04
PR	39,33	0,00	7,36	0,01	1,29	0,26	4,40	0,04		

Abbildung 41: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieerfolg

Graphisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Therapierfolg, d.h. nach Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach Primärtherapieart aller eingeschlossenen Patienten (n=218). Tabellarisch ist ausserdem die Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Therapieerfolge (OP, OP+RT, RT, RCT) des tumorspezifischen Überlebens dargestellt.

Den hohen Stellenwert des posttherapeutischen Therapieerfolges für das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben der Mundhöhlenkarzinompatienten zeigt Abbildung 41. Das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben der eingeschlossenen operierten Patienten liegt bei R0-Resektion bei 80 %, bei R1-Resektion bei 63 % und bei R2-Resektion bei 50 %.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überleben zwischen den unterschiedlichen Resektionen. Das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben der eingeschlossenen konservativ therapierten Patienten liegt bei CR bei 35 % und bei PR bei 24 %.

Der Therapieerfolg der konservativen Therapien auf das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben nach CR und PR erwies sich als signifikant unterschiedlich (p=0,04). Insgesamt unterschied sich die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate der chirurgischen Therapien signifikant von der tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensrate der konservativen Therapien (p<0,05) (s. Abbildung 41).

	Fünf-Jahres-Überlebensraten					
	Gesamt			Tumorspezifisch		
	1J	3J	5J	1J	3J	5J
R0	91 %	74 %	68 %	100 %	82 %	80 %
R1	80 %	62 %	59 %	84 %	67 %	63 %
R2	100 %	40 %	40 %	100 %	50 %	50 %
CR	79 %	45 %	33 %	84 %	47 %	35 %
PR	46 %	5 %	5 %	63 %	24 %	24 %

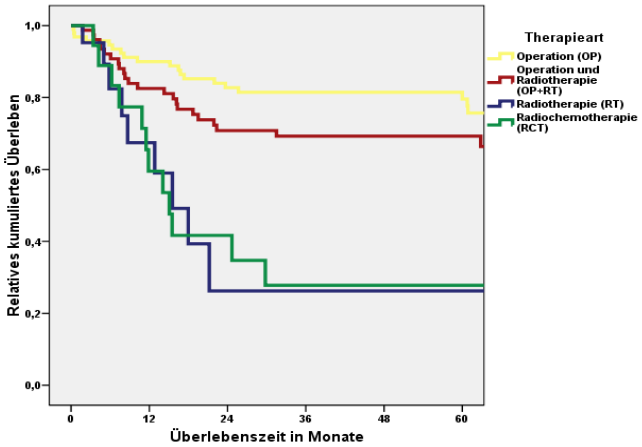
Tabelle 27: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieerfolg

Tabellarisch dargestellt sind nach Kaplan-Meier die Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch nach Therapierfolg nach Primärtherapieart aller eingeschlossenen Patienten (n=218).

4.4.4 Tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate

Untersucht wurde auch die tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Primärtherapieart. Die chirurgisch therapierten Patienten zeigten ein tumorspezifisches rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben nach alleiniger OP von 82 % und nach OP+RT von 69 %. Der Unterschied der chirurgischen Therapien (OP, OP+RT) erwies sich untereinander als nicht signifikant (p=0,16). Die konservativ versorgten Patienten zeigten ein tumorspezifisches rezidivfreies Fünf-Jahres-Überleben nach alleiniger Radiotherapie von 26 % und nach RCT von 28 %. Der Unterschied der konservativen Therapien untereinander erwies sich ebenfalls als nicht signifikant (p=0,75). Hochsignifikante Unterschiede im tumorspezifischen rezidivfreien Fünf-Jahres-Überleben zeigten sich jedoch zwischen den chirurgischen und konservativen Therapien (p<0,0001) (s. Abbildung 42). Aufgrund der Ergebnisse konnte die Selektion des Patientengutes für die jeweilige Therapieart bestätigt werden.

Tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate
nach Therapieart



	1-J-RFÜ	3-J-RFÜ	5-J-RFÜ
OP	90%	82%	82%
OP+ RT	84%	69%	69%
RT	67%	26%	26%
RCT	65%	28%	28%

Log Rank (Mantel-Cox)	**OP**		**OP+ RT**		**RT**		**RCT**	
Paarweise Vergleiche	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz	Chi-Quadrat	Signifikanz
OP			1,97	0,16	20,66	0,00	20,77	0,00
OP+ RT	1,97	0,16			10,48	0,00	9,51	0,00
RT	20,66	0,00	10,48	0,00			0,10	0,75
RCT	20,77	0,00	9,51	0,00	0,10	0,75		

Abbildung 42: Tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Therapie

Graphisch und tabellarisch sind nach Kaplan-Meier die tumorspezifischen rezidivfreien Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Primärtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) der eingeschlossenen Patienten (n=215) dargestellt. Tabellarisch ist ausserdem die Signifikanz der Unterschiede der einzelnen Primärtherapien (OP, OP+RT, RT, RCT) des tumorspezifischen rezidivfreien Überlebens (Chi-Quadrat-Test) dargestellt.

5. DISKUSSION

5.1 Mundhöhlentumore

5.1.1 Tumorentitäten

Der beobachtete hohe prozentualer Anteil an Plattenepithelkarzinomen (92,4 %) im untersuchten Patientenkollektiv entspricht den Angaben der Literatur, nach denen rund 90 - 95 % der in der Mundhöhle vorkommenden Tumore Plattenepithelkarzinome sind (s. Abbildung 10) [21], [44], [121]. Die übrigen Tumorentitäten stellten zum größten Teil (6,8 %) Karzinome anderer Entitäten dar. Nur ein kleiner Anteil (0,8 %) der Patienten entwickelte unklassifizierte Malignome oder Leiomyosarkome. Diese Beobachtungen nach denen „sonstige Malignome“ neben den Karzinomen in der Mundhöhle einen nur sehr geringen Prozentsatz darstellen entsprechen der Literatur [44].

5.1.2 Mundhöhlenkarzinome: Patientenalter, -geschlecht, Risikofaktoren

5.1.2.1 Patientenalter

Der geschlechtsunabhängige Altersmittelwert lag im untersuchten Kollektiv bei 58,4 Jahren (SD=11,3 +/-) (s. Abbildung 11). Aufgeteilt nach Geschlecht lässt sich in der vorliegenden Studie feststellen, dass die männlichen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen mit einem Altersmittelwert von 57,5 Jahren (SD=10,8 +/-) tendenziell früher erkrankten als Frauen (Altersmittelwert = 60,7 Jahre, SD=12,4 +/-) (s. Abbildung 12). Dies entspricht den Angaben des Tumorzentrums München aus dem Jahre 2003, die für Krebserkrankungen des Mund- und Rachenraumes ein derzeitiges mittleres Erkrankungsalter für Männer von 58 Jahren und für Frauen von 63 Jahren beschreiben [149]. In neueren Untersuchungen lässt sich zunehmend auch das Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen bei jüngeren Patienten beobachten. In den USA wurde im Zeitraum von 1973 bis 1996 eine Zunahme des Mundhöhlenkarzinoms bei jungen Männern im Alter um die 30 – 34 Jahre und bei Frauen um die 25 – 29 Jahre beobachtet [108], [129]. Als Gründe hierfür werden zum einen ein vermehrter und früherer Konsum bekannter Risikofaktoren und zum anderen weitere ätiologische Faktoren wie HR-HPV-Infektionen diskutiert [67].

Untersuchungen zum Durchschnittsalter HPV-16-positiver Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen zeigen ein signifikant niedrigeres Alter als bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen ohne HPV-Nachweis [22]. Neuste amerikanische Untersuchungen zur Inzidenz HPV-positiver Karzinome zeigen einen deutlichen Anstieg der Häufigkeiten HPV-positiver Mundhöhlentumoren von 1973 bis 2004 [22]. Zusätzlich finden sich anscheinend im Gegensatz zu den HPV-negativen Patienten bei HPV-positiven Patienten seltener die klassischen Risikofaktoren des Alkohol- und Tabakmissbrauchs als vielmehr eine hohe Anzahl an oralgenitalen Sexualpraktiken mit wechselnden Partnern [22], [41], [67]. Die im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Patienten hatten ebenfalls in 23,9 % häufig das fünfte Lebensjahrzehnt noch nicht begonnen.

5.1.2.2 Patientengeschlecht , Risikofaktoren

Das Geschlechterverhältnis erkrankter Männern mit Mundhöhlenkarzinomen zu erkrankten Frauen hat sich von ehemals 10 : 1 auf 3 : 1 im Jahr 2002 gewandelt [60]. In der vorliegenden Erhebung beträgt das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen 2,5 : 1 (s. Abbildung 12). Aufgeteilt nach Geschlecht geben in dieser Studie mehr Männer (74,4 %) als Frauen (37,1 %) bei Diagnosestellung ihres Mundhöhlenkarzinoms den riskanten Konsum der Noxen Alkohol und Nikotin an (s. Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17). Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und –therapie (DG-Sucht, 2001) liegt der Gesamtanteil rauchender Männer in Deutschland bei rund 33 % und der Anteil rauchender Frauen bei rund 23 %. Der Anteil der täglich Alkohol konsumierenden Deutschen liegt bei rund 56 % [4]. Im eingeschlossenen Patientengut konsumierten Männer in signifikant höherem Umfang gesundheitsgefährdende Noxen als Frauen (Alkohol p=0,05, Nikotin p=0,03). Die Vermutung, dass bei Männern der erhöhte Substanzenmissbrauch eine erhöhte Mundhöhlenkarzinominzidenz bedingt, wird von der Tatsache unterstützt, dass sich in Zeiten des sich angleichenden Konsumverhaltens von Tabak- und Alkoholprodukten beider Geschlechter auch eine Angleichung der Mundhöhlenkarzinominzidenzen beobachten lässt [32]. Das Risiko, ein Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches zu entwickeln, ist nach Literaturangaben bei Konsumenten von Tabakprodukten im Vergleich zu Nichtrauchern als bis zu siebenfach erhöht [3], [108], [113].

Studien belegen ausserdem, dass bei Erhöhung des regelmäßigen Alkoholkonsums von unter 15 g/d auf über 100 g/d das relative Risiko, an einem Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes zu erkranken, um das Dreißigfache ansteigen kann [60]. Die in der Literatur genannten Auswirkungen des Alkohol- und Nikotinkonsums auf die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms konnten im Rahmen dieser Studie somit tendenziell bestätigt werden [109], [153].

5.2 Ergebnisqualität medizinischer Einrichtungen

Die Überprüfung der Ergebnisqualität einer medizinischen Einrichtung erfolgt bislang bei Patienten mit malignen Erkrankungen insbesondere durch die Analyse der Überlebensraten. Ein Vergleich der Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs mit den Ergebnissen der Literatur ermöglicht unter Berücksichtigung der weiteren Prognosefaktoren die Qualitätskontrolle der Therapien der Vergangenheit.

5.3 Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit, Überlebensraten

5.3.1 Fünf-Jahres-Überlebensrate

Trotz wechselnder Therapiekonzepte gehört das Mundhöhlenkarzinom zu den Karzinomen mit seit Jahrzehnten niedrigen Überlebensraten [35], [36], [45]. Im DÖSAK-Tumorregister lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate unter Einbeziehung aller prognostischen Faktoren für alle Mundhöhlenkarzinompatienten bei 52,4 % (s. Abbildung 43) [48].

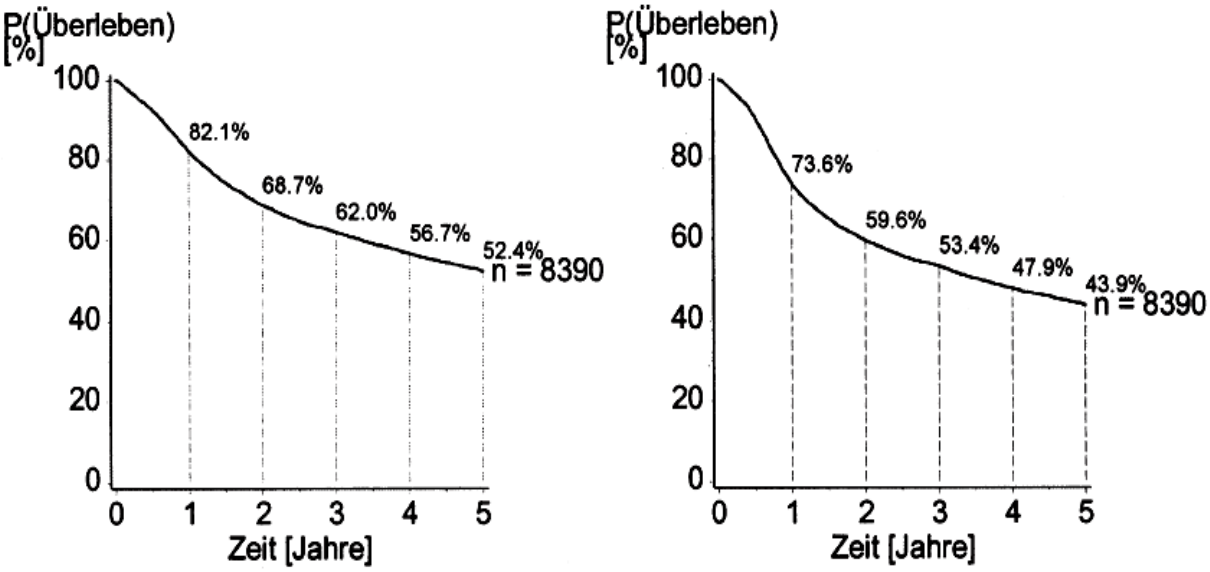


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven: Kollektiv aller primären Mundhöhlenkarzinome (DÖSAK)

Dargestellt sind die Kaplan-Meier-Kurven: Überleben (links) und rezidivfreie Zeit oder Tod (rechts), Kollektiv aller primären Mundhöhlenkarzinome.
Aus: Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M (2000) Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister [48].

Im untersuchten Patientengut lag die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 53 % (s. Abbildung 35). Es gibt prognostische Faktoren, insbesondere Tumoreigenschaften und die angewandte Tumortherapie, deren bedeutender Einfluss auf die Überlebensraten der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in der Literatur beschrieben wird [5].

5.3.2 Rezidivfreiheit und tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben

Mundhöhlenkarzinome zeichnen sich durch eine hohe Rate an Rezidiven aus [33]. Bereits früh wurde die für Mundhöhlenkarzinome typische großflächige Oberflächenausdehnung erkannt [132]. Dort, wo die Mukosa den potentiell karzinogenen Noxen maximal ausgesetzt ist, entsteht letztendlich das primäre Karzinom. Doch auch das Nachbargewebe kann bereits im Sinne sogenannter „malignancy associated changes“ verändert sein und sich so zu einem Tumorrezidiv ausbilden. Selbst wenn in der Umgebung eines manifesten Karzinoms nur ein schmaler Saum dysplastischen Epithels vorliegt, zeigen Verlaufsbeobachtungen, dass dieses Epithel zum Ursprung eines „Randrezidivs“ werden kann [66].

Eine suffiziente Therapie zur Reduzierung der Anzahl an Tumorrezidiven beachtet den Umstand, dass Rezidive häufiger auftreten, wenn es sich um fortgeschrittene Primärtumore handelt, es zu inkompletter Tumorresektion kam oder eine Lymphknotenmetastasierung bereits bei der primären Tumortherapie vorlag. Bei Auftreten eines Rezidivs findet sich nach Literaturangaben ein signifikanter Abfall der Überlebensraten [111]. Als rezidivfreies Überleben bezeichnet man die Zeitspanne vom Therapiebeginn bis zum Nachweis eines dokumentierten Tumorrückfalls [121]. Das gesamte rezidivfreie Überleben bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen liegt nach Literaturangaben bei insgesamt rund 43 % [48].

In unserer Studie entspricht das Gesamtüberleben mit 53% (n=215) dem der wesentlich umfangreicheren DÖSAK-Studie mit 52,4% (n=8390). Um einen besseren Bezug zum Verlauf der Mundhöhlenkarzinome bzw. deren Therapieergebnisse zu haben wurde zusätzlich das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben errechnet. Hierbei ist zu beachten, dass in diese Berechnung auch Zweitkarzinome eingehen. Man erkennt trotz des Einbeziehens der Zweit- und Mehrfachkarzinomen in das tumorspezifische Überleben ein Plateau nach 36 Monaten von 74% (s. Abbildung 35 und Tabelle 22). Das Absinken der Überlebensrate nach 48 Monaten ist weniger den Rezidiven als vielmehr den Zweitkarzinomen zuzuschreiben. Rezidive werden in der Regel bis zum zweiten bzw. dritten Überlebensjahr manifest und enden dann oft trotz Rezidivtherapie tödlich.

5.4 Eigenschaften der Mundhöhlenkarzinome

5.4.1 Tumorlokalisation

Je nach zitierter Quelle gehen rund 40 - 70 % der Mundhöhlenkarzinome von der Zunge, etwa 22 - 30 % vom Mundboden und rund 8 % vom Bereich der Lippen aus [24], [39], [53], [60], [71], [79], [124]. Diese Beobachtung bestätigt sich für das Patientengut der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Giessen. Die eingeschlossenen Patienten der vorliegenden Studie zeigten in annähernd jedem zweiten Fall (54,1 %) als ursprüngliche Tumorlokalisation die Zunge und als zweithäufigste Lokalisation den Mundboden (37,6 %) (s. Abbildung 13).

Als Begründung für das bevorzugte Auftreten der Karzinome im Bereich Zunge/Mundboden wird die Tatsache vermutet, dass die zarte Schleimhaut des Mundbodens, der Zungenunterseite und des Zungenrands im Gegensatz zur widerstandsfähigen Schleimhaut der Zungenoberfläche und der Gingiva sensibler auf karzinogene Noxen reagiert. Desweiteren bildet der Raum zwischen Zunge, Mundboden und lingualer Unterkieferschleimhaut eine Art Reservoir, in dem kanzerogene Stoffe einen längeren schädigenden Kontakt zur Schleimhaut haben können [15], [91].

5.4.2 TNM-Klassifikation, pTNM-Klassifikation

Die (p) TNM-Klassifikation, das Tumorgrading und das Tumorstadium nach den Vorgaben der UICC bieten in der klinischen Praxis eine erste Tumor- und Prognoseeinschätzung. Durch die Zuordnung des Tumors in diese Klassifikation (Staging) wird außerdem eine international vergleichbare interdisziplinäre Planung und Durchführung der Tumortherapie und somit die Schaffung einer aussagekräftigen Beurteilung der Therapieergebnisse ermöglicht [147].

Die Angaben der Literatur zur Größe der Mundhöhlenkarzinome (**T-Klassifikation**) bei Diagnosestellung belaufen sich auf 20 - 36 % für T1-Tumore, 17 - 48 % für T2-Tumore, rund 14 - 31 % für T3-Tumore und 36 - 60 % für T4-Tumore [21], [49], [124]. Im untersuchten Patientengut befanden sich 33 % der Mundhöhlenkarzinome in T1, 36,7 % in T2, 17,0 % in T3 und 13,3 % in T4 (s. Abbildung 14, s. Tabelle 23). Studien zeigen die Korrelation zwischen einer geringen Tumorgröße (T) und dem prognostisch günstigen geringen Lymphknotenbefall [93]. So beschreiben einige Autoren eine lymphogene Metastasierungsrate von 10 - 33 % bei Tumorgröße T1 und bis zu 74 % bei Tumorgröße T4 [145]. Einige Untersuchungen zeigen den klaren Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und einem aggressiven Tumorwachstum [128]. Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate unserer Studie bei T1-Patienten lag bei 80 %, bei T2-Patienten bei 66 %, bei T3-Patienten bei 46 % und bei T4-Patienten bei 40 % (s. Abbildung 36). Diese Ergebnisse entsprechen weitestgehend der gängigen Literatur [65].

Das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben der Patienten der einzelnen Tumorgrößen der in dieser Studie untersuchten Patienten unterschied sich signifikant voneinander, so dass die Tumorgröße einen scheinbar von der Tumortherapie unabhängigen relevanten Einfluss auf die Überlebensrate darstellte.
Der Prognosefaktor „Tumorgrösse“ für Mundhöhlenkarzinome der DÖSAK-Studie konnte somit an den im Rahmen der vorliegenden Studie bestätigt werden [49], [105].

Im untersuchten Kollektiv zeigten 60,6 % der Patienten bei Diagnosestellung ihres Mundhöhlenkarzinoms keinen **Lymphknotenbefall** (N0) (s. Abbildung 14, s. Tabelle 24). Untersuchungen aus einem Patientenkollektiv mit 378 Mundhöhlenkarzinompatienten zeigten in 68 % der Fälle einen negativen Lymphknotenstatus (N0) [84]. Patienten mit regionären Lymphknoten der N (-) -Kategorie hatten im untersuchten Kollektiv eine tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate von 83 % (s. Abbildung 37). Lymphknotenmetastasen führten zu einer drastischen Verschlechterung der Prognose. Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Lymphknotenbefall betrug lediglich noch 38 %. Der Lymphknotenstatus zeigte sich in dieser Studie als hochsignifikant prognoserelevant ($p<0,0001$). Die drastische Reduzierung der tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensrate entspricht dem meist fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung bei Lymphknotenmetastasierung [111], [144].

Fernmetastasen sind bei Diagnosestellung der Mundhöhlenkarzinome eher selten und treten erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auf [59], [49], [59], [65]. Mit 1,0 % lag auch im untersuchten Patientengut bei Diagnosestellung selten eine Fernmetastasierung vor. Beide Patienten im Stadium IV mit Fernmetastasierung verstarben noch im ersten Jahr nach Diagnosestellung.

5.4.3 Grading

Im Giessener Patientenkollektiv ergab sich ein Prozentsatz von 7,8 % für G1-, 61,5 % für G2- und 29,4 % für G3-Karzinome (s. Tabelle 18). Die erhobenen Daten entsprechen den Angaben der Literatur, nach denen sich in der überwiegenden Zahl der Mundhöhlenkarzinome Tumorzellen mit vorwiegend mäßiger Differenzierung (G2) finden lassen [21], [121]. Mit dem histologischen Grading kann auch die Aggressivität des Karzinoms auf histopathologischer Ebene beschrieben werden.

Eine niedrige Tumordifferenzierung birgt durch die erhöhte Anzahl an Lymphknotenmetastasierungen bei Diagnosestellung eine schlechte Prognose für den Patienten [105], [126], [150]. Im untersuchten Patientengut lag die Lymphknotenmetastasierungsrate bei Diagnosestellung der G1-Tumore entsprechend lediglich bei 23,5 %, bei G3-Tumoren jedoch bereits bei 50,0 % (s. Tabelle 18). Der Einfluss des Gradings auf die Überlebenszeit der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen wird in der Literatur ebenso verneint wie auch bejaht [11], [19], [27], [59], [86], [98], [101], [116], [139]. Da eine Lymphknotenmetastasierung jedoch mit einer schlechten Prognose einhergeht und eine Lymphknotenmetastasierung im untersuchten Patientengut vermehrt bei Patienten mit schlecht differenzierten Mundhöhlenkarzinomen vorliegt, ist auch in der vorliegenden Untersuchung eine schlechtere Prognose für Patienten mit G3-Mundhöhlenkarzinomen anzunehmen.

5.4.4 Stadiengruppierung

Bei der Untersuchung der Häufigkeit der Tumorstadien der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen zeigte sich entsprechend den Literaturangaben, dass sich die meisten Patienten bei Diagnosestellung entweder in einem Frühstadium (Stadium I, 28,0 %) oder in einem fortgeschrittenen Stadium III (36,2 %) der Erkrankung befanden (s. Abbildung 15, s. Tabelle 19). Hierbei fiel auf, dass sich Männer bei Diagnosestellung häufiger in einem fortgeschritteneren Tumorstadium befanden als Frauen. Diese Beobachtung ließ sich tendenziell auch im Rahmen der vorliegenden Studie bestätigen. Es zeigte sich, dass sich mit 62,9 % die Frauen bei Diagnosestellung eher in einem Anfangsstadium (Stadium I+II) ihrer Mundhöhlenkarzinomerkrankung befanden. Männer hingegen waren mit 54,4 % eher an einem fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom (Stadium III+IV) erkrankt. Gründe für den tendenziellen Unterschied der Tumorstadien nach Geschlecht können zum einen darauf beruhen, dass Frauen oftmals sensibler auf körperliche Veränderungen reagieren und somit früher einen Arzt konsultieren, zum anderen könnte der erhöhte männliche Noxenkonsum dazu führen, dass die zunächst anhaltend lange Beschwerdefreiheit und der später durch die Rauschmittel reduzierte Leidensdruck den Arztbesuch hinauszögern [60].

Literaturangaben zeigen ein Fünf-Jahres-Überleben bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Stadium I von 80 - 90 %, im Stadium II von 60 - 70 %, im Stadium III von 40 % und im Stadium IV von 20 % [85]. Die geringe Fünf-Jahres-Überlebenrate der Mundhöhlenkarzinompatienten resultiert auch aus der hohen Rate fortgeschrittener Tumore mit Lymphknotenmetastasierung [13], [82]. Die tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten des untersuchten Patientengutes lagen im Stadium I bei 87 %, im Stadium II bei 82 %, im Stadium III bei 42 % und im Stadium IV bei 40 % (s. Abbildung 38, s. Tabelle 25). Hochsignifikante Unterschiede (p=0,00) ließen sich im Vergleich der frühen Tumorstadien I und II zu den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV finden.

Ein wichtiger Einflussfaktor auf die geringere Überlebenszeit der Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ist auch die vermehrte Tumorrezidiventstehung in höherem Tumorstadium bei Diagnosestellung. Die meisten Rezidive entstanden im untersuchten Patientenkollektiv in den fortgeschritteneren Tumorstadien. Im Stadium III erkrankten 48,1 % (n=38) der Patienten an einem Rezidiv. Im Stadium IV 38,5 % (n=10) (s. Abbildung 22). Die hohe Rezidiventwicklung und die hohen Unterschiede der tumorspezifischen Überlebensraten der Patienten je nach Stadium verdeutlichen den hohen Stellenwert der Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen zur Erzielung einer möglichst guten Langzeitprognose.

5.5 Therapie der Mundhöhlenkarzinome

Die Tumortherapie in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen erfolgte bereits ab 1990 konform zu den 2008 publizierten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft [42]. Hieraus ergibt sich, dass sich chirurgisch versorgte Patienten vorwiegend in einem frühen Tumorstadium und konservativ versorgte Patienten vorwiegend in einem späten Tumorstadium befinden [127]. Dieser Umstand ließ sich auch am Patientengut dieser Studie nachvollziehen, in dem sich 61,5 % der insgesamt 174 operativ versorgten Patienten im Tumorstadium I oder II und 92,7 % der insgesamt 41 konservativ versorgten Patienten im Tumorstadium III oder IV befanden (s. Tabelle 20).

Der Einfluss der Therapie auf die Überlebensrate der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen wird in der DÖSAK-Studie graphisch dargestellt (s. Abbildung 44).

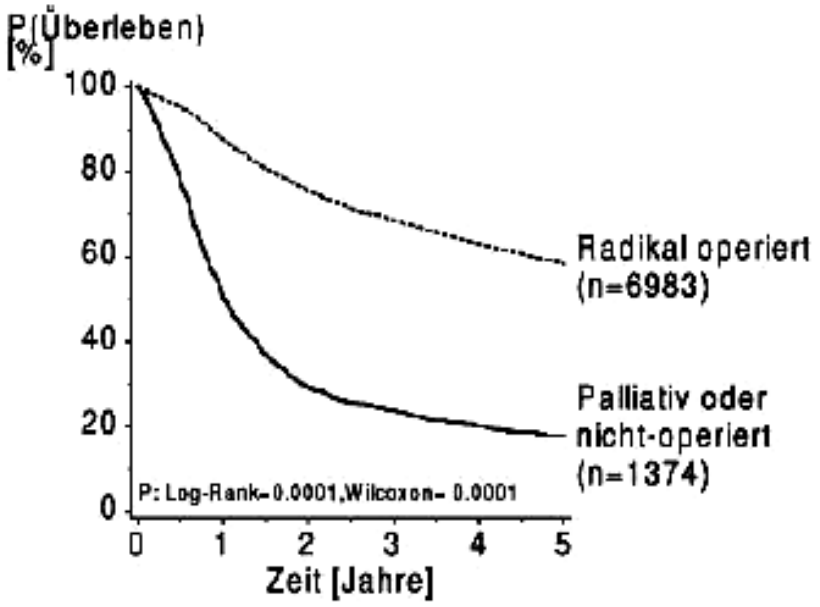


Abbildung 44: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Kollektiv aller primären Mundhöhlenkarzinome (DÖSAK)

Dargestellt ist die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Radikal intendiert operierte Patienten vs. palliativ oder nicht operierte Patienten, Kollektiv aller primären Mndhöhlenkarzinome.
Aus: Howaldt H P, Reicherts M, Blecher C (2000) Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister [49].

Ein sinnvoller Therapievergleich kann nur innerhalb homogener Patientengruppen erfolgen. Aufgrund des entscheidenden Einflusses des Tumorstadiums und der damit bereits prätherapeutisch vorliegenden wichtigen Heterogenität der einzelnen Patientenkollektive, können in der vorliegenden Studie nur die chirurgisch versorgten Patienten (OP vs. OP+RT) und die konservativ versorgten Patienten (RT vs. RCT) sinnvoll untereinander verglichen werden.

So zeigten auch unsere Überlebensraten des tumorspezifischen rezidivfreien Fünf-Jahres-Überlebens einen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der OP bzw. OP+RT einerseits und der RCT und der RT andererseits: die operativ versorgten Patienten hatten eine rezidivfreie Überlebensrate von OP= 82% respektive OP+RT= 69% gegenüber RT=26% und RCT=28% (s. Abbildung 42).

5.5.1 Operative Therapien (OP, OP+RT)

Insgesamt wurden ähnlich dem DÖSAK-Tumorregister [48] in der vorliegenden Studie bei rund 80 % der Mundhöhlenkarzinome operative Therapiemodalitäten durchgeführt (s. Abbildung 16).

Im Rahmen primärer Operationen (OP) erhielten die meisten Patienten (75,0 %) unserer Studie eine ausschließliche Organteilresektion (s. Abbildung 17). Dieses Vorgehen steht in Zusammenhang mit dem meist geringen Tumorstadium bei Wahl einer alleinigen Operation (OP).
Im Rahmen der Therapiemodalität OP+RT wurde ebenfalls am häufigsten (78,2 %) eine Organteilresektion durchgeführt wurde. Jedoch fanden sich nun weniger (3,8 %) Primäroperationen mit ausschließlicher Tumorresektion (mit Sicherheitsrändern) und mehr (17,9 %) Patienten mit einer Teilresektion des betroffenen Organs mit Unterkieferteilresektion (s. Abbildung 18). Das invasivere Vorgehen entspricht dem meist fortgeschritteneren Tumorstadium.

5.5.1.1 Überlebensraten (OP, OP+RT)

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben aller operierten Patienten (OP, OP+RT) dieser Erhebung lag bei insgesamt 65,8 %. Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate der DÖSAK-Studie für 6983 radikal chirurgisch behandelte Mundhöhlenkarzinompatienten lag bei rund 60 % [48]. Das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben der Patienten der vorliegenden Studie mit primär operativem Therapieansatz lag entsprechend den Angaben der Literatur bei 80 % und unterschied sich nicht signifikant (p=0,12, s. Abbildung 39) vom tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überleben der Patienten mit OP und adjuvanter RT, das bei 65 % lag.
Betrachtet man die chirurgische Therapie aufgesplittet in ihre Therapiemodalitäten je nach Tumorstadium, so lässt sich feststellen, dass die primäre alleinige OP zu 75,0 % in Stadium I und II, das multimodale Vorgehen, OP mit adjuvanter Radiotherapie, jedoch nur zu 32,1 % der Patienten im Stadium I und II, dafür aber zu 61,5 % (n=48) im Stadium III eingesetzt wurde (s. Tabelle 20). Die Kombination aus Operation und adjuvanter Radiotherapie ist somit eine wichtige Therapieform sowohl früher als auch fortgeschrittener operativ therapierbarer Tumore. Sie dient dazu, kurativ einer Rezidiventwicklung entgegenzuwirken [80], [133], [140]. Um vergleichbare Werte der einzelnen operativen Therapien zu erhalten, wurde auch das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben nach Tumorstadium und Tumortherapie untersucht. Vergleicht man hierbei die OP mit der OP+RT-Patientengruppe, so lässt sich feststellen, dass in den frühen Tumorstadien I und II die tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebensraten beider Therapien annähernd gleich waren (Stadium I für OP: 87 %, OP+RT: 87 %, Stadium II: OP 81 %, OP+RT: 84 %) (s. Abbildung 40).

5.5.1.2 Therapieerfolg: R-Klassifikation

Insgesamt erhielten 78,2 % der untersuchten operativ versorgten Patienten eine R0-Resektion ihres Mundhöhlenkarzinoms (s. Abbildung 20).

Das DÖSAK-Tumorregister geht bei operativem Vorgehen in seiner Veröffentlichung aus dem Jahr 2000 von bis zu 24 % non-in-sano-resezierten (R1-2) Fällen aus [49], [111]. Die Anzahl der R1-Resektionen war in dem untersuchten Patientenkollektiv mit 29,5 % in der Gruppe „OP+RT“ erwartungsgemäß größer als in der Gruppe der primären „OP-Patienten“ (11,5 %) (s. Abbildung 20). Laut Literatur zeigt sich, dass die Qualität der Resektion die Prognose des Patienten beeinflusst [130]. Das tumorspezifische Jahresüberleben unterschied sich in unserer Erhebung entsprechend der Literatur zwischen den Patienten der unterschiedlichen R-Klassifikationen (s. Abbildung 41, Tabelle 27).

5.5.1.3 Rezidivraten, rezidivfreies Überleben (OP, OP+RT)

Die lokale Rezidivfreiheit aller chirurgisch therapierten Patienten dieser Studie lag nach fünf Jahren bei insgesamt 67,2 % (n=117, s. Abbildung 21). Die Rezidivraten der alleinig operativ versorgten Patienten lagen hierbei bei 75,0 % und die der operativ und strahlentherapeutisch versorgten Patienten bei 57,7 %. Nach Literaturangaben liegen die lokalen Rezidivraten der Tumore ohne adjuvante Radiotherapie ebenfalls bei ca. 60 - 80 %, die mit adjuvanter Radiotherapie bei High-Risk-Tumoren bei bis zu 40 - 62 % [5], [85]. Die Unterschiede entsprechen dem vielfach fortgeschritteneren Tumorstadium bzw. der flächenhaften Kanzerisierung der mittels OP und anschließender Radiotherapie therapierten Patienten.

5.5.1.4 Operative Lymphknotentherapie (Neck-Dissection)

Im untersuchten Patientengut dieser Studie erhielten 79,3 % der operierten Patienten eine Neck-Dissection (OP= 62,5 %, OP+RT= 100 %) (s. Tabelle 21). Auch bei Patienten mit einem **„N0-Hals“** wurde in Abhängigkeit von der Primärtumorgrösse, Grading und Lokalisation eine vorsorgliche (elektive) Neck-Dissection durchgeführt, da in mehr als 20 % bereits eine Mikrometastasierung anzunehmen ist [145]. Vorteile einer elektiven Neck-Dissection stellen darüber hinaus die Möglichkeiten der postoperativ histologischen Lymphknotenuntersuchung und somit eines exakteren Tumorstagings dar.

Stellt sich hierbei in der postoperativ histopathologischen Untersuchung eine pN(+)-Situation heraus, so wird aus der elektiven durch die Entfernung der bereits vorhandenen Mikrometastasen eine therapeutische Intervention.

Dem Vorgehen der chirurgischen Intervention bei klinischer N0-Situation in Abhängigkeit vom Primärtumor einen besonders hohen Stellenwert einzuräumen, entspricht den Empfehlungen der Angaben der Literatur [28], [40], [45], [90], [145], [154].

Im Vergleich der Art und Anzahl der Neck-Dissection nach Primäroperation der Patientengruppe mit **alleiniger OP** zeigt sich, daß die Indikation einer Neck-Dissection mit dem Ausmass der Operation korrelierte (s.Abbildung 17). So benötigten Patienten mit ausschliesslicher Primärtumorresektion in der Hälfte der Fälle keine Neck-Dissection, wohingegen Patienten, bei denen sich eine Karzinominfiltration in den Alveolarkamm vermuten liess, alle eine Neck-Dissection erhielten. Insgesamt wurden bei 73,3 % der Patienten des Therapiearms OP mit Neck-Dissection eine modifiziert radikale Neck-Dissection durchgeführt. Die Patienten des Therapiearms **Operation mit adjuvanter Radiotherapie (OP+RT)** erhielten im Rahmen der Primärtumoroperation alle eine Neck-Dissection (s. Abbildung 18). Betrachtet man auch hier die Art der Neck-Dissection, so wird ersichtlich, dass mit 74,4 % hauptsächlich eine modifiziert radikale Neck-Dissection durchgeführt wurde. Dem Vorgehen der modifiziert radikalen Neck-Dissection einen hohen Stellenwert beizumessen entspricht den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft [42].

Bei klinisch positivem Lymphknotenbefall **N(+)** und operativer Primärtumortherapie erhielten 98,2 % der Patienten eine kurative Neck-Dissection, die die Eliminierung der in den drainierenden Lymphknoten verbliebenen vitalen Tumorzellen ermöglichte (s. Tabelle 21).

5.5.1.5 Strahlentherapeutische Lymphknotenbehandlung (OP+RT)

Einige Autoren beschreiben die strahlentherapeutische Behandlung des sogenannten subklinischen Lymphknotenbefalls bei einer hohen Befallswahrscheinlichkeit der drainierenden Lymphknoten als gleichermaßen effektiv wie eine durchgeführte Neck-Dissection [121]. Gestaltete sich das Risiko der chirurgischen Neck-Dissection als zu hoch, so wurde der untersuchte Patient prophylaktisch strahlentherapeutisch behandelt.

Nachteilig ist es, dass bei ausschließlich strahlentherapeutischer Intervention keine histologische Untersuchung der Lymphknoten möglich ist und durch eine eventuell auftretende Fibrosierung nach der Bestrahlung die frühzeitige Aussagefähigkeit bezüglich des Auftretens von Tumorrezidiven in den Lymphknoten erschwert wird. Das Rezidivrisiko in den elektiv bestrahlten Lymphknoten liegt bei circa 2 - 5 % [85]. Trotz pN0 erfolgte im Stadium II nach einer Operation eine adjuvante Radiotherapie wenn eine Hämangiosis oder Lymphangiosis carcinomatosa im Randgebiet des Tumors vorlag. Die adjuvante Bestrahlung sollte auch bei postoperativen Wundheilungsstörungen zur Vermeidung eines Tumorprogresses spätestens sechs Wochen postoperativ begonnen werden [102], [107]. Die mittlere Pause von 25 Tagen (SD=4 +/-) zwischen Operation und adjuvanter Radiotherapie im untersuchten Patientengut sowie die im Durchschnitt applizierte Strahlendosis von 53,1 Gy (SD=10,0 +/-) entsprach den Literaturempfehlungen (s. Kapitel 4.3.2.6) [5].

5.5.1.6 Nebenwirkungen (OP, OP+RT)

Zum Zweck der Heilung durch eine Operation müssen größere Mutilationen in Kauf genommen werden. Chronische Toxizitäten sollen nach Möglichkeit vermieden werden. Der Erfolg von operativ versorgten Mundhöhlenkarzinomen erhebt auch den Anspruch auf Funktionserhalt des operierten Gebietes und auf eine posttherapeutische Aufrechterhaltung der Lebensqualität des Patienten [8]. Radikaloperative Therapien können zu bleibenden körperlichen Einschränkungen führen, die die Lebensqualität entscheidend mindern können [74]. Unter den primär operativ versorgten Patienten fanden sich posttherapeutisch insbesondere myofunktionelle Störungen (Dysphagie: OP=33,3 %; Dysarthrie: OP=38,5 %), die sich durch eine operativ bedingte Funktionseinschränkung erklären. Die Entwicklung anderer Nebenwirkungen im Rahmen primärer Operation war sehr selten (s. Kapitel 4.3.6, Abbildung 24). Insgesamt waren, wie in der Literatur beschrieben, die unerwünschten Therapiewirkungen im rein operativ versorgten Patientenkollektiv literaturentsprechend am geringsten im Vergleich zu den übrigen Therapiemodalitäten.

Eine adjuvante Radiotherapie führte im untersuchten Patientenkollektiv zu weiteren Nebenwirkungen, die die Kommunikationsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen, die Nahrungsaufnahme störten und eventell negative kosmetische Folgen verstärkten (s. Abbildung 24).

Grundsätzlich werden die Dosis und die Applikationsverfahren einer Bestrahlung so gewählt, dass das Risiko bleibender Beeinträchtigungen akzeptabel bleibt. Unerwünschte Therapiewirkungen traten in der untersuchten Patientengruppe mit OP+RT im Vergleich zur Patientengruppe mit alleiniger OP quantitativ und qualitativ erwartungsgemäß in allen Bereichen häufiger auf.

5.5.1.7 Fazit der angewandten operativen Therapien

Die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Tumorstadien I und II zeigen, dass sowohl bei Patienten mit primärer OP als auch bei Patienten mit OP+RT gute, über den durchschnittlichen Literaturangaben liegende Fünf-Jahres-Überlebensraten und rezidivfreie Überlebensraten erreicht wurden. Diese Beobachtungen sprechen für ein gutes Therapiekonzept sowie für gut durchgeführte und an die pathohistologischen Befunde adaptierte operative Verfahren. Die erhöhte Nebenwirkungsrate der Therapien der untersuchten Patienten mit OP+RT im Vergleich zur alleinigen OP wurde bewusst an das erhöhte postoperative Risiko (z.B. R1-Resektion) angepasst und für ein längeres und rezidivfreieres postoperatives Leben in Kauf genommen. In wieweit zukünftig neue operative Therapiekonzepte mit adjuvanter Radiochemotherapie zu einer weiteren Verbesserung der Tumorfreiheit und des Gesamtüberlebens führen, wird derzeit in Studien geprüft.

5.5.2 Konservative Therapien (RT, RCT)

Bei zu großen oder zu eng an lebenswichtigen Strukturen liegenden Tumore oder einem schlechten körperlichen Zustand des Patienten können nach Literaturangaben rund 15 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ausschließlich konservativ behandelt werden [133]. Diese Anzahl entspricht in etwa der Anzahl der untersuchten Patienten dieser Studie, bei denen in 19,7 % der Fälle konservative Therapieverfahren angewendet wurden (s. Abbildung 16). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden als konservative Therapieverfahren ausschließlich die primäre Radiotherapie (RT) und die simultane Radiochemotherapie (RCT) untersucht. Insgesamt befanden sich 86,4 % der Patienten mit RT und 100,0 % der Patienten mit RCT in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV (s. Tabelle 20). Hieraus ergibt sich der vorwiegend palliative Ansatz dieser Therapien.

Alle konservativ versorgten Patienten erhielten eine Bestrahlung des Tumorbettes und des drainierenden Lymphabflussgebietes.

Die mittlere Zeit nach Erstvorstellung bis Bestrahlungsbeginn lag bei 22,5 Tagen (SD=3 +/-). Das Zielgebiet wurde bei den Patienten mit RT mit 51,7 Gy (SD=21,4 +/-) und bei den Patienten mit simultaner RCT mit 62,1 Gy (SD=10,2 +/-) perkutan bestrahlt und entspricht damit weitestgehend den derzeitigen Empfehlungen (s. Kapitel 4.3.3.1, s. Kapitel 4.3.3.2) [42]. Der Vergleich der mittleren Bestrahlungsdosen der RT und RCT sowie die hyperfraktionierte Bestrahlung bei RCT zeigen den aggressiveren Einsatz der RCT. Dieser Umstand wurde durch den meist besseren Allgemeinzustandes der Patienten des Therapiearms RCT ermöglicht. Bis zum Erscheinen neuer standardisierter Therapien (z. B. unter Hinzunahme von Antikörpern) gilt derzeit aufgrund guter Ansprechraten die chemotherapeutische Behandlung der Mundhöhlenkarzinompatienten mit den platinhaltigen Radiosensitizern (mit/ohne 5-Fluorouracil) oder Mitomycin/5-Fu (bei Kontraindikationen gegen Platinderivate) als Therapie der Wahl [16], [99], [151]. Im untersuchten Zeitraum 1990 bis rund 1996 wurde im Rahmen simultaner Radiochemotherapien bei ausreichendem Allgemeinzustand des Patienten insbesondere das sogenannte „Münchner Protokoll“ und ab 1996 das sogenannte „Berliner Protokoll“ in der Behandlung der Mundhöhlenkarzinome der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen angewandt (s. Abbildung 9) [16] [151].

Im Vergleich der angewandten Chemotherapien wird der mit 42,1 % (n=8) hohe Anteil der analog des „Münchner Protokolls“ therapierten Patienten deutlich. In 36,8 % (n=7) der Fälle konnten aufgrund der Komorbiditäten der Patienten keine weiteren Organtoxizitäten in Kauf genommen werden, so dass man ausschließlich Monochemotherapien durchführte (s. Abbildung 16, s. Abbildung 19, s. Tabelle 20).

5.5.2.1 Überlebensraten (RT, RCT)

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate der DÖSAK-Studie für 1374 nicht-chirurgisch behandelte Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen lag bei rund 20 % [48]. Im Rahmen der vorliegenden Studie lag das tumorspezifische Fünf-Jahres-Gesamtüberleben der konservativ versorgten Patienten bei insgesamt 23,3 % (s. Abbildung 39). Betrachtet man die konservative Therapie aufgesplittet in ihre Therapiemodalitäten, so fand sich bei den Patienten der primären RT ein tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben von rund 14 % und bei den Patienten mit RCT ein tumorspezifisches Fünf-Jahres-Überleben von sogar 34 % (s. Abbildung 39, s. Tabelle 26).

5.5.2.2 Konservativer Therapieerfolg: Remissionsrate

46,3 % der konservativ versorgten Patienten entwickelten eine komplette Remission (CR) unter der durchgeführten Therapie. Der Rest zeigte eine Verkleinerung um die Hälfte der ehemaligen Tumordimension für mindestens vier Wochen (PR). Aufgeteilt nach Art der konservativen Therapie zeigte sich in der Patientengruppe mit RCT (68,4 %) eine im Vergleich zur Patientengruppe mit RT (27,3 %) höhere Rate an CR (s. Abbildung 20). Bereits 1993 zeigte sich in Studien zur Effektivität von Cisplatin mit 5-Fu bei Kopf-Hals-Tumoren Remissionsraten von 50 - 90 % [29]. Zu bedenken bleibt jedoch, dass die höhere Rate an kompletten Remissionen durch ein erhöhtes Maß an Toxizität erkauft wurde. Die geringe Anzahl kompletter Remissionen der alleinig mittels RT therapierten Patienten entspricht den Literaturangaben (s. Abbildung 45, Tabelle 28) [74], [92], [127]. In Bezug auf das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben der konservativ therapierten Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorremissionsraten (p=0,04). So lag das tumorspezifische Fünf-Jahres-Überleben nach CR im untersuchten Patientenkollektiv bei rund 35 %, nach PR hingegen nur noch bei 24 % (s. Abbildung 41, Tabelle 27).

Ergebnisse von 3 randomisierten Studien, die eine alleinige, konventionelle Radiotherapie gegen eine konventionelle, simultane Radiochemotherapie prüften

Autor	Anzahl Patienten	Lokale Kontrolle (p-Wert) RT vs. sRCht	Gesamtüberleben (p-Wert) RT vs. sRChT
Merlano et al. 1996[a]	157	32% vs. 64% (0,038)	9% vs. 21% (0,008)
Calais et al. 1999[b]	226	42% vs. 66% (0,04)	31% vs. 51% (0,02)
Adelstein et al. 2003[b]	295	33% vs. 51% (0,01)	23% vs. 37% (0,01)

[a] *5 Jahre,* [b] *3 Jahre.*

Abbildung 45: Randomisierte Studien RT vs. sRCT fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore

Dargestellt sind die Ergebnisse von 3 randomisierten Studien, die eine alleinige, konventionelle Radiotherapie gegen eine konventionelle Radiochemotherapie prüfen.
Aus: Kuhnt T, Kegel T, Bloching M, Dunst J (2003) Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich [74].

Studie	Anzahl Patienten	Lokale Kontrollrate (p-Wert) RT vs. sRCT in 3 Jahren	Gesamtüberlebensrate (p-Wert) RT vs. sRCT in 3 Jahren
Univ. München, Wendt et al., 1998	298	17% vs. 35% (0,004)	24% vs 49% (0,003)
Charité Berlin, Budach et al., 2000	384	45% vs. 61% (0,001)	45% vs. 54% (0,05)

Tabelle 28: Randomisierte Studien RT vs. sRCT fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore

Dargestellt sind die Ergebnisse von 2 randomisierten Studien („Münchner Protokoll“ und „Berliner Protokoll“) akzelerierter oder hyperfraktionierter Radiotherapie und simultaner Chemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren.
Modifiziert nach: Budach V, Budach W (2001) Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren[16].

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen der konservativen Therapien und der Komplexizität der Fälle sind definitive Aussagen bezüglich der Therapieergebnisse jedoch nur äusserst zurückhaltend zu diskutieren.

5.5.2.3 Nebenwirkungen

Die bekannten voraussehbaren Akuttoxizitäten haben bei palliativem Einsatz konservativer Therapien einen hohen Einfluss auf den Therapieentscheidungsprozess, da sie die Lebensqualität der Patienten bei begrenzt verbleibender Lebenserwartung einschränken [127].

Da therapiebedingte Nebenwirkungen im Rahmen strahlentherapeutischer Therapiekonzepte sehr häufig auftreten, erfolgt ihr Vergleich meist unter der Berücksichtigung der schwerwiegenden Nebenwirkungen des Grades III und IV (s. Literaturübersicht 2.5.4.2) [94].

Insgesamt entwickelten sich bei allen untersuchten, strahlentherapeutisch versorgten Patienten die dargestellten CTC-Kriterien (s. Abbildung 24). Multimodale konservative Therapiekonzepte gelten in der Literatur als die Lebensqualität mindernd, da bei ihnen durch Addierung bis Potenzierung der einzelnen Effekte häufiger und stärker Nebenwirkungen auftreten [8]. Dies ließ sich auch im untersuchten Patientenkollektiv tendenziell nachweisen. Meist entwickelten die untersuchten Patienten der RCT höhere und stärkere Grade an Nebenwirkungen als die Patienten der primären RT. Insbesondere der Grad an Mucositis (Grad III-IV: RT=18,2 % vs. RCT=36,8 %) sowie die hämatologischen Kriterien zeigten sich unter Einsatz der RCT als stärker ausgeprägt (Anämie: RT=40,9 % vs RCT=78,9 %, Leukozytopenie: RT=9,1 % vs. RCT=57,9 %) (s. Abbildung 26, Abbildung 30, Abbildung 32). Der Grad der im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen Nebenwirkungen entsprach weitestgehend den Literaturangaben (s. Tabelle 29).

Literaturangaben zu Therapiennebenwirkungen nach CTC-Kriterien

	RT	RCT	Quelle
Dermatitis		Grad I-IV 100% Grad III 28% Grad IV 4%	Kuhnt et al. (2006) [73]
Mucositis	Grad III-IV 21%	Grad III-V 41%	Bernier et al. (2004) [9]
	Grad III 61% Grad IV 1%	Grad III 59% Grad IV 1%	Huguenin et al. (2004) [50]
		Grad I-IV 100% Grad III 71% Grad IV 0%	Kuhnt et al. (2006) [73]
Xerostomie	Grad III-IV 20%	Grad III-V 14%	Bernier et al. (2004) [9]
		Grad I-IV 96% Grad III 4% Grad IV 0%	Kuhnt et al. (2006) [73]
Dysphagie	Grad III-IV 10%	Grad III-V 12%	Bernier et al. (2004) [9]
	Grad III 46% Grad IV 0%	Grad III 53% Grad IV 2%	Huguenin et al. (2004) [50]
		Grad I-IV 88% Grad III 17% Grad IV 0%	Kuhnt et al. (2006) [73]
Anämie		Grad I-IV 55% Grad III 2% Grad IV 0%	Porceddu et al. (2004) [107]
		Grad I-IV 100% Grad III 4% Grad IV 0%	Kuhnt et al. (2006) [73]
Leukopenie		Grad III-V 16%	Bernier et al. (2004) [9]
		Grad I-IV 80% Grad III 28% Grad IV 8%	Kuhnt et al. (2006) [73]
Thrombozyto-penie		Grad I-IV 49% Grad III 2% Grad IV 0%	Porceddu et al. (2004) [107]
		Grad I-IV 8% Grad III 4% Grad IV 0%	Kuhnt et al. (2006) [73]

Osteonekrose	Grad III-IV 2%	Grad III-V 1%	Bernier et al. (2004) [9]
Trismus	Muscular fibrosis Grad III-IV 5%	Muscular fibrosis Grad III-IV 10%	Bernier et al. (2004) [9]

Tabelle 29: Literaturquellen zu Nebenwirkungen konservativer Therapien

Dargestellt sind die Literaturquellen der im Rahmen der Studie erhobenen CTC-Kriterien.
Aus: Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebre JL, Greiner R H, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, Van Glabbeke M (2004) Postoperative irradiation with or without concominant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer [9], Huguenin P, Beer K T, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis J B, Pestalozzi B, Schmid S, Thoni A, Ozsahin M, Bernier J, Topfer M, Kann R, Meier U R, Thum P, Bieri S, Notter M, Lombriser N, Glanzmann C (2004) Concominant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancer treated with hyperfractionated radiotherapie, [50], Kuhnt T, Becker A, Bloching M, Schubert J, Klautke G, Fietkau R, Dunst J (2006) Phase II trial of a simultaneous radiochemotherapy with cisplatinum and paclitaxel in combination with hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors [73], Porceddu S V, Campbell B, Rischin D, Corry J, Weih L, Guerrieri M, Grossi M, Peters L J (2004) Postoperative chemoradiotherapy for high-risk head-and-neck squamous cell carcinoma [107].

5.5.2.4 Rezidivraten der konservativen Therapien

Das tumorspezifische rezidivfreie Überleben der untersuchten konservativ therapierten Patienten lag nach fünf Jahren insgesamt bei 26,9 % und damit hochsignifikant niedriger (p=0,00) als bei den chirurgisch versorgten Patienten (s. Abbildung 42). Dieser Umstand verdeutlicht den palliativen Ansatz der konservativen Therapien der fortgeschrittenen Tumorstadien. Aufgesplittet nach der Art der konservativen Therapie lag das tumorspezifische rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren in der Gruppe der primären RT bei 26 % und in der Gruppe der RCT bei 28%. Der Unterschied im rezidivfreien Überleben der konservativen Therapien erwies sich als nicht signifikant (p=0,75) (s. Abbildung 42). Die Ergebnisse sind mit den Angaben der DÖSAK-Studie vergleichbar [49].

5.5.2.5 Fazit der angewandten konservativen Therapiemodalitäten

In der vorliegenden Untersuchung erscheint der Einsatz der toxischen RCT aufgrund der beeinträchtigenden Nebenwirkungen dieser Therapie nur eingeschränkt empfehlenswert, da es bei annähernd vergleichbaren Tumorstadien und im allgemeinem besseren Allgemeinzustand der mittels RCT-therapierten Patienten zu keinen signifikanten Unterschieden im tumorspezifischen rezidivfreien (p=0,75) und in der tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überlebenrate (p=0,27) der RCT im Vergleich zur RT kam. Jedoch gilt bei der Beurteilung der Ergebnisse neben der geringen Fallzahl der konservativ therapierten Patienten der vorliegenden Studie auch die Tatsache zu bedenken, daß retrospektive Studien keine alleinigen therapeutischen Entscheidungshilfen darstellen können [26].

Studien mit größeren Fallzahlen an Mundhöhlenkarzinomen zeigen vielfach Vorteile des Einsatzes simultaner RCT im Vergleich zu Monotherapien.
So fand sich ein verbesserter therapeutischer Index hinsichtlich des verlängerten rezidivfreien Überleben und des längeren Gesamtüberlebens (bis zu 20 %) insbesondere bei High-Risk-Patienten [74], [78], [103].

5.5.3 Zweitkarzinome

Eine hochwertige Tumornachsorge bedingt eine frühzeitige Erkennung von Tumorrezidiven und Zweitkarzinomen. Die Abgrenzung eines Tumorrezidivs von einem Zweittumor der Mundhöhle kann schwierig sein. Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen sind in besonders hohem Maße gefährdet, Tumorrezidive und Zweitkarzinome zu entwickeln. Die Diagnose eines Zweittumors bei Patienten mit primären Kopf-Hals-Karzinomen ist ein schlechtes prognostisches Zeichen [14], [15], [27], [76], [77], [81], [137]. Das durchschnittliche Risiko aller Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, nach der Karzinomtherapie ein Zweitkarzinom zu entwickeln, liegt bei bis zu 30 % [15], [49], [59], [83]. In der vorliegenden Studie, deren posttherapeutische Beobachtungszeit 60 Monate umfasste, entwickelten 14,0 % der Patienten Zweitkarzinome (s. Abbildung 23). Nach Literaturangaben befinden sich entsprechend der Kontaktflächen der Schleimhaut mit den vielfach konsumierten Noxen rund 60 % aller Zweitkarzinome bei primären Mundhöhlenkarzinomen im Bereich Kopf-Hals-Bereich oder Bronchialsystem [2], [7], [66], [76], [106], [125], [134]. Entsprechend fand sich auch im dargestellten Patientenkollektiv im Rahmen der Tumornachsorgeuntersuchungen eine hohe Anzahl an Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt (43,3 %) und an Bronchialkarzinomen (20,0 %).
Studien zeigen, dass sich das Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, nach Beendigung des Noxenkonsums zwar verringert, im Vergleich zur Normalbevölkerung jedoch auch nach Beendigung weiter erhöht bleibt [100]. Als Grund hierfür wird die meist bereits vor der Eliminierung der Noxen fortschreitende Schleimhautschädigung vermutet [100]. Auch wenn letztendlich die Bedeutung der Noxen auf die orale Karzinogenese im Rahmen der Studie nicht gesichert bestätigt werden konnte, so konnte durch den vermehrten Abusus der Patienten ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Inzidenz an primären Mundhöhlenkarzinomen und dem vermehrte Auftreten von Mehrfachkarzinomen beobachtet werden.

Laut Literaturangaben liegt das Fünf-Jahres-Überleben nach einer Zweitkarzinomerkrankung im Durchschnitt nur noch bei rund 21 - 29,5 % [15], [58].
Da diese Zweit- bzw. Mehrfachtumoren bei dem tumorfreien Überleben nicht ausgeschlossen wurden sind bei diesen Überlebenskurven Todesfälle auch nach der üblichen Zeit der Entstehung von Rezidiven eingeschlossen. Dies beeinflusst die Kaplan-Meier-Kurve in der noch ein Abfall der Überlebensraten noch im 4. und 5. posttherapeutischen Jahr zu beobachten ist (s. Abbildung 35, Abbildung 42).

5.5.4 Therapieausblick

Zukünftige Therapiestrategien müssen Fortschritte in der Tumor- und Rezidivbeseitigung, der Überlebensraten und der Lebensqualität aufweisen. Die aktuelle Forschung umfasst unter anderem die Entwicklung neuer Chemotherapeutika. Diese zeigen bereits in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren höhere Ansprechraten. Intensive pharmazeutische Bemühungen gelten auch der Entwicklung effizienter Immuntherapien, die mit den herkömmlichen Therapien kombiniert werden sollen. Eine Möglichkeit der aktiven Immuntherapie ist die Entwicklung von Impfstoffen gegen karzinogene Viren. Unspezifische Immunstimulationen zur Verstärkung gezielter Abwehrreaktionen des Immunsystems gelingen bereits mittels rekombinant hergestellter Zytokine (z. B. Interferon α und γ, Interleukin-2). Bei einigen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigt sich unter alleiniger Behandlung mit Interferon α eine objektive Tumorremission, beziehungsweise eine Krankheitsstabilisierung [47]. Vielversprechend sind seit einigen Jahren insbesondere Therapieansätze mit monoklonalen Antikörpern (MAbs) [135]. Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region zeigen in über 50 % eine Antikörperreaktivität [47]. Antikörper erkennen maligne Zellen, binden sich an sie und leiten eine komplementabhängige Zytotoxizität oder antikörperabhängig zellvermittelte Zytotoxizität mittels NK-Zellen ein. Spezifische Antikörper können an antikarzinogene Substanzen gebunden werden („target therapies“) und im Rahmen der Strahlentherapie eingesetzt werden. Karzinome zeigen vielfach eine Überexpression des epithelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), der zu einer unregulierten Proliferation und einer antiapoptotischen „Stabilisierung“ der Tumorzellen führt [47].
Antikörperfragmente docken an die Epithelial-Growth-Factor-Rezeptoren (Anti-EGFR) an und verhindern so die extrazelluläre Aktivierung und Signaltransduktion des EGF-Rezeptors [6], [155].

Bei kombinierter Behandlung von EGFR-MAbs mit Chemo- oder radiologischen Therapien wird vielfach von einer Verstärkung der zytotoxischen Wirkung berichtet [47]. Der monoklonale Antikörper Cetuximab zeigte sich in Kombination mit Radiotherapie und/oder Chemotherapie wirksam, da mindestens 90 % der Kopf-Hals-Karzinome den EGF-Rezeptor überexprimieren. Darüberhinaus bemüht man sich, die Tumoroxygenierung anzuheben und bestehende Boosttechniken noch weiter zu optimieren.

Zurzeit wird die simultane Radiochemotherapie (MitomycinC/5-Fu versus Cisplatin/5-Fu) mit hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung (HART) randomisiert für Oropharynx-, und Hypopharynx-Plattenepithelkarzinome im Stadium IV geprüft (HART-Protokoll). Es bleibt abzuwarten in wieweit diese Studienergebnisse auf Karzinome der Mundhöhle übertragbar sind. Interessant ist hierbei auch, wie hoch die Toxizität dieser multimodalen Therapiemöglichkeiten sein wird und ob diese den Patienten zumutbar ist.

Bislang haben noch immer die operativen Behandlungen bei richtiger Indikationsstellung und unter Anwendung aller supportiven Massnahmen die besten onkologischen und wenigsten Lebensqualtität einschränkenden Ergebnisse.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Hauptziel der vorliegenden Studie war es, die onkologischen Ergebnisse der Therapien von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und deren Nebenwirkungen zu analysieren und sie mit der Literatur und den Leitlinien zu vergleichen. Hierzu wurden nach Ein- und Ausschlußkriterien die Krankenakten von 215 Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Giessen des Zeitraums 1990 - 2001 retrospektiv mit einer Mindestbeobachtungszeit von 60 Monaten ausgewertet.

Es erfolgten die Einteilung der Tumore in die TNM-Klassifikation, die Darstellung der Therapiemodalitäten, der Therapiennebenwirkungen und der Therapieergebnisse (anhand von Überlebenskurven) sowie deren Vergleich und Diskussion (anhand der Literatur).

Das Patientenalter, das -geschlecht und die Quantität des Konsums der gesundheitsgefährdenden Noxen sowie die Tumorlokalisation, die Tumorart, die TNM-Klassifikation und das Tumorgrading stimmten im untersuchten Patientenkollektiv mit den Angaben der Literatur überein.

44,7 % der Patienten erhielten eine alleinige operative Versorgung, 36,3 % eine Operation mit adjuvanter Radiotherapie, 10,2 % eine primäre Radiotherapie und 8,8 % eine simultane Radiochemotherapie. Im Tumorstadium I+II dominierten mit 97,3 % die operativ versorgten Patienten, im Tumorstadium III+IV nahm hingegen, wie in der Literatur beschrieben, die Bedeutung der konservativen Therapien zu.

59,5 % der Patienten entwickelten im Rahmen ihrer Mundhöhlenkarzinomtherapie Dysphagien, 47,4 % Mucositiden, 45,6 % eine Xerostomie und 43,7 % Dermatiden. Die unter den einzelnen Therapien entwickelten Nebenwirkungen zeigten sich in Quantität und Qualität literaturentsprechend in den konservativ therapierten Patientengruppen (insbesondere unter Radiochemotherapie) am stärksten ausprägt. Die nur operativ behandelten Patienten entwickelten fast keine negativen Nebenwirkungen.

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate der untersuchten Patienten lag bei 53 %.
Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate belief sich unter Einschluss der Mehrfachtumore auf 65 %.

Die tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei geringer Primärtumorgrösse ((p)T1 = 80 %) erwartungsgemäss höher als bei hoher Primärtumorgrösse ((p)T4 = 40 %). Das gleiche gilt für die Überlebensraten der einzelnen Tumorstadien (Stadium I=87%, im Stadium IV=40 %). Der Unterschied im tumorspezifischen Fünf-Jahres-Überleben nach Lymphknotenstatus erwies sich mit den Werten von (p)N0 = 83 % und (p)N1-3 = 38 % als hochsignifikant unterschiedlich. Je nach Therapieform wurden tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate von 80 % bei primärer OP, 65 % bei OP+RT, 14 % für RT und 34 % für die simultane RCT erreicht. Die tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit primärer OP lag bei 82 %, bei OP+RT bei 69 %. Diese Ergebnisse unterschieden sich signifikant von den tumorspezifischen Überlebensraten der RT (26 %) und RCT (28 %).

Die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, das Tumorstadium sowie die Art und der Erfolg der Therapie konnten somit im Rahmen der vorliegenden Studie als Faktoren, die die Überlebenszeit der Patienten beeinflussen, bestätigt werden.

Der Vergleich der konservativen Therapien (RT, RCT) untereinander erbrachte trotz des meist besseren Performance-Status der radiochemotherapierten Patienten im Tumorspezifischen-rezidivfreien- (p=0,75) und im Fünf-Jahres-Überleben (p=0,27) keinen signifikanten Unterschied. Durch das vermehrte Ausmaß der therapiebedingten, die Lebensqualität beeinträchtigenden Nebenwirkungen erschien somit, abweichend von der Literatur, der Einsatz der simultanen Radiochemotherapie im untersuchten Patientenkollektiv bei insgesamt geringer Lebenserwartung als tendenziell nur eingeschränkt empfehlenswert. Hierbei muss jedoch die geringe Anzahl an konservativ therapierten Patienten sowie die retrospektive Analyse der vorliegenden Studie kritisch in die Beurteilung einbezogen werden.

Insgesamt erzielten alle untersuchten tumoradaptierten Therapiestrategien der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Giessen im internationalen Vergleich gleichgute bis bessere Ergebnisse bei vorwiegend geringerer Toxizität. Die höheren Überlebensraten sprechen für eine gute Qualität des diagnostischen und therapeutischen Konzeptes der Klinik. Als retrospektive Studie können hierbei jedoch nur Trends wiedergegeben werden.
Ob neue Therapieansätze, zum Beispiel in Kombinationen mit monoklonalen Antikörpern zukünftig Verbesserungen der Überlebenszeiten sowie der Lebensqualität bei Patienten mit Mundhöhlen-Karzinomen erzielen werden, muss erst mit prospektiv randomisierten multizentrischen Studien erforscht werden.

6.1 Abstract

Squamous cell cancer of the oral cavity: a retrospective analysis of 215 cases with special regard to oncological results of multimodal therapeutical concepts and their side effects

The major aim of the present study was to analyze the oncological results of therapeutical methods of squamous cell cancer of the oral cavity and their side effects as well as to compare them to literature and to the German medical guidelines. Therefore, the records of 215 patients suffering from primary squamous cell cancer of the oral cavity provided by the Department of Oto-Rhino-Larynygology, University-hospitals Giessen, were retrospectively evaluated within a minimum observation period of 60 months between 1990 - 2001 according to including and excluding criteria.

Classification of the tumours according to the TNM-classification, description of the therapeutical methods, of the side effects of therapy and the results and survival rates, were carried out, discussed and compared to literature.

The patients` age, sex and the quantity of consumption of cancerogenic agents as well as tumour localization, tumour ententities, TNM-classification and tumour grading showed no difference to the data described in literature.
All in all, 44.7 % of the patients received surgical therapy only, 36.3 % surgery and adjuvant radiotherapy, 10.2 % primary radiotherapy, and 8.8 % simultaneous radio-chemotherapy. In tumour stage I and II, patients receiving surgical therapy only predominate with 97,3 %, but in tumour stage III and IV conservative therapy increased in importance as also reported in the literature.

59,5 % patients developed dysphagia, 47,4 % mucositis, 45,6 % xerostomia and 43,7 % dermatitis. Within the conservatively treated groups (particularly by radio-chemotherapy) side effects were caused on a larger scale than in surgical treatment or even combined treatment. Concerning quantity and quality side effects were in accordance to literature.
The overall five-year survival rate of the examined patients was 53 %. Including multiple tumours the tumour specific five-year survival rate totals 65 %.
As exspected, the tumour specific five-year survival rate was higher for smaller primary tumours (p)T1 = 80 %) than for larger tumours (p)T4 = 40 %). The survival rate of each tumour stage was significantly different too: in stage I = 87 %, in stage IV = 40 %). Difference in the tumour specific five-year survival rate, concerning the lymph node involvement was also highly significant ($p<0,0001$): (p)N0 = 83 %, (p)N1-3 = 38 %. According to the different methods of therapy the tumour specific five-year survival rate was 80 % with primary surgical treatment, 65 % with combined treatment, surgery and radiotherapy, 14 % with radiotherapy alone and 34 % with simultaneous radio-chemotherapy. The tumour specific relapse-free-five-year survival rate was 82 % with primary surgical treatment alone, and 69 % with combined treatment, surgery and postoperative radiotherapy. The results differ significantly from the tumour specific survival rates of patients treated by primary radiotherapy (26 %) or by radio-chemotherapy (28 %).

The present study confirms tumour size, lymph node involvement, tumour stage as well as type and outcome of therapy to be important factors influencing the survival rate of the patients.

The comparison of the conservative therapies with each other provided no significant difference in the tumour specific relapse-free ($p = 0,75$) and in the five-year survival rate ($p = 0,27$) despite the better performance status of the patients undergoing radio-chemotherapy. Different from literature, simultaneous radio-chemotherapy seemed to be less recommendable because life expectancy was not improved and life quality was reduced by the high amount of negative therapeutical side effects. However, the small numbers of patients receiving conservative treatment as well as the retrospective character of the study have to be taken into consideration and judged critically.

All investigated tumour adapted therapeutical strategies carried out in the Department of Oto-Rhino-Laryngology of the University hospitals Giessen achieved equally good or better results with lower toxicity as compared to international standards. The higher survival rates prove the good quality of the diagnostic procedures and therapeutical concepts of the department. But this retrospective study can only point out trends.

Further research by prospective randomized multicenter studies may prove if new therapeutic approaches, e.g. the combination with monoclonal antibodies, result in improvements of survival rates as well as life quality of patients with cancer of the oral cavity.

7. ANHANG

7.1 Folgeerhebungsblatt der Tumordokumentation

Konnten Patienten wegen Nichterscheinens zur Tumornachsorge keine fünf Jahre in der Ambulanz der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen nachbeobachtet werden, so wurden die Hausärzte der Patienten kontaktiert. Wir verschickten dazu folgendes Formular per Fax:

Sehr geehrte Damen und Herren,
zurzeit führen wir in unserer Klinik eine Therapievergleichsstudie von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle durch. Wie ich unseren Aufzeichnungen entnehmen konnte, ist unten genannter Patient durch Sie hausärztlich versorgt worden. Leider konsultierte Ihr Patient nicht die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen in unserer Tumorsprechstunde, so dass wir nun keine Aussagen bezüglich seines Gesundheitsstatus oder Überlebens machen können.
Ich möchten Sie deshalb bitten, mir zu unten genannten Patienten folgende Fragen zu beantworten:

Patientenname: Geburtsdatum:

Lebt: ○ Verstorben ○

Datum:

Todesursache:

Bitte zurück an:
Universitätsklinik Gießen- Marburg **oder** **Fax: 0641/99-43709**
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
zu Händen von Fr. Kruchten
KruchtenAnke@web.de
Feulgenstr. 10
35392 Gießen

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen,
Fr. cand. med. Anke Kruchten

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Bezirke der Mundhöhle 13
Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006 für Malignome der Mundhöhle und des Rachen 15
Abbildung 3: Mehrschrittsequenz der Karzinogenese 17
Abbildung 4: Klinische Befunde von Mundhöhlenkarzinomen 19
Abbildung 5: T-, und N-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle 22
Abbildung 6: Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle 25
Abbildung 7: Lymphknoteneinteilung nach Robbins 27
Abbildung 8: Leitlinien zur primär simultanen Radiochemotherapie bei HNO-Tumoren des NCCN 2010 32
Abbildung 9: Simultane Radiochemotherapieprotokolle (Berlin, München) 41
Abbildung 10: Maligne Tumorentitäten der Mundhöhle 44
Abbildung 11: Gesamtaltersverteilung des eingeschlossenen Patientenkollektivs 45
Abbildung 12: Gesamtaltersverteilung nach Geschlecht 46
Abbildung 13: Tumorlokalisation der Mundhöhlenkarzinome 48
Abbildung 14: (p) T-, (p) N-Klassifikation (Primärtumor, Regionäre Lymphknoten) 49
Abbildung 15: Tumorstadien gesamt und nach Geschlecht 51
Abbildung 16: Therapien (OP, OP+RT, RT, RCT) der Mundhöhlenkarzinome 52
Abbildung 17: Resektionsumfang OP und Neck-Dissection-Arten (ND) 55
Abbildung 18. Resektionsumfang OP+RT und Neck-Dissection-Arten (ND) 56
Abbildung 19: Durchgeführte Chemotherapien bei simultaner Radiochemotherapie (RCT) 58
Abbildung 20: Therapien (OP, OP+RT, RT, RCT) und Residualtumor/ Remission 59
Abbildung 21: Tumorrezidive nach Therapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 60
Abbildung 22: Tumorrezidive nach Tumorstadium (alle Therapiearten) 61
Abbildung 23: Zweitkarzinome nach Therapie der Mundhöhlenkarzinome 62
Abbildung 24: Nebenwirkungen der Karzinomtherapien insgesamt (OP, OP+RT, RT oder RCT) 63
Abbildung 25: Dysphagie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 64
Abbildung 26: Mukositis und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 65
Abbildung 27: Xerostomie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 66
Abbildung 28: Dermatitis und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 68

Abbildung 29: Dysarthrie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 69
Abbildung 30: Anämie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 70
Abbildung 31: Trismus und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 71
Abbildung 32: Leukozytopenie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 72
Abbildung 33: Osteonekrose und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 73
Abbildung 34: Thrombozytopenie und Karzinomtherapie (OP, OP+RT, RT, RCT) 74
Abbildung 35: Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch 75
Abbildung 36: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Primärumorgröße (p) T 76
Abbildung 37: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Lymphknotenstatus (p) N 77
Abbildung 38: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Tumorstadium 79
Abbildung 39: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieart (alle Stadien) 80
Abbildung 40: Tumorspezifische Fünf-Jahres-Überlebensraten, Stadium I-IV nach Therapieart 82
Abbildung 41: Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieerfolg 83
Abbildung 42: Tumorspezifische rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Therapie 85
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven: Kollektiv aller primären Mundhöhlenkarzinome (DÖSAK) 89
Abbildung 44: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier: Kollektiv aller primären Mundhöhlenkarzinome (DÖSAK) 95
Abbildung 45: Randomisierte Studien RT vs. sRCT fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore 102

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle 21
Tabelle 2: pTNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle 21
Tabelle 3: Histopathologisches Grading 23
Tabelle 4: Stadiengruppierung für Tumore der Mundhöhle 23
Tabelle 5: R-Klassifikation der TNM-Klassifikation 24
Tabelle 6: Remissionen solider Tumoren (RECIST-Guidelines) 24
Tabelle 7: Leitlinien zur primären Operation bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008. 26
Tabelle 8: Leitlinien zur Neck-Dissection bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008 28

Tabelle 9:	Neck-Dissection-Arten nach Robbins	28
Tabelle 10:	Leitlinien zur postoperativen Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008	29
Tabelle 11:	Leitlinien zur primären Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen der Deutschen Krebsgesellschaft 2008	30
Tabelle 12	Common toxicity criteria (CTC-Kriterien) Version 2.0	34
Tabelle 13:	Patientenanzahl Tumorregister Giessen 1990 - 2001	38
Tabelle 14:	Tumordokumentationsbogen	39
Tabelle 15:	Tabakkonsum nach Geschlecht	47
Tabelle 16:	Alkoholkonsum nach Geschlecht	47
Tabelle 17:	Kokonsum von Alkohol- und Tabakprodukten nach Geschlecht	48
Tabelle 18:	Grading und (p) N-regionäre Lymphknotenmetastasierung	50
Tabelle 19:	UICC-Stadiengruppierung nach (p) T und (p) N	50
Tabelle 20:	Therapie (OP, OP+RT, RT, RCT) und Stadiengruppierung	52
Tabelle 21:	pN-regionäre Lymphknotenmetastasierung und Neck-Dissection	53
Tabelle 22:	Fünf-Jahres-Überlebensraten gesamt und tumorspezifisch	75
Tabelle 23:	Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Primärtumorgröße (p) T	76
Tabelle 24:	Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Lymphknotenstatus (p) N	78
Tabelle 25:	Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Tumorstadium	79
Tabelle 26:	Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieart (alle Stadien)	80
Tabelle 27:	Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Therapieerfolg	84
Tabelle 28:	Randomisierte Studien RT vs. sRCT fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore	103
Tabelle 29:	Literaturquellen zu Nebenwirkungen konservativer Therapien	105

7.4 Literaturverzeichnis

[1] ADAMIETZ, IA.; KNECHT, R.; LAUBERT, A.: Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Stuttgart [u.a.]: Schattauer, 2003. - 3794519736

[2] AIBARA, R.; YUMOTO, E; OKAMURA, H.; YANAGIHARA, N.: Multiple primary cancers of the head and neck. In: Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 93 (1990) Nr. 3, S. 381-7

[3] ALTERI, R.; BANDI, P.; CALLE, J.; COKKINIDES, V.; DOYLE, C.; GANSLER, T.; GLYNN, T.; HALPERN, M. ; HAO, Y.; HARTGE, P.; HILL, B.; JACOBS, E.; GREEN KK.; KLEVAN, KLEVAN, W.; LAURIE, D.; MCGINNIS, L.; MURRAY, T.; REIDY, E.; RODRIGUEZ, C.; SASLOW, D.; SCHMIDT, C.; SMITH, R.; SULLIVAN, K.; WANG, S.: Cancer Facts & Figures 2008. URL www.oralcancerfoundation.org/facts/pdf/worldcancer.pdf.

[4] AUGUSTIN, R.; KRAUS, L.: Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. URL http://psydok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2004/262/pdf/20017.pdf.

[5] BAMBERG, M.; MOLLS, M.; SACK, H.: Radioonkologie Band 2: Klinik. München [u.a.]: 2. Aufl. Zuckschwerdt 2009. - 978-3886039531

[6] BASELGA, JM.; TRINGO, J.; BOURHIS, J.: Cetuximab (C225) plus cisplatin/carboplatin is active in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) progressing on a same dose and schedule platinum-based regimen. In: Proc Am Soc Clin Onco (2002) Nr. 21, S. 226

[7] BERG, J. W.; SCHOTTENFELD, D.; RITTER, F.: Incidence of multiple primary cancers. III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. In: J Natl Cancer Inst 44 (1970) Nr. 2, S. 263-74

[8] BERLINGER, N. T.; TSAKRAKLIDES, V.; POLLAK, K.; ADAMS, G. L.; YANG, M.; GOOD, R. A.: Prognostic significance of lymph node histology in patients with squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, or oral cavity. In: Laryngoscope 86 (1976) Nr. 6, S. 792-803

[9] BERNIER, J.; DOMENGE, C.; OZSAHIN, M.; MATUSZEWSKA, K.; LEFEBVRE, J-L.; GREINER, RH.; GIRALT, J.; MAINGON, P.; ROLLAND, F.; BOLLA, M.; COGNETTI, F.; BOURHIS, J.; KIRKPATRICK, A.; VAN GLABBEKE, M.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. In: N Engl J Med 350 (2004) Nr. 19, S. 1945-52

[10] BOCKMÜHL, U.: Bedeutung der Analyse genetischer Alterationen bei Kopf-Hals-Karzinomen. In: HNO 46 (1998) Nr. 1, S. 74-83

[11] BOFFETTA, P.; MERLETTI, F.; MAGNANI, C.; TERRACINI, B.: A population-based study of prognostic factors in oral and oropharyngeal cancer. In: Eur J Cancer B Oral Oncol 30B (1994) Nr. 6, S. 369-73

[12] BOYLE, J.; PATEL, S.; SHAH, JP.: Management of oral and oropharyngeal cancers. In: Oral Dis 9 (2003) Nr. 3, S. 109-11

[13] BOYLE, P.; MACFARLANE, G. J.; BLOT, W. J.; CHIESA, F.; LEFEBVRE, J. L.; AZUL, A. M.; DE VRIES, N.; SCULLY, C.: European School of Oncology Advisory report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: oral carcinogenesis in Europe. In: Eur J Cancer B Oral Oncol 31B (1995) Nr. 2, S. 75-85

[14] BRAAKHUIS, BJM.; TABOR, MP.; LEEMANS, CR; VAN DER WAAL, I.; SNOW, GB.; BRAKENHOFF, RH.: Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. In: Head Neck 24 (2002) Nr. 2, S. 198-206

[15] BRANDAU, P.; GLANZ, H.: Multizentrische Kanzerisierung in der Mundhöhle und im Oropharynx. In: HNO 37 (1989) Nr. 12, S. 485-9

[16] BUDACH, V.; BUDACH, W.: Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. In: Onkologie 7 (2001) S. 533-549

[17] BUDACH, W.; HEHR, T.; BUDACH, V.; BELKA, C.; DIETZ, K.: A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In: BMC Cance 6 (2006) S. 28

[18] BURIAN, M.; SELZER, E.; KORNEK, GV.: Fortschritte in der Behandlung von HNO-Tumoren. In: Onkologie 25 (2002) S. 26-30

[19] CARR, R. J.; LANGDON, J. D.: Multiple primaries in mouth cancer-the price of success. In: Br J Oral Maxillofac Surg 27 (1989) Nr. 5, S. 394-9

[20] CASTELLSAGUE, X.; QUINTANA, MJ.; MARTINEZ, M C.; NIETO, A.; SANCHEZ, MJ.; JUAN, A.; MONNER, A.; CARRERA, M.; AGUDO, A.; QUER, M.; MUNOZ, N.; HERRERO, R.; FRANCESCHI, S.; BOSCH, FX.: The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. In: Int J Cancer 108 (2004) Nr. 5, S. 741-9

[21] CHARABI, B.; TORRING, H.; KIRKEGAARD, J.; HANSEN, H. S.: Oral cancer-results of treatment in the Copenhagen University Hospital. In: Acta Otolaryngol Suppl 543 (2000) S. 246-7

[22] CHATURVEDI, AK. ; ENGELS, EA.; ANDERSON, WF.; GILLISON, ML.: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. In: J Clin Oncol 26 (2008) Nr. 4, S. 612-9

[23] CHEN, A. Y.; MYERS, J. N.: Cancer of the oral cavity. In: Dis Mon 47 (2001) Nr. 7, S. 275-361

[24] CHEN, G. S.; CHEN, C. H.: A study on survival rates of oral squamous cell carcinoma. In: Kaohsiung J Med Sci 12 (1996) Nr. 6, S. 317-25

[25] COONEY, T. R.; POULSEN, M. G.: Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125 (1999) Nr. 4, S. 379-82

[26] D'SILVA, NJ.; WARD, BB.: Tissue biomarkers for diagnosis management of oral squamous cell carcinoma. In: Alpha Omegan 100 (2007) Nr. 4, S. 182-9

[27] DAY, G. L.; BLOT, W. J.; SHORE, R. E.; SCHOENBERG, J. B.; KOHLER, B. A.; GREENBERG, R. S.; LIFF, J. M.; PRESTON-MARTIN, S.; AUSTIN, D. F.; MCLAUGHLIN, J. K.: Second cancers following oral and pharyngeal cancer: patients characteristics and survival patterns. In: Eur J Cancer B Oral Oncol 30B (1994) Nr. 6, S. 381-6

[28] DIAS, F. L.; KLIGERMAN, J.; MATOS DE SA, G.; ARCURI, R. A.; FREITAS, E. Q.; FARIAS, T.; MATOS, F.; LIMA, R. A.: Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. In: Otolaryngol Head Neck Surg 125 (2001) Nr. 1, S. 23-9

[29] DIMERY, I. W.; HONG, W. K.: Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. In: J Natl Cancer Inst 85 (1993) Nr. 2, S. 95-111

[30] EICHHORN, T.; SCHROEDER, H. G.; GLANZ, H.; SCHWERK, W. B.: Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation und Sonographie bei der Diagnose von Halslymphknotenmetastasen. In: Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 66 (1987) Nr. 5, S. 266-74

[31] EISENHAUER, E. A.; THERASSE, P.; BOGAERTS, J.; SCHWARTZ, L. H.; SARGENT, D.; FORD, R.; DANCEY, J.; ARBUCK, S.; GWYTHER, S.; MOONEY, M.; RUBINSTEIN, L.; SHANKAR, L.; DODD, L.; KAPLAN, R.; LACOMBE, D.; VERWEIJ, J.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). In: Eur J Cancer 45 (2009) Nr. 2, S. 228-47

[32] EL-HUSSEINY, G.; KANDIL, A.; JAMSHED, A.; KHAFAGA, Y.; SALEEM, M.; ALLAM, A.; AL-RAJHI, N.; AL-AMRO, A.; ROSTOM, A. Y.; ABUZEID, M.; OTIESCHAN, A.; FLORES, A. D.: Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. In: Br J Oral Maxillofac Surg 38 (2000) Nr. 3, S. 193-9

[33] FIETKAU, R.; MUELLER, RP.; IRO, H.: Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region. In: Onkologe (2007) Nr. 13, S. 109-117

[34] FIGUERO RUIZ, E.; CARRETERO PELAEZ, M-A. ; CERERO LAPIEDRA, R.; ESPARZA GOMEZ, G.; MORENO LOPEZ, LA.: Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. In: Med Oral 9 (2004) Nr. 1, S. 14-23

[35] FORASTIERE, A. A.; SHANK, D.; NEUBERG, D.; TAYLOR, S. G. 4th; DECONTI, R. C.; ADAMS, G.: Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). In: Cancer 82 (1998) Nr. 11, S. 2270-4

[36] FORASTIERE, A. A.: Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer. In: Semin Oncol 21 (1994) Nr. 5 Suppl 12, S. 20-7

[37] FRANCESCHI, S.; BIDOLI, E.; HERRERO, R.; MUNOZ, N.: Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. In: Oral Oncol 36 (2000) Nr. 1, S. 106-15

[38] FRIES R., PLATZ H., WAGNER R.R., STICKLER A., GRABNER H., KRAENZL B., KREKELER B., KRIES O., LEIJHANEC J., MEHNERT H., SCHARF F., SCHROLL K., SCHULZ P., WALDHART E., WEPNER F., ZISSER G.: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Lokalisation des Primärtumors ("Organe der Mundhöhle"). 1979.

[39] FRIES, R.; PLATZ, H.; WAGNER, R.; STRICKLER, A.; GRABNER, H.; KRANZL, B.; KREKELER, G.; KRIENS, O.; LEIJHANEC, J.; MENNERT, H.; SCHARF, F.; SCHROLL, K.; SCHULZ, P.; VINEK, G.; WALDHART, E.; WEPNER, F.; ZISSER, G.: Carcinoma of the oral cavity: on the prognostic significance of the primary tumour site (by levels and areas). In: J Maxillofac Surg 7 (1979) Nr. 1, S. 15-31

[40] GIACOMARRA, V.; TIRELLI, G.; PAPANIKOLLA, L.; BUSSANI, R.: Predictive factors of nodal metastases in oral cavity and oropharynx carcinomas. In: Laryngoscope 109 (1999) Nr. 5, S. 795-9

[41] GILLISON, ML.; D'SOUZA, G.; WESTRA, W.; SUGAR, E.; XIAO, W.; BEGUM, S.; VISCIDI, R.: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. In: J Natl Cancer Inst 100 (2008) Nr. 6, S. 407-20

[42] GLÖGGLER, A.: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. München [u.a.]: 6. Aufl. Zuckschwerdt, 2008. - 978-3-88603-932-6

[44] GÖBEL, H.; FERNSCHILD, K.; GÖTZE, R.; ALTENDORF-HOFMANN, A.; WACKES, M.: Thüringer Tumorzentren Erfurt, Gera, Jena, Nordhausen, Suhl Sachbericht 1996-2005 (2007)

[43] GOLDSCHMIDT O: Historische Betrachtung zur Qualitätssicherung und Ethik medizinischer Behandlungen. In: Ethik Med 10 (1998) S. 104-11

[45] HAUSAMEN, J. E.: Tumorchirurgie. In: Mund Kiefer Gesichtschir 4 Suppl 1 (2000) S. S142-54

[46] HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; PAWLITA, M.; LISSOWSKA, J.; KEE, F.; BALARAM, P.; RAJKUMAR, T.; SRIDHAR, H.; ROSE, B.; PINTOS, J.; FERNANDEZ, L.; IDRIS, A.; SANCHEZ, MJ.; NIETO, A.: Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. In: J Natl Cancer Inst 95 (2003) Nr. 23, S. 1772-83

[47] HOFFMANN, T. K.; WHITESIDE, T. L.; BIER, H.: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. Grundlagen und aktuelle Konzepte der Immuntherapie. In: HNO 53 (2005) Nr. 3, S. 285-97

[48] HOWALDT, H. P ; VORAST, H.; BLECHER, J. C.; REICHERTS, M.; KAINZ, M.: Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. In: Mund Kiefer Gesichtschir 4 Suppl 1 (2000) S. 216-25

[49] HOWALDT, HP.; REICHERTS, M.; BLECHER, C.: Mundhöhlenkarzinom. In: Der Onkologe (2000) S. 573-583

[50] HUGUENIN, P.; BEER, KT.; ALLAL, A.; RUFIBACH, K.; FRIEDLI, C.; DAVIS, JB.; PESTALOZZI, B.; SCHMID, S.; THONI, A.; OZSAHIN, M.; BERNIER, J.; TOPFER, M.; KANN, R.; MEIER, UR.; THUM, P.; BIERI, S.; NOTTER, M.; LOMBRISER, N.; GLANZMANN, C.: Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. In: J Clin Oncol 22 (2004) Nr. 23, S. 4665-73

[51] HUSMANN, G.; KAATSCH, P.; KATALINIC, A.; BERTZ, J.; HABERLAND, J.; KARYWINKEL, K.; WOLF, U.: Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin, 2010.

[52] I BRAHIM, S. O.; AARSAETHER, N.; HOLSVE, M. K.; KROSS, K. W.; HEIMDAL, J. H.; AARSTAD, J. H.; LIAVAAG, P. G.; ELGINDI, O. A-Aziz; JOHANNESSEN, A. C.; LILLEHAUG, J. R.; VASSTRAND, E. N.: Gene expression profile in oral squamous cell carcinomas and matching normal oral mucosal tissues from black Africans and white Caucasians: the case of the Sudan vs. Norway. In: Oral Oncol 39 (2003) Nr. 1, S. 37-48

[53] I NAGI, K.; TAKAHASHI, H.; OKAMOTO, M.; NAKAYAMA, M.; MAKOSHI, T.; NAGAI, H.: Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. In: Acta Otolaryngol Suppl (2002) Nr. 547, S. 25-9

[54] ISSING, P. R.; KEMPF, H. G.; HEPPT, W.; SCHONERMARK, M.; LENARZ, T.: Rekonstruktive Chirurgie im Kopf-Hals-Bereich mit regionalem und freiem Gewebetransfer. In: Laryngorhinootologie 75 (1996) Nr. 8, S. 476-82

[55] I YPE, E. M.; SEBASTIAN, P.; MATHEW, A.; BALAGOPAL, P. G.; VARGHESE, B. T.; THOMAS, S.: The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. In: Oral Oncol (2008)

[56] JAHNKE, V. STRANGE, R.; MATTHIAS, C.; FRYER, A. A.: Erste Ergebnisse über Glutathion-S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Genotypen und die genetische Prädisposition beim Larynxkarzinom. In: Laryngorhinootologie 74 (1995) Nr. 11, S. 691-4

[57] JANG, WI.; WU, H-G.; PARK, CI.; KIM, KH.; SUNG, M-W.; KIM, M-J.; CHOUNG, P-H.; LEE, J-H.; CHOI, J-Y.: Treatment of patients with clinically lymph node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity. In: Jpn J Clin Oncol 38 (2008) Nr. 6, S. 395-401

[58] JONES, A. S.; HOUGHTON, D. J.; BEASLEY, N. J.; HUSBAND, D. J.: Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s. In: Clin Otolaryngol Allied Sci 23 (1998) Nr. 4, S. 319-25

[59] JONES, A. S.; MORAR, P.; PHILLIPS, D. E.; FIELD, J. K.; HUSBAND, D.; HELLIWELL, T. R.: Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. In: Cancer 75 (1995) Nr. 6, S. 1343-53

[60] KADEMANI, D.: Oral cancer. In: Mayo Clin Proc 82 (2007) Nr. 7, S. 878-87

[61] KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L.: The statistical analysis of failure time data. Hoboken, NJ: Wiley, 2002.

[62] KAPLAN, E. L.; MEIER, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. In: Journal of the American Statistical Association (1958) Nr. 282, S. 457-481

[63] KAUFFMANN, G W.; MOSER, E.; SAUER, R.; KAUFFMANN-MOSER-SAUER: Radiologie. München [u.a.]: 3., völlig überarb. Aufl. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, 2006. - 978-3437444159

[64] KEILHOLZ, U.; DIETZ, A.; KNECHT, R.; TESCH, H.: Medikamentöse Systemtherapie bei rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Karzinomen. In: Onkologe (2007) Nr. 13, S. 139-142

[65] KESSLER, P.; GRABENBAUER, G.; LEHER, A.; BLOCH-BIRKHOLZ, A.; VAIRAKTARIS, E.; NEUKAM, F. W.; SAUER, R.: 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle: Vergleich von zwei Behandlungsstrategien in einer prospektiven Studie. In: Strahlenther Onkol 183 (2007) Nr. 4, S. 184-9

[66] KLEINSASSER, O.: Präcancerosen, Krebsfelder und multizentrische Krebsentstehung in der Mundhöhle. In: HNO 12 (1964) S. 308-16

[67] KLUSSMANN J. P., DINH S., GUNTINAS-LICHIUS O., WITTEKINDT C., WEISSENBORN S., WIELAND U., DIENES H. P., HOFFMANN T., SMITH E., TUREK L., SPEEL E. J. M., PFISTER H. J.: HPV-assoziierte Tonsillenkarzinome. In: HNO 52 (2004) S. 208-218

[68] KOONTONGKAEW, S.; CHAREONKITKAJORN, L.; CHANVITAN, A.; LEELAKRIANGSAK, M.; AMORNPHIMOLTHAM, P.: Alterations of p53, pRb, cyclin D(1) and cdk4 in human oral and pharyngeal squamous cell carcinomas. In: Oral Oncol 36 (2000) Nr. 4, S. 334-9

[69] KOWALSKI, L. P.; BAGIETTO, R.; LARA, J. R.; SANTOS, R. L.; SILVA, J. F. Jr; MAGRIN, J.: Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. In: Head Neck 22 (2000) Nr. 3, S. 207-14

[70] KRAFT, M.; LÜERSSEN, K.; LUBATSCHOWSKI, H.; WOENCKHAUS, J.; SCHÖBERLEIN, S.; GLANZ, H.; ARENS, C.: Schleimhautveränderungen im Kehlkopf. In: HNO 56 (2008) S. 609-613

[71] KRIFKA, FJ.; DROMMER, RB.; KRISTEN, K.; HOTHORN, L.; ZOLLER, J.: Vergleichende Untersuchungen zweier Patientengruppen mit primären Mundhöhlenkarzinomen aus dem Zeitraum 1981 bis 1989. In: Fortschr Kiefer Gesichtschir 37 (1992) S. 40-43

[72] KROPVELD, A.; ROZEMULLER, E. H.; LEPPERS, F. G.; SCHEIDEL, K. C.; DE WEGER, R. A.; KOOLE, R.; HORDIJK, G. J.; SLOOTWEG, P. J.; TILANUS, M. G.: Sequencing analysis of RNA and DNA of exons 1 through 11 shows p53 gene alterations to be present in almost 100% of head and neck squamous cell cancers. In: Lab Invest 79 (1999) Nr. 3, S. 347-53

[73] KUHNT, T.; BECKER, A.I; BLOCHING, M.; SCHUBERT, J.; KLAUTKE, G.; FIETKAU, R.; DUNST, J.: Phase II trial of a simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. In: Med Oncol 23 (2006) Nr. 3, S. 325-33

[74] KUHNT, T.; KEGEL, T.; BLOCHING, M.; DUNST, J.: Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. In: Onkologe (2003) Nr. 9, S. 771-782

[75] LAMONT, E. B.; VOKES, E. E.: Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: Lancet Oncol 2 (2001) Nr. 5, S. 261-9

[76] LAMPRECHT, J.; LAMPRECHT, A.; MORGENSTERN, C.: Mehrfachtumoren im oberen Aerodigestivtrakt-eine retrospektive Studie. In: Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 62 (1983) Nr. 11, S. 499-501

[77] LARSON, J. T.; ADAMS, G. L.; FATTAH, H. A.: Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. In: Otolaryngol Head Neck Surg 103 (1990) Nr. 1, S. 14-24

[78] LAVERTU, P.; ADELSTEIN, D. J.; SAXTON, J. P.; SECIC, M.; ELIACHAR, I.; STROME, M.; LARTO, M. A.; WOOD, B. G.: Aggressive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer: an 8-year single-institution experience. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125 (1999) Nr. 2, S. 142-8

[79] LEE, G.; WONG, Y. K.; CHANG, Y. L.; CHANG, C. S.: Metastasis in oral squamous cell carcinoma. In: Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 48 (1991) Nr. 6, S. 445-50

[80] LEEMANS, C. R.; CHIESA, F.; TRADATI, N.; SNOW, G. B.: Messages from completed randomized trials in head and neck cancer. In: Eur J Surg Oncol 23 (1997) Nr. 6, S. 469-76

[81] LEON, X.; QUER, M.; DIEZ, S.; ORUS, C.; LOPEZ-POUSA, A.; BURGUES, J.: Second neoplasm in patients with head and neck cancer. In: Head Neck 21 (1999) Nr. 3, S. 204-10

[82] LEONG, I. T.; MAIN, J. H.; BIRT, B. D.: Cancer of the tongue. In: J Can Dent Assoc 61 (1995) Nr. 9, S. 792-6

[83] LIPPMAN, S. M.; SPITZ, M.; TRIZNA, Z.; BENNER, S. E.; HONG, W. K.: Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. In: Cancer 74 (1994) Nr. 9 Suppl, S. 2719-25

[84] LO, W-L.; KAO, S-Y.; CHI, L-Y.; WONG, Y-K.; CHANG, RC-S.: Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. In: J Oral Maxillofac Surg 61 (2003) Nr. 7, S. 751-8

[85] LOHR, F.; WENZ, F.: Strahlentherapie kompakt. München: Urban und Fischer, 2003.

[86] LUTOLF, U. M.: Radio-Chemotherapie. Bei Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs sinnvoll? In: HNO 46 (1998) Nr. 12, S. 955-7

[87] MACFARLANE, G. J.; ZHENG, T.; MARSHALL, J. R.; BOFFETTA, P.; NIU, S.; BRASURE, J.; MERLETTI, F.; BOYLE, P.: Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. In: Eur J Cancer B Oral Oncol 31B (1995) Nr. 3, S. 181-7

[88] MAIER H, SENNEWALD E: Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Sankt Augustin: HVBG, 1994. - 3883833371

[89] MAIER, H.; DIETZ, A.; GEWELKE, U.; SEITZ, H. K.; HELLER, W. D.: Tabak- und alkoholassoziiertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. In: Laryngorhinootologie 69 (1990) Nr. 10, S. 505-11

[90] MAJOUFRE, C.; FAUCHER, A.; LAROCHE, C.; DE BONFILS, C.; SIBERCHICOT, F.; RENAUD-SALIS, J. L.; PINSOLLE, J.: Supraomohyoid neck dissection in cancer of the oral cavity. In: Am J Surg 178 (1999) Nr. 1, S. 73-7

[91] MASHBERG, A.; MEYERS, H.: Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer. II. In: Cancer 37 (1976) Nr. 5, S. 2149-57

[92] MERLANO, M.; VITALE, V.; ROSSO, R.; BENASSO, M.; CORVO, R.; CAVALLARI, M.; SANGUINETI, G.; BACIGALUPO, A.; BADELLINO, F.; MARGARINO, G.: Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. In: N Engl J Med 327 (1992) Nr. 16, S. 1115-21

[93] MOORE, C.; FLYNN, M. B.; GREENBERG, R. A.: Evaluation of size in prognosis of oral cancer. In: Cancer 58 (1986) Nr. 1, S. 158-62

[94] MÜLLER, AC.; KUHNT, T.: Postoperative Radiochemotherapie bei High-Risk-HNO-Tumoren. In: Der Onkologe 11 (2005) S. 105-6

[95] NAIDU, MUR.; RAMANA, GV.; RANI, PU.; MOHAN, IK.; SUMAN, A.; ROY, P.: Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. In: Neoplasia 6 (2004) Nr. 5, S. 423-31

[96] NATIONAL CANCER INSTITUTE: CANCER THERAPY EVALUATION. Common Toxicity Criteria (CTC) v2.0. URL, http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

[97] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK: Head and Neck Cancer. URL http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf.

[98] NAUMANN, HH.; HERBERHOLD, C.; BEIGEL, A.: Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 1995.

[99] OKAMURA, M.; SHIMADA, J.; SAKAGAMI, H.: Comparative analysis of cell death induction by cisplatin and 5-FU in human oral squamous and hepatocellular carcinoma cell lines. In: Anticancer Res 28 (2008) Nr. 1A, S. 253-9

[100] OSTROFF, J. S.; JACOBSEN, P. B.; MOADEL, A. B.; SPIRO, R. H.; SHAH, J. P.; STRONG, E. W.; KRAUS, D. H. ; SCHANTZ, S. P.: Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. In: Cancer 75 (1995) Nr. 2, S. 569-76

[101] PERICOT, J.; ESCRIBA, J. M.; VALDES, A.; BIOSCA, M. J.; MONNER, A.; CASTELLSAGUE, X.; GALIANA, R.; PIULACHS, P.; ESCUTIA, E.; MARI, A.: Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. In: J Craniomaxillofac Surg 28 (2000) Nr. 1, S. 49-55

[102] PETERS, L. J.; GOEPFERT, H.; ANG, K. K.; BYERS, R. M.; MAOR, M. H.; GUILLAMONDEGUI, O.; MORRISON, W. H.; WEBER, R. S.; GARDEN, A. S.; FRANKENTHALER, R. A.: Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 26 (1993) Nr. 1, S. 3-11

[103] PIGNON, J. P.; BOURHIS, J.; DOMENGE, C.; DESIGNE, L.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. In: Lancet 355 (2000) Nr. 9208, S. 949-55

[104] PIZA-KATZER, H.; RATH, T.; ZÖCH, G.; EHRENBERGER, K.; EWERS , R.; NIEDERLE, B.; ROKA, R.: Mikrochirurgische Probleme bei der autologen Dünndarmtransplantation. In: ACA (1994) Nr. 1, S. 51-55

[105] PLATZ, H.; FRIES, R.; HUDEC, M.: Retrospective DÖSAK study on carcinomas of the oral cavity results and consequences. In: J.max.-fac. Surg. (1985) Nr. 13, S. 147-153

[106] POPELLA, C.; BÖDEKER, R.; GLANZ, H.; KOHL, S.: Mehrfachkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt. Teil 1: Mundhöhle und Oropharynx. In: Laryngorhinootologie 78 (1999) Nr. 12, S. 671-8

[107] PORCEDDU, SV. ; CAMPBELL, B.; RISCHIN, D.; CORRY, J.; WEIH, LA; GROSSI, M.; PETERS, LJ.: Postoperative chemoradiotherapy for high-risk head-and-neck squamous cell carcinoma. In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 60 (2004) Nr. 2, S. 365-73

[108] REICHART, PA.: Primarprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. In: Mund Kiefer Gesichtschir 4 (2000) S. 357-64

[109] REICHERT, T.; STÖRKEL, S.; LIPPOLD, R.; REIFFEN, K A.; BRANDT, B.; WAGNER,: Vergleich histologischer Prognoseparameter bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. In: Deutsche Z und Kiefer GesichtsChir 16 (1992) S. 89-92

[110] REIMERS, N.; KASPER, HU.; WEISSENBORN, SJ.; STUTZER, H.; PREUSS, S F.; HOFFMANN, TK.; SPEEL, EJM.; DIENES, HP.; PFISTER, HJ.; GUNTINAS-LICHIUS, O.; KLUSSMANN, JP.: Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. In: Int J Cancer 120 (2007) Nr. 8, S. 1731-8

[111] REUTHER, T.; POSSELT, NK.; RABBELS, J.; KÜBLER, A C.: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. In: Mund Kiefer GesichtsChir (2006) Nr. 10, S. 18-29

[112] REYES LOPEZ, V.; NAVALPOTRO YAGUE, B.: Adjuvant treatment of locally-advanced head and neck tumours. In: Clin Transl Oncol 7 (2005) Nr. 5, S. 183-8

[113] RIECHELMANN, H.: Berufliche Verursachung und Bewertung von Mundhöhlen- und Rachentumoren. In: Laryngorhinootologie 81 (2002) Nr. 8, S. 573-9

[114] ROBBINS, KT; DENYS, D; AND THE COMMITTEE FOR NECK DISSECTION CLASSIFICATION, American head and Neck Society: The American head and neck society´s revised classification for neck dissection. Proceedings of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer. Madison : Omnipress, 2000, S. 365-371

[115] RODEL, R.; STRAEHLER-POHL, H. J.; PALMEDO, H.; REICHMANN, K.; JAEGER, U.; REINHARDT, M. J.; BIERSACK, H. J.: PET-CT-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren. In: Radiologe 44 (2004) Nr. 11, S. 1055-9

[116] ROLLO, J.; ROZENBOM, C. V.; THAWLEY, S.; KORBA, A.; OGURA, J.; PEREZ, C. A.; POWERS, W. E.; BAUER, W. C.: Squamous carcinoma of the base of the tongue: a clinicopathologic study of 81 cases. In: Cancer 47 (1981) Nr. 2, S. 333-42

[117] ROSS, G. L.; SOUTAR, D. S.; MACDONALD, D. G.; SHOAIB, T.; CAMILLERI, I. G.; ROBERTSON, A. G.: Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. In: Ann Surg Oncol 11 (2004) Nr. 2, S. 213-8

[118] ROWLEY, H.; ROLAND, N. J.; HELLIWELL, T. R.; CASLIN, A.; KINSELLA, A. R.; JONES, A. S.: p53 protein expression in tumours from head and neck subsites, larynx and hypopharynx, and differences in relationship to survival. In: Clin Otolaryngol Allied Sci 23 (1998) Nr. 1, S. 57-62

[119] SANKARANARAYANAN, R.; MASUYER, E.; SWAMINATHAN, R.; FERLAY, J.; WHELAN, S.: Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. In: Anticancer Res 18 (1998) Nr. 6B, S. 4779-86

[120] SCHMIDT, L; KONRAD, N; ROMMELSPACHER, H; SCHMIDT, K; SINGER, MV.; TEYSSEN, S.: Alkoholabhängigkeit. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2003.

[121] SCHMOLL, H.: Kompendium internistische Onkologie. Berlin: Springer, 2005. - 978-3540206576

[122] SCHOBER, O.; HEINDEL, W.; BEYER, F.: PET-CT. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008. - 9783131432216

[123] SCHOELCH, ML.; REGEZI, JA.; DEKKER, NP.; NG, I. O.; MCMILLAN, A.; ZIOBER, BL.; LE, QT.; SILVERMAN, S.; FU, KK.: Cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. In: Oral Oncol 35 (1999) Nr. 3, S. 333-42

[124] SCHUMANN, D.; HYCKEL, P.; MULLER, P.; MANSEL, B.: Onkochirurgische Radikalität, Rezidivverhalten und Wiederherstellung am Krankengut der Jenaer Klinik (1968-1989). In: Fortschr Kiefer Gesichtschir 37 (1992) S. 37-9

[125] SCHWAGER, K.; NEBEL, A.; BAIER, G.; HOPPE, F.: Das Auftreten von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen und Altersgruppen. In: Laryngorhinootologie 79 (2000) Nr. 10, S. 599-603

[126] SCHWENZER, N.; EHRENFELD, M.: Zahn-Mund-Kieferheilkunde. Stuttgart: Thieme, 2002. - 9783135935034

[127] SEMRAU, R.; FIETKAU, R.; WERNER, JA.; MUELLER, RP.: Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome. In: Onkologe (2007) Nr. 13, S. 165-173

[128] SHEAR, M.; HAWKINS, D. M.; FARR, H. W.: The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. In: Cancer 37 (1976) Nr. 4, S. 1901-7

[129] SHIBOSKI, C. H.; SHIBOSKI, S. C.; SILVERMAN, S. Jr: Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996. In: Community Dent Oral Epidemiol 28 (2000) Nr. 4, S. 249-56

[130] SHINGAKI, S.; NOMURA, T.; TAKADA, M.; KOBAYASHI, T.; SUZUKI, I.; NAKAJIMA, T.: Squamous cell carcinomas of the mandibular alveolus: analysis of prognostic factors. In: Oncology 62 (2002) Nr. 1, S. 17-24

[131] SINN, HP.; HERMANEK, P.; WITTEKIND, Ch.; WAGNER, G.: Organspezifische Tumordokumentation – Empfehlungen zu Dokumentationsinhalten für Studien, 3. Aufl. Internetversion. URL http://otd.uni-hd.de.

[132] SLAUGHTER D P: Multicentric origin of intraoral carcinoma. In: Surgery 20 (1946) S. 133-46

[133] STELL, P. M.: Survival times in end-stage head and neck cancer. In: Eur J Surg Oncol 15 (1989) Nr. 5, S. 407-10

[134] STOECKLI, S. J.; ZIMMERMANN, R., SCHMID, S.: Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. In: Otolaryngol Head Neck Surg 124 (2001) Nr. 2, S. 208-12

[135] TAKAOKA, S.; IWASE, M.; UCHIDA, M.; YOSHIBA, S.; KONDO, G.; WATANABE, H.; OHASHI, M.; NAGUMO, M.; SHINTANI, S.: Effect of combining epidermal growth factor receptor inhibitors and cisplatin on proliferation and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells. In: Int J Oncol 30 (2007) Nr. 6, S. 1469-76

[136] TAYLOR, D.; KOCH, W. M.; ZAHURAK, M.; SHAH, K.; SIDRANSKY, D.; WESTRA, W. H.: Immunohistochemical detection of p53 protein accumulation in head and neck cancer: correlation with p53 gene alterations. In: Hum Pathol 30 (1999) Nr. 10, S. 1221-5

[137] TEPPERMAN, B. S.; FITZPATRICK, P. J.: Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. In: Lancet 2 (1981) Nr. 8246, S. 547-9

[138] THEISSING, J.; THEISSING, G.; HOPPE, F.: HNO-Operationslehre. Stuttgart [u.a.]: 4. vollst. überarb. und erw. Aufl. Aufl. Thieme, 2006. - 9783134637045

[139] VARELA-CENTELLES PI, SJ. ; VAZQUEZ FERNANDEZ, E.; DE LA CRUZ, A.; GARCIA ASENJO, JA.: Survival to oral cancer. A study of clinical risk markers with independent prognostic value. Bull Group. In: Int Rech Sci Stomatol Odontol 44 (2002) S. 46-51

[140] VOKES, EE.; WEICHSELBAUM, RR.; LIPPMAN, SM.; HONG, WK.: Head and neck cancer. In: N Engl J Med 328 (1993) S. 184-94

[141] WAGNER, G.; HERMANEK, P.: Organspezifische Tumordokumentation. Berlin: Springer, 1995. - 9783540587118

[142] WEBER, A.; TANNAPFEL, A.: Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. In: HNO 50 (2002) Nr. 1, S. 35-42

[143] WEBER, W.; REUTHER, J.; MUHLING, J.; ORDUNG, R.; MICHEL, C.: Statistische Erhebungen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Krankengut 1981-1990. In: Fortschr Kiefer Gesichtschir 37 (1992) S. 33-6

[144] WEICHERT, K. A.; SCHUMRICK, D: Multiple malignancies in patients with primary carcinomas of the head and neck. In: Laryngoscope 89 (1979) Nr. 6 Pt 1, S. 988-91

[145] WERNER, J. A.; DUNNE, A. A.; LIPPERT, B. M.: Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen. In: HNO 50 (2002) Nr. 3, S. 253-62; quiz 262-3

[146] WERNER, J. A.: Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. In: Laryngorhinootologie 76 (1997) Nr. 11, S. 643-4

[147] WITTEKIND, C.: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: 7. Aufl. Wiley-Blackwell, 2010. - 3527327592

[148] WITTEKIND, Ch.; KLIMPFINGER, M.; SOBIN, LH.: TNM-Atlas. Berlin: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005. - 9783540000426

[149] WOLLENBERG B, ZIMMERMANN F: Kopf-Hals-Malignome. München: Zuckschwerdt, 2003.

[150] WOOLGAR, J. A.; SCOTT, J.: Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. In: Head Neck 17 (1995) Nr. 6, S. 463-72

[151] WUSTROW, T. P.; WENDT, T. G.; HARTENSTEIN, R. C.: Grundlagen der simultanen Radio-Polychemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Halskarzinomen. In: Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 66 (1987) Nr. 7, S. 366-72

[152] ZAIN, R. B.; GUPTA, P. C.; WARNAKULASURIYA, S.; SHRESTHA, P.; IKEDA, N., AXELL, T.: Oral lesions associated with betel quid and tobacco chewing habits. In: Oral Dis 3 (1997) Nr. 3, S. 204-5

[153] ZHAO, H.; ZENG, Z-Y.; CHEN, F-J.; XU, G-P.; WU, G-H.; GUO, Z-M.; ZHANG, Q.: Multivariate analysis for prognostic predictors in the cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. In: Ai Zheng 22 (2003) Nr. 2, S. 206-9

[154] ZWETYENGA, N.; MAJOUFRE-LEFEBVRE, C.; SIBERCHICOT, F.; DEMEAUX, H.; PINSOLLE, J.: Les carcinomes epidermoides de la langue. Resultats du traitement et pronostic. 2003.

[155] VAN DONGEN, G. A.; SNOW, G. B.: Prospects for future studies in head and neck cancer. In: Eur J Surg Oncol 23 (1997) Nr. 6, S. 486-91

[156] VAN DEN BREKEL, M. W.; CASTELIJNS, J. A.; STEL, H. V.; GOLDING, R. P.; MEYER, C. J.; SNOW, G. B.: Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. In: Eur Arch Otorhinolaryngol 250 (1993) Nr. 1, S. 11-7

[157] VON PIEKARTZ, HMJ: Kiefer, Gesichts- und Zervikalregion. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2005. - 978-3131392312

8. ERKLÄRUNG

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der Satzung der Justus-Liebig-Universität Giessen zur „Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

9. DANKSAGUNG

Ich danke Frau Professor Dr. med. H. Glanz für die Bereitstellung des Themas, für ihre Anregungen, hilfreiche Unterstützung und kritische Begleitung. Frau Professor Dr. med. Engenhart-Cabillic möchte ich für die Ratschläge und die Einsicht in die strahlentherapeutischen Befunde und Arztbriefe der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik danken. Für die statistische Beratung zu Beginn der Erstellung der Dissertationsschrift sowie für die statistische Überprüfung der Ergebnisse möchte ich der Arbeitsgruppe der Medizinischen Statistik Giessen unter der Leitung von Herrn Dr. R.-H. Bödecker, hierbei insbesondere Herrn Pabst danken. Herrn Dr. med. G. Gökce danke ich für die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Herrn Professor Dr. med. M. J. Rummel danke ich für die Unterstützung, die mich zum Weitermachen motiviert hat.

Es gab weitere Menschen, ohne die ich die Arbeit kaum geschafft hätte: Herzlichen Dank an meinen Vater Herrn B. Kruchten, der mir den Rücken freihielt und mich unterstützte, wenn er konnte. Vielen Dank auch an meinen Bruder Herrn Dr. rer. nat. F. Kruchten und Frau D. Schug-Kruchten. Außerdem danke ich von Herzen Herrn S. Grund, Herrn Dr. med. N. Grund, Frau Dr. med. R. Grund-Eckardt und allen weiteren Familienmitgliedern und Freunden, da sie mir beistanden, an mich glaubten und mir Kraft gaben, wenn ich mutlos vor mich schaute.

Mein innigster Dank gilt meiner Mutter Frau R. Kruchten, die es trotz der kurzen gemeinsamen Zeit schaffte, die Werte und Grundsteine meines Lebens zu legen.