

Risikofaktoren für die Tumorkontrolle beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Pedro Mbavaidi Nsilulu
aus Luanda (Angola)

Gießen 2020

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Wittekindt

Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Hans-Peter Howaldt

Tag der Disputation: 23. Februar 2021

Für meine Familie

„Ich gebe mein Bestes, weil ich darauf zähle, dass ihr auf mich zählt.“

Maya Angelou (1928 – 2014), US-amerikanische Schriftstellerin, Professorin und
Bürgerrechtlerin

„Alles Negative - Druck, Herausforderungen - sind nur Möglichkeiten um besser zu
werden.“

Kobe Bean Bryant (1978 – 2020), US-amerikanische Basketball-Legende, Schriftsteller
und Geschäftsmann

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Tumorentstehung	4
1.3.1 Risikofaktoren	4
1.3.2 Pathogenese	5
1.4 Klinik	5
1.5 Staging	6
1.6 Therapie	8
1.6.1 Primäre operative Therapie	8
1.6.2 Lymphknotenausräumung	10
1.6.3 Rekonstruktion	12
1.6.4 Radiotherapie	12
1.6.5 Radiochemotherapie	13
2 Zielsetzung der Studie	14
3 Material und Methoden	14
4 Ergebnisse	17
4.1 Patientencharakteristika	17
4.2 Lokalisation	17
4.3 Histologie	17
4.4 Therapie	19
4.5 Überlebensanalyse	23
4.5.1 Gesamtkohorte (Univariate Analyse)	24
4.5.2 Vergleich Zunge - und Mundbodenkarzinom (Univariate Analyse)	27
4.5.3 Multivariate Analysen	30
5 Diskussion	32
5.1 Patientencharakteristika	32
5.2 Lokalisation	34
5.3 Histologie	35
5.4 Therapie	35
5.5 Überlebensanalyse	37
6 Zusammenfassung	43
7 Summary	45
8 Literaturverzeichnis	47
9 Erklärung zur Dissertation	54
10 Danksagung	55

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
Ca:	Circa
DOI:	Depth of Invasion (Englisch)
DÖSAK:	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis
Et al:	Et alii
EU:	Europäische Union
ECE:	Extrakapsuläre Extension
ENE:	Extranodale Extension
Gy:	Gray
HIV:	Humane Immundefizienz Virus
HR:	Hazard Ratio
i.d.R:	In der Regel
ND:	Neck Dissection (Englisch)
PRM:	Positive Resection Margin (positiver Schnitttrand)
OPRCT:	Adjuvante Radiochemotherapie
OPRT:	Adjuvante Radiotherapie
R0:	Kein Residualtumor (Entfernung des Tumors im Gesunden)
R1:	Residualtumor (Mikroskopisch noch nachweisbare Tumoranteile)
RKI:	Robert Koch Institut
RCT:	Radiochemotherapie
RT:	Radiotherapie
SCM:	Sternocleidomastoideus
SEER:	Surveillance, Epidemiology, and End Results (Englisch)
TAKO:	Tiroler Arbeitskreis für Onkologie
TNM:	Tumor - Nodes - Metastasis
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
WHO:	World Health Organisation (Englisch)

II Abbildungsverzeichnis

- Abb. 01: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für bösartige Kopf-Hals-Tumoren für Männer und Frauen in Deutschland.
- Abb. 02: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle.
- Abb. 03: Algorithmus von Datenerfassung und schrittweisem Ausschluss ungeeigneter Fälle von Mundhöhlenkarzinomen, die aus der zentralen Tumorerfassung zur Verfügung gestellt wurden.
- Abb. 04: Verteilung der kurativ durchgeführten Therapien aus insgesamt 402 Fällen.
- Abb. 05: Univariate Kaplan-Meier Analysen der TNM – Klassifikation.
- Abb. 06: Univariate Kaplan-Meier Analysen der Lokalisationen (Zunge und Mundboden).

III Tabellenverzeichnis

- Tab. 01: Aktuelle und relevante Originalarbeiten zur Therapie des Mundhöhlenkarzinom und onkologischem Outcome.
- Tab. 02: Biometrische Daten zu 402 Fällen bei 391 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom
- Tab. 03: Tabelle zur Darstellung der Beziehung von T und N Kategorien zueinander.
- Tab. 04: Vergleich von Zunge und Mundboden bei 347 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom.
- Tab. 05: Therapie-Daten zu 402 kurativ behandelten Fällen von Mundhöhlenkarzinom.
- Tab. 06: Sanierende Tumoroperation in Abhängigkeit von Biometrie und Stadium.
- Tab. 07: Adjuvante Therapien in Abhängigkeit von Biometrie und Stadium.
- Tab. 08: Analyse des Gesamtüberlebens bei Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit der biometrischen und therapeutischen Daten.
- Tab. 09: Analyse des Gesamtüberlebens bei Zungenkarzinom in Abhängigkeit der Tumorstadien.
- Tab. 10: Analyse des Gesamtüberlebens bei Mundbodenkarzinom in Abhängigkeit der Tumorstadien.

1. Einleitung

1.1 Einführung

Einleitend zu der hier vorliegenden retrospektiven Studie, werden zunächst Originalarbeiten zum Mundhöhlenkarzinoms dargestellt (Tab.1). Der Schwerpunkt hierbei liegt in der vergleichenden Darstellung relevanter und aktueller publizierter Originalarbeiten und deren Ergebnisse. Im Fokus dieses Vergleichs stehen das Gesamtüberleben und die Therapieformen. Anhand dieses Vergleichs soll unter anderem dargestellt werden, wie groß die Abweichungen in den Ergebnissen zwischen den jeweiligen Studien sind. Weitere Parameter, die in der Tabelle aufgeführt werden, sind der Beobachtungszeitraum, das Studiendesign, die Populationsgröße, die T – Stadien und das Hazard Ratio. Des Weiteren werden die jeweiligen Schlussfolgerungen und Einschränkungen der Studien dargestellt. Unter den Parametern fällt besonders auf, dass das Studiendesign der hier vorgestellten Arbeiten, überwiegend monozentrisch und retrospektiv ist. Die nicht operativen Methoden wurden bei den Behandlungsmodalitäten nur in einer Studie behandelt. Auch das 2 Jahres-Überleben wurde nur in zwei Studien analysiert. Die Einschränkungen in den Arbeiten waren vorwiegend bedingt durch abweichende Gruppengrößen. Sofern die Autoren angaben, mit welcher Therapieform die jeweiligen Tumorgröße behandelt worden sind, konnten wir diese Information übernehmen und in der Tabelle darstellen.

1.2 Epidemiologie

Laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2013 insgesamt etwa 13.000 Männer und 4.500 Frauen an bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [1]. Dabei sind über 85% der Malignome im Kopf-Hals-Bereich Plattenepithelkarzinome [2]. In der Tumorstatistik liegt Ihre Inzidenz gemeinsam mit Blasenkrebs auf dem vierten Platz nach Prostata-, Lungen- und Darmkrebs [2]. Nach aktuellen Schätzungen des Robert-Koch-Instituts (2016) lebten im Jahre 2013, etwa dreimal so viele Menschen in Deutschland mit einer entsprechenden Diagnose, die fünf Jahre zuvor gestellt wurde. Im selben Bericht ist zu entnehmen, dass bis 2020 mit einem deutlichen Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen auf 14.300 für Männer und 5.500 für Frauen zu rechnen ist. Der Grund dafür sei der demographische Wandel und die steigenden Erkrankungsraten bei Frauen [1].

Tabelle 1 Aktuelle Originalarbeiten zur Therapie des Mundhöhlenkarzinom und onkologischem Outcome

Quelle	Zeit- raum Jahre	Design		Gruppen, %			Stadium, %				HR (95% CI)			OS 2J %			OS 5J %			Schlussfolgerung	Einschränkungen					
		n	R	OP	OP+ RT	OP+ RCT	OP	T1	T2	T3	T4	OP	OP+ RT	OP+ RCT	Nur OP	OP+ RT	OP+ RCT	Nur OP	OP+ RT			OP+ RCT	NOP			
Garzino et al. 1989-2002 (2006)	✓	245	✓	55.5	44.4	T3-T4	✓	✓	✓	✓	0.683 - 0.362 - 0.846 0.558	✓	32.2	23.6	12.6	31.0	77.7	46.3	T1-T2 T3 - T4	---	---	---	Lokalisation als Vorhersage Faktor	Gruppen nicht vergleichbar!		
Gonzales et al. 1979-2006 (2009)	✓	500	✓	69.4	30.6	---	✓	✓	✓	✓	---	✓	20.0	39.4	11.4	25.0	---	---	---	---	---	---	---	Knochenbeteiligung + RT als Vorhersageparameter für Rezidiv	Gruppen nicht vergleichbar!	
Gontarz et al. 2000-2011 (2011)	✓	60	✓	56.6	43.3	---	✓	✓	✓	✓	---	✓	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Lymphknotenbefall = unabh. Gruppen nicht Faktor bei Zungenkarzinom mit hoher Rezidivneigung	Gruppen nicht vergleichbar!	
Low et al. 1988-2013 (2014)	✓	121	✓	100	---	---	✓	---	---	---	---	✓	100.0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	4 ungünstige path. Faktoren bei T1N0 PNI Tumordicke Diff.+schlechte Prognose	Keine Gruppenvergleiche! Nur eine Therapiemodalität	
Rodrigues et al. 1980-2007 (2014)	✓	202	✓	61.4	38.6	---	✓	✓	✓	✓	---	✓	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Stadien als Vorhersageparameter und Richtlinie für die Therapie Tumorgrößen	Gruppen nicht vergleichbar! abweichende Tumorgößen	
Gröbe et al. 2002-2015 (2015)	✓	321	✓	30.2 T1>T4	42.9 T1<T4	19.0 T1<T4	✓	✓	✓	✓	0.794 0.384 0.274	✓	33.3	28.9	9.3	29.5	89.2	68.1	47.1	86.9	47.5	38.5	---	Standardisierte Leitlinien und TB erlaubt vermehrt OP's = bessere Resultate	Retrospektiv Gruppen nicht vergleichbar!	
Yamaoto et al. 2002-2015 (2015)	✓	313	✓	54.6 T1-T4	30.6 T2-T3	14.6 T2-T3	✓	✓	✓	✓	*1.506 0.625	---	3.8	39.6	15.9	40.5	---	---	---	---	51.7	*52.2	---	kein Unterschied zwischen adjuvante Therapien	Gruppen nicht vergleichbar!	
Chen et al. 2002-2013 (2016)	✓	567	✓	53.2 T3-T4	23.6 ECE PRM	22.3 ECE PRM	✓	✓	✓	✓	2.15 2.25	---	---	---	---	---	---	---	---	69.0	52.4 T3 - T4 ECE PRM	59.8	---	Risikofaktoren OP-RCT bei > 2 Risikofaktoren	Gruppen nicht vergleichbar!	
Fan et al. 1999-2009 (2017)	✓	68	✓	50 T1-T4	50 T1-T4	50 T1-T4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	OP-RCT verbessert OS reduziert Risiken für Rezidiv	Retrospektiv vergleichbar	
Chitapanarux et al. 2001-2010 (2017)	✓	775	✓	41.7	40.6	---	✓	✓	✓	✓	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	OP als Hauptsäule der Therapie	Retrospektiv bei vergleichbaren kurativen Gruppe	
Fridman et al. 1970-2011 (2018)	✓	1257	✓	72	22.6	5.7	---	---	---	---	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	pos.+ knappe Schnitttrand mit schlechten outcome! T1T2N0 Pat. profitieren von einer adjuvanten Therapie	Retrospektiv, keine Randomisierung, Heterogenität zw. den Zentren	
Ding et al. 2000-2015 (2019)	✓	149	✓	17.4	22.1	60.4	---	---	---	---	1.36 1.38	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Lokoregionale Therapie - fehler als Hauptsymptome LNR = stärkerer Prognose Faktor	Retrospektiv, Gruppen nicht vergleichbar

ECE = Extrakapsuläre Extension, Diff = Differenzierung, LNR = Lymph node Ratio (Anzahl Lymphknoten), Multi = Multizentrische Studie, Mono = Monozentrisch Studie, OS = Overall Survival/Gesamtüberleben

PNI = Perineurale Invasion, P = Prospektive Studie, PRM = Positiv Resektion Märgen (positiver Schnitttrand), P = Prospektive Studie, R = Retrospektive Studie

*Werte die mehrere Variablen betreffen, wurden hervorgehoben!

Tab.1: Aktuelle und relevante Originalarbeiten zur Therapie des Mundhöhlenkarzinom und onkologischem Outcome.

Das Mundhöhlenkarzinom gilt mit einer jährlichen globalen Inzidenz von 7,1% aller malignen Erkrankungen als sechsthäufigste Tumorentität [3].

Bereits 2001 prognostizierte die WHO ein Ansteigen der Anzahl an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und ein Fortschreiten dieses Trends, bis hin zur nächsten Dekade [4]. In einigen Ländern wie Island und Irland trifft diese Prognose zu. Dennoch zeigten andere Länder einen sowohl abnehmenden als auch stabilen Trend an. Zu diesen Nationen zählen beispielsweise: Kanada, Australien, Bulgarien, Kroatien, Slowenien, die Ukraine, die Slowakei, die Niederlande sowie Frankreich und Deutschland [5]. Im EU – Vergleich gehören aktuell Großbritannien, die Niederlande, Schweden und Finnland neben einigen südeuropäischen Staaten zu den Ländern mit der niedrigsten Inzidenz und Mortalität [1].

Die Inzidenz des Mundhöhlen- und Rachenkarzinoms betrug im Jahr 2004 in Deutschland kombiniert ca. 15 Fälle pro 100.000 Einwohner bei Männern und ca. 4-5 Fälle pro 100.000 Einwohner bei Frauen [6]. Im Jahr 2013 betrug die Inzidenz allein für Mundhöhlenkarzinome bei Männern ca. 7 Fälle pro 100.000 Einwohner und bei Frauen ca. 3 pro 100.000 Einwohner (Abb.1) [1]. Obwohl bei Frauen eine Zunahme der Tumorentstehung in diesem Bereich beobachtet wird [7], sind Männer demzufolge immer noch weitaus häufiger betroffen [6]. Besonders in den letzten Jahren erkrankten Frauen häufiger an bösartigen Tumoren der Mundhöhle und der angrenzenden Rachenregion (Oropharynx) [1]. Jährlich erwartet man 3.400 hinzukommende Neuerkrankungen [2]. Laut einer Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland für das Jahr 2004, kann das Mundhöhlenkarzinom bereits vor dem 3. Lebensjahrzent mit einem Gipfel für 55 bis 59-jährige auftreten [1]. Im Durchschnitt sind Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 58 und Frauen 62 Jahre alt [2].

In der Bundesrepublik Deutschland variiert die Mortalität in Abhängigkeit von der geografischen Region. Während bei den Frauen die Sterblichkeit in den Stadtstaaten und in Mecklenburg-Vorpommern am höchsten ist, kann bei den Männern ein deutliches Ost-West-Gefälle beobachtet werden. Seit Anfang der 1990er Jahre ist ein Rückgang der Sterblichkeit bei den Männern in Deutschland zu beobachten. Im gleichen Zeitraum ist Sie bei den Frauen zumindest nicht angestiegen. Die Entwicklung der Sterberate in den letzten 10 Jahren verlief in Deutschland ungünstiger als in der übrigen EU insgesamt.

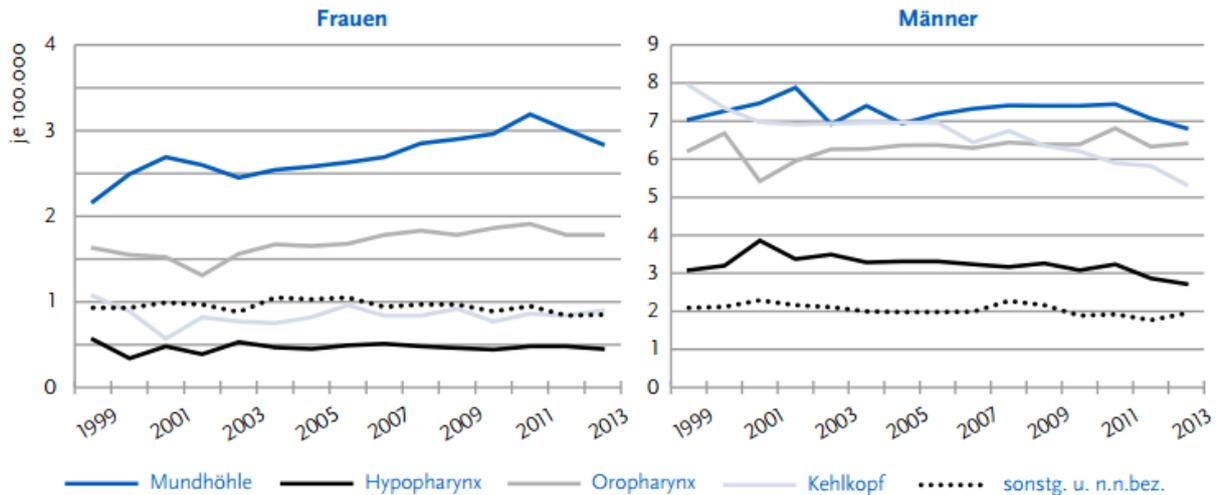


Abb.1: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für bösartige Kopf-Hals-Tumoren bei Männern und Frauen in Deutschland [1].

Dennoch liegt Deutschland im mittleren Bereich. Im globalen Vergleich weisen osteuropäische Männer die höchsten Erkrankungs- und Sterberaten auf. Bei Frauen ist die Sterblichkeit hier vergleichsweise gering [1].

1.3 Tumorentstehung

1.3.1 Risikofaktoren

Die Ursache und Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinom ist ein multifaktorieller Prozess [8]. Anhand einer großangelegten multizentrischen Studie in Europa und Asien, sowie zusammengefasste Analysen europäischer und amerikanischer Fallstudien, konnten geschätzt über 50% der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome, dem Konsum von Tabak und Alkohol zugeschrieben werden [9]. Diese beiden Faktoren werden demnach als die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung des Mundhöhlenkarzinom [8].

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ehemalige Raucher deutlich geringer war, als für Raucher [10]. Das mit dem Rauchen assoziierte Risiko, scheint zudem dosisabhängig zu sein und korreliert mit einem täglichen oder kumulativen Zigarettenkonsum. Für Patienten, die mit dem Rauchen aufgehört haben, sinkt das Risiko an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken. Dieses könnte sich dem Status von Nicht-Rauchern nach 10 oder mehr Jahren Rauchabstinenz annähern [11] [12]. Das ansteigende Risiko für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms aufgrund übermäßigem Alkoholkonsums ist auf die Konsummenge zurückzuführen. Ein übermäßiger Alkoholkonsum wurde wie folgt definiert: Über 60g oder 4 Getränke pro Tag oder mehr als 4 bis 7 Getränke pro Woche [13]. Marron *et. al* konnten zeigen,

dass eine Alkoholabstinenz von über 20 Jahren die Wahrscheinlichkeit an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken senken kann [12]. Zudem stellt sich durch die Kombination aus Tabak- und Alkoholkonsum ein synergetischer Effekt ein und dadurch steigt das relative Risiko an [13].

Weitere karzinogene Faktoren die häufig in der Literatur genannt werden, sind die einseitige Ernährung, die auf mangelnde protektive Substanzen (z.B. Vitamine) zurückzuführen ist. Immunsuppression bei z.B. HIV- oder Transplantationspatienten, die erhöhte berufsbedingte Schadstoffexpositionen (Schwarz-Deckenarbeiter, Maler, Schreiner, Asbestarbeiter), eine mangelhafte Mundhygiene und scharfkantige Zähne, virale Infektionen mit Humanen Papillomaviren sowie die familiären und genetischen Prädisposition [8][14][15][16][17].

Patienten mit seltenen erblich bedingten Erkrankungen wie das Fanconi Syndrom, die Dyskeratosis Cogenita und das Bloom Syndrom, haben anerkannt ein erhöhtes Risiko um an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken [18][16].

1.3.2 Pathogenese

Es wird postuliert, dass die Karzinogenese ein Prozess ist, welches schrittweise die Transformation von normalen über prämaligen zu invasiven Phänotypen ermöglicht [8]. Durch epigenetische Mechanismen, Genamplikationen und Gendeletionen und die Aktivierung von Onkogenen kommt es zu Funktionsverluste von Tumorsuppressorgenen. Der Ausfall der Reparaturmechanismen und die der Apoptose-induzierende Mechanismen führt zur Bildung einer hohen genomischen Instabilität. Daraus folgen im weiteren Verlauf der Karzinogenese neue Mutationen [16].

Histologisch betrachtet beinhaltet dieser Prozess den Übergang von einer gutartigen epithelialen Hyperplasie zu verschiedenen Graden der epithelialen Dysplasie (mild, moderat und schwer) bis hin zum Carcinoma in Situ, um schließlich einen invasiven Plattenepithelkarzinom hervorzubringen [8].

1.4 Klinik

Die zeitnahe Erkennung eines Mundhöhlenkarzinoms hat einen wesentlichen Stellenwert für die Behandlung und Prognose. Sie beruht auf detaillierte anamnestische Angaben des Patienten und die umfassende klinische Untersuchung durch den Behandler und sein fundiertes Wissen über Veränderungen der Mundschleimhaut [19]. Hinweisend auf ein Plattenepithelkarzinom können Veränderung der Mundschleimhaut mit Gewebeüberschuss und/oder Gewebedefekt sowie

Farbveränderungen oder Verhärtungen der Schleimhaut sein. Häufig zeigt sich als typisches Merkmal des oralen Plattenepithelkarzinom ein zentrales Ulkus mit peripherem Randwall und leukoplakischen Veränderungen infolge einer Keratinisierung, die auch vollständig fehlen kann [20]. Die Veränderung der Schleimhaut kann in verschiedene Formen auftreten und sich initial kaum von harmlosen gutartigen, infektiösen oder traumatischen Läsionen unterscheiden [21]. Bleibt jedoch die Abheilung einer Ulzeration innerhalb von 3 Wochen aus, sollte nach der sogenannten „goldenen Regel“ eine Biopsie durchgeführt werden [22]. Mit ca. 30-40% sind Schmerzen oftmals das einzige Symptom [22], und äußern sich erst bei fortgeschrittenen Tumoren [19]. Neben den Schmerzen, die im Wangen-, Zungen- oder Gaumenbereich wahrgenommen werden, umfassen die Symptome auch Kau- und Schluckschwierigkeiten, Kieferöffnungsstörungen, Störungen der Zungenmobilität, Foetor, Blutungen, Behinderungen des Prothesensitzes, Taubheitsgefühl oder Verlust benachbarter Zähne [16][20].

1.5 Staging

Die Systeme zur Einteilung des Plattenepithelkarzinom, dienen zur Vereinheitlichung der Tumorausdehnung. Es existieren für die Einteilung des Mundhöhlenkarzinom verschiedene Systeme. Das am meisten genutzte System, ist das TNM – System, welche von der UICC (Union for International Cancer Control) geführt wird. Das amerikanische Äquivalent hierzu ist die AJCC (The American Joint Committee on Cancer) [23][24]. Anhand der TNM Klassifikation wird die anatomische Ausdehnung in Bezug auf das Primärtumor (T), das Vorhandensein von regionaler Lymphknotenmetastasen (N) und die Fernmetastasierung mit Organbefall (M) beschrieben [20] [25]. Die beiden Buchstaben „c“ und „p“ können vor dem TNM-Symbol angegeben werden und geben

prätherapeutisch die klinische Klassifikation und posttherapeutische die pathohistologische Klassifikation an. Hierdurch können sich prätherapeutische und posttherapeutische TNM-Klassifikationen unterscheiden [26].

Des Weiteren kann der Tumor anhand des UICC System in Stadien eingeteilt werden, welche sich aus der TNM- Klassifikation ergibt [24].

Die Tumoreinteilungssysteme werden periodisch revidiert und aktualisiert [24].

Die in der aktuellen Version und 8. Edition vorgenommenen Änderungen für das Staging des Mundhöhlenkarzinoms, sind die Tiefe der Invasion (DOI) für die T-Kategorie und die extranodale Extension (ENE) für die N-Kategorie (Abb.02). Diese sollen als weitere prognostische Variablen mitberücksichtigt werden [27]. Die Tumoreinteilungssysteme können

Hinweise auf die Prognose geben und den interdisziplinären Informationsaustausch erleichtern [25]. Zudem können Gruppen in klinischen Studien besser miteinander verglichen werden [24].

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, Tiefe der Invasion (DOI) ≤ 5 mm
T2	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, Tiefe der Invasion > 5 mm und < 10 mm
T3	oder Tumor > 2 cm aber < 4 cm in größter Ausdehnung, Tiefe der Invasion ≤ 10 mm Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder jeder Tumor mit DOI > 10 mm
T4	Mäßig fortgeschrittene bis sehr ausgeprägte Tumorerkrankung
T4a	Tumor infiltrierte durch den kortikalen Knochen in die äußere Muskulatur der Zunge (M. Genioglossus, M. Hyoglossus, M. Palatoglossus und M Styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltrierte das Spatium Masticatorium, den Processus Pterygoideus oder die Schädelbasis oder umschließt die A. Carotis Interna

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Einzelner, auf der Seite des Tumors gelegener und bis zu 3 cm großer Lymphknoten, ENE-negativ (Extranodale Extension)
N2	Einzelner, auf der Seite des Tumors gelegener und ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, ENE-positiv oder > 3 cm aber < 6 cm und ENE-negativ oder Metastasen in multiplen ipsilateralen LK ≤ 6 cm, ENE-negativ oder Metastasen in bilateral oder kontralaterale LK ≤ 6 cm, ENE-negativ
N2a	Ipsilateral oder kontralateral gelegene Metastasen ≤ 3 cm gr. LK und ENE-positiv; oder ipsilateral gelegene Metastasen ≥ 3 cm aber ≤ 6 cm gr. LK und ENE-negativ
N2b	Met. in Multiple ipsilateral gelegene ≤ 6 cm gr. LK, ENE-neg.
N2c	Beidseitige oder auf der gegenüberliegenden Seite gelegene und bis zu 6 cm große(r) Lymphknoten, ENE-neg.
N3	Met. in einer LK und > 6 cm in größter Ausdehnung, ENE-neg. oder Met. in einer ipsilateral LK > 3 cm in größter Ausdehnung, ENE-pos. oder multiple ipsilateral, kontralateral oder bilaterale gelegene Metastasen jeder mit ENE-pos.
N3a	Met. in den LK mit > 6 cm in größter Ausdehnung und ENE-neg.
N3b	Met. In einer ipsilateral LK > 3 cm in größter Ausdehnung, ENE-pos. oder multiple ipsilateral, kontralaterale oder bilaterale gelegene Metastasen jede mit ENE-pos.

M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung vorhanden

Abb. 02: TNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle nach der 8. Edition [27,28].

1.6 Therapie

Die interdisziplinäre Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms erfordert die Erhaltung wichtiger Funktionen wie die Artikulation, Phonation, die Kau- und Schluckfunktion oder ihre Wiederherstellung. Dies sollte entsprechend der vorliegenden Leitlinie und nach Abstimmung innerhalb eines am Zentrum etablierten Tumorboards geplant und unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden [20]. Die Wahl der Initialbehandlung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Diese werden in 3 Gruppen eingeteilt: Charakteristika des Primärtumors, Patienten bezogene Faktoren und der Behandler [29]. Anhand der Tumorgöße und -ausdehnung, Malignitätsgrad, Allgemeinzustand, sowie das Alter des Patienten, kann der Therapieansatz gewählt werden [30]. Die Therapiemethoden beim Mundhöhlenkarzinom beinhalten neben der operativen Maßnahme, auch die Bestrahlungstherapie und Chemotherapie [31]. Aufgrund fehlender Evidenz kann trotz einer Vielzahl von Studien aktuell die Frage nach der besten Therapie nicht beantwortet werden [20]. Unter den Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom werden lediglich circa ein Drittel in den ersten beiden Stadien diagnostiziert. Die Therapie hierbei beinhaltet eine alleinige chirurgische Therapie oder eine Kombination aus chirurgischer und Bestrahlungstherapie [32]. Die operative Therapie kann im kurativen und palliativen Ansatz angewandt werden.

Die Indikation für einen kurativen Ansatz setzt die Resektabilität des Tumors voraus und dass lokoregionäre Metastasen mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand und für den Patienten vertretbare Morbidität entfernt werden [16].

1.6.1 Operative Therapie des Primärtumors

Um das chirurgische Vorgehen bestimmen zu können, müssen im Vorfeld Faktoren wie die Größe des Primärtumors, die Tiefe der Infiltration, die genaue Lokalisation und die Nähe zum Ober- und Unterkiefer berücksichtigt werden [29].

Bezüglich des chirurgischen Verfahrens werden in der Literatur verschiedene Herangehensweisen beschrieben. So werden für kleine anterior-gelegene Tumore die gut zu erreichen sind, transorale Resektionen empfohlen. Hierfür geeignet, sind Zungen-, Mundboden-

und Wangenkarzinome, sowie Karzinome des harten Gaumens. In Fällen mit tiefer Infiltration, posterior-gelegene Karzinome und Patienten mit einem Trismus oder obstruktiver Dentition ist eine transorale Resektion möglicherweise kontraindiziert.

Wesentlich bei fortgeschrittenen Karzinomen ist die Lip-Split Technik als einzelne oder kombinierte Therapie mit einer Mandibulektomie angezeigt.

Mittels eines unteren Wangenlappens und der Lip-Split-Technik an der Mittellinie kann eine bis zum Hals lateral fortlaufende Inzision eine Freilegung und Lymphknotenausräumung durchgeführt werden. Dadurch ist für alle Mundhöhlenkarzinom mit Ausnahme der oberen Gingiva und des harten Gaumens, eine Freilegung möglich [33][34]. Als Zugang bei großen Karzinomen des harten Gaumens und der oberen Alveole, besonders wenn diese weit posterior lokalisiert sind, wird eine gingivo-bukkale Inzision oder ein Weber-Ferguson Gesichtslappen als Zugang empfohlen [35].

Bezüglich der Mandibulektomie werden die paramediane und mediane Mandibulektomie beschrieben. Im Vergleich ist die paramediane insofern von Vorteil, da die Schluckfunktion durch die Umgehung der Zungenmuskeln M.Geniohyoidus und M.Genioglossus erhalten bleiben [36]

In Fall eines schwer zugänglichen Karzinoms, ist die Mandibulektomie eine anerkannte Methode, jedoch kann es durch diese Herangehensweise postoperativ gehäuft zu Komplikationen kommen. Diese sind Fistelbildung, Misserfolge bei der Fixation, Osteonekrose nach einer Bestrahlung und eine unbefriedigende äußerliche Erscheinung [37,38].

Das Ziel der Tumorentfernung, ist die Resektion im gesunden umliegenden Gewebe mit einem auf die Entität abgestimmten Sicherheitsabstand von 5 bis 15 mm [39][16]. Dadurch kann sichergestellt werden, dass durch die 30 prozentige Schrumpfung des Resektats nach Entnahme und Fixierung, eine histopathologischer Sicherheitsabstand von 5 mm gewährleistet ist [40].

Anders verhält es sich bei Laserresektionen. Hierbei können häufig nur geringere Resektionsränder erzielt werden. Mit einem Durchmesser von ca. 0,5 mm schließt sich dem Laserschnitt nur einer weiteren ca. 0,5 mm großen Verkohlungs- und Nekrosezone an [16].

Zur Beurteilung des Tumors nach Malignität und Benignität sowie zur Abklärung der Tumorfreiheit des Randsaums des Resektats, sollte eine Schnellschnittkontrolle durchgeführt werden. Dadurch kann der Operateur in Erfahrung bringen ob mit ausreichend Sicherheitsabstand exzidiert wurde. Anschließend kann bei einem Resektionsstatus I (R1; nur mikroskopisch sichtbare verbliebene Krebszellen an den Operationsrand), intraoperativ eine Nachresektion durchgeführt werden, um bessere Überlebensraten zu erreichen [20][41].

Konträr dazu konnte in Studien gezeigt werden, dass eine solche Schnellschnittuntersuchung keine Vorteile beinhaltet [41][42]. Frerich liefert die Begründung, dass die Schnellschnittkontrollen nur auf Höhe der Schleimhaut stattfinden, das Problem aber häufig in der Tiefe der Resektionshöhle zu finden ist [41]. Dem Operateur kann aufgrund der schlechteren Aussagekraft im Gegensatz zur definitiven histologischen Untersuchung, falsch negative Ergebnisse übermittelt werden [42].

Die Wichtigkeit eines R0 Status liefert die Tatsache, dass schätzungsweise 75% der Patienten nach einer R1 Resektion im Vergleich zu einer R0 Resektion ein Lokalrezidiv entwickeln [16]. Die Exzision mit ausreichend Sicherheitsabstands, um ein R0-Status zu erreichen, hebt jedoch gelegentlich den Versuch auf, anatomische relevante Strukturen zu schützen. Dennoch hat das Erreichen der Resektions-Status R0, als stärkster beeinflussbarer Vorhersageparameter und wichtigster Prognosefaktor, hohe Priorität [41].

In Fällen, in denen eine tumorfreie Resektion erst dann möglich ist, wenn knöcherne Strukturen reseziert werden, wird eine Kontinuitätserhaltende Resektion empfohlen.

Eine solche Kontinuitätserhaltende Resektion ist erst dann indiziert, wenn weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumorinvasion in den Knochen erbracht werden konnte und zwischen Tumor und Unterkieferrand makroskopisch ein Abstand von über 5mm vorliegt [20].

1.6.2 Lymphknotenausräumung

Ein weiterer Bestandteil der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms ist die begleitende Lymphknotenausräumung (Neck-Dissection;ND). Diese ist für eine suffiziente Chirurgische Therapie essenziell [43]. Die Nomenklatur und Klassifikation der zervikalen Lymphknoten des Committee for Head and Neck Surgery and Oncology der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery hat sich international durchgesetzt und beruht auf der Einteilung nach Robbins [44][16]. Es werden entsprechend dieser Klassifikation nach Robbins folgende sechs Lymphknotenlevel unterschieden: Level 1A/B mit den submentalen Knoten und submandibuläre Knoten, ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches. Level 2A/B mit der obere jugulären Lymphknotengruppe ventral und dorsal der V. jugularis. Level 3 mit der mittlere jugulären Lymphknotengruppe Zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea. Level 4 mit der unteren jugulären Lymphknotengruppe zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und der Clavicula. Level 5A/B am hinteren Halsdreieck zwischen SCM und Trapezius Oberhalb und unterhalb des Omohyoideus. Level 6 mit der anterioren prätrachealen Lymphknotengruppe zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum [20].

Die Lymphknotenausräumung wird abhängig vom Ausmaß in vollständige ND (alle Level I-V), selektive ND und je nach Indikation in elektive ND und therapeutische ND eingeteilt [16]. Weiterhin stehen dem Operateur je nach Radikalität der Resektion, Modifikationen zur Verfügung:

Die Radikale Neck-Dissection, dient der Ausräumung der Level I-V zusammen unter einbeziehen des N. accessorius, der V.Jugularis und des M.Sternocleidomastoideus. Bei der „Modifizierten radikale Neck-Dissection“ sollen Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen reseziert werden. Sollen im Gegensatz zur radikalen und modifizierten Neck-Dissection weniger Level entfernt werden und einzelne definierte Abschnitte entfernt werden, ist die selektive Neck-Dissection indiziert. Bei Mundhöhlenkarzinom wird in der Regel Level I–III entfernt. Als vierte Modifikation wird die Erweiterte Neck-Dissection erwähnt, diese dient zur Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen [20]. In Fällen mit klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0) soll unabhängig von der Tumorgröße eine elektive (prophylaktische) ND im Sinne einer SND durchgeführt werden [20]. Die Indikation für eine elektive ND ist der N0–Status sowie die Detektion von okkulten Metastasen und unterscheidet sich dadurch wesentlich von einer therapeutischen ND [45].

Die Prophylaktische Durchführung einer END ist dadurch gerechtfertigt, dass es bei Mundhöhlenkarzinom in 20-40% der Fälle zu einer okkulten Metastasierung in die Halslymphknoten kommt und nahezu immer die Level I-III und nur sehr selten Level V betroffen sind [20]. Um invasive Eingriffe zu umgehen existieren neben der elektiven Hals-Dissektion noch zwei Alternativen: Diese beinhalten die Engmaschige Kontrolle („Wait and See“-Konzept) und die elektive Radiotherapie zur Bestrahlung der zervikalen Lymphabflusswege [20]. Ob Patienten mit Tumoren im Frühstadium mit elektiver Neck-Dissection therapiert werden sollen oder einen therapeutische Neck-Dissection nach einem Rezidiv vorteilhaft ist, bleibt umstritten.

In einer randomisierten prospektiven Studie, evaluierten D’Cruz *et al.* den Effekt der END und der TND auf das Überleben. Sie zeigten den Benefit der END gegenüber der TND gefolgt von dem „Beobachtenden und Abwartenden Konzept“. Dabei erfassten sie signifikante 3 – Jahresüberlebenswerte von 80% in der END–Gruppe und 67% in der TND-Gruppe. Des Weiteren zeigten die Patienten in der END-Gruppe bessere Krankheitsfreie-Überlebenswerte. Abschließend schlugen sie ausgehend von ihren Ergebnissen die Durchführung der END begleitend zur Resektion des Primärtumors vor [46].

1.6.3 Rekonstruktion

Ein wesentliches Element der chirurgischen Behandlung ist die Wiederherstellungstherapie [30]. Eine Tumorresektion mit anschließender Wiederherstellungstherapie sollte in Fällen von behandlungsfähigen Patienten mit resektablen Mundhöhlenkarzinome angestrebt werden [20]. Diese kommt zum Einsatz, wenn die Resektion den Verlust der Funktion oder der ästhetischen Strukturen zur Folge hat. Bei kleinen tumorbedingten Defekten kommen in der Regel lokale Lappenplastiken zum Einsatz [30]. Oberflächliche Defekte werden in der Regel mit einem Spalthauttransplant versorgt [29]. Bei ausgedehnten Tumoren werden Gewebetransplantate eingesetzt. Erprobte Methoden sind hierbei die freie, gestielte oder die mikrochirurgische Transplantation [30]. Die plastischen Rekonstruktionsmaßnahmen können entweder als Sofortrekonstruktion zeitgleich mit der Resektion durchgeführt werden oder als frühe Sekundärrekonstruktion nach Erhalt des histopathologischen Befundes oder im rezidiv-freien Zustand als Spätrekonstruktion durchgeführt werden [30].

1.6.4 Radiotherapie

Die Behandlung fortgeschrittener Kopf-Hals Tumore beinhaltet in der Regel eine Kombination aus verschiedenen Modalitäten [47,48]. Dabei nimmt die Radiotherapie eine wichtige Stellung in der Behandlung von Kopf – Hals Tumoren ein [49,50]. Mithilfe der Radiotherapie kann das Risiko eines Tumorrezidivs reduziert werden, wenn die Tumormerkmale bekannt sind [47,48]. Ihre Indikation basiert auf die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen [49,50].

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren oder solche mit multiplen oder ausgedehnten Lymphknotenbeteiligungen, hat sich die Postoperative Radiotherapie (PORT) als Standardtherapie etabliert [31,51–53].

Ihre Vorteile sind in der Literatur ausreichend dokumentiert [47,48]. Allgemein ist die PORT bei großen Primärtumoren (pT3 oder pT4), positive Resektionsränder (R1) bei Vorliegen Lymphovaskulärer Invasion und/oder eine Perineurale Invasion und positive Lymphknoten mit oder ohne extrakapsuläre Streuung (ECE) indiziert [54,55].

Aktuelle Studien empfehlen den Einsatz einer alleinigen PORT, wenn nicht mehr als 2 dieser Risikofaktoren vorliegen [56].

Insbesondere in Fällen mit T1-2 und N1 oder N2a ist es jedoch nicht klar, ob diese Patienten nach der Addition einer PORT zur lokalen Resektion und Lymphknotenausräumung von dieser Maßnahme profitieren [52,57].

Mit der Einführung der IMRT (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie) konnte in den letzten Dekaden die Behandlung des Mundhöhlenkarzinom verbessert werden. Diese Methode erlaubt, im Gegensatz zur konventionellen Radiotherapie, eine gezielte hochdosierte Bestrahlung im gewünschten Kopf-Hals Bereich mit weniger Belastung in Bereichen, die nicht von der Erkrankung betroffen sind.

Des Weiteren kann mit dieser Modalität die Bestrahlungsdosis in Fällen mit Beteiligung radiosensibler Strukturen wie die Speicheldrüsen, Schleimhäute des Aerodigestivtrakts, das Rückenmark und das Plexus Brachialis reduziert werden [58][59]. Die Radiotoxizität, die mit der Strahlentherapie assoziiert ist, kann durch diese Methode ebenfalls reduziert werden und zugleich die Entstehung von Nebenwirkungen wie die Xerostomie, Mukositis und der Dysphagien verhindern [58] [60].

1.6.5 Radiochemotherapie

Bei Vorliegen der Hauptrisikofaktoren Lymphknotenmetastasen, extrakapsulärer Streuung und positive Schnittränder ist die Anwendung einer zusätzlichen platinbasierten Chemotherapie (PORCT) bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms indiziert [49,50,61].

Bereits in einer im Jahr 2004 publizierten multizentrischen Studie, konnten die Vorteile einer solchen zusätzlichen platinbasierte Chemotherapie zur PORT bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Karzinome demonstriert werden. Die Analysen zeigten Verbesserung in der Loko-Regionalen Kontrolle, im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Anhand der signifikanten Ergebnisse, konnte die Anwendung einer Cisplatin Behandlung zur PORT, in Fällen mit positiven Schnittrand und perineuraler Invasion als Indikation definiert werden [54,62]. Weitere Faktoren, die eine PORCT rechtfertigen aber nicht zu den Hauptrisikofaktoren zählen, sind ein T4 Status, eine Lymphinvasion und eine Tumorinvasion ≥ 11 mm in die Tiefe [49][50][61]. Insbesondere in Fällen mit mehr als 3 dieser Risikofaktoren sind hohe Rezidivraten zu erwarten, wenn sie ausschließlich mit einer PORT behandelt werden [56].

Hierbei ist die PORT mit einem hohen Anteil an loko-regionalen (30%) und fernen (25%) Misserfolge assoziiert und erreicht Überlebenswerte von 40% nach 5 Jahren [63,64].

Dem zufolge, wurde eine Änderung des Behandlungsprotokolls von RT zu RCT bei mehr als 3 Risikofaktoren vorgeschlagen [56,65]. Die signifikanten Verbesserungen, konnten in einer Studie demonstriert werden [56].

Als Chemotherapeutika werden neben Cisplatin in der Literatur noch weitere Wirkstoffe für die postoperative Radiochemotherapie diskutiert. Dazu zählen das Cetuximab, Paclitaxel und

Docetaxel. Zu diesen Wirkstoffen liegen aktuell nicht ausreichend Daten vor. In einigen Studien konnten jedoch Vorteile bezüglich dieser Wirkstoffe demonstriert werden [62].

2. Zielsetzung der Studie

Risikofaktoren nach der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms sind nicht ausreichend erforscht. Beispielsweise ist unzureichend bekannt, inwieweit eine tumorsanierende Operation von Nutzen ist. Das Ziel dieser Arbeit ist, Patienten-Kollektive nach der Therapie retrospektiv im Hinblick auf Risikofaktoren für eine erfolgreiche Tumorkontrolle zu untersuchen. Nach Ein- und Ausschlusskriterien werden hierzu 402 Fälle bei 391 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Gießen aus den Jahrgängen 2001 - 2015 retrospektiv untersucht und ausgewertet. In die Überlebensanalyse werden unter anderem das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation, die Therapie, sowie die Tumorstadien integriert.

3. Material und Methode

In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir alle Fälle mit Mundhöhlenkarzinome, die in den Jahrgängen zwischen 2001 und 2015 als solches diagnostiziert und im Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde behandelt worden sind. Hierbei wurden aus der zentralen Tumorerfassung des Universitätsklinikums in Gießen, Daten extrahiert, kategorisiert und analysiert. Für die statistische und grafische Analyse der Daten wurde IBM SPSS Statistics V21 eingesetzt. Die Anzahl der Fälle betrug zu Beginn der Datenerfassung 535 Fälle. Um eine Beeinträchtigung der Ergebnisse zu vermeiden haben wir die Jahrgänge 1990-2000 ausgeschlossen, da die Anzahl der Fälle pro Jahrgang zu gering war. Tumore, die nicht dem Plattenepithel entstammen, außerhalb der Mundhöhle lokalisiert waren oder Fälle mit Carcinoma in Situ konnten nicht miteinbezogen werden. Patienten, die nicht in kurativer Intention behandelt worden sind, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Durch den schrittweisen Ausschluss ungeeigneter Fälle, blieben 402 Fälle übrig (Abb.3). Anschließend wurden die Patientendaten überprüft. Unvollständige Patienteninformation wurden aus Arztbriefen, OP – Berichte, Pathologieergebnisse, unter Verwendung archivierter Patientenakten und Ambulanzakten in digitaler oder analoger Form, erhoben und vervollständigt. Folgende Risikofaktoren konnten nun erfasst werden: Das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation, die Erstdiagnose Mundhöhlenkarzinom, die histologische Differenzierung, die T – und N – Kategorie und das UICC – Stadium. Bei der T - Kategorie wurden alle Subkategorien, pT1 (über 2 cm), pT2 (ab 2 bis 4 cm), pT3 (über 4 cm), pT4 (Infiltration von Nachbarorgan) einbezogen. Die N - Kategorie wurden ebenfalls in, pN0

(keine Metastase), pN1 (solitäre Metastase, max. 3 cm), pN2 (solitäre Metastase, ipsilateral und bilateral zw. 3 und 6 cm), pN3 (Metastase über 6cm) subklassifiziert. Die UICC Stadien wurde nach den Vorgaben der Union internationale Contre Le Cancer erstellt. Die therapeutische Unterteilung sah nach Datenlage wie folgt aus: Operative behandelte Patienten und Nicht – operative behandelte Patienten.

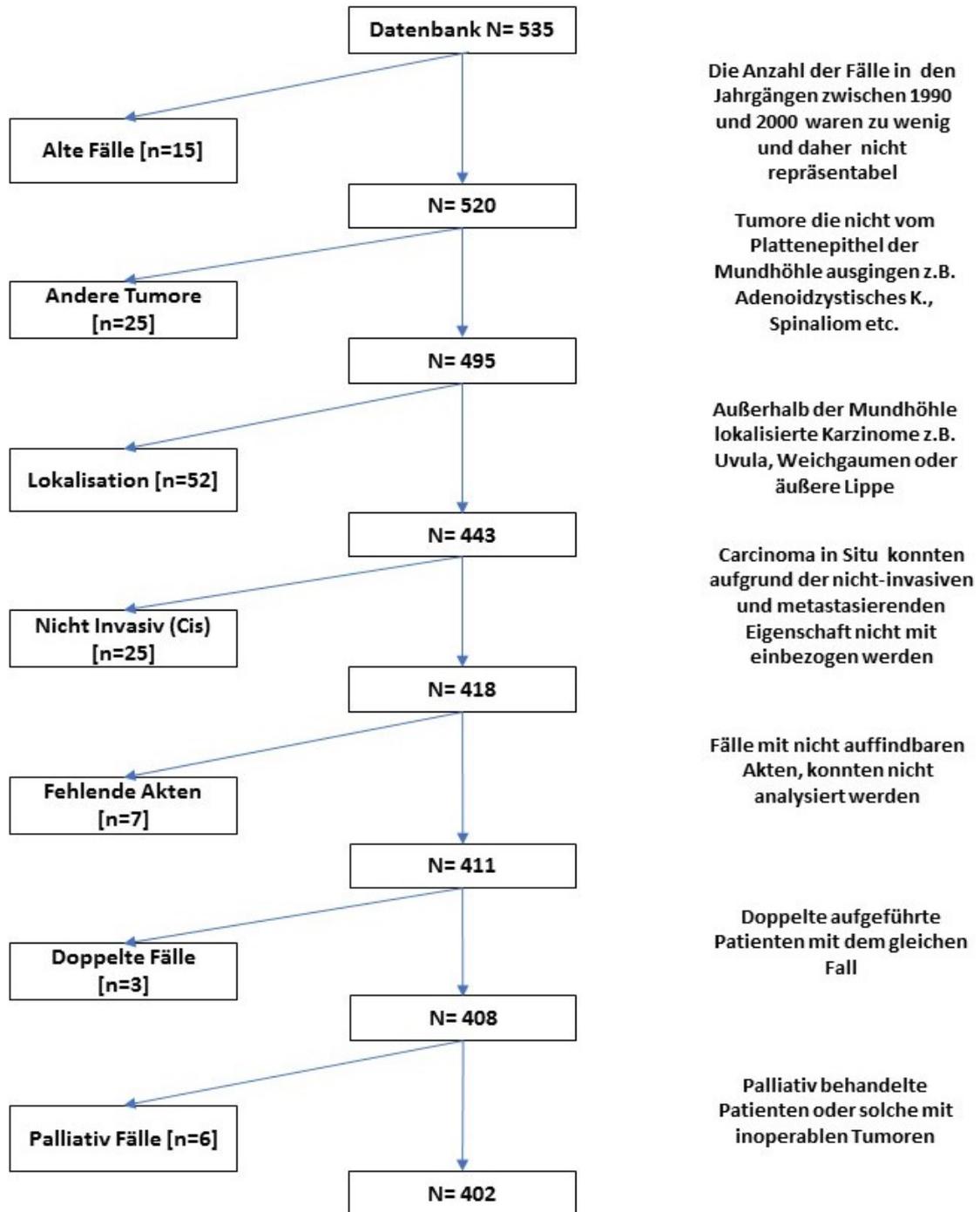


Abb. 3: Algorithmus von Datenerfassung und schrittweisem Ausschluss ungeeigneter Fälle von Mundhöhlenkarzinomen, die aus der zentralen Tumorerfassung zur Verfügung gestellt wurden. Nach Durchführung von sieben Selektionsschritten konnten 402 Fälle für die weitere Auswertung verwendet werden.

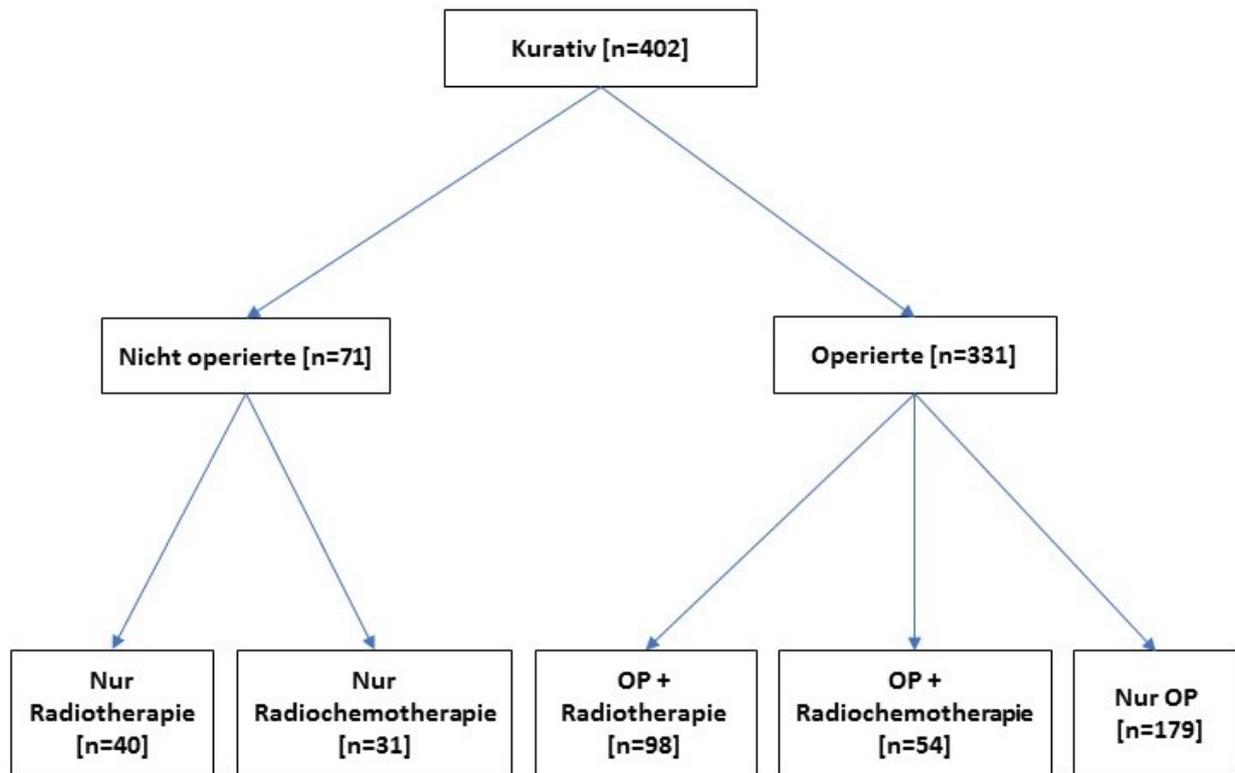


Abb. 4: Verteilung der kurativ durchgeführten Therapien aus insgesamt 402 Fällen.

Unter den operativ behandelten Patienten bildeten sich folgende Gruppen; Nur - operative Therapie, adjuvante Radiotherapie und adjuvante Radiochemotherapie. Bei den Nicht - Operativ behandelten Patienten ergaben sich zwei Untergruppen; die alleinige definitive Radiochemotherapie und die alleinige definitive Radiotherapie. Für die Überlebensanalyse wurde ein Zeitraum bis zu 60 Monaten festgelegt. Dabei wurden auch Ergebnisse nach 24 Monaten erfasst (Abb.4).

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Von 402 Patienten waren mit einem Verhältnis von 2,8:1 mehr Männer (73,6%) als Frauen (26,4%) vertreten. Zum Zeitpunkt der Diagnose, lag das Alter der Patienten zwischen 20 und 94 Jahren mit einem Median von 61 Jahren. Das Durchschnittsalter war 60,9 mit einer Standardabweichung von 11,3 Jahren.

4.2 Lokalisation

Am häufigsten vertreten waren Patienten mit einem Zungenkarzinom (49,6%), gefolgt von Patienten mit Mundbodenkarzinom (36,4%). Unter Sonstige (13,6%) wurden die Tumore des harten Gaumens, der Wange und des Kieferkamms zusammengefasst.

4.3 Histologie

Die Differenzierung der Tumore zeigte bei 7.5% der Patienten ein gut differenziertes bösartiges Gewebe. 67.4% der Patienten hatten ein mäßig differenziertes bösartiges Gewebe und 20.1% ein schlecht differenziertes bösartiges Gewebe. Bei 20 Patienten (5%) standen die Informationen nicht zur Verfügung. Was die Tumorgröße anbelangt hatten 141 Patienten T1 (35.0%), 131 T2 (32.6%), 50 T3 (12.4%) und 68 T4 (16.9%). Der Befall der regionären Lymphknoten zeigte sich wie folgt: N0 (51%), N1(15.7%), N2 (26.9%), N3 (1.7%) und 16 (4.0%) unbekannte Patienten (Tab.2). Es wurden ebenfalls die Informationen der TNM-Klassifikation im System der UICC zusammengefasst: 118 Patienten waren im Stadium 1 (29.3%), 69 Patienten im Stadium 2 (17.6%), 63 Patienten im Stadium 3 (15.7%) und 140 Patienten im Stadium 4 (34.8%). Stadium 4 beinhaltet die Subgruppen 4a und 4b (Tab. 2).

Die Beziehung der T und N-Kategorie zueinander, konnte bei 380 Patienten erstellt werden. Demnach waren bei kleinen Tumoren T1/N0 (28.6%) und T2/N0 (17.3%) am meisten vertreten. Am häufigsten hatten die Patienten mit großen Tumoren eine T3/N2 (5.5%) und T4/N2 (8.9%) Konstellation. Weiterhin, konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem T2 (10.2%) seltener eine N2 entwickelt haben als Patienten mit T4 (8.9%) (Tab.3).

Tabelle 2. Biometrische Daten zu 402 Fällen bei 391 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom (2001 - 2015)

		N	%
Geschlecht	Männlich	296	73.6
	Weiblich	106	26.4
Erstdiagnose	Ja	385	95.5
	Nein	17	4.5
Zweitumor im Follow-up	Gesamt	21	5.4
	Mundhöhle	5	1.24
	nein	381	94.5
Patienten mit >1 Tumor	Ja	83	27.3
	Nein	308	72.7
Alter [MW: 60.9 Jahre Median: 61 Jahre]	< 60	179	44.5
	≥ 60	223	55.5
Lokalisation	Zunge	199	49.6
	Mundboden	148	36.4
	Andere	55	13.6
Differenzierung	Grad 1	30	7.5
	Grad 2	271	67.4
	Grad 3	81	20.1
	unbekannt	20	5.0
T - Kategorie	T1	141	35.0
	T2	131	32.6
	T3	50	12.4
	T4	68	16.9
	unbekannt	12	3.0
N - Kategorie	N0	208	51.7
	N1	63	15.7
	N2	108	26.9
	N3	7	1.7
	unbekannt	16	4.0
UICC	I	118	17.1
	II	69	17.1
	III	63	15.7
	IVa+b	140	34.8
	unbekannt	12	2.9

Tab.2: Biometrische Daten zu 402 Fällen bei 391 mit Mundhöhlenkarzinom (2001 – 2015).

Tabelle 3. Tabelle zur Darstellung der Beziehung von T und N Kategorien zueinander

Kategorien, n %	N0	N1	N2	N3	Gesamt
T1	109 (28.6)	15 (3.9)	14 (3.6)	0 (0.0)	138
T2	66 (17.3)	24 (6.3)	39 (10.2)	1 (0.2)	130
T3	13 (3.4)	14 (3.6)	21 (5.5)	2 (0.5)	50
T4	14 (3.6)	10 (2.6)	34 (8.9)	4 (1.1)	62
Gesamt	202 (53.1)	63 (16.5)	108 (28.4)	7 (1.8)	380

Tab. 3: Kreuztabelle zur Darstellung der Beziehung von T und N-Kategorien zueinander.

Die Lokalisationen Zunge und Mundboden wurden in dieser Studie ebenfalls gegenübergestellt und anhand der Risikofaktoren miteinander verglichen. Signifikante Faktoren waren hierbei das Geschlecht, die T- und N-Kategorien sowie die UICC Stadien. Bei Frauen (72.2%) wurde das Zungenkarzinom öfter als bei Männern diagnostiziert (52.2%). In der T-Kategorie fällt auf, dass T1- und T3-Tumore sich weitaus häufiger in der Zunge entwickeln und ein T4-Tumor hingegen häufiger im Mundboden. Die T2 Tumore sind bei beiden Lokalisationen nahezu gleich verteilt. In Bezug auf die N-Kategorie konnte eine Metastase freie Erkrankung mit 64,8% in der Zunge häufiger beobachtet werden als im Mundboden. Eine Absiedelung der Krebszellen in einem Lymphknoten scheint bei einem Mundbodenkarzinom zu überwiegen. Es scheint, dass trotz des häufigeren Auftretens, die Zunge prognostisch günstigere Tumore hervorbringt als der Mundboden. Diese Feststellung kann bei Betrachtung der UICC Stadien bestätigt werden. Demnach ist das Stadium 1 (67.3%) eher bei Patienten mit einem Zungenkarzinom zu erwarten (Tab.4).

4.4 Therapie

Alle Patienten in dieser Studie wurden in kurativer Absicht behandelt. Die Patienten wurden entweder Monomodal oder Multimodal therapiert. Insgesamt 331 (82.3%) erhielten eine sanierende operative Therapie, davon hatten 180 (44.7%) eine alleinige chirurgische Behandlung. Eine Operation gefolgt von einer Radiotherapie hatten 97 (24.1%) und 54 (13.4%) eine adjuvante Radiochemotherapie. Unter den 331 operativ behandelten Patienten, wurden bei 234 (60.4%) eine Neck-Dissection durchgeführt. Die Neck-Dissection wurde bei 182 Patienten

(45.2%) unilateral und bei 2 Patienten (15.4%) bilateral durchgeführt. Unter den 71 (17.6%) Nicht-Operativ behandelten Patienten, hatten 40 (9.9%) eine alleinige Radiotherapie und 31 (7.7%) eine alleinige Radiochemotherapie (Tab. 5).

Die Gruppen der jeweiligen Risikofaktoren wurden in Bezug auf die Therapie miteinander verglichen. Dabei wurde der Chi-Quadrat nach Pearson angewendet, um die Signifikanz zu testen. Im Folgendem wird das Gesamtergebnis betrachtet und erläutert. Daraus resultierte, dass bei Männern (82.4% und 17.5%) und Frauen (82.4% und 17.9%) gleichermaßen operativ und nicht-operativ behandelt worden sind. Beim Vergleich der beiden Altersgruppen, <60 (83.2% und 16.7%) mit ≥ 60 (81.3% und 18.4%), zeigten sich auch keine Unterschiede. Hingegen konnte mit hoher Signifikanz bei der Lokalisation ein Unterschied beobachtet werden. Zungenkarzinome wurden prozentual öfter operativ behandelt als Mundbodenkarzinome. Bei der T-Kategorie wurden die kleinen Tumoren T1 (95.0%) und T2 (95.4%) fast ausschließlich chirurgisch behandelt und erst mit zunehmender Tumorgröße wurden NOP-Maßnahmen durchgeführt. Bei den Patienten mit einem T3 wurde zu 68% eine operative Behandlung bevorzugt durchgeführt. Die Patienten mit einem T4 wurden zu 47% operativ behandelt und zu 52.9% nicht-operativ behandelt. Eine nahezu ausgeglichene Verteilung. Bei der N-Kategorie nimmt die Anzahl der chirurgischen Maßnahmen bei zunehmender Größe zwischen 11% und 29% ab, sodass Patienten mit N3 nahezu gleichermaßen operativ oder nicht-operativ behandelt worden sind. Betrachtet man das UICC-Stadium ist deutlich zu erkennen, dass eine Operation in jedem Stadium, die häufigste durchgeführte Maßnahme war. Signifikante Ergebnisse lieferten mit Ausnahme des Geschlechts ($p = 0.135$) und dem Alter ($p = 0.06$) alle Risikofaktoren (Lokalisation; $p = 0.05$, T – Kategorie; $p = 0.002$, N – Kategorie und UICC Stadium $p = <0.001$) (Tab. 6).

Tabelle 4. Vergleich von Zunge und Mundboden bei 347 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom

Risikofaktor	Gruppen	Zunge, <i>n</i> = 199	%	Mundboden, <i>n</i> = 148	%	Gesamt	<i>p</i> -Wert
Erstdiagnose	ja	188	56.7	144	34.3	332	0.201
	nein	11	73.3	4	26.6	15	
Geschlecht	Männlich	134	52.2	123	47.8	257	0.001
	Weiblich	65	72.2	25	27.8	90	
Alter	<60	80	52.6	72	47.3	152	0.117
	≥60	119	61.0	76	38.9	195	
T - Stadium	T1	83	64.8	45	35.1	128	0.001
	T2	57	53.3	50	46.7	107	
	T3	33	70.3	14	27.7	47	
	T4	20	37.0	34	63.0	54	
N - Stadium	N0	118	65.2	63	34.8	181	0.010
	N1	20	40.8	29	59.1	49	
	N2	51	53.1	45	46.9	96	
	N3	3	42.9	4	57.1	7	
UICC Stadien	I	74	67.3	36	32.7	110	0.045
	II	33	60.0	22	40.0	55	
	III	26	50.0	26	50.0	52	
	IVa+b	60	50.4	59	49.6	119	

Tab. 4: Vergleich von Zunge und Mundboden bei 347 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom.

Tabelle 5. Therapie-Daten zu 402 kurativ behandelten Fällen von Mundhöhlenkarzinom

Therapie	<i>n</i>	Gesamt %	
Sanierende Tumoroperationen erfolgt	331	82.3	
Nur Operation	180	44.7	
Operation gefolgt von Radiotherapie	97	24.1	
Operation gefolgt von Radiochemotherapie	54	13.4	
Radiotherapie erhalten (definitiv und adjuvant)	137	34.1	
Alleinige definitive Radiotherapie	40	9.9	
Radiochemotherapie erhalten (definitiv und adjuvant)	85	21.1	
Alleinige definitive Radiochemotherapie	31	7.7	
	Ja	243	60.4
Neck dissection erfolgt	<i>Unilateral</i>	182	45.2
	<i>Bilateral</i>	62	15.4

Tab. 5: Therapie-Daten zu 402 kurativ behandelten Fällen von Mundbodenkarzinom.

Tabelle 6. Sanierende Tumoroperation in Abhängigkeit von Biometrie und Stadium

Risikofaktor	Gruppen	n	Operative Therapie, n (%)			Nicht - Operative Therapie, n (%)			NOP Gesamt	p - wert
			Nur OP's (n = 180)	OP + RT (n = 97)	OP + RCT (n = 54)	OP Gesamt (n = 40)	RT (n = 31)	RCT		
Geschlecht	Männlich	296	123 (41.5)	75 (25.3)	46 (15.5)	244 (82.4)	29 (9.7)	23 (7.7)	52 (17.5)	0.135
	Weiblich	106	57 (53.8)	22 (20.7)	8 (7.5)	87 (82.1)	11 (10.3)	8 (7.5)	19 (17.9)	
Alter	<60	179	68 (37.9)	50 (27.9)	31 (17.3)	149 (83.2)	17 (9.4)	13 (7.2)	30 (16.7)	0.060
	≥60	223	112 (50.2)	47 (21.1)	23 (10.3)	182 (81.6)	23 (10.3)	18 (8.1)	41 (18.4)	
Lokalisation	Zunge	199	95 (47.7)	48 (24.1)	26 (13.1)	169 (84.9)	11 (5.5)	19 (9.5)	30 (15.7)	0.002
	Mundboden	148	57 (38.5)	36 (24.3)	18 (12.1)	111 (75.0)	28 (18.9)	9 (6.0)	37 (25.0)	
T - Stadium	T1	141	97 (68.7)	28 (19.8)	9 (5.6)	134 (95.0)	3 (2.9)	4 (2.8)	7 (4.9)	<0.001
	T2	131	58 (44.2)	47 (35.8)	20 (15.2)	125 (95.4)	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (4.5)	
	T3	50	6 (12.0)	15 (32.0)	13 (20.0)	34 (68.0)	7 (14.0)	9 (18.0)	16 (32.0)	
	T4	68	14 (20.5)	6 (8.8)	12 (17.6)	32 (47.0)	23 (33.8)	13 (19.1)	36 (52.9)	
N - Stadium	N0	208	146 (70.1)	39 (18.7)	10 (4.8)	195 (93.7)	9 (4.3)	4 (1.9)	13 (6.2)	<0.001
	N1	63	16 (25.3)	20 (31.7)	16 (25.4)	52 (82.5)	6 (9.5)	5 (7.9)	11 (17.5)	
	N2	108	16 (14.8)	36 (33.3)	25 (23.2)	77 (71.2)	17 (15.7)	14 (12.9)	31 (28.7)	
	N3	7	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.5)	3 (42.9)	2 (28.5)	2 (28.5)	4 (57.1)	
UICC Stadien	I	118	93 (78.8)	15 (12.7)	4 (3.3)	112 (94.9)	3 (2.5)	3 (4.3)	6 (5.4)	<0.001
	II	69	43 (62.3)	18 (26.0)	5 (7.2)	66 (95.6)	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (4.3)	
	III	63	17 (26.9)	24 (38.0)	15 (23.6)	56 (88.8)	3 (4.3)	4 (7.9)	7 (11.1)	
	IV	140	23 (16.4)	39 (27.8)	30 (21.4)	92 (65.7)	29 (20.7)	19 (13.0)	48 (34.3)	

RT = Radiotherapie, RCT = Radiochemotherapie, NOP = Nicht Operative Therapie, UICC 4 (4a + 4b)

Tab. 6: Sanierende Tumoroperation in Abhängigkeit von Biometrie und Stadium.

Der Vergleich der beiden adjuvanten Therapien bezüglich der Risikofaktoren, fiel lediglich für das T-Stadium ($p = 0.008$) und N-Stadium ($p = 0.042$) signifikant aus. Insgesamt wurden 97

Patienten radiotherapeutisch und 54 Patienten radiochemotherapeutisch behandelt. Betrachtet man die Gruppe T1 bemerkt man, dass eine adjuvante Radiotherapie gegenüber einer Radiochemotherapie in dieser Kategorie den Vorzug erhalten hat. Hingegen wurde eine Radiochemotherapie bei T4 Tumoren (76,7%) öfter durchgeführt als in den anderen Gruppen. In der N-Kategorie verhält es sich ähnlich, sodass Patienten mit einem Lymphknotenbefall im Frühstadium (N0) sich hauptsächlich einer adjuvanten Radiotherapie unterziehen mussten. Nur bei größeren Tumoren(N3) wurde eine Radiochemotherapie eingesetzt (Tab. 7).

Tabelle 7. Adjuvante Therapien in Abhängigkeit von Biometrie und Stadium							
Risikofaktor	Gruppen	Adj. RT, n = 97	%	Adj. RCT, n = 54	%	Gesamt	p-Wert
Erstdiagnose	ja	94	63.9	53	36.05	147	0.649
	nein	3	75.0	1	25.0	4	
Geschlecht	Männlich	75	61.9	46	38.1	121	0.246
	Weiblich	22	73.3	8	26.7	30	
Alter	<60	50	61.7	31	38.3	81	0.489
	≥60	47	67.2	23	32.8	70	
Lokalisation	Zunge	48	64.8	26	35.2	74	0.832
	Mundboden	36	33.3	18	66.7	54	
T - Stadium	T1	28	75.6	9	24.4	37	0.008
	T2	47	70.1	20	29.9	67	
	T3	15	53.6	13	46.4	28	
	T4	6	33.3	14	76.7	18	
N - Stadium	N0	39	79.6	10	20.4	49	0.042
	N1	20	55.5	16	44.5	36	
	N2	36	59.0	25	41.0	61	
	N3	1	33.3	2	66.7	3	
UICC Stadien	I	15	79.0	4	21.0	19	0.130
	II	18	78.3	5	21.7	23	
	III	24	61.5	15	38.5	39	
	IVa+b	39	56.5	30	43.4	69	

Tab.7: Adjuvante Therapien in Abhängigkeit von Biometrie und Stadium.

4.5 Überlebensanalyse

Als Follow-Up wurde die Zeit zwischen Therapieende und Datum der letzten Datenerhebung (Letzte Information ob der Patient noch lebt oder verstorben ist) definiert. Bei vier Patienten konnten die Daten über den Therapieabschluss nicht ermittelt werden, da diese den Wunsch äußerten die Behandlung in einer heimatnahen Klinik durchführen zu lassen. Der Mittelwert lag allgemein bei 34.98 Monaten. Das Maximum lag bei 166 Monaten.

Die univariate Überlebensanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meyer-Methode geschätzt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe der proportionalen

Hazard Regression nach Cox durchgeführt. Sie wurde dazu genutzt, die Verbindung zwischen verschiedenen Faktoren und das Überleben zu ermitteln. Es wurden hier die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 2 und 5 Jahren, der Hazard-Ratio und die statistische Signifikanz getestet. In den gesamten Analysen wurden p-Werte mit ≤ 0.05 , als signifikant betrachtet.

4.5.1 Gesamtkohorte (Univariat)

Die mediane Überlebensdauer lag bei 69 Monaten. Insgesamt lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren bei 67.7% und nach 5 Jahren bei 51.3%. Faktoren in der univariaten Analyse, die einen positiven signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigen konnten, waren das Geschlecht, die T-Kategorie, die N-Kategorie und das UICC-Stadium und der Vergleich von vier Therapiegruppen. Bei den Geschlechtern lebten Frauen (64.9%) nach 5 Jahren, länger als Männer (46.9%). In der T-Kategorie hatten Patienten mit kleinen Tumoren eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit großen Tumoren. In den ersten drei Gruppen verschlechterte sich diese Wahrscheinlichkeit jeweils um 10% und erreichte bei T4 eine Wahrscheinlichkeit von 13,4% nach 5 Jahren. Die N-Kategorie zeigt deutlich das Patienten ohne Lymphknotenbefall die beste Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Bemerkbar hierbei ist, dass sobald eine lokale Metastasierung stattgefunden hat, das OS um die Hälfte sinkt. Dabei gibt es keinen Unterschied zwischen N1 und N2. Erst bei N3 verschlechtert sich das Ergebnis erneut um knapp die Hälfte. Die Überlebenswerte der Patienten, die operativ behandelt worden sind, fielen entschieden besser aus als der Patienten ohne operative Behandlung. Unter den NOP behandelten Patienten, lebten Patienten mit definitiver Radiochemotherapie (27,3%) länger als Patienten mit definitiver Radiotherapie (3,4%). In der OP-Gruppe war die alleinige Operation die bessere Therapie Option, im Gegensatz zu den adjuvanten Therapien (47.1% und 48.5%%). Zusätzlich wurden bei den T- und N-Kategorien, sowie bei UICC Stadien, Dichotome erstellt, um angrenzende Stadien miteinander zu vergleichen. So konnten die Unterschiede von definierten Gruppen ermittelt werden. Mit Ausnahme von N1 gegen N2 ($p=0.357$) und Stadium 1 gegen 2 ($p=0.663$) hatten alle verglichenen Gruppen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Bei der Therapie zeigte ebenfalls der Vergleich zwischen adjuvanter Radio- und Radiochemotherapie keinen positiven signifikanten Einfluss ($p=0.774$) (Tab. 8 + Abb.5).

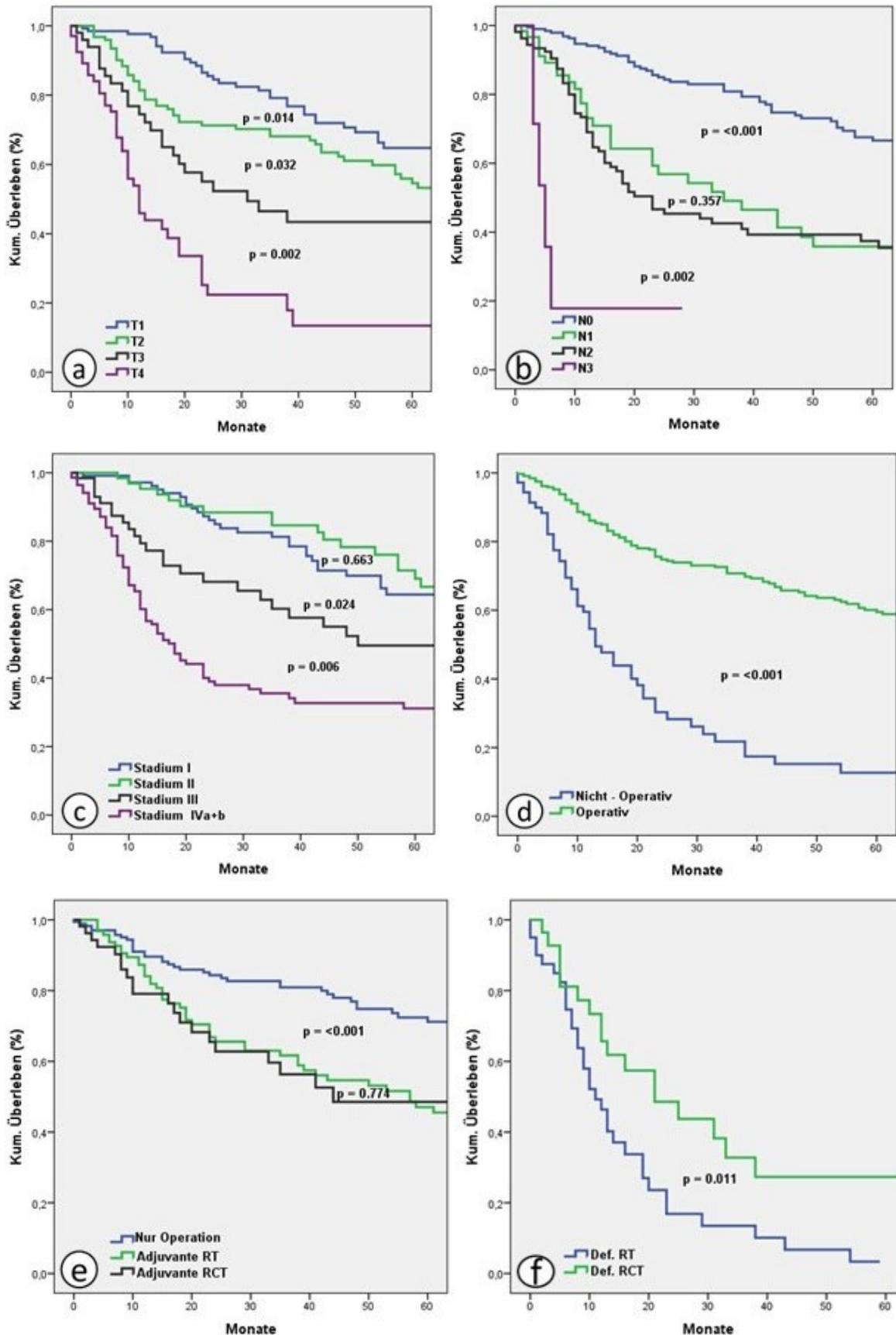


Abb. 5: Univariate Kaplan-Meier Analysen der TNM - Klassifikation (a + b) sowie der UICC-Stadien (c) und Therapie (d). Der Beobachtungszeitraum des Überlebens wurde hier auf 60 Monaten begrenzt. Die Signifikanz zeigen die P-Werte (≤ 0.05); hier nur jeweils die Vergleiche benachbarter Kurven dargestellt.

Tabelle 8. Analyse der Überlebenszeit (ÜZ) bei Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit der biometrischen und therapeutischen Daten

Risikofaktor	Gruppen	n	Univariate Analyse					Multivariate Analyse			
			Median (Monate) Gesamt -ÜZ	2-Jahre ÜZ (%)	5-Jahre ÜZ (%)	p-Wert*	HR (95%CI)	p-Wert**	HR (95% CI)	p-Wert***	
		402	69.0	67.7	51.3						
Geschlecht	Männlich	296	54.0	64.5	46.9	0.039	0.685	0.042			
	Weiblich ₁	106	86.0	73.9	64.9						
Alter	<60	179	74.0	66.7	51.9	0.877	1.039	0.803			
	≥ 60 ₁	223	65.0	68.5	51.2						
Lokalisation	Zunge ₁	199	74.0	69.5	53.5	0.280	0.839	0.284			
	Mundboden	148	48.0	62.3	44.3						
Ersttumor Mundhöhle	Ja ₁	385	69.0	67.0	51.7	0.898	0.955	0.899			
	Nein	17	53.0	43.6	43.6						
T - Stadium	T1 ₁	141	129.0	85.5	64.8	<0.001	1.000	0.016			
	T2	131	74.0	71.2	51.8						
	T3	50	31.0	55.1	44.1					<0.001	
	T4	68	12.0	25.2	13.4					<0.001	
T - Stadium	1 ₁	141	129	85.5	64.8	<0.001	0.403	<0.001	0.616	0.058	
	2 - 4	249	43.0	56.5	44						
T - Stadium	1 - 2 ₁	272	174.0	78.7	60.7	<0.001	0.305	<0.001			
	3 - 4	118	18.0	37.2	27.5						
N - Stadium	N0 ₁	208	112	85.0	67.6	<0.001	1.000	<0.001			
	N1	63	35.0	56.8	35.8					2.594	
	N2	108	23.0	46.6	37.4					3.222	
	N3	7	5.0	17.9	17.9					14.322	
N - Stadium	N0 ₁	208	112	85.6	67.6	<0.001	0.323	<0.001	0.516	0.001	
	N123	178	23.0	49.8	35.8						
UICC Stadien	I - II ₁	187	112	85.9	66.9	<0.001	0.317	<0.001			
	III - IV	203	23.0	48.1	35.9						
UICC Stadien	I ₁	118	129	86.1	64.4	0.002	1.000	0.954	0.866		
	II	69	112	88.4	71.4						1.806
	III	63	50.0	68.1	49.5						3.899
	IV	140	18.0	39.0	31.1						
Therapie*	Operativ ₁	331	100.0	74.8	60.1	<0.001	0.250	<0.001			
	Nicht-operativ	71	13.0	30.3	12.7						
NOP - Therapie	def. RT ₁	40	11.0	16.9	3.4	0.011	2.059	0.015			
	def. RCT	31	21.0	48.6	27.3						
OP - Therapie	Nur Operation ₁	180	129	84.4	71.2	<0.001	1.569	<0.001	1.000	0.297	
	Adj. RT	97	57.0	65.6	47.1						
OP - Therapie	Adj. RCT	54	44.0	62.8	48.5				0.452		
	Nur Operation ₁	180	129	84.4	72.4	<0.001	2.052	<0.001			
Adj. RT	97	57.0	65.6	47.1							
OP - Therapie	Nur Operation ₁	180	129	84.4	72.4	0.002	1.529	0.002			
	Adj. RCT	54	44.0	62.8	48.5						
OP - Therapie	Adj. RT ₁	97	57.0	65.6	47.1	0.774	1.076	0.786			
	Adj. RCT	54	44.0	62.8	48.5						

*p-Wert aus dem log Rank Test (Kaplan-Meier); **p-Wert aus der Cox-Regression (univariat); ***p-Wert aus der Cox-Regression (multivariat); fett: signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$); Hazard Ratio Referenzgruppe mit 1 in blau.

Tab. 8: Analyse des Gesamtüberlebens bei Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit der biometrischen und therapeutischen Daten.

4.5.2 Vergleiche Zungen - und Mundbodenkarzinome (Univariate Analyse)

Da beide Lokalisationen die größten Patientenzahlen aufweisen, wurden beide miteinander verglichen, um deskriptive Unterschiede der Überlebenszeiten zu ermitteln. Als die zu beobachtende Gruppe, wurde die Zunge ausgewählt und der Mundboden als Vergleichsgruppe. Die Überlebensanalyse zeigte das nach 5 Jahren die Überlebenswahrscheinlichkeit für Zungenkarzinome knapp über 50% liegt (Abb.6). Diese Patienten lebten mit 74,0 Monate im Median auch weitaus länger als Patienten mit einem Mundbodenkarzinom (48,0 Monate). Das relative Sterberisiko ist mit 16,1% geringer als beim Mundbodenkarzinom. Die p-Werte aus dem Log-Rank-Test und der Cox-Regression waren jedoch nicht signifikant. Um dennoch Unterschiede feststellen zu können, wurden Überlebensanalysen mit Hilfe der Risikofaktoren und Therapiewege getrennt durchgeführt. Diese werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

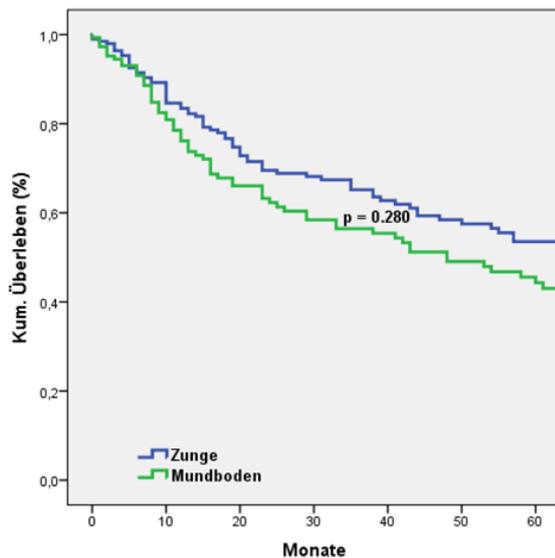


Abb. 6: Univariate Kaplan-Meier Analysen der Lokalisationen (Zunge und Mundboden).

Insgesamt hatten 199 Patienten (49.6%) ein Zungenkarzinom. Die mediane Überlebensdauer lag bei 74 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren lag bei 69.5% und nach 5 Jahren bei 53.5 %. Das kumulative Überleben nach 5 Jahren in Bezug auf die T-Kategorie 1, 2, 3 und 4 waren, 66.9%, 52.2%, 43.5% und 0%. In Bezug auf die N-Kategorie 0,1,2 und 3 waren es 66.3%, 35.8%, 39.7% und 17.9%. Bezogen auf die UICC-Stadien 1,2,3 und 4 waren es 66.1%, 61.9%, 56.3% und 34.4%. Die zum Vergleich definierten Dichotome mit

Tabelle 9. Analyse der Überlebenszeit (ÜZ) bei Zungenkarzinom in Abhängigkeit der biometrischen und therapeutischen Daten										
Risikofaktor	Gruppen	n	Univariate Analyse						Multivariate Analyse	
			Median (Monate) Gesamt-ÜZ	2-Jahre ÜZ (%)	5-Jahre ÜZ (%)	p-Wert*	HR (95% CI)	p-Wert**	HR (95% CI)	p-Wert***
Geschlecht	Männlich	134	57.0	67.3	48.2	0.120	0.685	0.125		
	Weiblich ₁	65	86.0	74.4	64.3					
Alter	<60	80	77.0	70.6	56.4	0.548	1.143	0.551		
	≥ 60 ₁	119	65.0	68.8	51.4					
Ersttumor Mundhöhle	Ja ₁	188	77.0	70.2	54.2	0.671	0.823	0.674		
	Nein	11	43.0	56.1	42.1					
T - Stadium	T0 ₁	83	100	84.9	66.9	<0.001	1.000	1.948	<0.001	<0.001
	T2	57	65	72.3	52.2					
	T3	33	—	51.8	43.5					
	T4	20	12.0	23.4	0.00					
T - Stadium	1 ₁	83	100	84.9	66.9	<0.001	0.358	<0.001	0.654	0.171
	2 - 4	110	44.0	58.3	43.3					
T - Stadium	1 - 2 ₁	140	93.0	79.6	60.0	<0.001	0.327	<0.001		
	3 - 4	53	19.0	42.2	30.0					
N - Stadium	N0 ₁	118	108	83.8	66.3	<0.001	1.000	2.213	<0.001	0.046
	N1	20	35.0	56.8	35.8					
	N2	51	23.0	48.2	39.7					
	N3	3	5.0	17.9	17.9					
N - Stadium	N0 ₁	118	108	83.8	66.3	<0.001	0.290	<0.001	0.375	0.002
	N123	74	29.0	52.0	37.1					
UICC Stadien	I - II ₁	107	—	85.0	65.8	<0.001	0.302	<0.001		
	III - IV	86	29.0	52.0	38.8					
UICC Stadien	I ₁	74	—	84.6	66.1	<0.001	1.000	1.204	0.618	0.228
	II	33	—	86.3	61.9					
	III	26	41	75.1	56.3					
	IV	60	18.0	42.3	34.4					
Therapie*	Operativ ₁	169	86.0	75.8	59.9	<0.001	0.290	<0.001		
	Nicht-operativ	30	16.0	32.6	18.6					
NOP - Therapie	def. RT ₁	11	10.0	16.2	16.2	0.727	1.181	0.724		
	def. RCT	19	16.0	33.2	19.9					
OP - Therapie	Nur Operation ₁	95	—	84.9	72.2	<0.001	0.438	0.003	1.433	0.276
	Adj. RT	48	57.0	65.2	45.2					
OP - Therapie	Adj. RCT	26	44.0	68.5	49.5	<0.001	0.386	0.001	1.045	0.919
	Nur Operation ₁	95	—	84.9	72.2					
OP - Therapie	Adj. RT	48	57.0	65.2	45.2	0.033	0.461	0.039		
	Nur Operation ₁	95	—	84.9	72.2					
OP - Therapie	Adj. RCT	26	44.0	68.5	49.5	0.717	1.091	0.807		
	Adj. RT ₁	48	57.0	65.2	45.2					
OP - Therapie	Adj. RCT	26	44.0	68.5	49.5					
	Adj. RT ₁	48	57.0	65.2	45.2					

*p-Wert aus dem log Rank Test (Kaplan-Meier); **p-Wert aus der Cox-Regression (univariat); ***p-Wert aus der Cox-Regression (multivariat); fett: signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$); Hazard Ratio Referenzgruppe mit 1 in blau.

Tab. 9: Analyse des Gesamtüberlebens bei Zungenkarzinom in Abhängigkeit der Tumorstadien.

signifikanten Werten, waren T1 gegen T+, T1/T2 gegen T3/T4, T1 gegen T2 und T2 gegen T3 und T3 gegen T4. Der Vergleich von T2 mit T3 war nahezu signifikant ($p=0.095$). Für die Gruppen T1 bis T3 verschlechterte sich mit zunehmender Größe das OS konstant um ca. 12%. Diese stufenweise Verschlechterung der OS kann bei T4 Tumoren nicht beobachtet werden. Ob ein Patient einen T2 oder T3 Tumor besitzt scheint bei Zungenkarzinomen keinen großen Unterschied zu machen. Anders jedoch bei T3 und T4 Tumoren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren scheint sich bei einem Befall der Lymphknoten um mindestens ein Viertel zu verschlechtern. Interessanterweise ist kein Unterschied zwischen den Patienten mit N1 und N2 zu entnehmen. Beide Gruppen haben die gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit. Erst in der Gruppe N3 kann ein Unterschied beobachtet werden.

Der Tod ist nach 5 Jahren bei allen Patienten mit der Diagnose N3 aufgetreten. Die operativ behandelten Patienten (59.9 %), hatten ein besseres Überleben, als solche die nicht operativ (18.6%) behandelt worden waren. Im Vergleich der OP – Gruppen zeigte die Gruppe Nur- Operation (71.2%), ein besseres Überleben als solche mit adjuvanter Radiotherapie (47.1%) und adjuvanter Radiochemotherapie (48.5%). Unter den prognostischen Faktoren waren das Geschlecht ($p=0.120$), das Alter ($p=0.548$) und der Ersttumor ($p=0.671$) nicht signifikant. Bei der Therapie konnte im Vergleich zwischen definitive Radiotherapie mit definitiver Radiochemotherapie sowie im Vergleich der adjuvanten Radiotherapie mit der Radiochemotherapie ebenfalls kein signifikanter Einfluss ermittelt werden (Tab.9).

Insgesamt 148 Patienten (36.4%) hatten ein Mundbodenkarzinom mit einer medianen Lebensdauer von 48 Monaten. Die Überlebenschancen nach 2 Jahren war 62.3% und nach 5 Jahren 44.3%. Im Folgenden werden die Parameter vorgestellt, die einen positiven signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigen konnten:

In der T-Kategorie hatten Patienten mit einem Tumor im Frühstadium T1 (59.3%) und T2 (50.6%) eine bessere Überlebensrate als Patienten mit fortgeschrittenem Tumor T3 (42.3%) und T4 (13.8%). Dieser Effekt wird deutlich, wenn kleine Tumoren den großen Tumoren gegenübergestellt werden. T1/2 verglichen mit T3/4 ($p = 0.010$) und T1 mit T2-4 ($p = <0.001$). Angrenzende T-Stadien wurden ebenfalls miteinander verglichen. Signifikant war in diesen Fall lediglich der direkte Vergleich der großen Tumore T3 und T4 ($p=0.001$). Es scheint das bei Mundbodenkarzinome T1 bis T3 kaum Unterschiede zu erkennen sind und erst ein T4 Tumor das Überleben stark beeinflusst. Die N-Kategorie zeigte für N0 (61.2%) ein besseres Überleben als N+ (38.1%, 37.4 und 37.5%). Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls Mundbodenkarzinom scheint irrelevant zu sein. Anhand der Ergebnisse kann man nur zwischen N0 oder N+ unterschieden werden. Die Werte für die UICC Stadien 1,2,3 und 4 waren 58.2%, 72.3%, 47.3% und 29.9%. Erkennbar ist die bessere Überlebensrate für Stadium 2 im Vergleich zu Stadium 1. Nur der Vergleich der Stadien 3 und 4 war bei angrenzenden Stadien signifikant ($p=0.026$).

Operativ behandelte Patienten (57.2%) profitierten mehr von Ihrer Therapie als Nicht-Operativ behandelte Patienten (0.81%). Patienten in der Gruppe Nur-Operierte (66.7%) lebten etwas länger als Patienten mit adjuvanter Radiotherapie (52.3%). Eine geringere Wahrscheinlichkeit zeigten Patienten mit Radiochemotherapie (37.6%). Der direkte Vergleich der adjuvanten Therapien mit alleiniger Operation, war nur zwischen alleiniger Operation und adjuvanter Radiochemotherapie signifikant. Unter den Patienten mit Mundbodenkarzinom überlebte nach 5 Jahren; keiner der 28 Patienten, die eine definitiver Radiotherapie erhielten. Hingegen lag die

Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit definitiver Radiochemotherapie bei 43.8% ($p = <0.001$) (Tab.10).

4.5.3 Multivariate Analysen

Die multivariaten Analysen umfassten die Variablen: T1 gegen T2-T4, N0 gegen N1-N3 sowie Nur Operation gegen die adjuvanten Therapien. Für die Gesamtkohorte konnte der prognostische Einfluss der TumorgroÙe (HR: 0.616, $p = 0.058$) und des Lymphknotenbefalls (HR: 0.516, $p = <0.001$) bestätigt werden. Je höher das Stadium desto schlechter war der Effekt auf das Überleben. In diesem Modell konnten wir keine signifikanten Ergebnisse für den Vergleich der Therapien ermitteln. Bei den Patienten mit Zungenkarzinom konnte lediglich der prognostische Einfluss der Lymphknotenbeteiligung (HR: 0.375, $p = 0.002$) bestätigt werden. Die Analyse für Patienten mit Mundbodenkarzinom zeigte für alle Vergleiche keine signifikanten Ergebnisse. Zwischen den beiden Gruppen Nur-Operation und Adjuvante RCT (HR: 2.829, $p = 0.089$) war jedoch eine Tendenz zu erkennen (Tab. 8 bis 10).

Tabelle 10. Analyse der Überlebenszeit (ÜZ) bei Mundbodenkarzinom in Abhängigkeit der biometrischen und therapeutischen Daten

Riskofaktor	Gruppen	n	Überleben (Univariat)					Multivariate Analyse		
			Median Gesamt-ÜZ	2 - Jahre ÜZ (%)	5 - Jahre ÜZ (%)	p-Wert*	HR (95% CI)	p-Wert**	HR (95% CI)	p-Wert***
Geschlecht	Männlich	123	42.0	60.4	39.2	0.188	0.630	0.196		
	Weiblich ₁	25	80.0	71.0	71.0					
Alter	<60	72	33.0	70.6	56.4	0.926	1.022	0.927		
	≥60 ₁	76	48.0	66.1	41.1					
Ersttumor Mundhöhle	Ja ₁	144	48.0	61.9	45.4	0.841	0.899	0.842		
	Nein	4	42.0	75.0	25.0					
T - Stadium	T1 ₁	45	81	84.9	59.3	<0.001	1.000	0.349		
	T2	50	61	68.6	50.6					
	T3	14	33.0	52.9	42.3					
	T4	34	12.0	20.7	13.8					
T - Stadium	1 ₁	45	81	86.0	59.3	0.010	0.486	0.012	0.868	0.657
	2 - 4	98	33.0	51.3	37.7					
T - Stadium	1 - 2 ₁	95	86.0	77.1	55.2	<0.001	0.305	<0.001		
	3 - 4	48	16.0	29.7	20.3					
N - Stadium	N0 ₁	63	108	86.8	61.2	<0.001	1.000	0.022		
	N1	29	44.0	50.1	38.1					
	N2	45	23.0	46.6	37.4					
	N3	4	4.0	37.5	37.5					
N - Stadium	N0 ₁	63	129	85.6	67.6	<0.001	0.362	<0.001	0.664	0.350
	N1 - 3	78	19.0	43.0	31.4					
UICC Stadien	I - II ₁	58	112	90.2	63.4	<0.001	0.354	<0.001		
	III - IVa+b	85	17.0	41.0	29.9					
UICC Stadien	I ₁	36	81.0	90.1	58.2	<0.001	1.000	0.394		
	II	22	—	90.4	72.3					
	III	26	48.0	60.0	47.3					
	IVa+b	59	13.0	31.4	29.9					
Therapie*	Operativ ₁	111	112.0	74.4	57.2	<0.001	0.240	<0.001		
	Nicht-operativ	37	13.0	28.2	0.81					
NOP - Therapie	def. RT	28	11.0	11.9	0.0	0.001	0.172	0.005		
	def. RCT ₁	9	38.0	87.5	43.8					
OP - Therapie	Nur Operation ₁	57	129	85.8	66.7	0.012	0.291	0.019	1.000	0.638
	Adj. RT	36	61.0	68.1	52.3					
	Adj. RCT	18	17.0	47.0	37.6					
OP - Therapie	Nur Operation ₁	57	129	85.8	66.7	0.204	0.645	0.209		
	Adj. RT	36	61.0	68.1	48.2					
OP - Therapie	Nur Operation ₁	57	129	85.8	66.7	0.003	0.282	0.005		
	Adj. RCT	18	17.0	47.0	37.6					
OP - Therapie	Adj. RT ₁	36	61.0	68.1	48.2	0.106	0.498	0.116		
	Adj. RCT	18	17.0	47.0	37.6					

*p-Wert aus dem log Rank Test (Kaplan - Meier); **p-Wert aus der Cox-Regression (univariat); ***p-Wert aus der Cox-Regression (multivariat); fett: signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$); Hazard Ratio Referenzgruppe mit 1 in blau.

Tab.10: Analyse des Gesamtüberlebens bei Mundbodenkarzinom in Abhängigkeit der Tumorstadien.

5. Diskussion

Das Mundhöhlenkarzinom (MHK) ist weltweit die sechst häufigste Krebserkrankung mit einer hohen Prävalenz in Südasien [29]. Dabei sind 90% der Mundhöhlenkarzinome Plattenepithelkarzinome [66]. Der Konsum von Tabak und Alkohol bleibt für die Entstehung des MHK, die dominanten ätiologischen Faktoren [29]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erwartete bereits 1998 einen Anstieg der Inzidenz des Oralen Plattenepithelkarzinoms für die nachfolgenden Dekaden [67]. Die Wahl der Behandlungsmaßnahmen orientiert sich an dem Tumor selbst oder dem Allgemeinzustand des Betroffenen [29]. Als Standardbehandlung des MHK, hat sich die operative Behandlung etabliert. Faktoren, die einen Einfluss auf die Wahl der chirurgischen Herangehensweise im Einzelnen haben, sind die Lokalisation, die Größe, die Knochenbeteiligung und die Tiefe der Infiltration. Eine Erweiterung der chirurgischen Behandlungsmaßnahmen konnte durch die Integration Multidisziplinärer Therapiekonzepte, die eine Chemotherapie und Radiotherapie in Kombination oder einzeln beinhaltet, erzielt werden [29,68].

Die Zeiträume betrachtet, in denen die Patienten beobachtet werden, sind in unserer Population sehr unterschiedlich. Da sich der Beobachtungszeitraum über vierzehn Jahre erstreckt, konnten Patienten mit Erstdiagnose im Jahr 2001 vergleichsweise länger beobachtet werden. Der Beobachtungszeitraum stimmt auch je nach Konzeptionierung einer Studie nicht mit denen anderer Studien überein. Auch die unterschiedlichen Rahmenbedingungen und präferierten Behandlungskonzepte der jeweiligen Behandlungszentren können einen Vergleich erschweren. Wichtig ist auch die Integration oder der Ausschluss von Variablen, die einen großen Einfluss auf die Analysen und Ergebnisse haben können.

5.1 Patientencharakteristika

Das Mundhöhlenkarzinom betrifft mit einem Verhältnis von 1,5:1 Männer häufiger als Frauen. Die Gründe hierfür sind die riskanten Gewohnheiten, wie der Tabak – und Alkoholabusus, die öfter bei Männern vorzufinden sind [68]. Das von Silverman und Grinspan et al. observierte Verhältnis zwischen Männern und Frauen in der Zeit von 1950 bis 1970 lag bei 7,1:1 [69].

In unserer Studie lag das Verhältnis bei 2,8:1 mit mehr Männern (73,6%) als Frauen (26,4%). Ein ähnliches Verhältnis von 3:1, mit 75,3% Männer und 24,7% Frauen, zeigten Rajapakshe *et al.* [70]. Yanamoto *et al.* hatten in ihrer Population mit 63,3% und 36,7% einen etwas höheren Anteil an Frauen als in unserer Studie und somit ein Verhältnis von 1,7:1 [71]. Ähnliche Werte zeigten

auch die Population von Gröbe *et al.* [72]. Die beiden zuletzt genannten Studien sind vergleichbar mit den Angaben von Warnakulasuriya *et al.* [68]. In der Arbeit von Takahashi *et al.*, kann sogar ein Verhältnis von 1,4:1 beobachtet werden und demonstriert somit eine Angleichung der Erkrankungsrate [73]. Als Gründe für diese Angleichung der Krankheitsverteilung wird der zunehmende Konsum von Genussmitteln, wie Alkohol und Tabak bei Frauen genannt [74]. Eine Studie des National Cancer Institutes (1973-1984) konnte zeigen, dass sich das Mundhöhlenkarzinom bei Männern im frühen Alter (Durchschnittsalter 40-49 Jahre) entwickelt, wobei es bei den Frauen erst im fortgeschrittenen Alter der Fall ist (> 65 Jahre) [69,75]. Neuere Studien zeigen nun überraschenderweise bei jungen Frauen eine erhöhte Inzidenz von Zungenkarzinomen ohne signifikanten Alkohol oder Tabakkonsum [75].

Die Wahrscheinlichkeit ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln, erhöht sich mit der Dauer der Exposition mit Risikofaktoren. Auch das fortgeschrittene Alter spielt als Faktor eine besondere Rolle und wird durch altersbedingte Mutagene sowie epigenetische Veränderungen beeinflusst. Platz *et al.* beobachtete bereits in den 80er Jahren einen Altersgipfel bei 60 bis 65 Jahren [76].

Das hohe Alter, insbesondere über 60, sollte als Risikofaktor für die Entwicklung eines Mundhöhlenkarzinoms in Betracht gezogen werden. Mit 65 Jahren steigt ihre Inzidenz- und Mortalitätsrate und erreicht im Alter von 85 bis 90 Jahren ein konstantes Niveau [77]. Studien geben Grund zur Annahme, dass die Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen bei Personen unter 45 Jahren steigt [68]. In ihrer Arbeit konnten Jemal *et al.* beobachten, dass 95% der Mundhöhlenkarzinome erst nach der vierten Lebensdekade entstehen [3].

Erwähnenswert ist eine Studie aus Pakistan, die eine beträchtliche Summe an unter 35-jährigen Patienten mit Zungenkarzinomen zwischen 2001 und 2011 vorweisen konnte. Bei diesen jungen Patienten waren multiple Suchtmittel als Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinom verantwortlich [78]. Das Altersgipfel für die Inzidenz eines Plattenepithelkarzinoms verlagert sich somit immer weiter ins jüngere Alter.

Das International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium untersuchte in einer Studie zwei Altersgruppen mit einem hohen Anteil an Zungenkarzinome. Patienten im Alter von 45 Jahren und jünger *versus* Patienten ab 45 Jahren und älter. Hierbei konnte kaum ein Zusammenhang zwischen dem Tabak- und Alkoholkonsum bei den jüngeren verglichen mit den älteren Patienten, festgestellt werden [75].

Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das Alter unserer Patienten zwischen 20 und 94 Jahren mit einem Median von 61 Jahren. Das Durchschnittsalter war 60,9 mit einer Standardabweichung von 11,3 Jahren. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: unter 60-Jährige (44,5%) und über 60-Jährige (55,5%). Eine Studie, die mit ihrer Altersverteilung unserer ähnelt, wurde 2015 von Rajapakshe *et al.* durchgeführt. Hierbei erstreckte sich das Alter von 18 bis 87 Jahren mit einem Durchschnittswert von 60,9 Jahren. Patienten über 60 Jahren waren zu 50,5% und unter 60 Jahren zu 49,5% vertreten [70]. Das Alter in der Studie von Gröbe *et al.* erstreckte sich zum Zeitpunkt der Behandlung, von 20,3 bis 92,0 mit einem Durchschnittsalter von 61,3 Jahren. Mit 52,0% war die Gruppe älterer Patienten etwas größer [72]. In einer weiteren Studie aus Japan erstreckte sich das Alter zwischen 19 und 96 Jahren mit einem Median von 64 Jahren. Patienten unter 60 Jahren waren zu 35,5% und Patienten über 60 zu 64,5% vertreten [73].

Den Ergebnissen zufolge affiziert das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mehrheitlich Männer und Patienten über 60 Jahre.

5.2 Lokalisation

Der ventrale Teil der Zunge und der Mundboden sind Bereiche, die am häufigsten von dem Plattenepithelkarzinom betroffen sind. Diese sind von einer dünnen unverhornten Epithelschicht ausgekleidet. Karzinogene können dieses dünne Epithel penetrieren, um die Progenitorzellen zu erreichen. Zudem können tabakhaltige Produkte und Alkohol im ventralen Zungenanteil und Mundboden akkumulieren und die Schleimhaut belasten [79].

In den westlichen Ländern betrifft das Mundhöhlenkarzinom 20 bis 40% der Fälle die Zunge und mit 15 bis 20% der Fälle den Mundboden. Beide Lokalisationen fassen 50% der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle zusammen [22]. Die Gingiva, der harte Gaumen, die retromolaren Bereiche sowie die bukkale und labiale Mukosa sind seltener vom Plattenepithelkarzinom affiziert [68].

In unserer Population hatten 49,5% der Patienten ein Zungenkarzinom und 36,8% ein Mundbodenkarzinom. Yanamoto *et al.* hatten 41,2% Zungenkarzinome aber nur 11,8% Mundbodenkarzinome [71]. Eine weitere Studie zeigte mit 39% Zungenkarzinome und 10% Mundboden ähnliche Ergebnisse wie die zuletzt genannte Arbeit [80]. Mit 42,5% Zungen- und 13,5% Mundbodenkarzinome zeigt eine weitere Studie mit ähnlicher Verteilung, dass unsere Studie eine überdurchschnittlich hohe Anzahl an Mundbodenkarzinome vorweisen kann [81]. Die Zunge war hierbei am häufigsten betroffen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte

dennoch gezeigt werden, dass dies nicht immer der Fall ist. Rajapakshe *et al.* untersuchten eine Population, mit einem hohen signifikanten Anteil an Wangenkarzinomen (60%) [70].

5.3 Histologie

In dieser Studie hatte die Mehrzahl der Patienten einen T1 (35,0%) gefolgt von T2 (32,6%), T3 (12,4%), T4 (16,9) Tumor. Eine ähnliche Verteilung zeigte die Population von Gröbe *et al.* mit dem Unterschied, dass die T4 Gruppe etwas größer ausfiel [72]. In anderen Studien konnte eine gegensätzliche Verteilung beobachtet werden. Hierbei war die Gruppe T4 die größte und die T1 die kleinste [70,71]. Der Vergleich der großen Tumoren (T3/T4) mit den kleinen Tumoren (T1/T2) in unserer Arbeit, zeigte in der Verteilung Ähnlichkeiten zur Population von Takahashi *et al.* [73]. Bei Oliveira *et al.* verhielt es sich jedoch umgekehrt [82].

Laut Literaturangaben zeichnen sich zweidrittel der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle durch eine beträchtliche Größe aus und bilden zum Zeitpunkt der Diagnose, klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen [66]. In unserer Population konnte eine solche Verteilung mit N0 51,7%, N1 15,7%, N2 26,9% und N3 1,7% nicht beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse werden von Gröbe *et al.* demonstriert und zeigen auch eine nahezu ausgeglichene Verteilung zwischen N0 und N+ [72]. Bei Oliveira *et al.* hatte eine kleinere Anzahl an Patienten einen N0 - Status (45.3%) [82]. In der Studie von Yanamoto *et al.* wurde zum Zeitpunkt der Behandlung mit 17,6% ein sehr geringer Anteil an N0 Fälle vorgestellt.

5.4 Therapie

In Bezug auf die NOP Therapien besagt die allgemeine Datenlage, dass die Induktion einer Chemotherapie für das Überleben einen nur geringen Nutzen zu haben scheint [18] [83].

Die Anzahl der Patienten, die in unserer Studie eine NOP Therapie erhalten haben, lag bei n=71 (17,6%). Wir unterteilten diese Gruppe in zwei Subgruppen; die alleinige definitive RT (9,9%) und die alleinige definitive RCT (7,7%). Die Anzahl deckt sich mit der einer Datenbankanalyse aus den USA (SEER), in der eine Population zwischen 1988 und 2008 mit einem Anteil von 17% NOP behandelter Patienten untersucht worden ist [84]. Hingegen hatte eine andere Studie, einen deutlich kleineren Anteil an NOP behandelter Patienten [85]. Die Überlebensanalysen in den von Cannon *et al.* untersuchten Zeitperioden 1988–1994, 1995–2001, and 2002 - 2008 betrachtet, konnten signifikante Verbesserungen des 5-Jahres-Überleben nach einer operativen Behandlung

beobachtet werden. Diese Verbesserungen konnten jedoch nicht nach NOP Therapien identifiziert werden [84].

Die chirurgische und radiotherapeutische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom ist in der Literatur ausreichend dokumentiert. Eine Reihe retrospektiver Kopf-Hals-Studien, einarmige prospektive Versuche und Match-Pair Analysen schlagen zur Erlangung einer lokoregionalen Kontrolle, die Überlegenheit einer multimodalen Therapie vor [86].

Unsere Patienten wurden überwiegend mit operativen Therapiemodalitäten (82,3%) behandelt und selten ausschließlich non-operativ. Die OP-Gruppe gliedert sich in drei Subgruppen; die alleinige operative Behandlung, die adjuvante Radiotherapie und adjuvante Radiochemotherapie.

Die OP-Gruppe betrachtend, erhielten unsere Patienten mit 44,7% eine alleinige OP gefolgt von einer adjuvanten RT zu 24,1% und adjuvanten RCT zu 13,4%. Wir hatten vergleichsweise eine kleine Gruppe mit alleiniger operativer Behandlung. Andere Studien konnten mit 51 bis 72%, einen höheren Anteil präsentieren. Dabei hatte unter den adjuvanten Therapien, die RT-Gruppe eine ähnliche Fallgröße und die RCT-Gruppe war meist kleiner [65][87][88][71]. Weitere Studien zeigten eine andere Konstellation. Hierbei war entweder die adjuvante RT oder die adjuvante RCT die größere Gruppe mit einem geringen Anteil an alleiniger operativer Behandlung (22,1%) [89][82][72].

In dieser Arbeit erhielten Patienten im frühen Tumorstadium häufig eine alleinige operative Behandlung. Mit Zunahme der Tumorgröße wurden vermehrt kombinierte Therapien durchgeführt. Somit wurden bei 35,6% der Patienten im T2-Stadium eine adjuvante RT und bei 15,2% eine adjuvante RCT durchgeführt. Bei 19,8% der Patienten mit T1 wurde eine adjuvante RT und bei 5,6% eine adjuvante RCT angewandt. Die T3-Tumore wurden in unserem Kollektiv zu 52% adjuvant behandelt.

Die beiden adjuvanten Therapiemodalitäten wurden in jedem Tumorstadium genutzt (Tab.3). Außerdem ist in derselben Tabelle aufgeführt, dass der Lymphknotenbefall bereits bei kleinen Tumoren diagnostiziert worden ist. Auch in der Arbeit von Gröbe *et al.* wurden alle Therapiemodalitäten in jedem Stadium durchgeführt. Sie versorgten ebenfalls alle kleinen Tumore überwiegend mit einer alleinigen operativen Behandlung und die großen Tumore überwiegend mit adjuvanten Ansätze [72]. Bei Fan *et al.* wurde die alleinige operative Behandlung exkludiert und alle Tumore wurden ausschließlich adjuvant therapiert [56]. Bis auf eine Ausnahme wurde bei Yanamoto *et al.* die adjuvante RCT bei Vorliegen von T2- und T3-

Tumoren eingesetzt. Die beiden anderen Modalitäten wurden bei allen Tumorgrößen (T1 – T4) [71]. Bei Garzino *et al.* sowie Chen *et. al* wurde eine adjuvante RT erst ab einem T3-Stadium angewandt [90][65]. Dabei fügen Chen *et al.* hinzu, dass das Vorliegen einer ECE oder PRM für den Einsatz einer adjuvanten RCT ausschlaggebend sind [65].

Der Grund für die hohe Frequenz an alleinigen operativen Maßnahmen in dieser Studie, liegt demnach an der hohen Anzahl der kleinen Tumore (T1/T2) ohne Lymphknotenbeteiligung. Bei der Wahl der Vorgehensweise scheint die Tumorgröße richtungsweisend zu sein. Ein sinnvoller Therapievergleich kann aber nur innerhalb homogener Patientengruppen erfolgen.

5.5 Überlebensanalysen

Obwohl die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms in der letzten Dekade abgenommen hat, zeigt das Überleben mit einer Verbesserung von 5% in den letzten 20 Jahren kaum eine Veränderung [18]. Das 5-Jahresüberleben für Menschen mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, liegt im Durchschnitt bei 50% für beide Geschlechter [19,68,79].

Das Gesamtüberleben unserer Population lag nach 2 Jahren bei 67,7% und nach 5 Jahren bei 51,3%. Monteiro *et al.* präsentierten ein Gesamtüberleben von 50,5% nach 5 Jahren, das mit unserem Ergebnis vergleichbar ist [85]. Brandizzi *et al.* hatten mit einer Überlebensrate von 60% nach zwei Jahren und 39% nach fünf Jahren ein vergleichbar schlechteres Gesamtüberleben [91]. Ding *et al.* zeigten ähnliche Ergebnisse [89]. Mit 76,8% und 75,0% konnten Rodrigues *et al.* und Fridman *et al.* bessere 5-Jahresüberleben demonstrieren [87,88].

In dieser Arbeit hatten Frauen mit 64,9% gegenüber Männern mit 46,9% ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben. Konträr zu unserer Studie zeigen anderen Arbeiten, dass das Geschlecht als Vorhersagefaktor keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben scheint [65,85,88,92].

Die beiden Altersgruppen in unserer Population zeigen mit circa 50% keinen Unterschied im 5-Jahresüberleben. Ähnliche Werte können bei Yanamoto *et al.* beobachtet werden [71]. Das Überleben bei Chen *et al.* und Rodrigues *et al.* war 10% und 20% besser als in dieser Arbeit, aber auch hier war der Unterschied zwischen beiden Gruppen sehr gering [65,88]. Hingegen konnten Gröbe *et al.* einen Unterschied feststellen. Hier hatten Patienten unter 60 Jahren ein besseres Überleben als Patienten über 60 Jahren [72].

Die Tumorlokalisierung wurde als Vorhersagefaktor für Mundhöhlenkarzinome in der Literatur empfohlen [18]. So zeichnen sich Lippenkarzinome, Karzinome des harten Gaumens, Karzinome der oberen Gingiva durch eine relativ günstige Prognose aus. Grund dafür ist, dass diese Tumore selten in regionale Lymphknoten metastasieren und indolente Krankheitsverläufe aufweisen [29]. Im Gegensatz dazu sind, das Zungenkarzinom, das Mundbodenkarzinom und das Karzinom der mandibulären Gingiva weitaus aggressiver und metastasieren des Öfteren in den regionalen Lymphknoten. Daraus resultieren ungünstigere Prognosen für diese Regionen [29].

Wir konnten in unseren Analysen die Lokalisation nicht als Vorhersagefaktor bestimmen. Mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,5% nach 5 Jahren für die Zungenkarzinome und 44,3% für Mundhöhlenkarzinome, konnte mit einem Signifikanzniveau von $p = 0.284$ nach einer univariaten Analyse keine Signifikanz für das Überleben festgestellt werden. Daher haben wir in unserer Arbeit die Lokalisation als Prognosefaktor ausgeschlossen. In einer anderen Studie in der eine multivariate Analyse durchgeführt wurde, konnte die Lokalisation ebenfalls nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestimmt werden [18].

Bezüglich des Befalls der Zunge und des Mundbodens postulierten Shah *et al.*, dass der Tumor sich durch ein hohes Metastasierungsrisiko in den benachbarten Lymphknoten auszeichnet und eine ungünstige Prognose zur Folge hat. Sie kamen zu dem Entschluss, dass im Vergleich zu anderen Lokalisationen das hohe Metastasierungsrisiko des Zungen- und Mundbodenkarzinoms bestehen bleibt. Dabei ist es unerheblich ob alle Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose, dasselbe Stadium aufweisen [29].

Für das Therapieergebnis der Patienten mit einem oralem Plattenepithelkarzinom wird die Tumorgröße, sowie der Befall der regionalen Lymphknoten als prognostischer Faktor allgemein anerkannt [70,93]. Bezogen auf das TNM-System gibt die Literatur ein 5-Jahres-Überleben für Patienten im Frühstadium von 80-90% an [22]. Für Patienten mit Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, wird eine Rate von ca. 40% diskutiert [91].

Das 5-Jahres-Überleben für die T-Gruppen in dieser Arbeit lag für T1 bei 64,8%, T2 bei 51,8%, T3 bei 44,1% und T4 bei 13,4%. Wir konnten feststellen, dass in einer Vergleichsarbeit die Rate für alle Gruppen mit T1 bei 77,3%, T2 bei 61,6%, T3 bei 60,0% und T4 bei 52,2% besser ausfielen als in unserer Arbeit [65].

Durch das Zusammenführen der T-Gruppen konnten Gröbe *et al.* einen 5-Jahres-Überleben für T1/T2 von 64,95% und für T3/T4 von 35,77% schätzen [72]. In einer weiteren Studie wurden die Überlebenszeiten für T1/T2 auf 65,8% und für T3/T4 auf 40,9% geschätzt [92]. In unserer

Studie lag die Rate für Patienten mit T1/T2 bei 60,7% und für Patienten mit T3/T4 bei 27,5%. Demnach entsprechen unsere Ergebnisse durchweg in etwa den Ergebnissen anderer Studien. Bessere Ergebnisse zeigte jedoch die Studie um Takahashi *et al.* mit einem 5-Jahres-Überleben von 83,6% für T1-2 und 49,6% für T3-4. Somit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen T1-2 und T3-4 demonstriert werden [73].

Bei den Untersuchungen der Tumorgrößen verglichen wir zusätzlich die einzelnen T-Stadien miteinander. Auffällig war die Verschlechterung der Überlebenswerte der T4-Tumore im Vergleich zu T3-Tumoren. Im Gegensatz dazu, waren die Unterschiede zwischen T1 und T2 nicht sehr groß. In einer vorherigen Studie wurden die Unterschiede zwischen T3 und T4 bei Zungenkarzinomen gesondert überprüft. Die Arbeitsgruppe konnte ähnlich wie die unsere, die T3-Tumore als vergleichbar günstig bewerten. Gründe für die schlechten Ergebnisse waren die aus den T4-Tumoren resultierenden Faktoren wie der N2-Status, die Tumortiefe über 15 mm, der Resektionsrand über 4mm, die perineurale Invasion und die vaskuläre Invasion. Anders als in unserer Population wurden diese Patienten überwiegend mit adjuvanter RCT behandelt [94].

So können wir festhalten, dass die T-Kategorie als Vorhersagewert für das Auftreten des Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle definiert werden kann. Wir konnten sowohl in der univariaten als auch in unserer multivariaten Analyse die T-Kategorie als prognostischen Faktor für das Gesamt-Überleben bestimmen.

Es liegt bereits eine schlechte Prognose vor, wenn der Tumor mehr als 5mm in das darunter liegende Gewebe infiltriert ist. Der Grund dafür ist, dass solche Tumore am wahrscheinlichsten in die Lymphknoten metastasieren [66]. Shah *et al* postulierte 2009, dass das Stadium indem sich der Tumor während der Diagnosestellung befindet der wichtigste Faktor für das Langzeitergebnis ist, gefolgt von der Initialbehandlung des Karzinoms. Karzinome im Frühstadium zeigen exzellente Heilungsraten, jedoch können sich diese verschlechtern, sobald die regionären Lymphknoten betroffen sind [29].

Es ist demnach verständlich, dass Autoren den Befall der regionalen Lymphknoten, eine große Wirkung am Gesamtüberleben beimessen und daher von einer Verschlechterung von über 50% berichten [95]. Wie man aus Tabelle 8 dieser Arbeit entnehmen kann, ist zu erkennen, dass sich das 5-Jahres-Überleben um ca. die Hälfte zwischen N0 und N1 verschlechtert. Zudem ist es allgemein bekannt, dass das MHK auch bei T1- und T2-Tumoren mit klinisch negativen Lymphknotenbeteiligungen (cN0) dazu tendieren okkulte Metastasen zu bilden. Die Ergebnisse aus verschiedenen Studien zeigen Werte für T1 von 19-46% und für T2 von 35-57% [96–101]. Bedauerlicherweise wird das Mundhöhlenkarzinom häufig spät im Krankheitsverlauf

diagnostiziert [98], weil sich die betroffenen Personen nicht rechtzeitig um ärztliche Hilfe bemühen. Gründe dafür könnten das mangelhafte Erkennen von frühen Zeichen, Symptomen oder Betroffene die die Konsequenzen einer solchen Erkrankung nicht einschätzen können [68].

Das 5-Jahres-Überleben für das Gesamtkollektiv lag in unserer Arbeit für N0 bei 67,6%, N1 bei 35,8%, N2 bei 37,4 % und für N3 bei 17,9% mit einem Signifikanzwert von $p = < 0,001$. Andere Studien demonstrieren ebenfalls signifikante Ergebnisse mit besseren Überlebenswerten für N+ [72,85]. Wenn man alle Lymphknotenbefälle in Betracht zieht, stellt man fest, dass die Überlebensrate für N+ in unserer Studie bei 35,6% lag. In anderen Studien konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden, als N0 und N+ gegenübergestellt wurden [65]. Wiederum gab es auch Studien, in den man keinen wesentlichen Unterschied zwischen N0 und N+ beobachten konnte [92]. Mit einem signifikanten 5-Jahres-Überleben von 84,6% für N0 und 62,6% für N+, konnten Takahashi *et al.* in ihrer Studie weitaus bessere Ergebnisse für die Variablen N0 und N+ ermitteln [73]. Der Verlauf des Plattenepithelkarzinoms in der Mundhöhle ist unvorhersehbar, aber dennoch korrelieren die TNM-Stadien mit der Überlebensrate [19].

In Anbetracht dieser Tatsache kann davon ausgegangen werden, dass trotz hoher Signifikanz die Überlebensrate für Lymphknotenbefälle je nach Population stark variieren kann. Die Metastasierung in den Lymphknoten bei Diagnosestellung konnte in unserer Arbeit als ein wichtiger Vorhersagefaktor bestimmt werden.

Schätzungsweise ein Drittel der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom werden in den ersten beiden UICC-Stadien erstdiagnostiziert. Man erwartet bei den beiden Gruppen Heilungsraten von 80% im Stadium I und 65% im Stadium II [32]. Diesbezüglich konnten Sciubba *et al.* ermitteln, dass über 80% der Patienten, die sich im vierten Stadium befinden, selten das fünfte Jahr überleben. Weiterhin berichten sie darüber, dass früh diagnostizierte Tumore, die sich im ersten und zweiten Stadium befinden, bessere Überlebenswerte zeigen verglichen mit denen im dritten und vierten Stadium [4]. Anhand unserer univariaten Analyse konnten wir das Tumorstadium als prognostisch signifikanten Faktor für das Gesamtüberleben bestimmen.

Das 5-Jahres-Überleben lag nach unseren Berechnungen im Stadium bei 64,4% I, im Stadium II bei 71,4%, im Stadium III bei 49,5% und im Stadium IV bei 31,1%. Bessere Ergebnisse konnten in einer anderen Studie beobachtet werden [65]. Die Stadien I-II zusammengefasst ergaben eine OS von 66,9% und die Stadien III-IV eine OS von 35,9%. Die Ergebnisse von Gröbe *et al.* sind mit unseren identisch [72]. Es ist auffällig, dass Patienten im Frühstadium im Gegensatz zu denen im fortgeschrittenen Stadium bessere Überlebenswerte aufweisen. Verglichen mit uns, zeigte Rodrigues *et al* mit Stadium I-II 83,6% und III-IV 62,8% weitaus bessere Ergebnisse auf ($p =$

0.0002) [88]. Eine Studie in der sowohl eine univariate als auch eine multivariate Analyse durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Tumoren im Frühstadium und den Tumoren im Spätstadium auf [80].

Die Überlebenswerte der Patienten die operativ behandelt worden sind fielen entschieden besser aus als die der Patienten ohne operative Behandlung. Im Bezug auf die operative Therapie zeigte sich im allgemeinen Vergleich ein signifikanter Wert von $p = <0,001$ und ein Hazard Ratio von 0,250, zwischen OP und NOP.

In unserer Population konnten wir die Therapie anhand der univariaten Analyse als eine prognostisch signifikante Variabel bestimmen. Patienten, die sich einer operativen Therapie unterzogen, zeigen einen OS von 74,8% nach 2 Jahren und 60,1 nach 5 Jahren. Patienten die NOP behandelt worden waren, zeigten hingegen einen Gesamtüberleben von 30,3% und 12,7%. Diese Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit der chirurgischen Modalitäten in unserem Patientenkollektiv.

Die Überlebenswerte der therapeutischen Subgruppen dieser Arbeit fielen wie folgt aus: 71.2% bei solitärer operativer Therapie, 47.1% bei einer adjuvanten Radiotherapie und 48.5% bei einer adjuvanten Radiochemotherapie. Die definitive Radiotherapie und die definitive Radiochemotherapie ergaben einen OS von 3,4% und 27,3% nach 5 Jahren. Auffällig ist der Abfall der Überlebenswerte, wenn einer RT und RCT keine chirurgische Therapie vorausgegangen ist. Die multivariaten Ergebnisse waren bei dem Vergleich von Patienten mit alleiniger Operation und Patienten mit adjuvanter Therapie jedoch nicht signifikant.

Bei fortgeschrittenen Karzinomen zeigt die Anwendung non-operativer Behandlungsmodalitäten temporale und geographische Unterschiede, die nicht vollständig anhand der Patienten- oder Tumorcharakteristika erklärt werden können. Auffällig ist jedoch, dass ihre Anwendung vermehrt stattfindet, obwohl die NOP mit einer Verminderung des krankheitsspezifischen Überlebens und dem Gesamtüberleben korreliert [84].

In der bereits erwähnten großangelegten und populationsbasierten Studie von Cannon *et al*, wurde die zunehmende Durchführung non-operativer Therapien im fortgeschrittenen Stadium untersucht. Hierbei konnten die Unterschiede des Gesamtüberlebens zwischen OP und NOP anhand von 3 Zeitperioden (1988–1994, 1995–2001, und 2002–2008) miteinander verglichen werden. Anhand dessen wurde demonstriert, dass die chirurgische Behandlung eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (30% , 34%, 39%; $p < .001$) im Vergleich zur NOP (11%, 16%, 12%; $p = .264$) erzielen konnte [84]. Sher *et al*. verglichen 2011 die Überlebensraten der

NOP Therapie mit der OP Therapie und fanden heraus, dass das 2-Jahres-Überleben für alle Stadien in der Gruppe NOP schlechter ausfielen [102].

Obwohl Cannon *et al.* zu dem Schluss kamen, dass sich die Ergebnisse, für die non-operativen Maßnahmen in den letzten 20 Jahren nicht verbessert haben, werden dennoch immer mehr NOP-Therapien trotz der Vergleichsweise schlechten Ergebnisse durchgeführt. Die aktuelle Meinung in der Literatur ist heterogen. Die bis dato präsentierten Daten sind meist unvollständig, insbesondere wenn es sich um die Langzeitkontrolle der Morbidität handelt, variieren die operativen und non-operativen (NOP) Behandlungskriterien [84].

In einer weiteren Studie wurde die adjuvante RT mit einer kurativen RT bei Patienten mit T1/T2N0 miteinander verglichen. Das 5-Jahres-Überleben lag dort für die adjuvante RT bei 67% und für die kurative RT bei 39% [96].

Die Ergebnisse einer Kohorte, die von Chitapanarux *et al.* retrospektiv und monozentrisch untersucht worden war, zeigte besonders bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien ebenfalls eine Überlegenheit der chirurgischen Behandlung mit oder ohne adjuvante RT im Vergleich zur kurativen RT mit oder ohne Chemotherapie [80]. Die Effektivität einer solitären chirurgischen Behandlung verglichen zu anderen Modalitäten konnte auch in einer DÖSAK-Studie demonstriert werden. Hierbei beschrieben die Autoren für die alleinige OP Überlebenswerte von 69,0% bis 86,9%. Für die Gruppe OP+RT lagen die Werten bei 47,5% bis 67,5%. Für Die Gruppe OP+RCT bei 38,4% bis 59,8% [76]. Die Erkenntnis um die Überlegenheit einer solitären chirurgischen Therapie konnte auch in anderen Studien beobachtet werden [65,88].

In einer weiteren Studie kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass eine alleinige OP zum Erzielen guter Resultate ausreichend ist [103].

Chinn *et al.* kamen bei der Frage um die überlegene Therapiemodalität zu dem Schluss, dass die primäre chirurgische Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Therapie aktuell die optimale therapeutische Sequenz auszeichnet. Zusätzlich existieren hierzu die meisten validierten Studien, die ein solches Behandlungsalgorithmus unterstützten [18].

Die Studie von Yanamoto *et al.* jedoch zeigte keine Überlegenheit der alleinigen chirurgischen Behandlung verglichen mit den adjuvanten Ansätzen. Ähnlich wie in unserem Kollektiv, zeigte die Addition einer Chemotherapie zur Radiotherapie in ihrer Population ebenfalls keinen Benefit [71]. Unseren Ergebnissen diesbezüglich waren nicht vergleichbar mit denen der folgenden Studie. Hierbei untersuchten Fan *et al.* die Vorteile einer postoperativen RCT im Gegensatz zu einer postoperativen RT. Sie erzielten eine OS von ca. 70% für Patienten, die eine adjuvanten

RCT erhielten und ein OS von 35% für Patienten ohne Chemotherapie. Es ist an dieser Stelle festzuhalten, dass die Populationsgröße in dieser Studie mit $n = 68$ verglichen klein war [56]. Ähnlichkeiten sind in der Population von Bernier *et al.* zu beobachten. Hierbei konnte für eine adjuvante Therapie mit hochdosierter Cisplatin Gabe plus RT, eine hohe Effizienz beobachtet werden im Gegensatz zur adjuvanten RT allein. Die Addition einer Chemotherapie verbesserte die lokale Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben [49].

In ihrer Studie konnten Yanamoto *et al.* keine Verbesserung des 5 Jahres-Überleben bei postoperativer Addition einer Chemotherapie zur RT beobachten. Patienten die eine adjuvante RCT erhielten, zeigten sogar signifikant schlechtere Überlebenswerte [71]. Die von Gröbe *et al.* präsentierten Ergebnisse, zeigen auch keine Vorteile der adjuvanten RCT zu der adjuvanten RT [72]. Chinn *et al.* konnten aus ihren Daten entnehmen, dass die Induktion einer Chemotherapie einen minimalen Benefit in Bezug auf das Überleben und der Loko-Regionalen Kontrolle zu haben scheint. Diese jedoch nicht verbessert [18]. Catimel *et al.* schlussfolgerte bereits 1996, dass die Induktion einer Chemotherapie oder einer begleitenden RCT eine hohe Ansprechrate erzielen kann und die Inzidenz einer Fernmetastase reduziert. Jedoch können keine Vorteile in der Addition einer Chemotherapie zur lokoregionalen Therapie beobachtet werden. Bei Patienten mit resektablen Karzinome war ebenfalls keine Verbesserung des OS ersichtlich [83]. Die aktuelle AWMF-Leitlinie empfiehlt für die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie erst bei fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4), bei knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall [20].

6. Zusammenfassung

Die Ergebnisqualität nach der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms bleibt für die internationalen Behandlungszentren, trotz Verbesserung der Behandlungstechniken unbefriedigend. Die Überlebenswerte konnten in den letzten Jahren auch durch multimodale Therapieansätze nicht verbessert werden. Hauptziel dieser Arbeit war es, das onkologische Outcome von 402 Behandlungsfällen aus dem Zentrum für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Gießen der Jahrgänge 2001–2015 retrospektiv zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden anschließend, mit relevanten und aktuellen Originalarbeiten verglichen. In die Überlebensanalyse wurden das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation, die Therapie, sowie die Tumorstadien integriert. In der Literatur konnten sowohl Abweichungen als auch Übereinstimmungen zu dieser Studie beobachtet werden. Das Gesamtüberleben in dieser Studie

lag nach 2 Jahren bei 67,7% und nach 5 Jahren bei 52,1% mit einer medianen Überlebenszeit von 69,0 Monaten. Bei dem Vergleich der Geschlechter, zeigten Frauen gegenüber Männern ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben, obwohl in einigen Studien über die steigende Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms bei Frauen aufmerksam gemacht wurde. Der Altersvergleich und die Lokalisation waren als Risikofaktor nicht signifikant. Auch die Gesamtbetrachtung der beiden großen Lokalisationen Zunge und Mundboden, zeigt in dieser Arbeit keine großen Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen (Tabellen 9. und 10.). Die Empfehlung der Lokalisation als Vorhersagefaktor konnte in dieser und anderen Arbeiten nicht bestätigt werden und bleibt als Prognosefaktor kontrovers. Der Vergleich der Tumorgrößen, Tumorstadien und Lymphknotenbeteiligung sowie die Therapie konnten nach einer univariaten Analyse, ähnlich wie in anderen Studien, als signifikante Faktoren beobachtet werden. Die multivariate Analyse zeichnete lediglich die Tumorgröße und die Lymphknotenbeteiligung als unabhängige Risikofaktor aus. Bezogen auf die Überlebenswerte der Stadien, wurde das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle bei unseren Patienten vergleichsweise frühzeitig diagnostiziert. Die operative Behandlung hat sich als Standardtherapie bereits etabliert und zeigt solide Überlebenswerte. Dennoch bleiben diese Werte trotz Optimierung der Behandlungstechniken unbefriedigend. Hinsichtlich der anderen Therapiemodalitäten stellte sich die Frage inwieweit die Behandlungsergebnisse beeinflusst werden. Im Allgemeinen konnten wir in unserer Studie ermitteln, dass operative Behandlungskonzepte den nicht operativen Konzepten überlegen sind. Weitere Studien konnten diese Erkenntnisse stützen. Bei der Betrachtung der hier untersuchten operativen Behandlungskonzepten, zeigte die alleinige chirurgische Behandlung Überlebenswerte von 71,2% nach 5 Jahren. Dieser Umstand lässt sich dadurch erklären das der größte Teil der Patienten in dieser Gruppe entweder mit einem T1- oder T2-Tumor mit oder ohne Lymphknotenbefall diagnostiziert worden sind. Die adjuvante Radiochemotherapie zeigte in unserem Kollektiv nach 5 Jahren Überlebenswerte von 48,5% gefolgt von den Ergebnissen der adjuvanten Radiotherapie mit 47,1% und zeigte keine Verbesserung durch die zusätzliche Chemotherapie. Dadurch, dass einige Studien jedoch eine Verbesserung oder Verschlechterung der Überlebenswerte angaben, kann aktuelle keine einstimmige Aussage über die Vorteile der adjuvanten RCT gemacht werden. Jedoch nimmt die adjuvante RCT zur Erzielung von lokoregionalen Kontrollen und die Reduktion von Metastasen eine zentrale Rolle ein. Bei dem Vergleich der adjuvanten Therapie muss für unsere Population außerdem die abweichenden Gruppengröße (OP+RT n = 97 vs. OP+RCT n = 54) berücksichtigt werden. Unter den non-operativen Therapien war die definitive RCT der definitiven RT mit ähnlichen Fallzahlen (n = 31 vs. n = 40) überlegen. Die definitive RCT zeigte bei nahezu gleicher

Gruppengröße nach 2 Jahren und 5 Jahren einen OS von 48,6% und 27,3% gegenüber der definitiven RT mit 16,9% und 3,4%. Ein Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur konnte aus Mangel an vergleichbaren Studien nicht erzielt werden.

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie konnte mit einer Fallzahl von n = 402 verglichen mit anderen ähnlichen Arbeiten, eine große Population vorgestellt werden. Die Ergebnisse waren oft mindestens ähnlich oder besser, selten schlechter. Basierend auf dieser Tatsache kann von einer überdurchschnittlichen diagnostischen und therapeutischen Herangehensweise im Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikum in Gießen ausgegangen werden. Dennoch bleibt eine retrospektive monozentrische Arbeit in Ihrer Qualität eingeschränkt. Demzufolge sollten Anstrengungen unternommen werden, um neuere Erkenntnisse mittels prospektiven, Zentren-übergreifenden randomisierte Studien zu erzielen.

7. Summary

Despite the improvements in the management of oral squamous cell carcinoma, the results in the treatment centers worldwide remain unsatisfying. Even multimodal therapeutic approaches were not able to improve the survival rates in the last years. The main aim of this study was to retrospectively review the oncological outcome of 402 cases in the Department of Otolaryngology at the University Hospital of Giessen, between 2001 and 2015. The results were compared to other relevant and current studies. We included sex, age, site, therapy together with the stage in the survival analysis. In the literature we could find differences and accordances to this study. The overall survival rate was 67,7% after 2 years and 52,1% after 5 years with a median of 69,0-month. Compared to men, women showed a significantly better 5 years overall survival, although several studies have drawn attention to the growing incidence in oral squamous cell carcinoma in women.

In a comparison of age and site, we failed to determine these two groups as significant risk factors. In addition, the overall view of these two major sites tongue and floor of the mouth showed no big difference between each other (Table. 9 and 10). Unlike in literature in this study and others, we were unable to determine the site a prognostic factor, thus the site remains controversial. Our univariate analysis and those in other studies suggested that tumor size, stage, and lymph node metastasis as well as therapy can be considered as significant prognostic factors.

Our multivariate analysis only identified tumor size and lymph node metastasis as independent risk factors.

Based on the survival rates of the stage, the oral squamous cell carcinoma was comparatively diagnosed early in our patients. The surgical approach has already become the standard therapy and is showing solid results. However, the results remain unsatisfying although there has been improvements in the treatment techniques. In regard to other therapy modalities it is questionable how they could alter the treatment results. Overall we found out that in this study the surgical approaches were superior to the non-surgical approaches. This outcome supports the finding in previous studies. Considering the investigations of the surgical approaches, surgery only showed survival rate of 71,2% after 5 years. The determining factor for this results can probably be explained by the fact that many patients were diagnosed during a T1- or T2-stage with or without evidence of lymph node metastasis. In our cohort the postoperative chemoradiation showed a 5-year survival rate of 48,5% compared to postoperative radiation only with 47,1%. We failed to find any improvement by the use of additional chemotherapy. Currently an unanimous statement about the advantages of a postoperative chemoradiation can not be made because the findings of previous studies showed either good or bad results. However, the chemoradiation plays a major role in locoregional control and reduction of metastasis. For the comparison of the postoperative therapies in our cohort, the divergent group size (OP+RT n = 97 vs. OP+RCT n = 54) should be taken into account. The investigation of the non-surgical approaches showed the superiority of chemoradiation only compared to radiation only with similar case numbers (n = 31 vs. n = 40). The overall survival for chemoradiation only and radiation only after 2 and 5 years were 48,6% and 27,3% versus 16,9% and 3,4%. Concerning this matter we were not able to compare our results with those in previous studies because of the lack of comparable papers.

In this retrospective single institutional study a comparably high number with n = 402 cases could be presented. The results were at least equal to or better but rarely worse than those of previous reports. Based on these facts we can emphasize the excellent diagnostic and therapeutic strategy in the Department of Otolaryngology at the University Hospital Giessen. Since this is a retrospective single institutional study, the quality is limited. Therefore to gain new insights, the focus should be put on prospective multi-institutional randomised studies

8. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
2. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzer K, Sautier W, et al. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngo- rhino- otologie* 2002;81:499–508.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians* 2006;56:106–130.
4. Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *American journal of clinical dermatology* 2001;2:239–251.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2013;49:1374–1403.
6. Batzler WU. Krebs in Deutschland 2003 - 2004: Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Inst; 2008.
7. Lippman SM, Spitz M, Trizna Z, Benner SE, Hong WK. Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer* 1994;74:2719–2725.
8. Ogbureke KUE. Oral cancer. Rijeka, Croatia: InTech Europe; 2012.
9. Anantharaman D, Marron M, Laggiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabein H, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral oncology* 2011;47:725–731.
10. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International journal of cancer* 2008;122:155–164.
11. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 2004;83:1–1438.
12. Marron M, Boffetta P, Zhang Z-F, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International journal of epidemiology* 2010;39:182–196.
13. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, Meeting. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 96, alcohol consumption and ethyl carbamate: This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 6 - 13 February 2007. Lyon: IARC; 2010.
14. Richie JP, Kleinman W, Marina P, Abraham P, Wynder EL, Muscat JE. Blood iron, glutathione, and micronutrient levels and the risk of oral cancer. *Nutrition and cancer* 2008;60:474–482.
15. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK Registry audit. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010;10:1889–1896.

16. Riechelmann et al. Tiroler Arbeitskreis für Onkologie: Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen in Tirol. Tirol 2011.
17. Wittekindt C, Wagner S, Klusmann JP. Humane Papillomaviren bei Kopf-Hals-Karzinomen. Molekulare und translationale Grundlagen. HNO 2011;59:885–892.
18. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33:3269–3276.
19. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral oncology* 2009;45:301–308.
20. Wolff, K.-D., et al. AWMF-Leitlinie. Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie. Leitlinienprogramm Onkologie, 2012.
21. aW van Zyl, BK Bunn. Clinical features of oral cancer: Clinical Review 2012:p566 - p569.
22. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral oncology* 2010;46:414–417.
23. TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity.
24. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 2010;17:1471–1474.
25. Sobin LH. TNM: Evolution and relation to other prognostic factors. *Seminars in surgical oncology* 2003;21:3–7.
26. Wittekind C. TNM-System 2010: Zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Der Pathologe* 2010;31:331–332.
27. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67:122–137.
28. Edge SB. *AJCC cancer staging manual 8th ed.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
29. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral oncology* 2009;45:394–401.
30. Hoffmann J. Behandlungsstrategien beim Mundhöhlenkarzinom. *Onkologie* 2019;25:201–209.
31. Huang S, O Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral* 2013:e233-e240.
32. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: Components and possible solutions. *Oral oncology* 2014;50:1131–1136.
33. Satpathy S, Dam A, Hossain MA, Chatterjee J. Double mandibular osteotomy with segmental mandibular swing approach to parapharyngeal space. *National journal of maxillofacial surgery* 2014;5:213–216.
34. Na H-Y, Choi E-J, Choi E-C, Kim HJ, Cha I-H, Nam W. Modified mandibulotomy technique to reduce postoperative complications: 5-year results. *Yonsei medical journal* 2013;54:1248–1252.
35. Joo Y-H, Cho J-K, Koo BS, Kwon M, Kwon SK, Kwon SY, et al. Guidelines for the Surgical Management of Oral Cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 2019.
36. Shah JP, Kumaraswamy SV, Kulkarni V. Comparative evaluation of fixation methods after mandibulotomy for oropharyngeal tumors. *American journal of surgery* 1993;166:431–434.

37. Dziegielewski PT, Mlynarek AM, Dimitry J, Harris JR, Seikaly H. The mandibulotomy: friend or foe? Safety outcomes and literature review. *The Laryngoscope* 2009;119:2369–2375.
38. Dziegielewski PT, O'Connell DA, Rieger J, Harris JR, Seikaly H. The lip-splitting mandibulotomy: aesthetic and functional outcomes. *Oral oncology* 2010;46:612–617.
39. Neukam FW, Stelzle F. Laser tumor treatment in oral and maxillofacial surgery. *Physics Procedia* 2010;5:91–100.
40. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: Quantification and significance. *Journal of surgical oncology* 2005;91:131–133.
41. Frerich B. Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. *MKG-Chirurg* 2010;3:16–24.
42. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2009;107:625–629.
43. Kokemüller H, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Effektivität der Neck dissection beim metastasierenden Mundhöhlenkarzinom. Uni- und multivariate Analyse von Einflussfaktoren. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG* 2002;6:91–97.
44. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, Al-Tamimi S, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head & neck* 2011;33:445–450.
45. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope* 2008;118:1191–1194.
46. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373:521–529.
47. Fletcher GH, Evers WT. Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology* 1970;95:185–188.
48. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head & neck surgery* 1987;10:19–30.
49. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine* 2004;350:1945–1952.
50. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine* 2004;350:1937–1944.
51. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head & neck* 2004;26:984–994.
52. Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D, Genden EM. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2008;71:362–370.

53. Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2008;112:535–543.
54. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck* 2005;27:843–850.
55. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1993;26:3–11.
56. Fan K-H, Chen Y-C, Lin C-Y, Kang C-J, Lee L-Y, Huang S-F, et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: A propensity score matching analysis. *Radiation oncology (London, England)* 2017;12:184.
57. Schiff BA, Roberts DB, El-Naggar A, Garden AS, Myers JN. Selective vs modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2005;131:874–878.
58. Garden AS, Morrison WH, Rosenthal DI, Chao KSC, Ang KK. Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences. *Seminars in radiation oncology* 2004;14:103–109.
59. Cozzi L, Fogliata A, Bolsi A, Nicolini G, Bernier J. Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2004;58:617–624.
60. Roe JWG, Carding PN, Dwivedi RC, Kazi RA, Rhys-Evans PH, Harrington KJ, et al. Swallowing outcomes following Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for head & neck cancer - a systematic review. *Oral oncology* 2010;46:727–733.
61. Fan K-H, Wang H-M, Kang C-J, Lee L-Y, Huang S-F, Lin C-Y, et al. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher recurrence rates. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;77:1024–1029.
62. Ow TJ, Myers JN. Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 2011;4:1–10.
63. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2000;48:7–16.
64. Rosenthal DI, Liu L, Lee JH, Vapiwala N, Chalian AA, Weinstein GS, et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head & neck* 2002;24:115–126.

65. Chen W-C, Lai C-H, Fang C-C, Yang Y-H, Chen P-C, Lee C-P, et al. Identification of High-Risk Subgroups of Patients With Oral Cavity Cancer in Need of Postoperative Adjuvant Radiotherapy or Chemo-Radiotherapy. *Medicine* 2016;95:e3770.
66. Feller L, Lemmer J. Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *JCT* 2012;03:263–268.
67. Preventing and controlling oral and pharyngeal cancer. Recommendations from a National Strategic Planning Conference. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 1998;47:1–12.
68. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology* 2009;45:309–316.
69. Silverman S, Greenspan D. Early detection and diagnosis of oral cancer. *CDA journal* 1985;13:29–33.
70. Rajapakshe RMAR, Pallegama RW, Jayasooriya PR, Siriwardena BSMS, Attygalla AM, Hewapathirana S, et al. A retrospective analysis to determine factors contributing to the survival of patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiology* 2015;39:360–366.
71. Yanamoto S, Otsuru M, Ota Y, Okura M, Aikawa T, Kurita H, et al. Multicenter Retrospective Study of Adjuvant Therapy for Patients with Pathologically Lymph Node-Positive Oral Squamous Cell Carcinoma: Analysis of Covariance Using Propensity Score. *Annals of surgical oncology* 2015;22 Suppl 3:S992-9.
72. Gröbe A, Rybak L, Schön G, Smeets R, Tribius S, Schafhausen P, et al. Outcome and fewer indications for adjuvant therapy for patients with oral squamous cell carcinomas under standardized tumor board conditions. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2016;142:505–520.
73. Takahashi M, Aoki T, Nakamura N, Carreras J, Kajiwara H, Kumaki N, et al. Clinicopathological analysis of 502 patients with oral squamous cell carcinoma with special interest to distant metastasis. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine* 2014;39:178–185.
74. El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: An analysis of prognostic factors. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2000;38:193–199.
75. Toporcov TN, Znaor A, Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: A pooled analysis in the INHANCE consortium. *International journal of epidemiology* 2015;44:169–185.
76. Platz H, Fries R, Hudec M. Retrospective DÖSAK study on carcinomas of the oral cavity: Results and consequences. *Journal of Maxillofacial Surgery* 1985;13:147–153.
77. Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010;74:40–60.
78. Adeel M, Suhail A. Squamous cell carcinoma of oral tongue in young patients - A 10 years tertiary care experience. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 2016;66:155–158.
79. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA: a cancer journal for clinicians* 2002;52:195–215.
80. Chitapanarux I, Traisathit P, Komolmalai N, Chuachamsai S, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, et al. Ten-Year Outcome of Different Treatment Modalities for Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2017;18:1919–1924.

81. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral oncology* 2008;44:10–22.
82. Oliveira MLC, Wagner VP, Sant'ana Filho M, Carrard VC, Hugo FN, Martins MD. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. *Brazilian oral research* 2015;29.
83. Catimel G. *Head and Neck Cancer*. *Drugs* 1996;51:73–88.
84. Cannon RB, Sowder JC, Buchmann LO, Hunt JP, Hitchcock YJ, Lloyd S, et al. Increasing use of nonsurgical therapy in advanced-stage oral cavity cancer: A population-based study. *Head & neck* 2017;39:82–91.
85. Monteiro L, Amaral J, Vizcaino, JR., Lopes C, Torres F. A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. *Med Oral* 2014:e120-e126.
86. Mark G. Shrimel. The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival in T1-2N1 Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG/ VOL 136* 2010:225–228.
87. Fridman E, Na'ara S, Agarwal J, Amit M, Bachar G, Villaret AB, et al. The role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer* 2018;124:2948–2955.
88. Rodrigues PC, Miguel MCC, Bagordakis E, Fonseca FP, Aquino SN de, Santos-Silva AR, et al. Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: A retrospective study of 202 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014;43:795–801.
89. Ding D, Stokes W, Eguchi M, Hararah M, Sumner W, Amini A, et al. Association Between Lymph Node Ratio and Recurrence and Survival Outcomes in Patients With Oral Cavity Cancer. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2019;145:53–61.
90. Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2006;34:344–350.
91. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2008;13:E544-8.
92. Wang L, Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. *Clinics in laboratory medicine* 2014;34:711–719.
93. Choi K-K, Kim M-J, Yun P-Y, Lee J-H, Moon H-S, Lee T-R, et al. Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. *Oral oncology* 2006;42:208–217.
94. Liao C-T, Lee L-Y, Hsueh C, Lin C-Y, Fan K-H, Wang H-M, et al. Clinical Outcomes in pT4 Tongue Carcinoma are Worse than in pT3 Disease: How Extrinsic Muscle Invasion Should be Considered? *Annals of surgical oncology* 2017;24:2570–2579.
95. 17. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, et al. Extent of extracapsular spread: A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003;97:1464–1470.
96. Jang WI, Wu H-G, Park CI, Kim KH, Sung M-W, Kim M-J, et al. Treatment of patients with clinically lymph node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Japanese journal of clinical oncology* 2008;38:395–401.

97. Keski-Säntti H, Atula T, Törnwall J, Koivunen P, Mäkitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral oncology* 2006;42:96–101.
98. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Silva JF, Magrin J. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head & neck* 2000;22:207–214.
99. Teichgraeber JF, Clairmont AA. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head & neck surgery* 1984;7:15–21.
100. Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral. Cavity results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46:386–390.
101. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head & neck* 1997;19:583–588.
102. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, Norris CM, Haddad RI, Posner MR, et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81:e215-22.
103. Kim B-G, Kim J-H, Kim M-I, Han JJ, Jung S, Kook M-S, et al. Retrospective study on factors affecting the prognosis in oral cancer patients who underwent surgical treatment only. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery* 2016;38:3.

9. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum Unterschrift

10. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinen Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Claus Wittekindt für die Zurverfügungstellung dieses Themas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Insbesondere für Ihre hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik sowie die stetige Motivation. Ihre Hingabe zur Wissenschaft und Praxis ist bewundernswert und hat mich dazu verleitet meinen Beruf immer auf dem höchsten Niveau auszuüben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Jens Peter Klußmann möchte ich dafür danken, dass er mir ermöglicht hat in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Gießen diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt auch Dr. Steffen Wagner, der mir mit Interesse und Hilfsbereitschaft regelmäßig zur Seite stand. Danke dafür das keine meiner Fragen unbeantwortet blieben. Für die statistische Beratung und statistische Überprüfung gilt mein Dank auch Dr. Jörn Pons-Kühnemann.

Auch möchte ich Wacuka meinen Dank aussprechen. Danke, dass du von Beginn bis zur Fertigstellung dieser Arbeit mich in Momenten der Frustration vorangetrieben hast. Danke auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Pedro Sr. und Alfonsine sowie meinen Geschwister Junior, Christiano, Timo, Fosby und Richie dafür bedanken, dass sie immer an mich geglaubt haben und an meiner Seite standen – vielen Dank.