

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

Rezidivverhalten und -diagnostik
des enoralen Plattenepithelkarzinoms,
eine retrospektive Analyse aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Universitätsmedizin Mainz
von 2000 bis 2015

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marie-Christin Barth
aus Mainz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Die Dissertation ist meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Abbildungsverzeichnis	3
3	Tabellenverzeichnis	4
4	Einleitung und Zielsetzung.....	5
5	Literaturdiskussion	6
5.1	Epidemiologie des enorale Plattenepithelkarzinoms & der Rezidive....	6
5.2	Ätiologie des enorale Plattenepithelkarzinoms	7
5.2.1	Risikofaktoren.....	7
5.2.2	Pathologie	9
5.2.3	Vorläuferläsionen	10
5.3	Klinik des enorale Plattenepithelkarzinoms	12
5.4	Definition der Rezidive	14
5.5	Ätiologie des Rezidivs von enorale Plattenepithelkarzinomen	15
5.6	Klinik der Rezidive	16
5.7	Diagnostik und Tumorstaging	17
5.7.1	Grading	21
5.7.2	Resektionstatus.....	21
5.8	Pathogenese der Lymphknoten- und Fernmetastasen	22
5.8.1	Ausbreitungswege/ Ausbreitungstendenzen	23
5.9	Therapien des enorale Plattenepithelkarzinomes.....	24
5.9.1	Operation des Primärtumors	25
5.9.2	Lymphadenektomie	25
5.9.3	Rekonstruktion	27
5.9.4	Radiatio	28
5.9.5	Chemotherapie.....	30
5.9.6	Antikörpertherapie	31
5.10	Nachsorge und Rezidivdiagnostik	31
5.11	Therapie des Rezidivs	33
5.12	Prognose	34
6	Patientenkollektiv und Methoden	36
7	Ergebnisse	38

7.1 Alters- und Geschlechterverteilung	38
7.2 Verteilung der Risikofaktoren	40
7.3 Lokalisationen.....	42
7.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	43
7.5 Therapieverfahren.....	45
7.6 Rezidivverhalten	46
7.7 Rezidivdiagnostik	47
7.8 Abhängigkeiten der Rezidivrate	49
7.9 Überlebensstatistik des enoralen Plattenepithelkarzinoms.....	51
8 Diskussion	57
9 Zusammenfassung.....	63
10 Literaturverzeichnis	65
11 Danksagung.....	76
12 Lebenslauf	77

1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
18F	Fluorine-18 (fluorine radioisotope)
5-FU	5-Fluoruracil
AAO-HNS.....	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BMI.....	Body Mass Index
CDK	Cyclin dependent Kinase
cN+.....	clinical Nodus positive
cN0.....	clinical Nodus negativ
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid)
DVT	digitale Volumtomographie
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMT.....	epithelial-mesenchymale Transition
ERND	erweiterte radikale Neck-Dissection
EU	Europäische Union
FDG-PET.....	Fluordesoxyglucose in der Positronen-Emissions-Tomographie
FGF	Fibroblast growth factor
Gy	Gray
HPV	humanes Papillomvirus
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
int.....	Interna
LK	Lymphknoten
LOH.....	Loss of Heterozygosity
M	Metastasis
M.....	Musculus
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMP.....	Matrix-Metalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv.....	Millisievert
N	Nodus

N-	Stickstoff
N	Nervus
N+	Nodus positiv
N0	Nodus negativ
OLP	oraler Lichen planus
OP	Operation
OPG	Orthopantomogramm
p16	Protein 16 (=CDK-Inhibitor 2A)
p53	Protein 53
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissionstomographie
pRb	Retinoblastom Protein
R	Resektion
Rb-	Retinoblastom
R0	Residualtumor negativ
RND	radikale Neck-Dissection
rTNM	return Tumor Nodus Metastasen
S-	Synthese
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SFT	Secondary field tumor
SIN	Squamöse intraepitheliale Neoplasie
SLN	Sentinel lymph node
SND	selektive Neck-Dissection
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPT	Secondary primary tumor
T	Tumorgröße
TGF	Transforming Growth Factor
TP53	Tumorsuppresor-Gen 53
UICC	Union International Contre le Cancer
V	Vena
VEGF	Vascular endothelial growth factor
yTNM	"y"-Tumor Nodus Metastasen

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreistufenprozess der Kanzerogenese im menschlichen Epithelgewebe	9
Abbildung 2: Effekt der Feldkanzerisierung	11
Abbildung 3: Exophytisches Mundbodenkarzinom	13
Abbildung 4: Endophytisches Mundbodenkarzinom.....	13
Abbildung 5: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	38
Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des PECA	39
Abbildung 7: Risikofaktoren der PECA-Bildung aufgegliedert nach Geschlecht....	40
Abbildung 8: Geschlechtsspezifischer Body-Mass-Index beim enorale PECA....	41
Abbildung 9: Lokalisationen.....	42
Abbildung 10: Rezidivtypen des enorale Plattenepithelkarzinoms	46
Abbildung 11: Detektion der Rezidive	47
Abbildung 12: Rezidivstatistik bezogen auf den Nachbeobachtungszeitraum.....	48
Abbildung 13: Gesamtkollektiv des 10-Jahresüberlebens.....	51
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Status	52
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom N-Status	53
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom G-Status.....	54
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom R-Status	55
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidivauftreten	56

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009.....	18
Tabelle 2: N-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009	18
Tabelle 3: M-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009.....	18
Tabelle 4: T-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2015.....	19
Tabelle 5: N-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2015	19
Tabelle 6: TNM-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009	20
Tabelle 7: Grading nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009	21
Tabelle 8: Resektion nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009	21
Tabelle 9: T-Klassifizierung	43
Tabelle 10: N-Klassifizierung.....	43
Tabelle 11: M-Klassifizierung.....	43
Tabelle 12: Grading	44
Tabelle 13: Stadieneinteilung	44
Tabelle 14: Resektion	45
Tabelle 15: Rekonstruktionsarten	45
Tabelle 16: Bezug Lokalisation und Rezidivaufreten	46
Tabelle 17: Abhängigkeit der Rezidivrate vom T-Status	49
Tabelle 18: Abhängigkeit der Rezidivrate vom N-Status	49
Tabelle 19: Abhängigkeit der Rezidivrate vom R-Status	49
Tabelle 20: Abhängigkeit der Rezidivrate vom G-Status	50

4 Einleitung und Zielsetzung

In Deutschland erkranken jährlich 14.000 Menschen an einem oralen Plattenepithelkarzinom (PECA) (1). Das Mundhöhlenkarzinom ist die sechsthäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland (2-4).

Die Inzidenz der oralen PECA ist mit weltweit 200.000 – 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr steigend (2). Männer sind mit einem Verhältnis von 3:1 deutlich häufiger betroffen (5, 6). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt, trotz aktueller Fortschritte in Prävention, Diagnostik, Früherkennung als auch in den Therapieansätzen, im Gesamtkollektiv bei lediglich 45 – 57,3% (3, 5, 7).

Der Asymptomatik geschuldet, wird die Mehrheit der oralen PECA meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium III – IV diagnostiziert (2, 8, 9). Generell haben fortgeschrittene, inoperable Tumore mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 3 – 5 Monaten eine sehr schlechte Prognose (10).

Die wichtigsten Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Tumorgöße und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N+) (3). Einer der am besten dokumentierten Prognosefaktoren ist hierbei das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Sind diese vorhanden, reduziert sich die Überlebensrate um 50%. Um weitere 50% sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem zusätzlichen Kapseldurchbruch (11). Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor sind Rezidive. Im Bereich der Mundhöhle weist das PECA mit circa 20% eine hohe Rate an lokoregionären Rezidiven auf (2) und das häufig insbesondere bei Vorliegen von cervikalen Metastasen und undifferenzierten Primären.

Hinsichtlich des Rezidivverhaltens und der Rezidivdynamik gibt es jedoch kaum Daten, mit hieraus resultierenden wenigen wissenschaftlichen Empfehlungen für die Nachsorge, welche sich auch in einem geringen Evidenzlevel für die Vorgehensweise der Tumornachsorge in der deutschen Leitlinie widerspiegelt (2).

Ziel dieser Dissertation ist anhand eines großen, monozentrischen Patientenkollektivs, retrospektiv von den Jahren 2000 bis 2015, das Verhaltensmuster und die Verhaltensdynamik der Rezidive und deren Diagnostik zu analysieren. Hierdurch sollen Nachsorgemodalitäten herausgearbeitet werden, um die Tumornachsorge individualisierter an das jeweilige Risikoprofil des betroffenen Patienten anzupassen.

5 Literaturdiskussion

5.1. Epidemiologie des oralen Plattenepithelkarzinoms & der Rezidive

Weltweit sind Karzinome im Kopf-Hals-Bereich an 6. Stelle aller malignen Tumorerkrankungen gelistet. Die Inzidenz beträgt 200.000 – 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr (2). Die Erkrankungshäufigkeit ist, wie Studien belegen, steigend (2, 12-14) – mit einer Neuerkrankungsrate von 5,9/100.000 bei Frauen und 17,9/100.000 bei Männern in Deutschland (1).

Innerhalb der EU weisen Großbritannien, die Niederlande, Schweden, Finnland und einige südeuropäische Staaten die niedrigste Inzidenz und somit auch die niedrigste Mortalität auf (1), während in Osteuropa hingegen die Neuerkrankungsrate um einiges höher liegt (1).

In Ländern mit geringem Entwicklungsstand steht das PECA an 3. Stelle der malignen Tumorerkrankungen (6). In Südostasien, Indien inbegriffen, ist das Mundhöhlenkarzinom sogar die führende Tumorform (15, 16). Besonders häufig sind hier vor allem Wangenkarzinome zu finden, die mit dem Genuss der Betelnuss (Kautabak) in Verbindung gebracht werden. Mit dem Krankheitsverlauf beeinflussend sind dann auch der partiell niedrige Bildungsstatus der Bevölkerung (9) und fehlende finanzielle Mittel für eine medizinische Versorgung. In der westlichen Welt gehört die Wange zu den selteneren Lokalisationen (10%) (17). 80% der Plattenepithelkarzinome sind hier im Bereich der unteren Etage der Mundhöhle lokalisiert, das heißt Mundboden, Zunge und Unterkiefer. Weitere 5% verteilen sich auf den Oberkiefer und die restlichen prozentualen Anteile auf die übrige Mundhöhle (12).

Häufig entwickelt sich das PECA aus Vorläuferläsionen, wie Leukoplakien oder Erythroplakien (9, 12).

Derzeitige Publikationen aus der westlichen Welt besagen, dass der Anteil an Tumor bedingten Sterbefällen 3,4% beträgt. Die Mortalität weist jedoch auch geographische Unterschiede auf. So ist diese in Deutschland für Männer mit 7,5/100.000 und für Frauen mit 2,0/100.000 – im mittleren Bereich – angegeben. Bezogen auf Europa spricht man von einem sogenannten Ost-West-Gefälle. Die weltweit höchsten Neuerkrankungs- und Sterberaten, vor allem bei männlichen Patienten, weisen Süd- bzw. Zentral-Asien und Osteuropa auf (1).

In Deutschland gibt es etwa 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr (2). Rauchen und Alkohol stehen in Verbindung mit der Entstehung des PECA in der Mundhöhle (18, 19). Männer, die öfter einen ungesünderen Lebensstil (Tabak, Alkohol, Ernährung) führen als Frauen (6, 18), sind mit einem Verhältnis von 3:1 häufiger von diesem Malignom betroffen (5, 6). Das Karzinom der Mundhöhle steht somit an 7. Stelle bei den Männern (1). Die Tendenz ist bei Frauen jedoch ebenfalls zunehmend; so erkranken pro Jahr etwa 3680 weibliche Patienten in Deutschland an Mundhöhlenkrebs. Hier steht das Mundhöhlenkarzinom an 15. Stelle (1).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren – Männer erkranken zwischen 55 und 65 und Frauen in einem Alter zwischen 50 und 75 Jahren (2). Wie neue Studien belegen, werden die Patienten jedoch immer jünger (5, 20).

Geschlechterspezifisch aufgeteilt, ergibt sich ein 5-Jahres-Überleben von 51% für Männer und 61% für Frauen (1).

Betrachtet man die Epidemiologie der Rezidive so ergibt sich, dass das Rezidiv des Mundhöhlenkarzinoms mit 31,3% am zweithäufigsten im Bereich der Kopf-Hals-Tumore vorkommt. Nur knapp hinter dem Hypopharynxkarzinom (32,9%) und vor dem Oropharynx- (30,5%) und Larynxkarzinom (23,7%). Insgesamt entwickeln 29% der Kopf-Hals-Tumore ein lokoregionales Rezidiv, wobei es sich bei 9% um ein Zweitkarzinom handelt (21).

Bezogen auf das Rezidivaufreten werden am häufigsten auch hier Männer genannt, oftmals mit einem normalen BMI und niedrigem Bildungsniveau sowie Raucher, die nach Erstdiagnose nicht auf den Tabakkonsum verzichten konnten (3, 21).

5.2 Ätiologie des enorale Plattenepithelkarzinoms

5.2.1 Risikofaktoren

In der Literatur wird das Auftreten eines enorale Mundhöhlenkarzinoms als ein multifaktorieller Prozess beschrieben, der sehr langwierig sein kann (4, 12). Die Hauptrisikofaktoren stellen der chronische Alkohol- (7-18%) und Tabakkonsum (25%) dar (18, 19, 22, 23). Ein Raucher oder Alkoholiker hat ein 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein orales PECA gegenüber einem Nichtraucher oder Antialkoholiker. Die aromatischen Kohlenwasserstoffe und tabakspezifischen N-

Nitrosamine im Tabak sowie der Acetaldehyd als Metabolit des Alkohols sind hier die dominierenden karzinogenen Stoffe (18, 24). Die Kombination von Alkohol und Tabak führt sogar zu einem bis zu 30-fach höheren Risiko (2, 25-27).

Besonders hochprozentiger Alkohol erhöht die Permeabilität der Mundschleimhaut für die Karzinogene des Tabaks und könnte somit für die Risikoerhöhung bei der Kombination beider Faktoren eine Erklärung sein (12). Generell steigt das Erkrankungsrisiko proportional mit der Gesamtmenge und der Dauer des Tabak- und Alkoholkonsums (25).

Weitere wichtige Risikofaktoren sind eine schlechte Mundhygiene, eine einseitige Ernährung, wie ein übermäßig hoher Konsum an Fleisch oder gebratenem Essen sowie Kautabak (2). Des Weiteren werden Vitamin A-, C- und E-Mangel sowie Eisenmangelanämien als Risikofaktoren aufgeführt (23). Ein geschwächtes Immunsystem, ebenso wie chronisch mechanische Traumen, aber auch genetisch prädisponierende Faktoren (12, 28) tragen zur Entwicklung von Karzinomen in der Mundhöhle bei. Darüber hinaus werden auch die Exposition mit Lösungsmitteln, Teer, Zementstaub, Wismut und Asbestfaserstaub als seltene Risikofaktoren angenommen (27).

Immer häufiger konnte in neueren Studien nachgewiesen werden, dass in bis zu 20% der Tumorerkrankungen chronische Virusinfektionen zur malignen Zelltransformation führten (29). So stellt das humane Papillomavirus (HPV 16 und HPV 18) einen weiteren Risikofaktor, mit einem 40-fach höheren Erkrankungsrisiko am PECA dar (9, 12, 30). Erklärungsgrundlage für die maligne Transformation der Zellen sind hierfür die Onkogene E6 und E7. Sie stören den DNA-Reparaturmechanismus durch die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (31). Jedoch wurde überwiegend nur im Zungengrundbereich, im Oropharynx und der Rachenmandel HPV-DNA nachgewiesen (1, 9, 12). Es handelt sich häufiger um Männer, vorwiegend jüngeren Alters und mit häufig wechselnden Sexualpartnern (32).

Einfache Schnelltests zum Nachweis des HP-16-Virus könnten eine höhere initiale Aufmerksamkeit auf diese Infektion lenken und zur Prävention beitragen (33-35). Ein globales Vorsorgeprogramm wurde bisher noch nicht ausgearbeitet und veröffentlicht. Allerdings könnte eine Impfung zur Infektionsprävention eine mögliche Maßnahme zur Reduktion von viral induzierten Karzinomen darstellen (36).

5.2.2 Pathologie

Betrachtet man die Kanzerogenese auf Zellebene wird die Tumorentstehung als spontaner Prozess, sowohl ohne äußere Einflüsse als auch mit exogenen karzinogenen Faktoren beschrieben. Die Kanzerogene und Kokanzerogene lösen eine Beeinträchtigung der genetisch geregelten Balance zwischen Zellzyklus (Wachstum und Teilung) und Apoptose (Zelltod) aus (4).

Hierzu wird in der Literatur ein Dreistufenprozess beschrieben, welcher sich aufgliedert in Initiation (Auslösung), Promotion (Förderung) und Progression (Steigerung), wie Abbildung 1 zeigt.

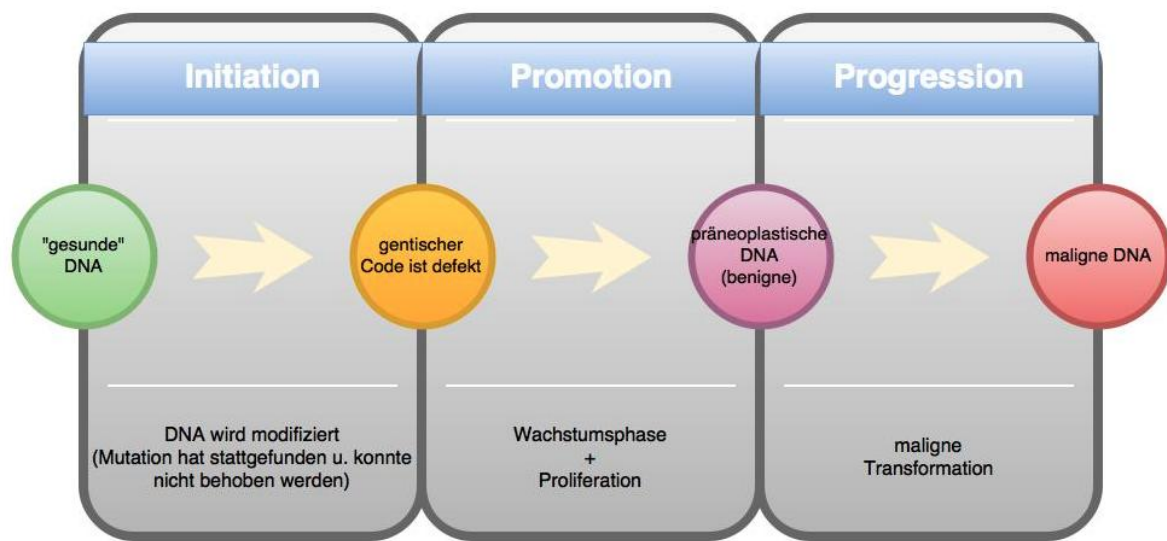


Abbildung 1: Dreistufenprozess der Kanzerogenese im menschlichen Epithelgewebe

Initiation bedeutet die Modifizierung der DNA, das heißt eine Mutation hat stattgefunden und konnte nicht behoben werden. Regulierende Signale werden nun nicht mehr erkannt oder ausgeführt, da der genetische Code verändert wurde bzw. defekt ist. In erster Linie sind Dysregulationen im Bereich der Protoonkogene, Tumorsuppressorgene und Antionkogene für diese wesentlichen Mutationen die Folge.

Die initiierte Zelle wird nun in der Promotionphase zum Wachstum angeregt und durch die Proliferation entstehen präneoplastische Zellen, die eine benigne Karzinomvorstufe darstellen.

Während der nächsten Phase, der Progressionsphase, entstehen nun weitere Mutationen. Protoonkogene werden in Onkogene umgewandelt und es kommt zu einer malignen Transformation der Karzinomvorstufe. Die Tumorzellen nehmen an

Masse zu und die Zellen entdifferenzieren sich zunehmend. Gesundes Gewebe wird verdrängt, die Tumorzellen beginnen invasiv zu wachsen und entwickeln die Fähigkeit zu metastasieren.

Im Gewebe der Mundschleimhaut besteht normalerweise ein Gleichgewicht aus Zytokinese (Zellteilung) und der Zelldifferenzierung (Zelluntergang und Zellaufbau). Im Normalfall wird dies durch Transkriptionsfaktoren reguliert, um ein unkontrolliertes Wachstum zu verhindern. Versagen diese körpereigenen Kontrollmechanismen, so können die Zellen sich autonom teilen. Der menschliche Körper verfügt aber über zusätzliche Reparaturmechanismen, wie das Immunsystem, DNA-Polymerasen, Endonukleasen oder das Tumorsuppressorgen p53, den sogenannten „Wächter des Genoms“. Letzteres kommt zum Einsatz, wenn Zelldefekte nicht behoben werden konnten. Es drosselt die Aktivität von Genen oder führt gegebenenfalls zum programmierten Zelltod (4). Bei 50% aller Tumoren innerhalb der Mundhöhle ist dieses Protein verändert oder funktionsunfähig, was dessen Bedeutung in der Pathogenese widerspiegelt (4, 37-39).

5.2.3 Vorläuferläsionen

Die Mehrzahl oraler PECA entsteht aus sogenannten Vorläuferläsionen (90%) (9, 12).

Der Effekt der Feldkanzerisierung, welcher im folgenden Text beschrieben wird, und das weitere Bestehen genetisch bereits veränderter Zellen werden hier als ursächlich angesehen (40).

Im benignen Zustand geht die Schleimhaut aus sogenannten Stammzellen hervor, welche unmittelbar auf der Basalmembran liegen. Durch mitotische Teilung werden aus ihnen Tochterzellen, die letztendlich einen Zellblock bilden (41).

Eine erhöhte Exposition mit karzinogenen Substanzen kann die DNA einer Stammzelle schädigen und alle daraus gebildeten Tochterzellen besitzen somit den identischen DNA-Schaden wie die Stammzelle. Eine sogenannte monoklonale Einheit von veränderten Tochterzellen, ein „Patch“ wird gebildet. Die Zellen weisen demnach alle den gleichen Genotypen auf (42). Diese sind anhand von Mutationen im TP53-Gen auf molekularer Ebene zu detektieren (42). Weitere Marker eines veränderten Feldes können Loss of Heterozygosity (LOH), Mikrosatellitenveränderungen oder chromosomale Instabilität sein, die mittels DNA-

Amplifikationstechniken, Immunhistochemie oder in-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden können (42).

Versagen die internen Reparaturmechanismen kommt es zu einer Anhäufung dieser Schäden und zu einer irreversiblen Veränderung des genetischen Ablaufs, mit einem daraus resultierenden unkontrollierten Zellwachstum. Die benachbarten noch intakten Zellblöcke werden zur Seite verdrängt und es entsteht ein expandierendes Feld, das man auch als präkanzerösen Bezirk bezeichnet (42). Denn nach dem Effekt der Feldkanzerisierung ist ein genetisch verändertes Feld mit klonaler Divergenz ein kontinuierlicher Risikofaktor für ein invasives Karzinom (42).

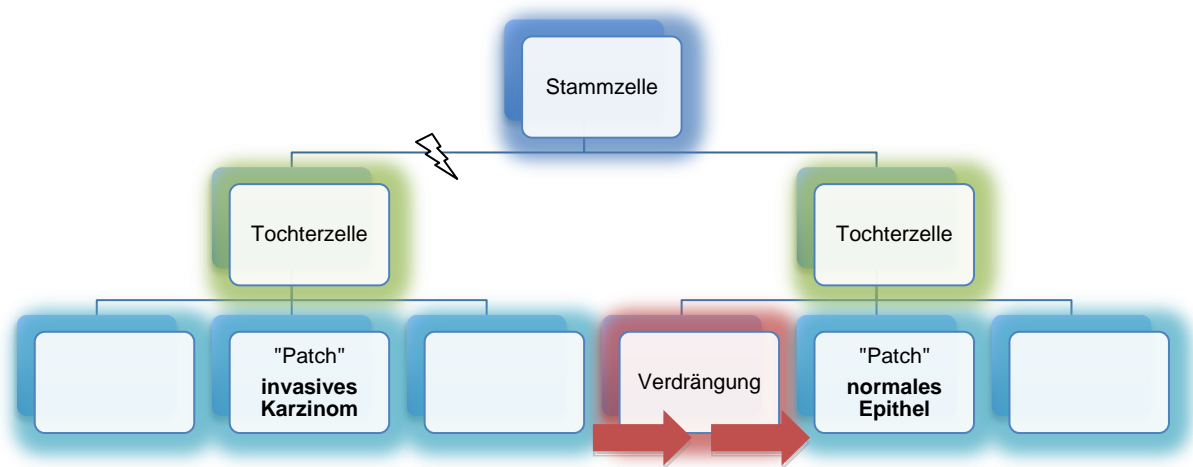


Abbildung 2: Effekt der Feldkanzerisierung

Generell nimmt mit der Anzahl der genetischen Veränderungen der Grad der Malignität zu (42).

Da sich mittels der oben beschriebenen Methoden nachweisen lässt, dass auch das unmittelbar benachbarte Gewebe eines Tumors Mutationen aufweisen kann, wird auch das parallele Auftreten multipler Primärtumore (SPT) und lokal rezidivierender PECA trotz chirurgischer Intervention im Gesunden, erklärbar (42, 43).

Die Felder gleichen Genotyps sind oftmals größer als makroskopisch und histologisch sichtbar, was zeigt, dass sich die Diagnostik und die Behandlung nicht nur auf den Tumor konzentrieren sollte, sondern auf das Feld aus dem sich der Tumor entwickelt hat (42).

Vom präkanzerösen Bezirk bzw. von der präkanzerösen Läsion spricht man z.B. im Fall einer Leukoplakie oder Erythroplakie. Die Leukoplakie wird definiert als eine vorwiegend weiße Läsion der Mundschleimhaut, die nicht als eine andere definierbare Läsion charakterisiert werden kann. Sie zeigt eine Tendenz zur

Karzinomumwandlung (42, 44). So ist per Definition eine Leukoplakie ein Teil eines „expandierenden Feldes“, wenn tumorassoziierte genetische Veränderungen vorliegen (42, 45). Insgesamt hat die Leukoplakie eine Prävalenz von 0,1 – 0,2%. Die Entartungswahrscheinlichkeit liegt bei 2 – 3% pro Jahr (42, 46). Geschlechterspezifisch aufgeteilt, tritt die Vorläuferläsion in 2,3 % bei Männern und in 0,9% bei Frauen auf und ist somit die häufigste Präkanzerose in Deutschland (47). Für die Erythroplakie, die wie der Name sagt, eher rötlich verfärbte Schleimhautareale aufweist, wird das Entartungsrisiko deutlich höher angegeben (14 – 50%) (48).

Klinisch kommt es in erster Linie zu Farbveränderungen oder Verhärtungen der Schleimhaut (2). Diese sind als Präkanzerosen anzusehen und bedürfen einer klinisch engmaschigen Kontrolle. Aber auch Symptome wie Verlust des Oberflächenglanzes, Verhornungstendenz (Leukoplakie) oder der flächige Verlust der Oberflächenintegrität (Erythroplakie) durch Erosionen, Ulzerationen oder Indurationen sollten bei einem Bestehen über zwei Wochen, trotz Beseitigung möglicher Auslöser, histologisch abgeklärt werden (2, 8). Mikroskopisch sind typische Veränderungen, wie Dysplasien oder Hyperplasien zu sehen, denen verschiedene Risiko-Einstufungen der Entartungsgefahr zugeordnet werden. So besteht bei Dysplasiegrad I (SIN I) ein geringes Risiko und für SIN II und III eingestufte Neoplasien ein hohes Risiko in ein PECA überzugehen (42).

Als eine der wichtigsten präkanzerösen Konditionen des PECA ist der Lichen planus anzusehen. Ein chronisch-entzündlicher Zustand mit hohem Transformationsrisiko und einer Prävalenz von 0,5 – 2% (49).

Die letzte Vorstufe eines invasiv wachsenden Tumors stellt das Carcinoma in situ dar und erfüllt somit bereits alle zellulären Anzeichen für Malignität, ist jedoch noch nicht durch die Basalmembran durchgebrochen. Breitet der maligne Bezirk sich nun weiter in die Tiefe aus und bildet sein eigenes Blutversorgungssystem, so spricht man von einem invasiv wachsendem malignen Tumor (50).

5.3 Klinik des enoralen Plattenepithelkarzinoms

Im Allgemeinen ist das Erscheinungsbild des PECA sehr unterschiedlich und weist sehr unspezifische Symptome auf (51), sodass dieses häufig nur durch einen Zufallsbefund diagnostiziert wird.

Mundhöhlenkarzinome können ubiquitär und multilokulär auf der Mundschleimhaut vorkommen. Es sind meist schmerzlose Schleimhautveränderungen mit Gewebeüberschuss und/ oder Gewebedefekten (2), die auf das exophytische oder auf das endophytische Wachstum zurückzuführen sind (12).

Exophytisch wachsende Mundhöhlenkarzinome (1%) ragen über das Niveau der umgebenden Schleimhaut hinaus und weisen zumeist eine höckerige, zerklüftete, teilweise fibrinbelegte (verruköses Aussehen) und bei mechanischer Alteration eine leicht blutende Oberfläche auf (52). Sie sind eher langsam wachsend und metastasieren spät (12).



Abbildung 3: Exophytisches Mundbodenkarzinom;
aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz

Klassische, zentrale Ulzerationen, mit einem weißlichen Randsaum, die durch eine Keratinisierung entstehen, aber nicht immer vorhanden sein müssen, treten beim endophytisch wachsenden Karzinom (99%) auf (12, 52).



Abbildung 4: Endophytisches Mundbodenkarzinom;
aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz

Zu Beginn zeigt sich der Befund eines PECA als knötchenförmige Epithelverdickung oder flacher Oberflächendefekt, der sich im Laufe der Zeit flächig ausbreitet, zapfenförmig in die Tiefe wächst und symptomlos verläuft (2).

Beim fortgeschrittenen PECA können weitere Symptome wie Foeter ex ore aufgrund von Bakterienbesiedlung auf der Tumeroberfläche oder der nekrotischen Areale

auftreten. Aber auch Dysphagie, Sprachschwierigkeiten, verminderte Zungenbeweglichkeit, auffallende Raumforderung/ Schwellung, Behinderung des Prothesensitzes oder unklare Zahnlockerungen, evtl. sogar der Verlust benachbarter Zähne können vorhanden sein und variieren je nach Lokalisation (27). Im fortgeschrittenen Stadium kann es außerdem zu Sensibilitätsstörungen in der Zunge und in den Lippen kommen. Des Weiteren kann eine progrediente Schmerzsymptomatik auftreten. Die Patienten haben meist zu diesem Zeitpunkt schon einen reduzierten Allgemeinzustand und weisen einen starken Gewichtsverlust auf. Allen Symptomen voraus, sind aber intraorale Blutungen als Leitsymptom zu nennen (2).

5.4 Definition der Rezidive

Laut Pschyrembel 2017 (53) ist ein Rezidiv ein „Rückfall“ bzw. das „Wiederauftreten einer Krankheit nach klinisch vermuteter Heilung“. Ein Tumorrezidiv wird hiernach als „Wiederauftreten eines histologisch gleichartigen Tumors am gleichen Ort oder im gleichen Organ nach vorausgegangener radikaler Behandlung“ gesehen. Entstehen Rezidive innerhalb von 2 cm Entfernung vom eigentlichen Tumor und innerhalb von drei Jahren nach der Operation, spricht man von einem lokalen Rezidiv (54).

Wenn der Rezidivtumor außerhalb dieses Bereichs auftritt, das heißt sich unabhängig vom ersten Tumor entwickelt hat, so redet man von einem erneuten primären Tumor, bzw. einem Zweitkarzinom der Mundhöhle, dem Secondary primary tumor (SPT) (42, 55). Ein zweiter Tumor aus demselben Feld, in dem sich der erste Tumor entwickelt hat, wird als Secondary field tumor (SFT) bezeichnet (42).

Entstehen Rezidive in den Lymphknoten-Regionen werden diese als regionäre (zervikale) Rezidive bezeichnet (55, 56).

Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man Frührezidive und Spätrezidive. Das Frührezidiv tritt nach nur einer kurzen Zeitspanne (Wochen, Monate) auf. Während das Spätrezidiv erst nach einer längeren Zeitspanne (zwischen 2 und 5 Jahren) nach klinischer Tumorremission zu detektieren ist (54, 55).

Alle Patienten mit einem Rezidiv sind als Hochrisikopatienten hinsichtlich der Entwicklung weiterer Rezidive einzustufen und bedürfen daher einem intensiven Follow-up (42).

5.5 Ätiologie des Rezidivs von enoralen Plattenepithelkarzinomen

1/5 der Patienten, die an einem enoralem Plattenepithelkarzinom erkrankten, entwickeln nach erfolgter Primärtherapie ein Rezidiv (2). Die naheliegendste Ursache vermutet man hierbei in der nicht vollständig im Gesunden erfolgten chirurgischen Resektion (R1-Status) (57). Man spricht von übersehenen oder belassenen Tumornestern des Primärtumors (54, 58). Diskutiert werden hier die Menge der verbliebenen Tumorzellen, die generelle Abwehrlage des Patienten und der Zeitabstand zwischen Operation und Beginn der postoperativen Therapie. Hier sieht man Zusammenhänge zwischen Mengenanstieg der Tumorreste und Frührezidiven, längeren Zeitabständen zwischen chirurgischer Therapie und postoperativer Nachbehandlung (Radiatio) und der Rezidivwahrscheinlichkeit, sowie eine bessere Abwehrlage mit einem Gleichgewicht zwischen Tumorzellproliferation und Tumorzellzerstörung („dormant tumor cells“) mit einem selteneren Auftreten des Rezidivs (54, 55).

Eine besondere Beachtung gilt generell dem benachbarten Gewebe des Tumors, denn dieses ist aufgrund der Feldkanzerisierung und des monoklonalen Ursprungs häufig mit verändert. Oftmals wird dies aber nicht makroskopisch oder histologisch sichtbar und nur mittels bestimmter Techniken sind die Mutationen auf molekularer Ebene detektierbar. Häufig handelt es sich hierbei um p53-Mutationen, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Rezidivrisiko stehen (37).

Darüber hinaus sind Theorien von reaktivierten ruhenden Tumorzellen in tiefen Gewebeschichten in der Literatur zu finden (54). Es existieren jedoch auch Studien im Bereich der Larynxkarzinome, welche zu dem Ergebnis kamen, dass Spätrezidive vom Oberflächenepithel der Schleimhaut ausgehen und ihren Ursprung nicht in der Tiefe haben (59, 60).

Auch der TNM-Status spielt in der Ätiologie der Rezidive eine entscheidende Rolle. Die Tumorgröße (T-Status) wird als Einflussgröße genannt (2). Ausgedehnte Tumore (T3/T4) rezidivieren häufiger als kleine T1/T2 Tumore (61) und treten auch als Zweitumore und Fernmetastasen, meist in der Lunge, vermehrt auf (2). Vor allem eine perineurale Infiltration dieser Tumore wird in der Literatur als Faktor eines hohen Rezidivrisikos genannt (62). Analoges gilt für die Existenz von Lymphknotenmetastasen (N+-Status) (3). So entwickeln Patienten z.B. mit einem Lymphknotenbefall in Level IV häufiger Rezidive (2).

Bezogen auf das Grading wird eine Zunahme der Entdifferenzierung des Tumorgewebes mit einem vermehrten Auftreten an Rezidiven assoziiert (5).

Außerdem wird diskutiert, dass durch dosisabhängige Strahleninduktion in sehr seltenen Fällen Spätrezidive entstehen (60).

Risikofaktoren wie Tabak und Alkohol werden ebenfalls in der Rezidiventstehung genannt (63).

Auch HPV-Infektionen werden als Risikofaktor aufgeführt. Denn wird die virale DNA des HPV Typ 16 oder 18 („high-risk“) in die Zelle eingeschleust, verhindert diese die Expression des Transkriptions-/ Replikationsfaktor E2. Dieser unterdrückt normal die Transkription der Onkogene E6 und E7. E6 und E7 werden somit dysreguliert exprimiert und sind unter anderem für die Inaktivierung der Tumorsuppressorproteine p53 und pRb verantwortlich. Außerdem verhindern sie die Apoptose der Zelle, sowie die Reparatur der DNA. So wird von einer Retinoblastom(Rb)-Tumorsuppressor-Protein Downregulation durch HPV E7 gesprochen, die gleichzeitig zu einer p16 Upregulation führt (64).

p16 ist ein weiteres Tumorsuppressorprotein das zusammen mit dem Komplex Cyclin D1/CDK4/CDK6 für die Dephosphorylierung des Rb-Proteins zuständig ist. Das Rb-Protein inhibiert im unphosphorylierten Zustand den Transkriptionsfaktor E2F und verhindert somit, dass Proteine für die DNA-Synthese hergestellt werden. Die Zelle kann somit nicht in die S-Phase beim Zellzyklus übertreten.

In der Studie von Weinberger et al. werden HPV-induzierte Plattenepithelkarzinome in ein Dreiklassenmodell eingeteilt und nochmals genauer definiert. Klasse I bedeutet HPV negativ mit niedrigem p16-Wert, Klasse II besagt HPV positiv mit niedrigem p16-Wert und Klasse III repräsentiert HPV positiv mit einem hohen p16-Wert. Von einem HPV-induzierten Rezidivtumor wird laut dieser Studie gesprochen, wenn Klasse I oder II vorliegt, nicht aber bei Klasse III, denn diese zeigt signifikant niedrige p53- und Rb-Expression (64).

5.6 Klinik der Rezidive

Ein einheitliches klinisches Bild der Rezidive ist generell nur schwer zu erfassen. Allein durch die operations- und bestrahlungsbedingten Veränderungen können vor allem lokale Rezidive schwer zu erkennen sein, da Rezidive wie Narben aussehen können. Demnach gelten Epithelverdickungen, Verhärtungen der Schleimhaut,

Fremdkörpergefühl (oftmals einseitig) oder persistierende Schmerzen immer als rezidivverdächtig (2) und bedürfen einer Kontrolle. Auch funktionelle Störungen, wie Schluckstörungen, Mundöffnungsbehinderungen, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit oder Sprachprobleme, Taubheitsgefühl an der Zunge, den Zähnen oder der Lippe können ebenfalls auf Vernarbungen, aber auch auf Rezidive zurückzuführen sein (2).

Nach einer Neck-Dissection können durch Lymphabflussstörungen Schwellungen entstehen und ein Rezidiv kann leichter übersehen werden.

Cervicale Lymphknoten-Schwellungen sind differentialdiagnostisch von einer Lymphadenitis abzugrenzen. Mittels der Palpation wird die Abgrenzbarkeit vom Umgebungsgewebe, die Verschieblichkeit, Größe und Konsistenz der Lymphknoten beurteilt. Meist jedoch reicht eine reine Palpation nicht aus und eine zusätzliche bildgebende Diagnostik wie die Sonographie oder das CT und das MRT werden benötigt (65, 66). Okkulte Metastasen, das heißt Mikrometastasen kleiner als 2 mm im Durchmesser, können allerdings auch durch diese bildgebenden Verfahren nicht als solche identifiziert werden und bilden einen limitierenden Faktor. Um diesen Verdacht gezielt abzuklären kann überdies eine ¹⁸F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie zur Anwendung kommen, die allerdings auch eine falsch positive Aussage liefern kann (2, 67).

Patienten selbst bemerken Veränderungen, die auf ein Rezidiv hinweisen sehr selten. Kommen Patienten nicht regelmäßig der Tumornachsorge nach, können Rezidive somit unbemerkt wachsen und durchaus erneut ein Stadium mit Ulzerationen oder Blutungen erreichen.

5.7 Diagnostik und Tumorstaging

Bevor die Therapie eines enoralen PECAs erfolgen kann, wird ein sogenanntes Staging (Stadienbestimmung) im Rahmen der Erstuntersuchung und Diagnostik durchgeführt. Darunter versteht man die Einschätzung der klinischen Ausdehnung der malignen Erkrankung, um anschließend die geeignete Therapie für den Patienten festzulegen und die Prognose besser abschätzen zu können. Dem folgt das postoperative Staging nach der histologischen Aufbereitung, welches dann mit pTNM gekennzeichnet wird (52).

Das Staging beinhaltet eine Zuordnung in die Kategorien

- örtliche/lokale Ausbreitung des Tumors (T),
- Befall von zervikalen Lymphknoten (N)
- das Vorhandensein von Fernmetastasen (M)

und beschreibt dies anhand der TNM-Klassifikation, gemäß der "Union for International Cancer Control" (UICC) von 2009, wie folgende Tabellen zeigen.

Tabelle 1: T-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009

Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	größte Tumorausdehnung bis 2 cm
T2	Tumorausdehnung 2 - 4 cm
T3	größte Tumorausdehnung > 4 cm
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

Tabelle 2: N-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009

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

Tabelle 3: M-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009

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

2015 wurde eine neue TNM-Klassifikation der UICC veröffentlicht, die eine andere Unterteilung der T- und N-Stadien vornahm. Da die vorliegende Studie nach der

alten Einteilung ausgewertet wurde, sind beide Klassifikationen der Vollständigkeit halber aufgelistet.

Tabelle 4: T-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2015

Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe von mehr als 10 mm
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder der Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 5: N-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2015

Regionäre Lymphknoten (N)	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastase(n) in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

Die Erstuntersuchung (Inspektion, Palpation, Funktionsprüfung) und Diagnostik beinhaltet eine suffiziente Patientenanamnese und die Diagnosesicherung mittels Probeexzision bzw. Biopsie. Diesem schließt sich die bildgebende bzw. radiologische Untersuchung an. Neben der CT und Sonographie kann die Magnetresonanztomographie (MRT) zur besseren Weichgewebsdiagnostik hinzugezogen werden, gegebenenfalls auch eine Positronenemissionstomographie (PET). Eine Panendoskopie in Intubationsnarkose wird gefordert, um mögliche Zweitkarzinome im Aerodigestivtrakt (10%) auszuschließen (68).

Gemäß der AJCC (American Joint Committee on Cancer) lässt sich eine Stadieneinteilung anhand der Eingliederung in die TNM-Klassifikation vornehmen:

Tabelle 6: TNM-Stadium nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009

TNM-Stadium nach UICC	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1/2	N1	M0
	T3	N0/1	M0
Stadium IVa	T1/2/3	N2	M0
	T4a	N0/1/2	M0
Stadium IVb	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IVc	jedes T	jedes N	M1

Die Kenntnis über das Tumorstadium ist entscheidend für die Auswahl der zur Verfügung stehenden Therapieansätze. Die hochwirksamen Behandlungsmethoden müssen jedoch gegen mögliche Nebenwirkungen individuell abgewogen werden.

Das Staging ermöglicht somit eine grobe Einschätzung der individuellen Prognose und eine systematische Aufzeichnung des Verlaufs der Krankheit.

Das klinische Staging wird dabei als grob eingestuft, da eine Differenz zwischen klinischem Befund und pathologischem Staging immer bestehen kann. Studien nennen hier eine Diskrepanz von 43% im Lymphknoten-Status und 30% für das Tumorstaging (65).

5.7.1 Grading

Mit Hilfe des Gradings wird der Differenzierungsgrad der Tumorzellen bewertet. Weist das Tumorgewebe viele Charakteristika des Ursprunggewebes auf, so wird es als gut differenziert eingestuft und ist meist mit einer besseren Prognose assoziiert. Mit zunehmendem Malignitätsgrad nimmt die Entdifferenzierung des Gewebes zu und immer weniger Merkmale sind erkennbar, die Prognose sinkt (52). Anhand der Zellteilungsrate, des Zellreichtums und der Zellpleomorphologie, der Existenz von Nekrosen und des Verhältnisses von Zelle zu Interzellulärschubstanz erfolgt eine Zuordnung in folgende vier Differenzierungsgrade (52):

Tabelle 7: Grading nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009

Grading (G)	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	hohe Differenzierung (niedrige Malignität)
G2	mittlere Differenzierung (mittlere Malignität)
G3	niedrige Differenzierung (hohe Malignität)
G4	undifferenziert

5.7.2 Resektionstatus

Histopathologisch wird auch der Abstand vom Resektionsrand zum Tumor beurteilt, das heißt die operativ erreichte Radikalität. Eine Resektion im vollständig gesunden Gewebe wird angestrebt. Darunter versteht man eine R0-Situation. Ein positiver Resektionsrand hingegen wird einer R1- oder R2-Resektion zugeordnet (52).

Tabelle 8: Resektion nach UICC Manual of Clinical Oncology 2009

Resektion (R)	
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar

5.8 Pathogenese der Lymphknoten- und Fernmetastasen

Der Metastasierungsprozess, das heißt die Entstehung von Tochtergeschwülsten an einem vom Primärtumor entfernten Organ, umfasst im Allgemeinen das Ablösen von Tumorzellen vom ursprünglichen Primarius, das Verschleppen mit dem Blut oder der Lymphe, sowie die Anheftung und Proliferation in anderen Körperregionen dieser Tumorzellen. Dabei werden in Abhängigkeit der Streubahn eine hämatogene und lymphogene Metastasierung differenziert.

Die entscheidende Voraussetzung für eine Tumorzelle sich aus dem Epithelverband zu lösen, besteht darin, Zell-Zell-Adhäsionen zu verlieren und Motilität zu erlangen (69). Im Fall von PECA gehen epitheliale Eigenschaften der Zelle verloren. Man spricht von der epithelialen-mesenchymalen Transition, kurz EMT, einem sogenannten Phänotypenwechsel der durch den Verlust der Polarisierung der Zelle und durch das Herunterregulieren der E-Cadherine entsteht (70). Dies geschieht u.a. über eine verminderte Expression von Laminin und Kollagen IV, sowie einen Funktionsverlust der Gene, die für die Adhäsionsproteine (E-Cadherine und Integrine) codieren (71). Sogenannte Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) beeinflussen den Abbau der Basalmembran im Invasionsvorgang und ermöglichen eine Metastasierung (72).

Diese nun durch Blut und Lymphe transportierten Tumorzellen werden im Normalfall vom Immunsystem abgefangen und abgetötet. Doch durch eine verminderte Expression von MHC-Molekülen auf ihrer Oberfläche können diese nicht immer entdeckt werden.

Für die primärtumorferne Adhäsion an das Gefäßendothel sind spezifische Immunglobuline oder Glykoproteine zuständig (73).

Für die Proliferation spielen Wachstumsfaktoren, wie Interleukin 8, TGF-alpha und EGF sowie der Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR eine Rolle (72). Besonders EGFR wird als Prognosefaktor für Kopf-Hals-Tumore genannt (72). Außerdem stellt die Neoangiogenese eine zentrale Bedeutung dar, um dem schnell teilenden Tumorgewebe nun auch eine ausreichende Nährstoff- und Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Eigens produzierte Wachstumsfaktoren (Angiogenin, FGF und VEGF) tragen hierzu bei (73) und regen das Gefäßendothel der Umgebung zur Proliferation an. Besonders eine Überexpression von VEGF-A und VEGF-C werden in diesem Zusammenhang mit dem Auftreten von regionalen Lymphknotenmetastasen genannt (72).

5.8.1 Ausbreitungswege/ Ausbreitungstendenzen

Über den lymphogenen Abfluss metastasieren Kopf-Hals-Tumore zunächst ipsilateral in die regionären bzw. cervikalen Lymphknoten, denn diese stellen die ersten Filterstationen dar. Es kann aber auch, umso näher der Primarius an der Mittellinie lokalisiert ist (z.B. beim Mundbodenkarzinom) oder bei kreuzenden Lymphbahnen (Zunge und Gaumen), zu einer kontralateralen Metastasierung kommen (74). Auch eine steigende Tumorgöße und ein höheres Grading werden mit einer bilateralen Metastasenbildung in Verbindung gebracht (74, 75).

Zur besseren Lokalisation der befallenen Lymphknoten in der Kopf-Hals-Region wurde eine Einteilung in sechs Level nach der Klassifikation der AAO-HNS vorgenommen:

- Level I: submentale (IA) und submandibuläre (IB) Gruppe
→ ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
- Level II: kraniojuguläre Gruppe
→ ventral (IIA) und dorsal (IIB) der V. jugularis
- Level III: mediojuguläre Gruppe
→ zwischen Höhe des Os hyoideum und der Membrana cricothyreoidea
- Level IV: kaudojuguläre Gruppe
→ zwischen Höhe der Membrana cricothyreoidea und der Clavicula
- Level V: Gruppe des hinteren Dreiecks
→ zwischen M. sternocleidomastoideus und dem M. trapezius;
oberhalb (VA) und unterhalb (VB) des Omohyoideus
- Level VI: Gruppe des vorderen Kompartments (anterior prätracheal)
→ zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

Die Metastasierung des oralen PECA erfolgt hauptsächlich in die Level I – III ipsilateral. Bei Zungenkarzinomen müssen noch Level IV und Level IIB mit bedacht werden (76, 77). Zu beachten ist hierbei, dass z.B. Primärtumore der Zungenspitze eher jugulär, submental und mit Seitenkreuzung metastasieren. Die Zungengrund-Karzinome hingegen metastasieren in die obere interne juguläre Region auch mit hoher Tendenz zur Seitenkreuzung (74, 75).

Über den hämatogenen Weg, welcher beim PECA der Mundhöhle seltener vorkommt, werden Tumorzellen über das Blutsystem in den Körperkreislauf gebracht und können sich in den Kapillaren parenchymatöser Organe, wie Lunge (70%), Leber oder dem Skelett/ Knochenmark (30%) anhaften (78, 79). Durch weiteres Wachstum werden hier anschließend die Fernmetastasen ausgebildet.

Die meisten Fernmetastasen werden den Hypopharynx- und Zungengrund-Karzinomen zugeordnet sowie den Karzinomen der Zungenspitze (74). Den Hauptrisikofaktor für Fernmetastasen stellen hierbei die Anzahl der mit pathologischen Lymphknoten befallenen Levels, die Lokalisation des Primarius und das Ausmaß der Tumorinvasion dar (80).

5.9 Therapien des enorale Plattenepithelkarzinomes

Grundsätzlich stehen in der Behandlung von oralen PECA zwei Therapieansätze zur Verfügung. Die kurative, das heißt die vollständige Heilung des Tumorleidens wird angestrebt und die palliative Therapie, die auf die Linderung der tumorbedingten Beschwerden abzielt.

Abhängig ist der Therapieansatz von der Lage und Größe des Primärtumors, dem Allgemeinzustand des Patienten, den funktionellen und ästhetischen Aspekten und dem voraussichtlichen Erfolg sowie der Morbidität durch die Behandlung (2). Für jeden Patienten sollte dies individuell in einem interdisziplinären Tumorboard abgestimmt werden (27). Hierbei werden Behandlungsmöglichkeiten gegen Folgestörungen abgewogen und mit den Wünschen des Patienten in Einklang gebracht.

In der kurativen Therapie kommen Operation, Radiatio und die Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie zum Einsatz. Letzteres zielt vor allem auf die Behandlung von okkulten Metastasen ab.

Die Chemotherapie findet in der Palliation Anwendung als alleiniger Therapieansatz oder in Kombination mit der Chirurgie um durch Tumormassenreduktion eine Symptomlinderung zu erzielen.

Die durch das Staging erfolgte klassische Stadieneinteilung nach TNM impliziert bereits Vorgehensweisen. So erfolgt bei den Stadien I und II meist eine chirurgische Resektion des Tumors, gegebenenfalls wird diese durch eine lokale Strahlentherapie

ergänzt. Bei weit fortgeschrittenem Stadium kann eine systemische Therapie (Strahlen- und/ oder Chemotherapie) zielführender sein (2).

5.9.1 Operation des Primärtumors

Die kurative Therapie der Wahl ist die radikale Resektion des Primärtumors (2, 27). Ziel ist eine komplette Entfernung des Tumors mit anschließender Rekonstruktion. Wird nur eine R1- oder R2- Situation erreicht, erfordert dies entweder eine Nachresektion oder eine zusätzliche Strahlen- oder Chemotherapie (52). Über den genauen Sicherheitsabstand der Resektion besteht keine Einigkeit. So wird in der Literatur von Sicherheitsabständen von 3 – 7 mm gesprochen (55, 81-83). Generell ist die Schnitt- und Operationstechnik im Kopf-Hals-Bereich aufgrund der anatomischen Strukturen als eher limitiert anzusehen und muss daher sehr individuell gestaltet werden. Liegt im Unterkiefer z.B. eine Knochenbeteiligung vor, so sollte im Bestfall über eine Kasten- oder beispielsweise eine Innenspangenresektion die Kontinuität des Unterkiefers erhalten bleiben. Möglich ist dies, wenn der makroskopische Abstand von Tumor zum Unterkiefer 5 mm beträgt oder wenn ein intraoperativ entnommener Schnellschnitt des Periostes keine Invasion aufweist (2). Die Unterkieferkontinuitätsresektion wird empfohlen, wenn in der präoperativen Diagnostik eine eindeutige Knocheninfiltration nachgewiesen wurde (2). Mittels geeigneter Knochentransplantate kann dennoch eine Rekonstruktion erfolgen, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

5.9.2 Lymphadenektomie

Neck Dissection

Neben der Entfernung des Primarius werden auch die abführenden Lymphgewebe des Halses mittels Neck Dissection entfernt. Diese wird auch prophylaktisch bei cN0 empfohlen und rechtfertigt sich durch das Auffinden von 20 – 40% okkulten Metastasen (84-88). Angestrebt werden zwei tumorfreie Lymphknotenstationen zentral der letzten befallenen Station. Ein intraoperativer, levelbezogener Schnellschnitt kann über die nötige Radikalität letzte Aussagen treffen. Meist bestimmt jedoch bereits eine präoperative Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) die Auswahl der Lymphknoten, die zum Schnellschnitt geschickt werden.

Zu unterscheiden gilt eine elektive (prophylaktische) Neck Dissection, beim Vorliegen eines cN0-Befundes, von einer therapeutischen Neck Dissection, bei Verdacht oder Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (cN+-Befund).

Hierbei gibt es weitere Modifikationen in Bezug auf das Ausmaß der Radikalität. Unterschieden werden (2, 52, 89):

- radikale Neck Dissection (RND) Ausräumung der Level I – V, Opferung N. accessorius, V. jugularis int. und M. sternocleidomastoideus, M. omohyoideus und Ansa cervicalis
- erweiterte Neck Dissection (ERND) Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z.B. Gl. parotidea) oder weiterer nicht-lymphatischer Strukturen
- modifizierte radikale Neck Dissection Ausräumung der Level I – V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen (M.sternocleidomastoideus, V. jugularis int. und N. accessorius, Platysma)
- selektive Neck Dissection (SND) Ausräumung von weniger Level als I – V unter Erhalt der nicht-lymphatischen Strukturen

Sentinel Node

Die sogenannten Wächterlymphknoten, das heißt die ersten Lymphknoten im Abflussgebiet des Primarius, können im Fall einer lymphogenen Metastasierung durch radioaktive Tracer, oftmals Technetium, präoperativ markiert (peritumorale Injektion), intraoperativ mit einer Gamma-Sonde detektiert und anschließend chirurgisch entfernt werden (52). Anschließend erfolgt die pathologische Aufbereitung. Zur Bestimmung des SLN werden im Rahmen einer präoperativen Lymphszintigraphie nach vordefinierten Zeitprotokollen die Abflussbahnen, die Erscheinungszeit, die anatomische Lage zum Tumor und der relative Uptake bewertet (90). Die effektive Strahlendosis für den Patienten liegt hierbei bei 0,5 – 1,5 mSv (90).

Üblicherweise findet diese Diagnostik beim PECA nur im Frühstadium Anwendung und erfolgt vor allem bei klinischen N0-Befunden (bildgebende Verfahren mit

inbegriffen) zum Auffinden okkult Metastasen (12, 90, 91). Studien belegen das ¼ der Patienten bei denen Biopsien des Wächterlymphknotens erfolgten, positiv auf Tumorzellen getestet wurden. Somit kann eine frühzeitige Detektion und Entfernung der betroffenen Lymphknoten stattfinden und die Überlebensrate der Patienten signifikant verbessert werden (91). Der Status des Wächterlymphknotens repräsentiert somit den Metastasierungsgrad der entsprechenden anatomischen Lymphknotengruppe und lässt eine erste Prognose und eine Auswahl des Therapiekonzepts zu (90). Gleichzeitig bringt sie aber auch Nutzen für den Patienten, denn das Operationsausmaß im Bereich der Lymphknotenausräumung kann reduziert werden und damit auch die postoperative Morbidität gesenkt werden (90).

5.9.3 Rekonstruktion

Im Anschluss an eine chirurgische Resektion findet in der Regel ein Verschluss oder eine umfangreichere Rekonstruktion statt. Ob primär oder sekundär ist von Fall zu Fall unterschiedlich. Die Rekonstruktion sollte aber das Ziel haben die Kau-, Sprech- und Schluckfunktion sowie die Ästhetik im Gesichts- und Halsbereich wieder herzustellen. Die Lokalisation des Tumors, die Belastbarkeit und der Wunsch des Patienten beeinflussen hierbei die Rekonstruktionstechnik (2).

Hier stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Bei der Weichgewebsrekonstruktion bieten sich lokale Lappenplastiken, freie Haut- und Schleimhauttransplantate, muskelgestielte Transplantate und mikrovaskuläre Lappen an. Für Defekte der Maxilla und der Orbita können auch Epithesen eingesetzt werden. Bei Knochendefekten der Mandibula wird eine sofortige Rekonstruktion unterschiedlich bewertet. Durch die fehlende komplette Aufbereitung des Resektates ist eine definitive R0-Situation nur vermutbar. Daher findet durch manche Autoren eine Rekonstruktion initial häufig über eine Titan-Überbrückungsplatte statt. Eine ossäre Rekonstruktion wird dann zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Sofortige knöcherne Rekonstruktionen z.B. mittels eines Fibulatransplantates werden jedoch immer häufiger in Erwägung gezogen, denn dieses Verfahren verbessert die Lebensqualität der Patienten bei sofortiger Rekonstruktion enorm. Bei Fibulatransplantaten gelingt es über ein rein ossäres Transplantat den Knochen und über osteomyokutane Transplantate Knochen und Weichgewebe zu rekonstruieren. Es gelingt so auch langstreckige Defekte von bis zu 25 cm Länge wiederherzustellen

(92). Alternativ werden Beckenkamm- und Skapulatransplantate zum Auffüllen des Knochendefektes verwendet.

Bei der Knochenrekonstruktion wird generell unterschieden zwischen einem freien avaskulären und einem mikrovaskulär anastomosierten Transplantat (92). Als Goldstandard ist hierbei die Mikrochirurgie anzusehen. Vorteile stellen hierbei eine gute Blutversorgung, die damit verbundene komplikationsarme Einheilphase und somit die kürzere Therapie- und Rehabilitationsdauer, dar. Des Weiteren wird von besseren funktionellen und ästhetischen Ergebnissen in der Literatur berichtet und die weitere Resorption des Knochens ist geringer (93).

Eine knöcherne Rekonstruktion ist die Voraussetzung dem Patienten eine spätere dentale Rehabilitation mittels Implantaten zu ermöglichen (93).

5.9.4 Radiatio

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit des PECA stellt die Strahlentherapie dar. Sie findet sowohl Anwendung als alleiniges Verfahren, als auch in Kombination mit einer Chemotherapie und kann auch ergänzend vor oder nach der chirurgischen Therapie eingesetzt werden.

Folgende Indikationen bestehen im Allgemeinen (2):

- Definitive Radiatio, als Primärtherapie
- Adjuvante Radiatio, wenn postoperativ ein hohes Rezidivrisiko besteht, wie z.B. R1/ R2-Resektion, LK-Kapselruptur, N+-Stadium, Close Margin Resektion, etc.
- Palliative Radiatio zur Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung

Das alleinige Verfahren weist jedoch eine höhere Rezidivrate auf (2). Somit findet die Kombinationstherapie bei der Mehrheit der Patienten unter kurativer Intention Anwendung (94).

Das Verfahren beruht darauf mit ionisierender, hochenergetischer Strahlung (Röntgen- oder Gamma-Strahlung) die Tumorzellen, bzw. die DNA der Zellen, nachhaltig zu schädigen, sowie bestimmte Stoffwechselfvorgänge der Tumorzelle zu behindern. Hierbei werden die kovalenten Bindungen des DNA-Stranges aufgebrochen (direkte Strahlenwirkung) oder chemische Veränderungen finden durch freie Radikale an der DNA statt (indirekte Strahlenwirkung). Die Zellen werden so in ihrer Mitose gehemmt, so dass diese im Idealfall absterben (95).

Allerdings wirkt die Strahlung auch auf gesunde Zellen und kann dort eine maligne Transformation bewirken. Tumorzellen weisen jedoch gegenüber dem gesunden Gewebe eine hohe Teilungsrate auf und reagieren daher sensitiver auf die Strahlung (52). Durch verschiedene Bestrahlungsarten und -dosierungen versucht man die Schäden der gesunden Zelle möglichst gering zu halten. Nebenwirkungen können jedoch Rötung, Schleimhautentzündungen, Schleimhautulzerationen oder Haarausfall sein. Auch sogenannte Spätfolgen können auftreten wie Xerostomie, Gefäßverengungen, Narbenbildung im Bindegewebe, Verhärtungen des Unterhautfettgewebes, Hautverfärbungen, Geschmacksverlust, Knochen- und Zahnschäden. Im schlimmsten Fall treten Strahlen- oder Osteoradionekrosen auf (2). Der Effekt der jeweiligen Strahlentherapie ist abhängig von der Gesamtdosis, bezogen auf das Bestrahlungsintervall, der Einzeldosis und der gesamten Behandlungsdauer und ist limitiert durch die Strahlentoleranz des Umgebungsgewebes. So nutzt die Fraktionierung, das heißt eine Aufteilung der Gesamtdosis in kleinere Einzeldosen, z.B. den schlechten Reparaturmechanismus für die DNA der Tumorzellen aus und verringert die abgetötete Zellzahl der gesunden Zellen bei gleicher Dosis (96).

Folgende Fraktionierungsarten werden generell angewendet (96):

- konventionell fraktioniert: 1,8 – 2,0 Gy; täglich 5x/Woche; Gesamtdosis 70 Gy
- hyperfraktioniert: 1,1 – 1,2 Gy; 2x täglich; Gesamtdosis wöchentlich 10 Gy (geringere Einzeldosis, aber Anzahl der Einzeldosen erhöht, gleiche Gesamtbestrahlungszeit)
- hypofraktioniert: höhere Einzeldosen als 1,8 – 2,0 Gy; kürzere Gesamtbestrahlungszeit (palliative Indikation)
- akzeleriert fraktioniert: > 10 Gy/Woche (kürzere Gesamtbestrahlungszeit)

In der Regel finden die konventionell fraktionierten Variationen Anwendung (2):

- 54 – 60 Gy in 27 – 30 Fraktionen über 5,5 – 6 Wochen
- 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen

Ein weiteres gängiges Verfahren ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Die Strahlendosis wird abhängig von der Gewebeart so moduliert, dass die Nebenwirkungen so gering wie möglich bleiben. So findet z.B. an der Parotis eine

Dosisreduzierung statt, um das Risiko der strahlenbedingten Xerostomie zu senken, während der Tumor direkt einer sehr hohen Dosis ausgesetzt wird. Die optimale Tumordosis um Weichgewebs- und Osteonekrosen weitestgehend zu vermeiden liegt hier bei 65 Gy. Eine Dosiserhöhung geht in aller Regel lediglich mit mehr Nebenwirkungen einher (97, 98).

Generell sollte eine postoperative Radiatio möglichst früh begonnen und nicht unterbrochen werden und maximal 11 Wochen nach erfolgter Chirurgie beendet sein. Hierbei variiert jedoch die Empfehlung für die Gesamtdauer in der Literatur (99, 100). Eine Radiatiodauer von sechs Wochen konventionell fraktioniert bei 2,0 Gy pro Tag, an fünf Tagen die Woche, also eine kürzere Gesamtdauer, wird als sinnvoller erachtet (99).

5.9.5 Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann unter kurativen oder palliativen Zielen erfolgen. In der Regel wird sie adjuvant, neoadjuvant oder begleitend zur Strahlentherapie eingesetzt.

Eine alleinige Chemotherapie findet im Falle des PECA nur in palliativen Fällen Anwendung (2). Die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie hingegen zeigt einen Überlebensvorteil von 17% gegenüber der reinen Strahlentherapie (2). Dieser Effekt erklärt sich durch das Abtöten unerreichter Tumornester außerhalb des Bestrahlungsradius durch das systemische Chemotherapeutikum, aber auch durch eine Radiatiosensibilisierung des Tumors durch die verwendeten Präparate.

Lokal und auch systemisch eingesetzte Zytostatika interagieren mit sich teilenden Zellen und hemmen diese in der Mitose.

In Bezug auf das PECA sind gängige Zytostatika Cisplatin, Carboplatin (Platinderivate), 5-Fluoruracil, Methotrexat (Antimetabolite) oder Cyclophosphamid (7, 52). Als weitere Zytostatika werden in der Literatur Bleomycin oder Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) genannt (101). Den Goldstandard bilden jedoch Cisplatin und 5-FU in einer Polychemotherapie (2) mit Ansprechraten von 30 – 40% für Cisplatin-Kombinationen (12). Man spricht hier von einer signifikanten Verlängerung der Überlebensraten bei einem medianen Überleben von 6 – 9 Monaten (12).

Die zusätzliche Gabe von Doxetacel wird in der Literatur mit einer weiteren Steigerung der Überlebensrate beschrieben (2).

Platinhaltige Chemotherapeutika werden z.B. bei Indikationen wie der Remission zur Schmerzlinderung und/ oder bei jungen Patienten angewandt. Während eine Monotherapie bei älteren Patienten und/ oder reduziertem Allgemeinzustand bevorzugt wird (12).

Indikationen für eine Chemotherapie sind (2):

- primäre Radio-Chemotherapie → Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablen Mundhöhlenkarzinom
- postoperative Radio-Chemotherapie → fortgeschrittener operabler T3/T4-Tumor
 - knappe oder positive Resektionsränder
 - perineurale Invasion; Gefäßinvasion
 - Lymphknotenbefall

Nebenwirkungen der Chemotherapie sind u.a. Schädigung des Knochenmarks mit erhöhter Blutungsneigung und gestörter Infektabwehr, Mukositis und Haarverlust.

5.9.6 Antikörpertherapie

Ein künftiger Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen EGF-Rezeptoren sollen die Therapieoptionen bei Lokalrezidiven und bereits erfolgter platinhaltiger Chemotherapie erweitern. So konnten Studien zeigen, dass der EGF gerichtete Antikörper Cetuximab in 50% eine Tumorremission, bzw. eine Krankheitsstabilisierung und ein mittleres Gesamtüberleben von 5,2 und 6,1 Monaten bei weniger Nebenwirkungen (2) aufweist (12, 102) .

Afatinib, ein Rezeptorinhibitor (103), sowie Angiogenesehemmer (2, 104) bieten zur Zeit einen neuen Forschungsansatz.

5.10 Nachsorge und Rezidivdiagnostik

Laut der deutschen Leitlinie zu PECAs der Mundhöhle ist eine regelmäßige Nachsorge unabdingbar, denn 1/5 der Patienten mit einem PECA der Mundhöhle entwickeln ein lokales Tumorrezidiv (2). Entscheidend ist für die Prognose dieser Patienten eine möglichst frühzeitige Detektion (7). 76% der Rezidive treten binnen

der ersten zwei Jahre auf. Im dritten Jahr wird immer noch von 11% berichtet (2, 105).

Prinzipiell sind die Zeitintervalle der Nachsorge individuell zu betrachten und abhängig vom primären Tumorstadium, der primären Tumorlokalisation, der Histologie und dem Sicherheitsabstand sowie von individuellen Risikofaktoren des Patienten, wie z.B. Alter oder Vorerkrankungen. In der Literatur wird von Nachsorgeintervallen hierfür im ersten und zweiten Jahr im drei Monatsrhythmus und im dritten bis fünften Jahr im sechs Monatsrhythmus gesprochen. Ab dem fünften Jahr werden übliche Früherkennungsmaßnahmen von einem Jahr eingeleitet (2). Andere Studien empfehlen im ersten Halbjahr einen sechswöchigen, im zweiten Halbjahr einen dreimonatigen, im zweiten Jahr ebenfalls einen dreimonatigen und ab dem dritten Jahr dann einen halbjährlichen Rhythmus. Ab dem fünften Jahr wird ein Follow-up Intervall von sechs bis zwölf Monaten vorgeschlagen (106).

Aufgrund des oftmals symptomlosen Auftretens der Rezidive (61%) (2, 105) gilt ein besonderes Augenmerk der klinischen Untersuchung. Meist wird in der Literatur von der klinischen und radiologischen (CT oder MRT) Untersuchung berichtet, die entweder einzeln oder alternierend Anwendung finden (106).

Eine Nachsorgeuntersuchung sollte eine klinische Inspektion der ehemaligen Tumorregion, der Region der oberen Luft- und Speisewege und des regionären Lymphabflussgebietes beinhalten. Letzteres erfolgt meist mittels Palpation und Sonographie, während die oberen Aerodigestivwege mit einer Panendoskopie untersucht werden können. Es gibt jedoch auch Studien, die über patienteneigene Detektion der Symptome diskutieren und behaupten, dass das engmaschige Follow-up dadurch weniger streng gesehen werden kann (107).

Um Fernmetastasen bzw. Zweittumore, die in 4 – 33% auftreten (2, 108-110), zu detektieren, kommen CT, MRT oder aber auch eine Panendoskopie in Frage. In den ersten zwei Jahren wird empfohlen dies alle sechs Monate durchzuführen, danach sollte dies bis zum fünften Jahr einmal jährlich erfolgen. Ein FDG-PET-CT zum Ganzkörperscreening oder zur weiteren Abklärung unklarer Befunde kann erwogen werden. Dieses kann zusätzlich helfen, vitales Tumorgewebe von Narbengewebe zu unterscheiden (7). Erst danach sollten Probeentnahmen mit histologischer Aufbereitung erfolgen, um Verfälschungen vorzubeugen (2). Entsprechende Befunde sind mit ergänzenden Buchstaben zu bezeichnen, z.B. rTNM für Befunde nach krankheitsfreien Intervallen nach kurativer Therapie oder yTNM nach neoadjuvanter Radiatio und/ oder Chemotherapie (7).

Generell wird bei einem Rezidivverdacht immer ein zeitnahes und sorgfältiges Re-Staging empfohlen (7). Das heißt eine erneute Bildgebung und eine erneute histologische Sicherung sollten erfolgen.

Mittlerweile werden neue Ansätze in der Literatur zur Detektion der Tumorrezidive beschrieben. So berichtet man über eine mögliche spezifische Risikostratifizierung z.B. mittels Biomarker, Interleukin-6-Spiegel-Veränderungen im Speichel des Patienten, Gewebeseosinophilie in Tumorproben und klinisch-pathologische Faktoren, wie Anzahl positiver Lymphknoten oder den Differenzierungsgrad (111-116).

5.11 Therapie des Rezidivs

Im Falle eines Rezidivs stehen heute verschiedene Therapieverfahren zur Verfügung, wobei systemische von lokalen Verfahren unterschieden werden können und ob ein kuratives oder palliatives Behandlungsziel angestrebt wird. Die Therapie ist generell abhängig von der erfolgten Primärtherapie. Häufig sind bereits Resektion und/ oder Strahlentherapie erfolgt. Das mediane Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs nach erfolgter Primärtherapie wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. Zahlen von einem bis hin zu 61 Monaten werden genannt, wobei man den ersten drei Monaten postoperativ besonders hohe Auftrittsraten zuweist (117).

Ist der Zeitraum zwischen dem Ende der vorausgegangenen Therapie und der Detektion des Rezidivs gering, so wird von einer eingeschränkten chirurgischen Therapiemöglichkeit gesprochen und die Prognose als eher schlecht betrachtet (12). Die Therapie der Wahl bei den lokalen Frührezidiven stellt dennoch die Salvage-Chirurgie, das heißt die erneute Operation, dar (118). Aber auch Radiatio- oder Chemotherapie finden Anwendung.

Generell stellt die chirurgische Rezidivtherapie hohe Anforderungen an den Operateur, denn oftmals ist diese eine kombinierte Tumor- und Narbenresektion. Der R0-Status wird allerdings anders als beim Primärresektat, ungeachtet des Abstands der Tumorzellen zum Resektionsrand definiert (7). Es entstehen oftmals große chirurgische Defekte, die wiederum große komplizierte Rekonstruktionen erfordern. In diesen Fällen bieten sich mikrovaskuläre Transplantate an, aber auch der Deltapektorallappen oder Pectoralis-major-Lappen (freie und gestielte Fernlappen) werden eingesetzt (7, 12). Durch die häufig vorliegenden Strahlennebenwirkungen

(Strahlenfibrose, postradiogene Ödeme) wird eine Rekonstruktion zusätzlich erschwert.

Bevor eine operative Therapie stattfinden kann, muss jedoch auch hier ein Re-Staging zwecks der Resektabilität und Risikoeinschätzung erfolgen. Nicht selten sind Schädelbasis- oder Gefäßinfiltrationen, sowie Fernmetastasen oder Lymphknotenmetastasen bereits vorhanden. Auch muss eine histologische Sicherung vorliegen.

Im Bereich der Radiotherapie muss eine Prüfung der Restdosisoption erfolgen, um evtl. eine erneute oder weitere Bestrahlung mit Dosiserhöhung zu veranlassen (2). Bei Patienten mit Rezidiven, bei denen alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden, kommt nur noch eine rein palliative Chemotherapie infrage. Zytostatika wie Platinsalze, 5-FU, Methotrexat und Taxane finden hier Gebrauch (7).

5.12 Prognose

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 45 – 50%, die sich auch in den letzten Jahren nicht signifikant verbessert hat, ist die Prognose des enoralen Plattenepithelkarzinoms weltweit als schlecht zu werten (3). Immer wieder wird in der Literatur darüber berichtet, dass die Tumorgöße hier einen der wichtigsten Prognosefaktoren darstellt. T1/T2 Tumore werden demnach als risikoärmer („low-risk tumors“) im Vergleich zu T3/T4 Tumoren („high-risk tumors“) eingestuft (3, 61). Das TNM-System ist deshalb ein guter Indikator, um die Überlebensrate des Plattenepithelkarzinoms abzuschätzen. Ein größerer Tumor wird mit einer cervikalen Metastasierung (119, 120), einer extrakapsulären Ausbreitung, einer schwerer zu erreichenden R0-Resektion, somit einer erhöhten Rezidivrate und folglich mit einer schlechteren Prognose (121-123) in Verbindung gebracht. Außerdem beeinflusst die Tumorgöße in der Regel die Wahl der Therapie und somit auch das Überleben, insbesondere auch auf Hinblick der Lebensqualität.

Eine R1- oder R2-Resektion verschlechtert die Prognose signifikant (57, 124-126), da die Gefahr eines erneuten Tumorwachstums hierdurch besteht (57). Daher kann eine gezielte Nachresektion (127) oder eine postoperative Radiotherapie die Prognose wieder verbessern (124, 128).

Auch der Lymphknotenbefall und somit die chirurgische Therapie der ableitenden Lymphbahnen hat einen Einfluss auf die Gesamtprognose. Bei Verzicht auf die

prophylaktische Neck Dissektion wird über eine deutlich eingeschränkte Überlebenserwartung berichtet (85-88). Lymphknotenmetastasen und dann im weiteren auch die extrakapsuläre Ausbreitung werden sowohl mit einer schlechteren Prognose als auch mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht (61, 62).

Bezüglich des Metastasierungsverhaltens wird auch unterschieden zwischen den Primärlokalisation. So werden ventral gelegene Tumore als später metastasierend beschrieben im Gegensatz zu den dorsal gelegenen und weisen laut Studien eine geringfügig bessere Überlebensrate somit auf (12).

Besonders das Wangen-PECA wird als aggressive Form beschrieben, da nur wenige anatomische Strukturen dem invasiven Wachstum im Weg stehen und es frühzeitig in die Tiefe wachsen kann. Gerade mit Invasion des M. buccinator steigt die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs (78).

Betrachtet man die alleinige Radiatio als Therapieoption, wird mit einer höheren Rezidivrate gerechnet (94). Überdies spielen die Strahlendosis und das gesamte Behandlungszeitintervall eine prognostische Rolle (2).

Je früher ein Tumor diagnostiziert wird, desto besser sind die Überlebenswahrscheinlichkeit und auch die Behandlung ist mit weniger Komplikationen verbunden. Eine generelle Diagnoseverzögerung des enoralen PECA im Mittel von 2 – 4 Monaten wird in Studien als einer der negativsten Prognosefaktoren belegt (51, 129, 130).

Gleiches gilt für Rezidive. Die Prognose sinkt, je später ein Lokalrezidiv diagnostiziert wird. Bei Rezidiven wird von 5 – 7 Monaten medianer Überlebenszeit berichtet (7).

Auch Suchtfaktoren wie Alkohol, Rauchen oder der Genuss der Betelnuss tragen ihren Anteil zur Prognoseverschlechterung bei. Außerdem ist für jüngere Patienten mit einer schlechteren Prognose, aufgrund der höheren Mitoseraten des Gewebes, zu rechnen. Ebenfalls wird die Prognose durch den Allgemeinzustand des Patienten oder durch Komorbiditäten beeinflusst (2).

6 Patientenkollektiv und Methoden

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst primäre, enorale Plattenepithelkarzinome, die in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz therapiert und nachbehandelt wurden. Retrospektiv wurden die Jahre 2000 bis 2015 hierfür nachuntersucht.

Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Plattenepithelerstkarzinom der Mundhöhle. Malignome, die das Lippenrot oder den Oro- sowie Hypopharynx betrafen sowie Lichenkarzinome und Karzinome, die nicht histologisch dem Plattenepithel der Mundschleimhaut zugeordnet werden konnten, wurden ausgeschlossen.

Die Tumore wurden nach dem TNM-System der UICC von 2009 klassifiziert.

Suchalgorithmen und die manuelle Recherche bildeten die Basis der Abfrage aller Patienten. Die Datenerhebung wurde in der digitalen Patienten-Management-Software DocConcept (Jahre 2000 – 2009), SAP (Jahre 2009 – 2017), Visident (ambulante Patientenakte) oder der Patientenakte im Papierformat durchgeführt.

Der Fokus lag neben den epidemiologischen Daten, den Risikofaktoren und dem TNM-Status hauptsächlich auf dem Rezidivverhalten, dem Rezidivtyp sowie den Einflussfaktoren für deren Entwicklung und der Diagnostik, die zur Entdeckung des Rezidivs geführt hat.

Weiterhin wurden Einflussfaktoren für das 10-Jahres-Überleben analysiert.

Erhobene Daten waren:

1. Diagnosedatum
2. Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
3. Größe
4. Körpergewicht
5. Risikofaktoren – Ja/ Nein-Entscheidung
6. Art des Risikofaktors (Rauchen, Alkohol, Kombination aus Rauchen und Alkohol, kein Risikofaktor)
7. Lokalisation des Tumors
8. TNM-Klassifikation
9. Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose – Ja/ Nein-Entscheidung
10. Grading

11. Resektionsstatus – R0, R1, R2
12. Staging
13. Chirurgische Therapie des Primärtumors (Kurativ, palliativ, keine OP, nur Neck-Dissection)
14. Radiatio – Ja/ Nein-Entscheidung
15. Chemotherapie – Ja/ Nein-Entscheidung
16. Rekonstruktion (lok. plastische, Obturator, Regionallappen, mikrovaskulär)
17. Auftreten eines Rezidives – Ja/ Nein-Entscheidung
18. Anzahl der Rezidive
19. Rezidivdatum
20. Dauer bis zum Rezidiv (Monate)
21. Rezidiv-Typ (Lokal, Lymphknoten-Rezidiv, Fernmetastase, Zweitkarzinom der Mundhöhle)
22. Rezidiv-Klinik: klinische Untersuchung, CT-Untersuchung, Sonographie, Selbstdiagnose des Patienten
23. Rezidivtherapie (Re-OP, Neck-Dissektion, Radiochemotherapie, palliativ)
24. letzter Besuch
25. Nachbeobachtungszeitraum (Monate)
26. Tod – Ja/ Nein-Entscheidung
27. Sterbedatum

Diese wurden tabellarisch in Microsoft Office Excel 2010 aufgelistet.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels SPSS Version X7 und Microsoft Excel 2010: Pearson Chi-Quadrat Test, Kaplan-Meier Kurven, bzw. den Log Rank-Test und die multivariate Analyse (ANOVA). Aufgrund von Mehrfachtestung erfolgte eine Bonferoni-Korrektur und somit wurde erst ein p-Wert von $< 0,005$ als statistisch signifikant angenommen.

7 Ergebnisse

7.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Im Rahmen der Analyse wurden 831 Patienten für die weitere Auswertung eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 ± 13 Jahre (range 20 - 95a) bei Erstdiagnose (Abb. 5).

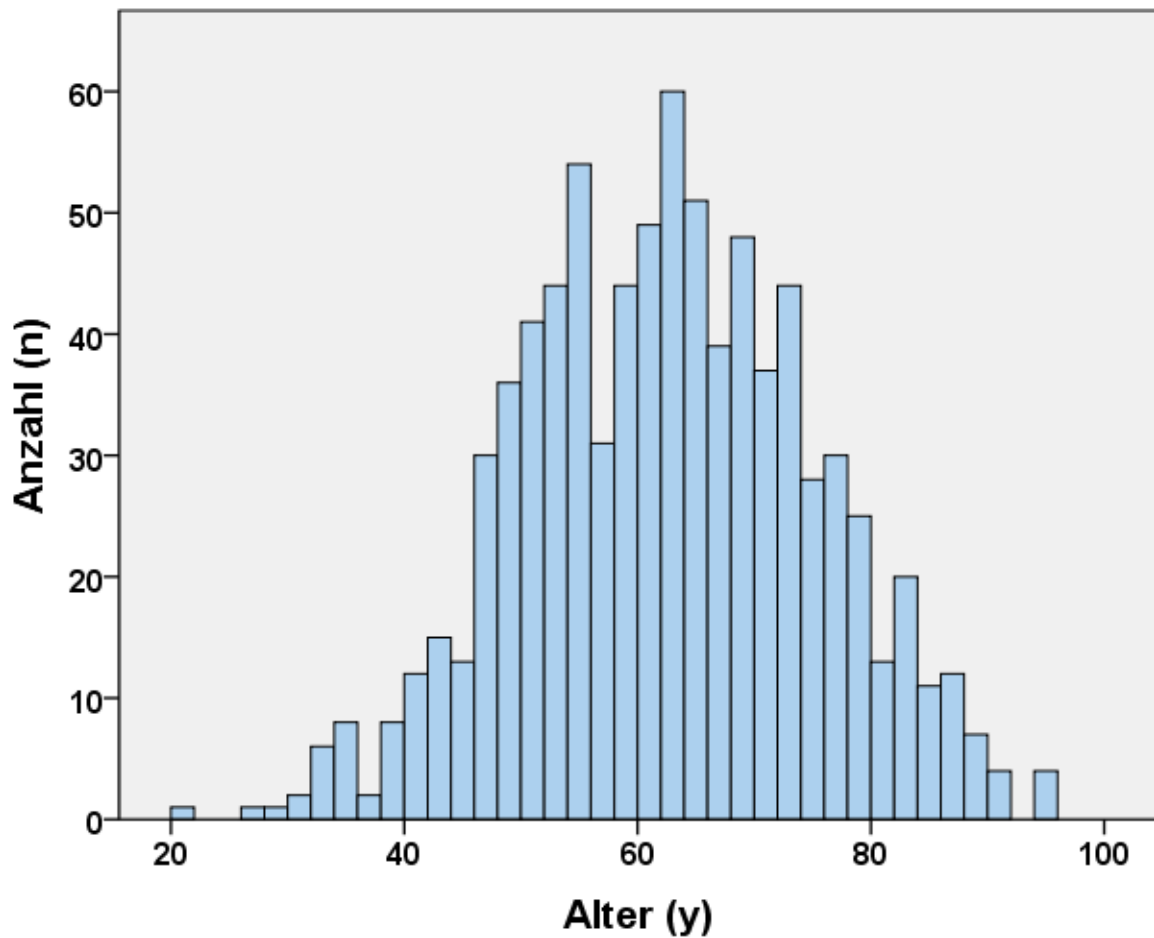


Abbildung 5: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Das Kollektiv gliedert sich in fast doppelt so viele Männer (66%, n=545) wie Frauen (34%, n=286) auf. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 60 ± 12 Jahren und für Frauen bei 66 ± 14 Jahren (Abb. 6).

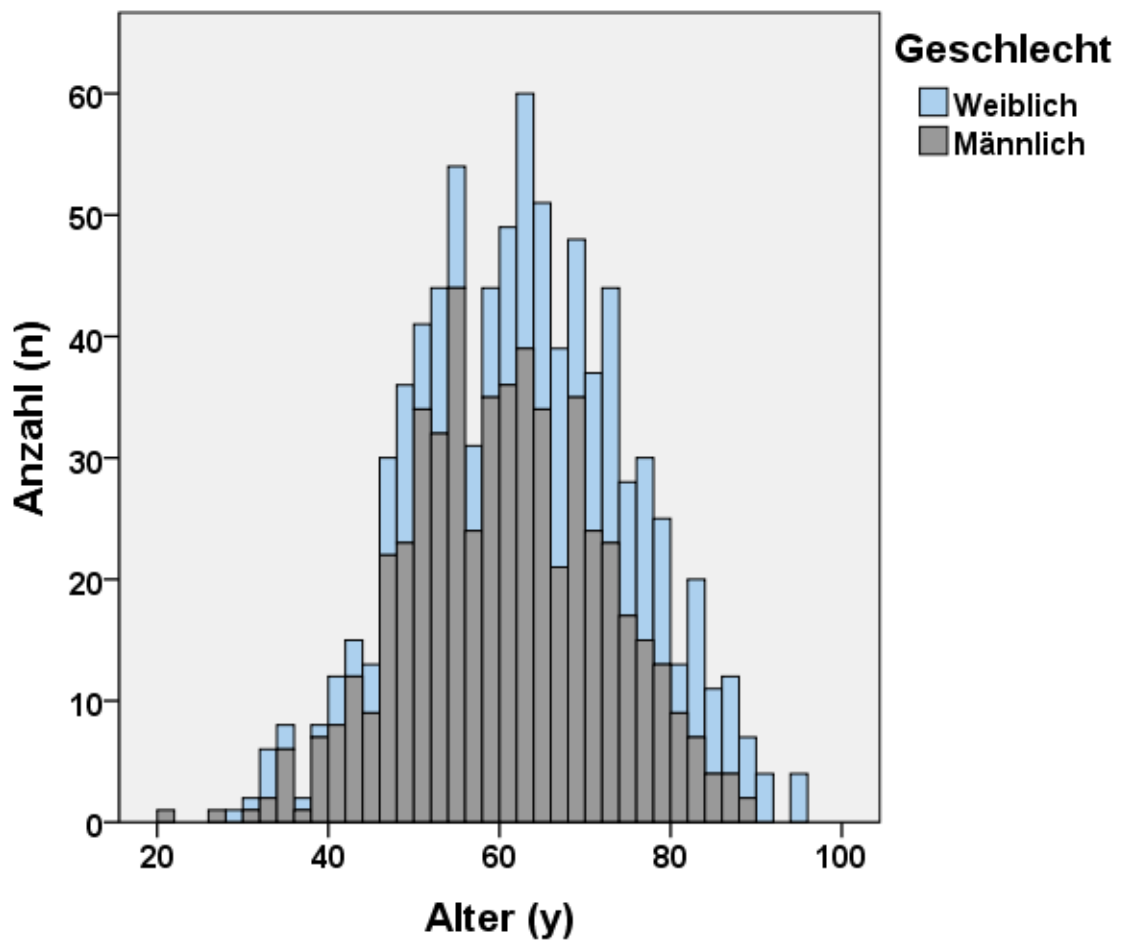


Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des PECA

7.2 Verteilung der Risikofaktoren

75% (n=620) der untersuchten Patienten hatten klassische Risikofaktoren wie erhöhter Alkoholkonsum, Rauchen oder eine Kombination aus beidem. Diese waren bei Männern mit 81% (n= 440) häufiger zu finden als bei Frauen mit 63% (n=180).

Fast die Hälfte der untersuchten Patienten (48%, n=401) gab an, sowohl Zigaretten als auch regelmäßig Alkohol zu konsumieren, während alleiniges Rauchen mit 13% (n=109) und Alkoholkonsum mit 13% (n=105) seltener waren.

Die Kombination aus Rauchen und Alkohol findet sich vermehrt bei männlichen Patienten (56%, n=307) im Vergleich zu Frauen (33%, n=94). Alleiniger erhöhter Alkoholkonsum wird häufiger durch Frauen (18%, n=52) angegeben als durch Männer (10%, n=53). Dem männlichen Geschlecht konnte hingegen häufiger ein ausgeprägtes Rauchverhalten zugeordnet werden (14%, n=78) im Gegensatz zu den Frauen (11%, n=31) (Abb. 7).

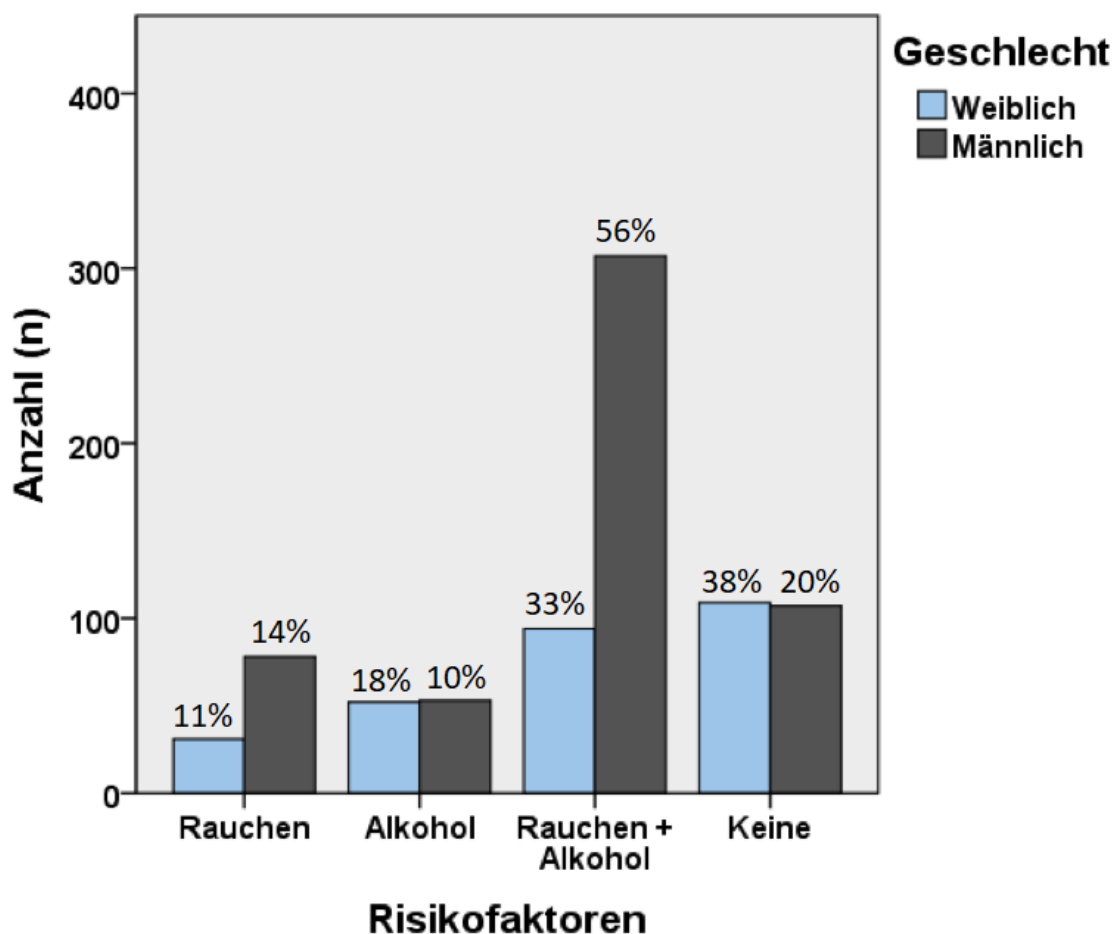


Abbildung 7: Risikofaktoren der PECA-Bildung aufgliedert nach Geschlecht

Von 831 Patienten konnte bei 667 anhand der Körpergröße und dem Körpergewicht der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt werden. Zu den restlichen 164 Patienten gab es keine Angaben bezüglich Größe und/ oder Gewicht, sodass diese für folgende Auswertung somit ausgeschlossen wurden. Ein BMI von 25 ± 5 ließ sich als Mittelwert, sowohl bei Männern, als auch bei Frauen bestimmen. Der niedrigste BMI lag sowohl bei Männern als auch Frauen bei 13. Beim höchsten BMI lagen die Frauen mit 49 knapp oberhalb der Männer (BMI 41) (Abb.8).

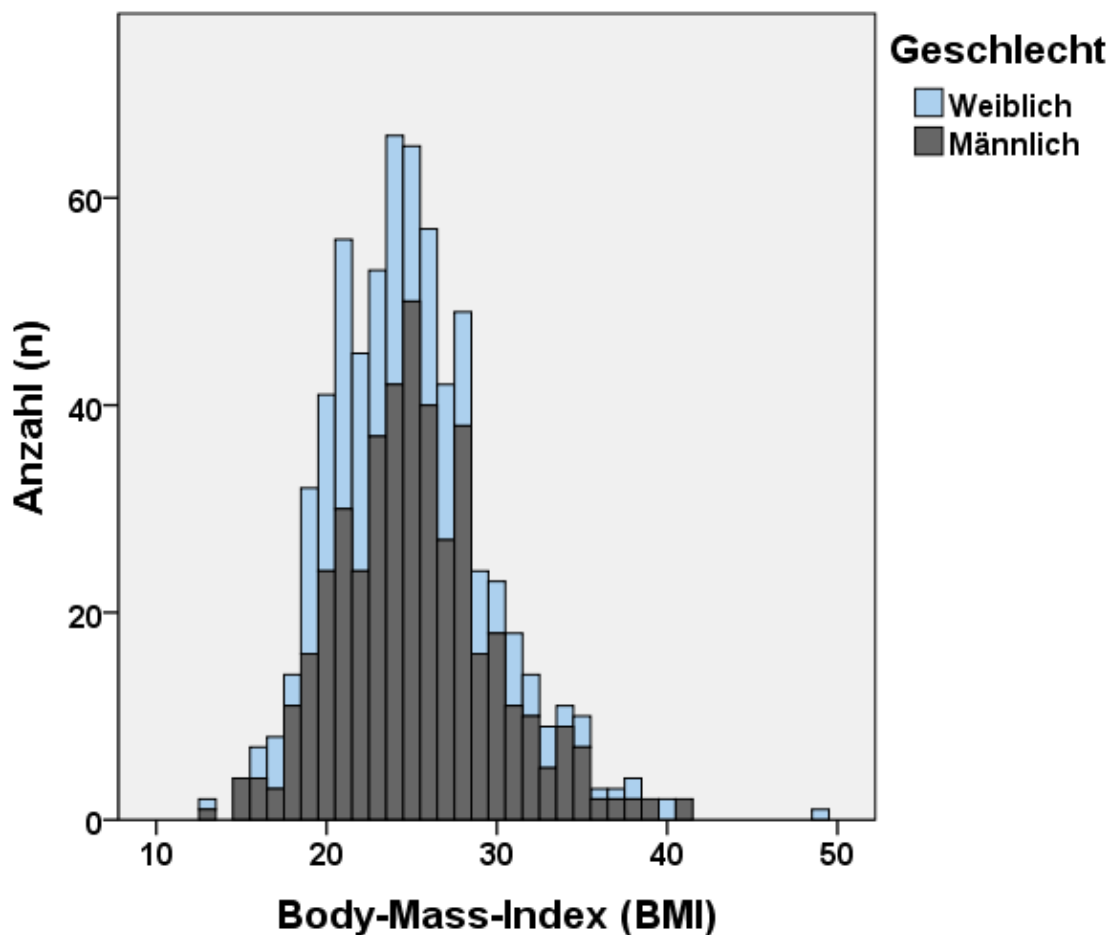


Abbildung 8: Geschlechtsspezifischer Body-Mass-Index beim enoralen PECA

7.3 Lokalisationen

Zunge (28%, n=233), Unterkiefer (22%, n=182) und Mundboden (30%, n=244) sind am häufigsten betroffen. Seltener ist das PECA in Oberkiefer (14%, n=120) und Wange (6%, n=52) festzustellen (Abb. 9).

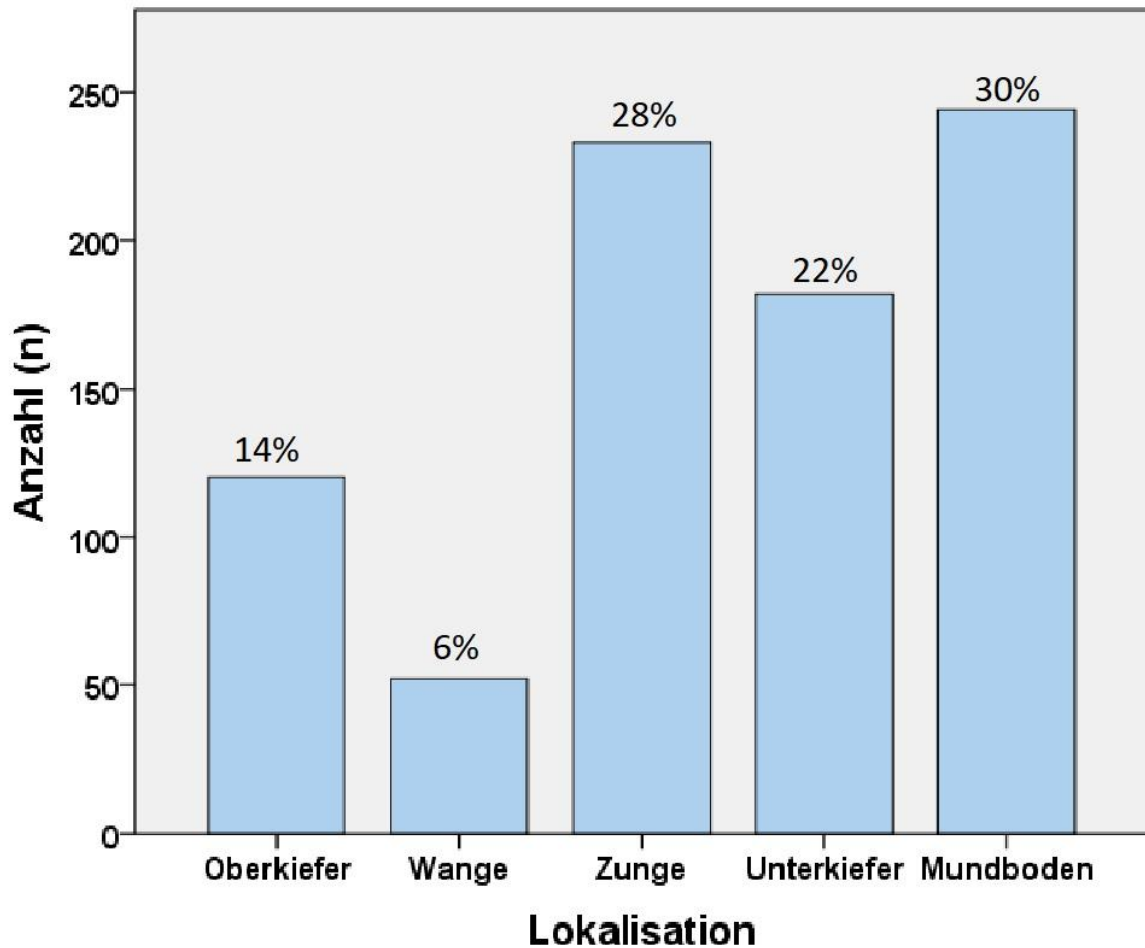


Abbildung 9: Lokalisationen

7.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Bei der Betrachtung der T-Klassifikationen der untersuchten Patienten (Tab. 9) hatten bereits 32% (n=266) einen Tumor, der größer als 4 cm oder der bereits in benachbartes Gewebe eingebrochen war (T3/ T4). Den größten Anteil hatten die T1/ T2-Tumore mit 66% (n=551). In 14 Fällen (2%, n=14) lag ein Carcinoma in situ vor.

Tabelle 9: T-Klassifizierung

T-Status	Anzahl (n)	Prozent (%)
Cis	14	2
T1	314	38
T2	237	28
T3	44	5
T4	222	27

36% (n=302) der Patienten hatte bereits Lymphknotenmetastasen. Demnach hatten 529 Patienten (64%) zum Zeitpunkt der primären Operation keine Lymphknotenmetastasen (Tab. 10).

Tabelle 10: N-Klassifizierung

N-Status	Anzahl (n)	Prozent (%)
N0	529	64
N1	104	12
N2a	6	1
N2b	126	15
N2c	60	7
N3	6	1

Fernmetastasen fanden sich zu 1% (n=9) in Lunge (n=7) und in Leber (n=2) (Tab. 11).

Tabelle 11: M-Klassifizierung

M-Status	Anzahl (n)	Prozent (%)
M0	822	99
M+	9	1

Zum Grading ergaben die ausgewerteten Daten (Tab. 12) bei insgesamt 144 Patienten (17%) eine hohe Differenzierung (G1-Status) und bei 687 Patienten, also 83%, einen mittleren bis schlechten Differenzierungsgrad (G2/G3). Mit 70% (n=577) in der Gesamtverteilung ist die G2-Differenzierung am häufigsten.

Tabelle 12: Grading

G-Status	Anzahl (n)	Prozent (%)
G1	144	17
G2	577	70
G3	110	13

410 Patienten (49%) hatten bei Erstdiagnose bereits ein Stadium III – IV Tumorgeschehen, die restlichen 49% (n=407) entsprechend ein Stadium I – II (Tab. 13).

Tabelle 13: Stadieneinteilung

Stadium	Anzahl (n)	Prozent (%)
I	263	32
II	144	17
III	91	11
IV	319	38

Patienten mit Carcinoma in situ (2%, n=14) wurden nicht mit aufgeführt

7.5 Therapieverfahren

Von 831 Patienten erfolgte bei 776 Patienten (93%) eine Operation im Rahmen der Primärtherapie unter kurativem Aspekt. 1% (n=5) der Patienten erhielten lediglich eine reine Neck Dissection. 6% (n=50) wurden einer primären Radiochemotherapie zugeführt.

Im Hinblick auf adjuvante Therapien lässt sich sagen, dass 385 Patienten (46%) von den 831 Patienten bestrahlt wurden, während 446 Patienten (54%) keine Radiatio erhielten. Eine kombinierte Radiochemotherapie bekamen 221 Patienten (27%).

Der R-Status der 776 Patienten mit chirurgischer Therapie des Primarius ist Tab. 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Resektion

R-Status	Anzahl (n)	Prozent (%)
R0	652	84
R1	117	15
R2	7	1

Nach chirurgischer Therapie wurden alle 776 Patienten rekonstruiert (Tab. 15).

Tabelle 15: Rekonstruktionsarten

Rekonstruktion	Anzahl (n)	Prozent (%)
Lokale Deckung	300	39
Obturatorprothese (nur Oberkieferkarzinome)	116	15
Mikrovaskulär	141	18
Gestielte Fernlappen	219	28

7.6 Rezidivverhalten

Insgesamt haben 222 (27%) der 831 Patienten ein Rezidiv entwickelt. Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers (33%, n=40) und der Wange (38%, n=20) weisen die höchsten Rezidivraten auf (Tab. 16).

Tabelle 16: Bezug Lokalisation und Rezidivaufreten

Lokalisation	Rezidiv		Kein Rezidiv	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Oberkiefer	40	33	80	66
Wange	20	38	32	62
Zunge	60	26	173	74
Unterkiefer	47	26	135	74
Mundboden	55	22	189	78

Rezidive traten meist als Lokalrezidive (n=78), Zweitkarzinom (n=59) oder als Lymphknotenmetastase (n=50) auf (Abb. 10).

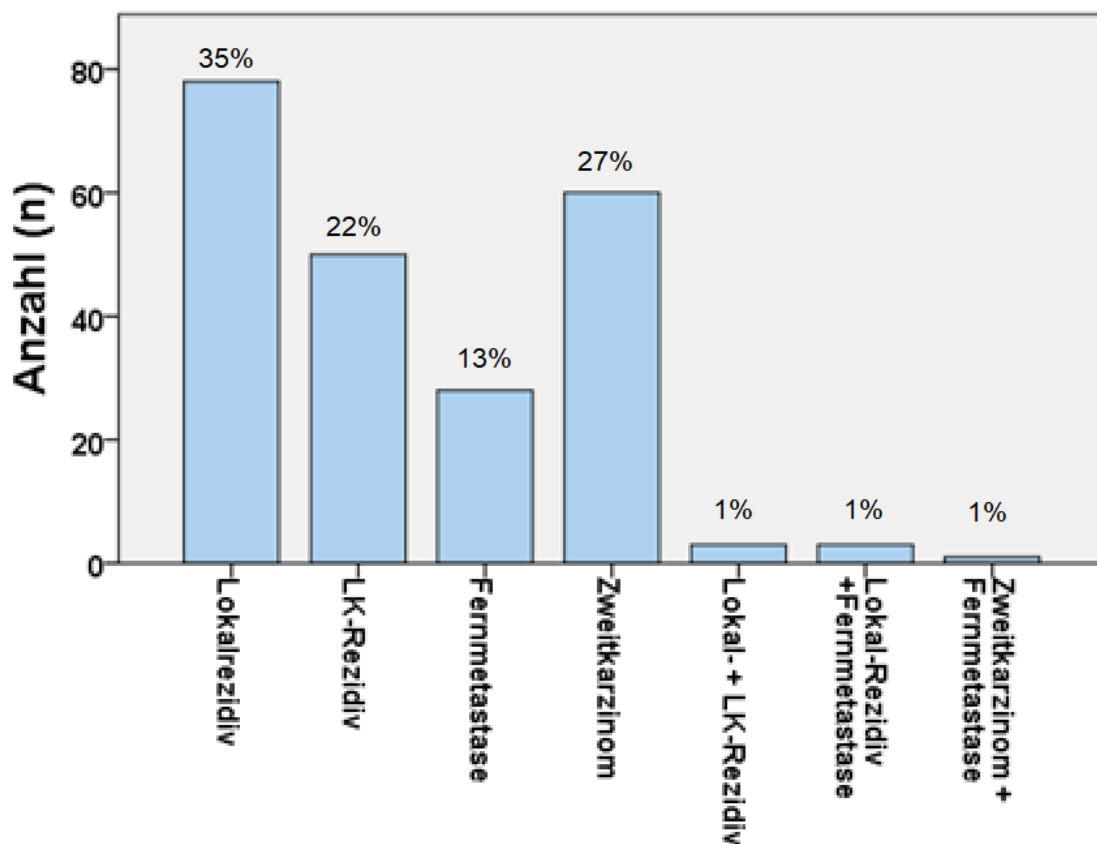


Abbildung 10: Rezidivtypen des enoralen Plattenepithelkarzinoms

7.7 Rezidivdiagnostik

57% (n=127) der Rezidive wurden durch die klinische Untersuchung im Rahmen des Recalls entdeckt, 35% (n=77) durch ein bildgebendes Verfahren und in 8% (n=18) äußerten Patienten initial selbst Beschwerden, worauf eine weitere Diagnostik das Rezidiv zeigte (Abb. 13).

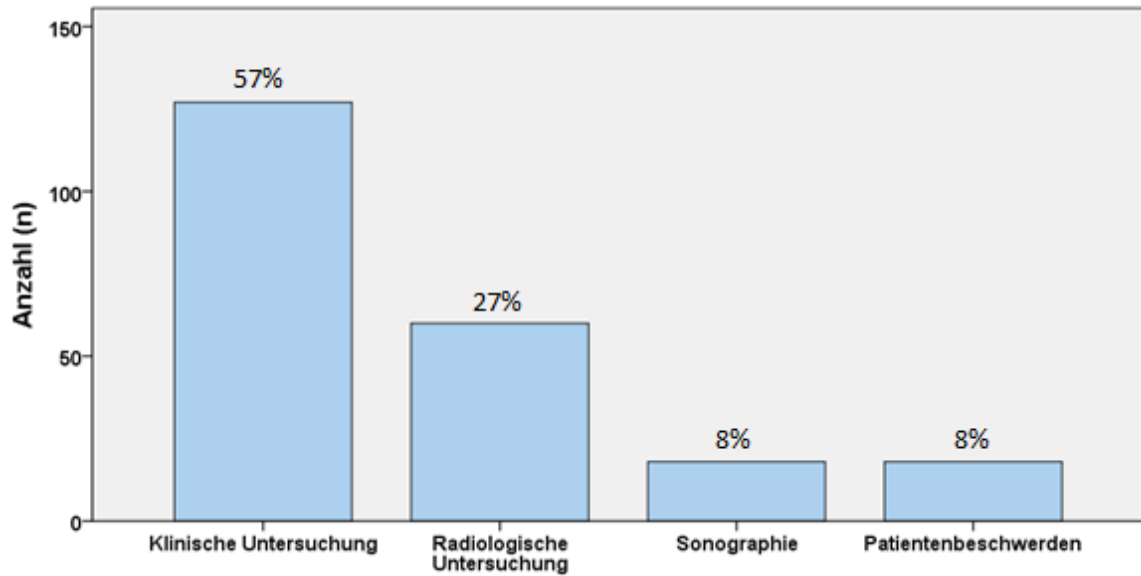


Abbildung 11: Detektion der Rezidive

67,1% (n=149) der Rezidive sind in den ersten 2 Jahren entstanden (Abb. 12). Im Median dauerte es 12 Monate (range 2-135 Monate).

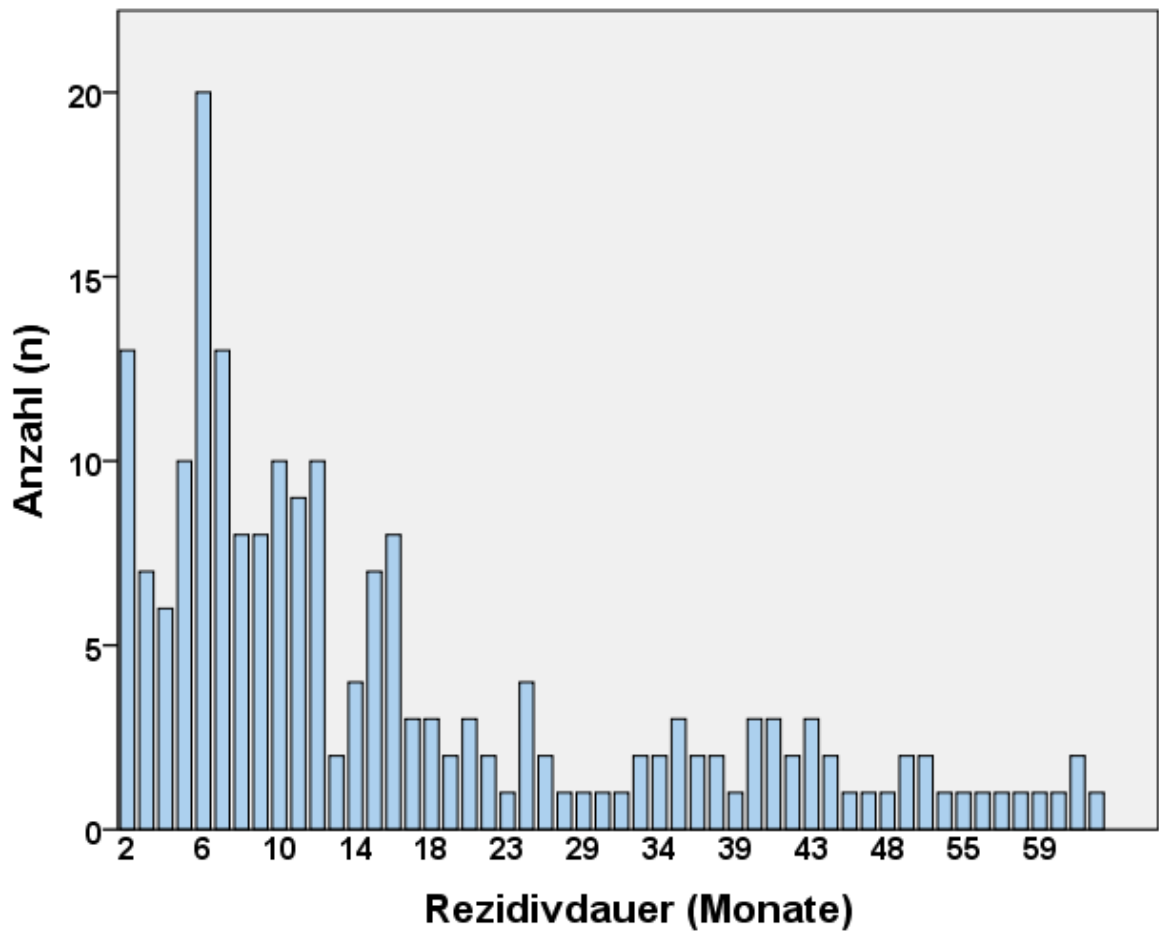


Abbildung 12: Rezidivstatistik bezogen auf den Nachbeobachtungszeitraum

Betrachtet man nur die Patienten mit Rezidiv, so ist in 186 Patientenfällen (84%) ein Rezidiv aufgetreten, in 33 Fällen (15%) 2 Rezidive und bei insgesamt 3 Patienten, d.h. unter 1% sind 3 bzw. 4 Rezidive aufgetreten.

7.8 Abhängigkeiten der Rezidivrate

Vergleicht man die Rezidivrate der T1-, T2 mit den T3- und T4-Tumoren zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,729$) (Tab. 17).

Tabelle 17: Abhängigkeit der Rezidivrate vom T-Status

Rezidiv	Ja	Nein	Anteil an T-Status
T1-T2 (n=565)	153	412	27%
T3-T4 (n=266)	69	197	26%

Bei der Gegenüberstellung des Lymphknotenstatus (ja/ nein, $p=0,012$), sowie beim Vergleich der R0 resezierten mit den R1 und R2 resezierten Tumoren ($p=0,123$) zeigen diese keinen signifikanten Unterschied (Tab. 18 und 19).

Tabelle 18: Abhängigkeit der Rezidivrate vom N-Status

Rezidiv	Ja	Nein	Anteil an N-Status
N0 (n=533)	127	406	24%
N+ (n=298)	95	203	32%

Tabelle 19: Abhängigkeit der Rezidivrate vom R-Status

Rezidiv	Ja	Nein	Anteil an R-Status
R0 (n=704)	181	523	26%
R+ (n=127)	41	86	32%

Bei der Abhängigkeit der Rezidiventstehung vom Grading entwickelten 10% der G1-Tumore ein Rezidiv und 30% der mäßig bis schlecht differenzierten Tumore (Tab. 20) ($p < 0,001$).

Tabelle 20: Abhängigkeit der Rezidivrate vom G-Status

Rezidiv	Ja	Nein	Anteil an G-Status
G1 (n=144)	15	129	10%
G2-G3 (n=687)	207	480	30%

7.9 Überlebensstatistik des enoralen Plattenepithelkarzinoms

Das Gesamtkollektiv weist eine 10-Jahres-Überlebensrate von 64% auf (Abb. 13).

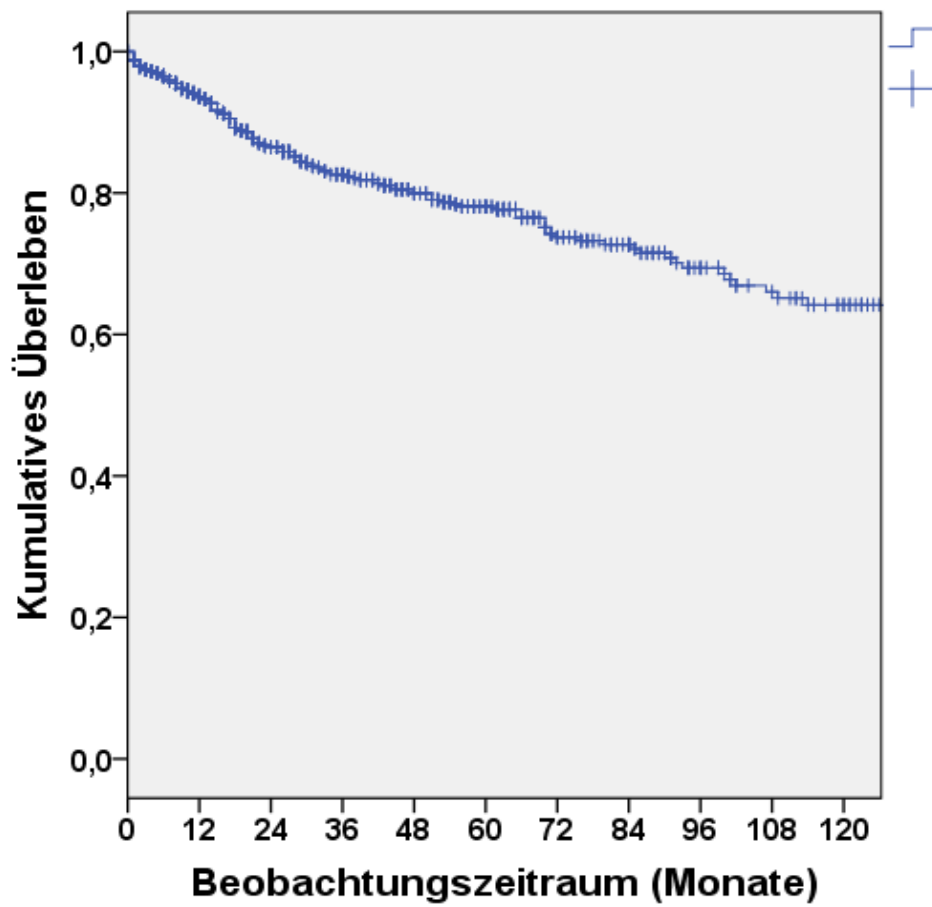


Abbildung 13: Gesamtkollektiv des 10-Jahresüberlebens

In Abb. 14 kann man erkennen, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von rund 75% bei den T1/T2-Tumoren auf 45% bei den T3/T4-Tumoren verkleinert hat. Der T-Status hat somit einen statistisch signifikanten Einfluss ($p < 0,001$).

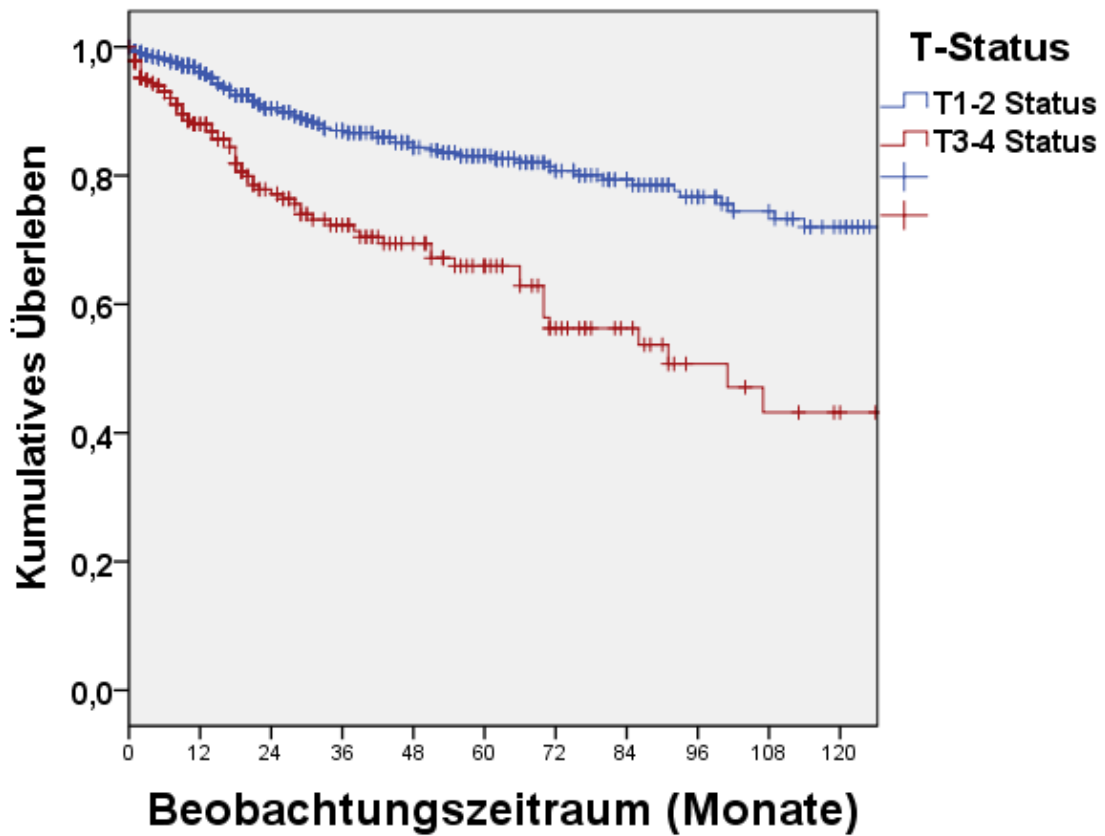


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Status

Beim N-Status (Abb. 15) lässt sich gleichermaßen ein Sinken des kumulativen Überlebens von 70% auf 50% ablesen. Auch hier zeigt sich eine Signifikanz ($p < 0,001$).

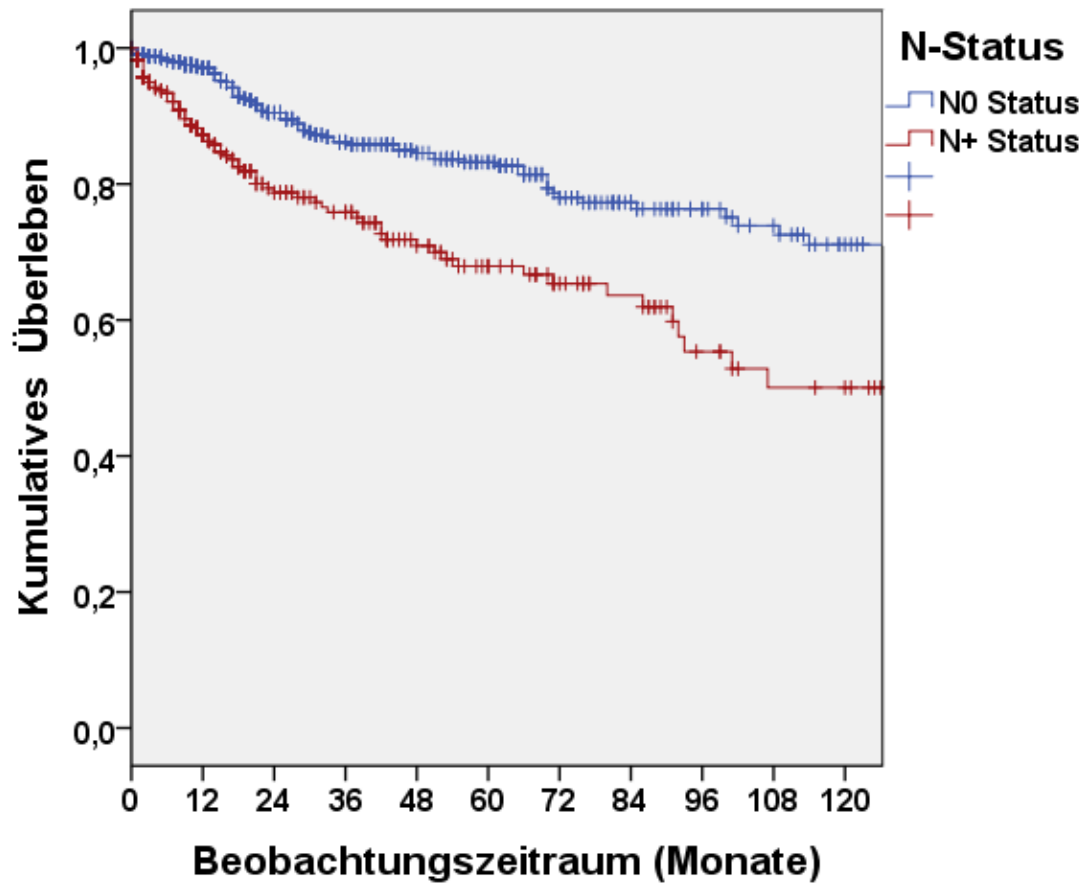


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom N-Status

G1-Tumore weisen eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 85% und G2/G3-Tumore von 60% auf (Abb. 16). Der G-Status zeigt somit keinen signifikanten Einfluss ($p=0,007$).

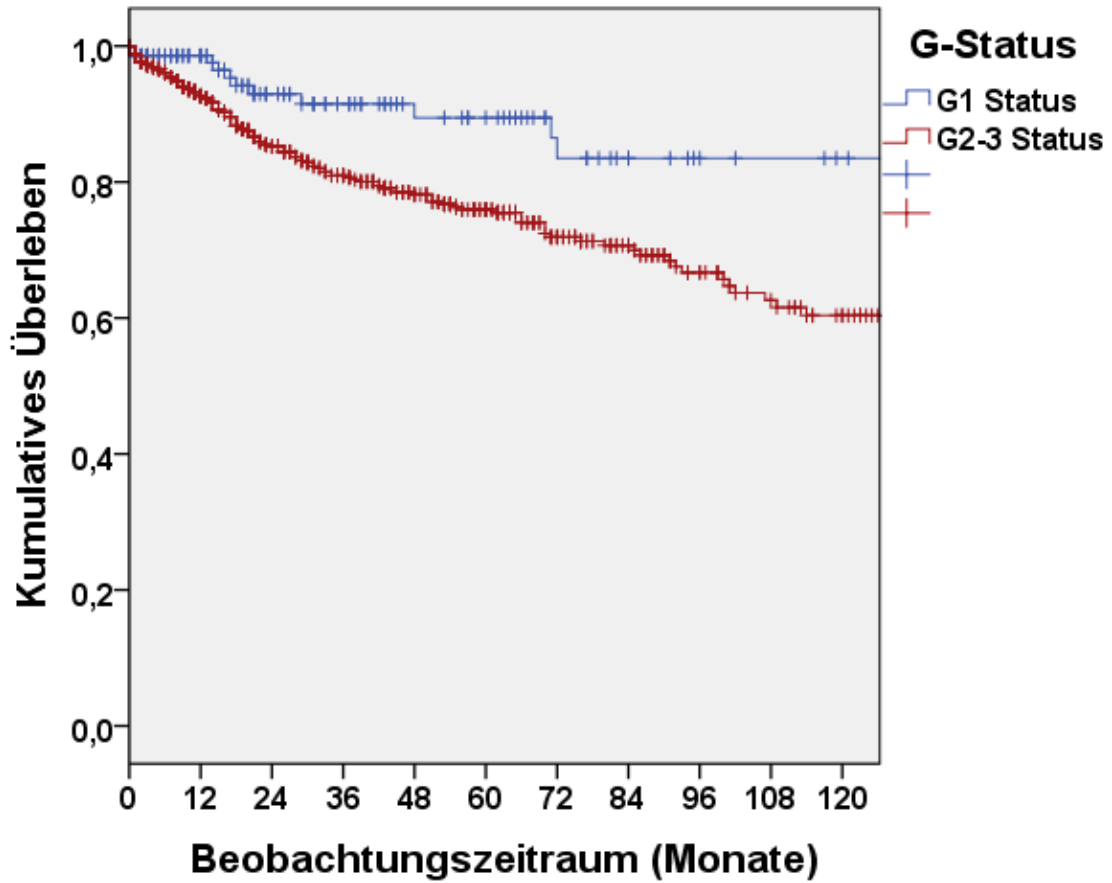


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom G-Status

Der R-Status zeigt mit einem p-Wert von 0,013 keinen signifikanten Einfluss auf das 10-Jahres-Überleben (Abb. 17). Hier sinkt die Überlebensrate von 70% auf 50%.

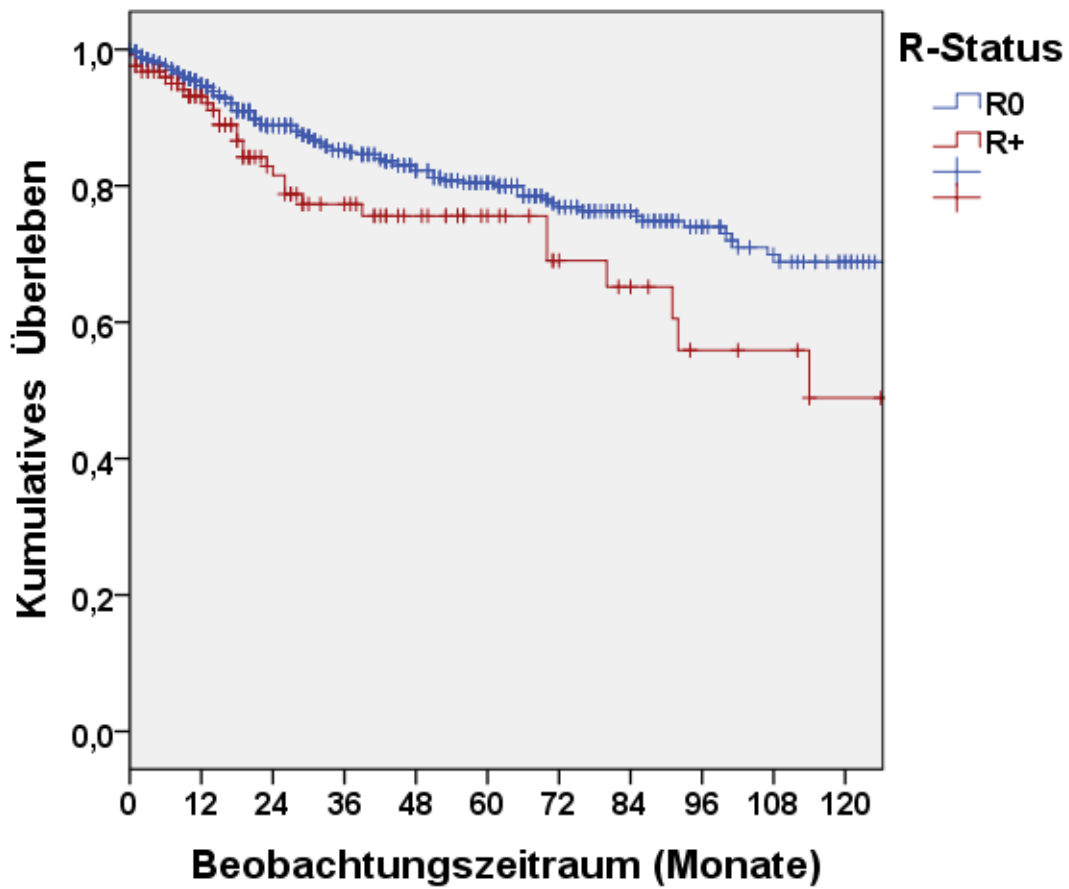


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom R-Status

Auch bei vorhandenem Rezidiv sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate signifikant ($p=0,002$) (Abb. 18).

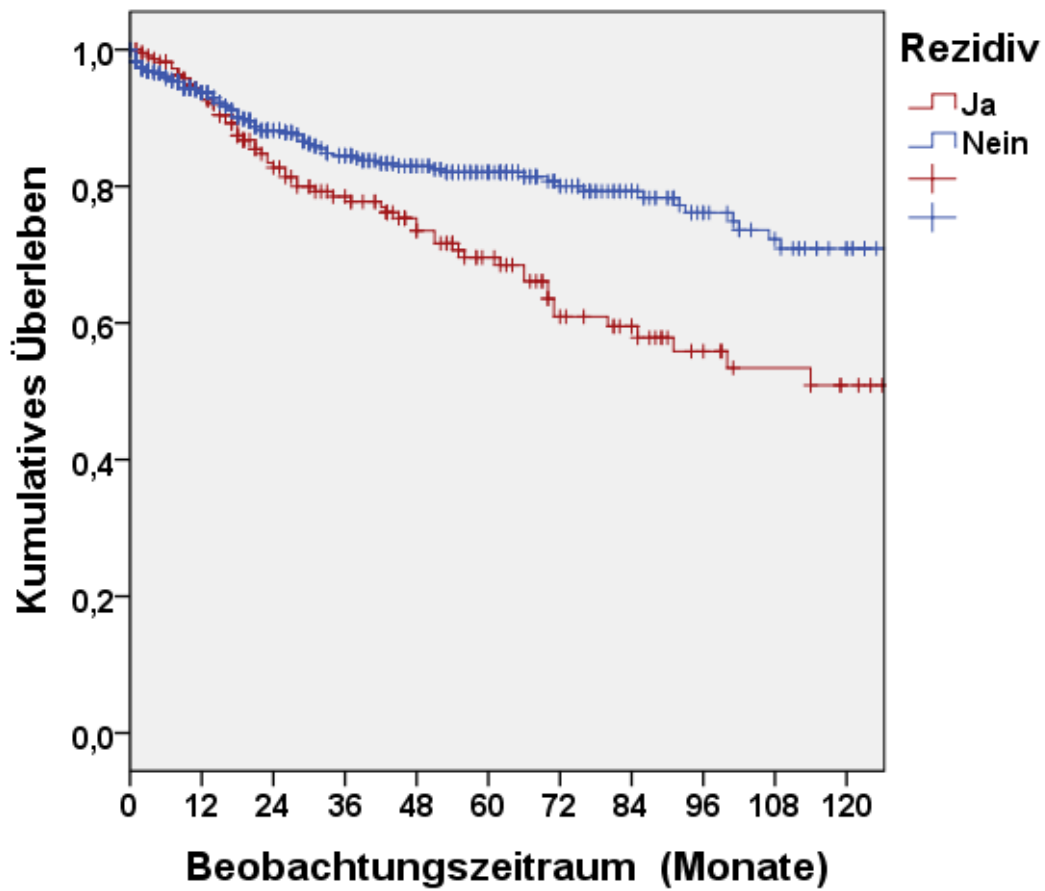


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Rezidivaufreten

8 Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht mittels einer retrospektiven Analyse anhand von Patienten mit primärem Plattenepithelkarziom der Mundhöhle, die zwischen den Jahren 2000 bis 2015 in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz therapiert wurden, das Rezidivverhalten der Karzinome. Ziel ist auf Basis dessen die Turmornachsorge über eine Risikostratifizierung zu verbessern.

Mit 831 identifizierten Patienten handelt es sich dabei weltweit um eines der größten Kollektive, die jemals in diesem Bereich hinsichtlich dieser Fragestellung untersucht worden sind.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten mit 63 ± 13 Jahre entspricht den Literaturwerten (74). Das geschlechtsspezifische Erkrankungsalter (Frauen 66 ± 14 und Männer 60 ± 12) ist mit anderen Studien ebenfalls vergleichbar, liegt aber geringfügig höher (2). Die Verteilung der Geschlechter liegt mit 34% Frauen und 66% Männer innerhalb der Werte, die ebenso in der Literatur zu finden sind (5, 6). Allerdings wird hier meist ein Verhältnis von 3:1 auf Seiten der Männer angegeben (2). Die Geschlechterverteilung wird über den ungesünderen Lebensstil der männlichen Bevölkerung begründet (5). Während Männer zum erhöhten Tabakkonsum neigen, tendieren Frauen eher zu erhöhtem Alkoholkonsum. Vor allem die Kombination von Zigaretten und Alkohol ($n=401$) erhöht das Risiko an einem PECA zu erkranken (2). Im Patientenkollektiv der Arbeit wiesen 75% Risikofaktoren auf (81% Männer und 63% Frauen). Somit ist die Arbeit mit den in der Literatur genannten 80% konform (2).

Bei der Betrachtung des Body-Mass-Index mit einem Mittelwert von 25 ± 5 , liegen die untersuchten Patienten im Grenzbereich zwischen Normalgewicht (18,5 bis < 25) und Präadipositasbereich (25,0 bis < 30).

In Bezug auf die Lokalisationsverteilung des Primarius im untersuchten Kollektiv entspricht die Auswertung der klassischen Aufteilung für das westliche Patientenkollektiv. 80% der Plattenepithelkarzinome sind in der unteren Etage der Mundhöhle zu finden. Die genauere Auswertung ergab bei der Lokalisationszuteilung beim Mundboden 30%, bei der Zunge 28%, beim Unterkiefer 22%, beim Oberkiefer 14% und bei der Wange 6%. Dies sind vergleichbare Verteilungsmuster mit anderen Kollektiven aus dem europäischen Raum (3, 131).

In der vorliegenden Arbeit wird die TNM-Klassifikation nach UICC Manual of Clinical Oncology von 2009 genutzt, da im Untersuchungszeitraum diese TNM-Klassifikation aktuell und durch die Pathologie genutzt wurde.

T1-Karzinome waren mit 38% am häufigsten. Dies könnte zeigen, dass Schleimhautkontrollen im Rahmen der regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchung durchaus zielführend sind PECCAs der Mundhöhle früh zu detektieren (2). Außerdem verfügt Deutschland, im Vergleich zu anderen Ländern über eine gute Aufklärung und Prävention, z.B. auch bezogen auf den Risikofaktor Rauchen (18). Dennoch ist die Zahl der Patienten mit T3/T4-Tumoren mit insgesamt 32% relativ hoch. T2-Tumore traten in 28% im untersuchten Kollektiv auf.

Generell beschreibt die Literatur ein aggressives lymphogenes Metastasierungsverhalten mit erkennbaren Lymphknoten-Metastasen in 20 – 40% der Fälle (2). Die Metastasierungswahrscheinlichkeit steigt ab 4 – 7 mm Eindringtiefe des Primarius, bei vaskulärer Invasion und bei Lage des Tumors in Zunge, Mundboden oder bei mittellinienüberschreitenden Tumoren (2). Bei einer Tumordicke von mehr als 7 mm liegt in über 50% der Fälle bei Zungenkarzinomen eine Metastase vor (132, 133, 120). Die Eindringtiefe der Tumore ist allerdings schwer z.B. über eine intraorale Sonographie zu eruieren. Die multivariaten Analysen in diesen Studien konnten zeigen, dass Tumortiefen von > 7 mm ein Risikofaktor für okkulte Lymphknotenmetastasen sind. Eine Tumordicke von über 10 mm stellt im weiteren einen prädiktiven Faktor für das Sinken des krankheitsfreien Überlebens dar.

In der Literatur wird diskutiert, ob eine prophylaktische Neck Dissektion aufgrund okkulter Metastasen (15 – 40%) oder der Verzicht auf Basis der Nebenwirkung bei kleineren PECCAs mit cN0-Befunden von Vorteil ist (85). Eine sonographische Detektion der Lymphknoten ist ab einer Größe von 2 – 3 mm möglich. Bis auf die Lymphknoten der Retropharyngealregion sind alle Lymphknoten der Ultraschalldiagnostik über zugänglich, so dass das „Watchful-waiting“ oftmals positiven Zuspruch in der Literatur erfährt. In der oben genannten Studie konnte ein absoluter Gesamtüberlebensvorteil von 12,5% und ein krankheitsfreier Überlebensvorteil von 23,6% bei einer elektiven gegenüber einer therapeutischen Neck Dissektion bei cN0-Befunden nachgewiesen werden.

In unserem Patientenkollektiv war die Neck Dissektion fester Bestandteil der chirurgischen Therapie, wie auch die aktuelle Leitlinie empfiehlt (2). 36% der Patienten der vorliegenden Studie hatten bei Erstdiagnose mindestens eine

Lymphknotenmetastase, bei 15% lag ein N2b-Hals vor. Dies rechtfertigt somit eindeutig eine elektive Neck Dissektion.

In der Literatur werden in 15 – 40% okkulte Lymphknotenmetastasen beschrieben (84). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 60 – 85% der cN0-Hälse durch einen Lymphknoteneingriff übertherapiert wären (134).

Aber auch sogenannte „Skip-Metastasen“ bzw. die atypische Drainage, das heißt die Absiedelungen bei der die Tumorzellen die direkt, angrenzende Lymphknotenstation übersprungen haben, können vorkommen. Diese spielen aber oftmals nur eine untergeordnete Rolle.

In der richtigen Indikation kann auch lediglich der Sentinellymphknoten entnommen werden. Malignome, bei denen dieser häufiger entnommen wird, sind beispielsweise das maligne Melanom, das Mamma- und Prostatakarzinom. Aber auch in der PECA-Diagnostik findet immer häufiger die Detektion mittels radioaktivem Tracer statt (90). Sollte hier der SLN nicht metastatisch befallen sein, dann liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Streuung des Malignoms vor, so dass keine ausgedehnte Neck Dissection durchgeführt werden muss. Der entnommene SLN trägt zu einer minimalinvasiven Operationsmethode und zur reduzierten postoperativen Morbidität bei. Desweiteren führen Tracermarkierungen aufgrund einer Fokussierung betroffener Lymphknoten zu einer optimierten histopathologischen Aufbereitung mit einer daraus resultierenden besseren Prognoseabschätzung und Therapieplanung (90).

Als Hauptrisikofaktor für Fernmetastasen wird die Anzahl, der mit pathologischen Lymphknoten befallenen Level, die Lokalisation des Primarius und das Ausmaß der Tumorinvasion angesehen (80).

In 1% des untersuchten Patientenkollektives sind in Lunge (78%, n=7) und Leber (24%, n=2) Fernmetastasen aufgetreten, was sich mit den Literaturangaben deckt (79). Weitere häufigere betroffene Regionen sind Knochenmark/ Wirbelsäule (20%) und das Gehirn (135).

Übereinstimmend mit der Literatur sind die Hälfte der Patienten im untersuchten Kollektiv auch erst mit einem Tumorstadium III oder IV diagnostiziert worden (2).

Hinsichtlich des Differenzierungsgrades entsprechen unsere Ergebnisse denen der Literatur. G2 differenzierte Tumore kommen mit 70% sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur am häufigsten vor (3, 65). Hochdifferenzierte Tumore (G1), so haben Studien gezeigt, sind allerdings mit einer besseren Überlebenschance behaftet (5).

Laut der aktuellen deutschen Leitlinie ist die Therapie der Wahl des oralen Plattenepithelkarzinoms die chirurgische Resektion (2). Diese erhielten in der vorliegenden Studie 776 von 831 Patienten. Dementsprechend wurde bei 55 Patienten keine Chirurgie durchgeführt. Nach histopathologischer Auswertung lag bei 652 Patienten eine R0-Situation vor. Die restlichen Patienten (16%, n=124) wurden R1- oder R2-reseziert. Die Literaturangaben dazu sind identisch (136).

Fast die Hälfte der Patienten wurde adjuvant bestrahlt und ein weiteres Viertel musste sich einer Chemotherapie unterziehen. Lage und Größe des Tumors oder aber der Allgemeinzustand des Patienten müssen miteinbezogen werden, so dass eine Verallgemeinerung bezüglich der therapeutischen Optionen nicht stattfinden kann. Dennoch ist sich die Literatur einig, dass eine radikale Entfernung des Tumors die Prognose des Patienten am ehesten verbessert. Bei der Wahrung des Sicherheitsabstandes spielen die Anatomie und verschiedene Ausbreitungsmöglichkeiten eine wichtige Rolle (137). Resektionsabstände von mindestens 5 mm (ASR-Kategorie) werden angestrebt, aber auch Zahlen zwischen 3 bis 7 mm werden in der Literatur akzeptiert (55, 81-83). Eine der aktuellsten Veröffentlichungen (138) beschreibt einen Schwellenwert von 0,01 - 2,2 mm, der bei Unterschreiten mit einem zweifach erhöhten Risiko für Lokalrezidive einhergeht. In der Universitätsmedizin Mainz gelten Resektionsabstände < 3 mm als „High-Risk“, > 3 mm bis < 5 mm als „Risk“ und > 5 mm als „Healthy“.

Im Idealfall findet eine primäre Resektion (\pm Neck Dissektion) mit anschließender Rekonstruktion statt. In der vorliegenden Studie wurden die 776 Patienten, bei denen der Primarius chirurgisch angegangen wurde, rekonstruiert. In der Regel bestimmen Art und Größe des Defektes wie rekonstruiert wird. Kleinere Defekte werden meist mit regionalen Lappenplastiken versorgt, während große chirurgische Defekte oder die Zunge häufig mikrovaskulär rekonstruiert werden (139, 140). Auch individuelle Patientenwünsche müssen miteinbezogen werden.

In vorliegender Studie entwickelten 27% der Patienten ein Rezidiv vornehmlich in den ersten 2 Jahre des Recalls (67,1%), was sich mit den Angaben der Literatur deckt (2) (131). Entsprechend der Literatur weisen auch in der vorliegenden Studie Wangenkarzinome (38%) und Oberkieferkarzinome (33%) die höchsten Rezidivraten auf (141).

35% der Rezidive waren Lokalrezidive, 27% Zweitkarzinome, 22% Lymphknotenrezidive, 13% Fernmetastasen und zu geringen prozentualen Anteilen (jeweils 1%) sind Kombinationen wie Lokalrezidiv und Lymphknotenrezidiv oder

Lokalrezidiv und Fernmetastase, sowie Zweitkarzinom und Fernmetastase aufgetreten. Diese Werte lassen sich auch in der Literatur finden (2).

Über die Entstehung von Lokalrezidiven gibt es viele Studien. Verschiedene Faktoren, wie Randstatus, Infiltrationsmuster, Dysplasiegrad, Tumorgöße und sogar die neoadjuvante Chemotherapie werden diskutiert. Eine Assoziation gibt es dabei zwischen schwerem Dysplasiegrad sowie R1-Resektionen/ Close Margin Resektionen und der Entstehung von Lokalrezidiven (131, 142).

Im Recall der vorliegenden Studie wurden über die Hälfte der Rezidive (57%) durch die klinische Untersuchung detektiert. Während nur 27% über CT/ MRT und nur 8% über Sonographie erkannt wurden. Die Patienten selbst haben in 8% ein erneutes Auftreten bemerkt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die klinische Untersuchung das wichtigste Instrument der Tumornachsorge darstellt.

Bezüglich der Follow-up Frequenz herrscht in der Literatur noch kein Konsens. Die vorliegende Studie zeigt, dass der in der Leitlinie (2) beschriebene Recall von einem Dreimonatsrhythmus in den ersten zwei Jahren nicht ausreichend ist. Der weitere Nachsorgerhythmus wird hier mit einem Sechsmonatsrhythmus im dritten bis fünften Jahr beschrieben und ab dem fünften Jahr mit einem Zwölfmonatsrhythmus.

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse traten im ersten Quartal des Beobachtungszeitraumes bereits 20 Rezidive auf, im zweiten Quartal 36, im dritten sogar 29 und im vierten weitere 29. Das zweite Jahr zeigt relativ konstante Zahlen, zwischen 13 und 14 Rezidive pro Quartal.

Summiert man die im Recall detektierten Tumore, des ersten und zweiten, des vierten und fünften sowie des siebten, achten, zehnten und elften Monats, so macht das 69 von den 114 Rezidiven aus, die sich im ersten Jahr entwickelt haben. 45 der 114 Rezidive wurden in Monat drei, sechs, neun und zwölf detektiert, also zu dem Zeitpunkt, zu dem nach Leitlinie das Recall empfohlen wird. Dies bedeutet, dass nach Durchführung des Recalls nach Leitlinienvorschlag 69 von 114 Rezidiven erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert worden wären, mit dann konsekutiv schlechterer Prognose (143, 144).

In der Literatur gibt es daher auch andere Vorschläge zur Frequenz des Recalls mit vierwöchentlichen Intervallen im ersten und achtwöchigen im zweiten Jahr (145, 146) oder ein zweiwöchentliches Follow-up mit monatlichen Ultraschalluntersuchungen (117).

Ein denkbarer Recall-Rhythmus wäre eine Mundschleimhautkontrolle alle vier Wochen mit zusätzlicher Sonographie in den ersten zwei Jahren.

In vorliegender Arbeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des T-, N- und R-Status auf die Entstehung von Rezidiven. Bei 27% der Patienten mit einem T1/T2-Tumor im Vergleich zu 26% mit einem T3/T4-Tumor entstand ein Rezidiv. 24% der Patienten ohne primäre Lymphknotenmetastasen entwickelten ein Rezidiv gegenüber 32% mit positivem Lymphknotenbefall. Bei R0 entwickelten 26% ein Rezidiv versus 32% bei R1 oder R2. Dies belegt auch die Literatur (131, 142).

Bezüglich des G-Status entwickelten 10% der G1-eingestuften Tumore und mit 30% der mäßig bis schlecht differenzierten Tumore signifikant mehr ein Rezidiv, was sich mit der Literatur deckt (142). Ein schwerer Dysplasiegrad am Tumorrand wird hier mit einer Risikoerhöhung an einem lokalen Rezidiv zu erkranken gleichgesetzt.

Bei der Analyse der Überlebensstatistik wurden die T-, N-, G- und R-Status sowie das Vorhandensein eines Rezidivs untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass mit fortschreitender Tumorausdehnung, positivem Lymphknotenbefall und mit dem Auftreten eines Rezidivs das kumulative Überleben signifikant sinkt. Dies entspricht auch den Literaturangaben (135).

Prognostisch gesehen, nehmen die Früherkennung und ein rechtzeitiger Therapiebeginn somit einen hohen Stellenwert in der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms ein. Nicht nur beim Primärtumor selbst, sondern auch bei einem entstandenen Rezidiv, da eine Verschleppung der Diagnose mit einer verschlechterten Prognose (143, 144) und im weiteren auch mit einer reduzierten Lebensqualität einhergeht. Eine umgehende Diagnose, eine direkte Therapie und ein engmaschig interdisziplinäres Recall sollten Ziel sein, um die Überlebensraten zu verbessern.

9 Zusammenfassung

Fünf Prozent aller malignen Tumore liegen in der Mundhöhle. Hiervon sind 95% Plattenepithelkarzinome. Mit etwa 14.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland und einer weltweit steigenden Inzidenz von 200.000 bis 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr zeigt sich, welchen relevanten Stellenwert diese Erkrankung einnimmt (2).

Trotz moderner Therapieansätze ist das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem enoralem Plattenepithelkarzinom mit circa 50% weiterhin konstant schlecht. Die wichtigsten Prognosefaktoren sind hierbei die Tumorgroße und die Existenz von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie die Entstehung eines Rezidivs im Verlauf der Nachsorge (3).

Hinsichtlich des Rezidivverhaltens gibt es wenige Daten, wodurch die Gestaltung der Nachsorge nur unzureichend wissenschaftlich untermauert ist. Dies spiegelt sich im geringen Evidenzlevel (Good Clinical Practise) für die Vorgehensweise der Tumornachsorge in den deutschen Leitlinien wider (2). Der frühzeitigen Detektion eines Rezidivs sollte jedoch ein besonderes Augenmerk gewidmet werden. Die vorliegende Studie zum Thema Rezidivdiagnostik und Rezidivverhalten soll anhand ihrer großen Fallzahl die Datenlage ergänzen und bereits vorhandene Leitlinienempfehlungen kritisch beleuchten.

Retrospektiv wurden Patienten nachuntersucht, die von 2000 bis 2015 in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz an einem primären enoralem PECA erkrankten und in domo therapiert wurden. Insgesamt wurden 831 Patienten (34% Frauen und 66% Männer) mit einem Durchschnittsalter von 63 ± 13 Jahren in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

75% der Patienten, insbesondere Männer, wiesen aufgrund von häufigerem Tabak- und Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko auf an einem PECA zu erkranken. Die Lokalisationen der untersuchten Primarien verteilten sich auf Mundboden (30%), Zunge (28%), Unterkiefer (22%), Oberkiefer (14%) und Wange (6%). Bedingt durch die hohe Anzahl an T3/T4 Karzinomen (32%) und der hohen Rate an Lymphknotenmetastasen (36%) hatten bereits 49% der Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium III – IV.

27% der Patienten entwickelten im Median nach 12 Monaten ein Rezidiv. Dabei traten zu 67,1% die Rezidive in den ersten zwei Jahren auf. Betrachtet man die Verteilung der Rezidive genauer, so traten im ersten Quartal des

Beobachtungszeitraums 20 Rezidive auf, im zweiten Quartal 36, im dritten und im vierten je weitere 29.

Das zweite Jahr zeigt mit Rezidivzahlen zwischen 13 und 14 pro Quartal relativ konstante Rezidivraten.

In den ersten zwölf Monaten sind insgesamt 114 Rezidive im monatlichen Recall detektiert worden. Hätte das Recall entsprechend den Leitlinien stattgefunden, so hätte man die Rezidive aus dem ersten und zweiten Monat erst in Monat drei und die Rezidive des vierten und fünften Monats erst in Monat sechs detektiert. Analog gilt dies auch für die Monate sieben und acht sowie zehn und elf. So wären in unserem Patientenkollektiv 69 der 114 Rezidive erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert worden.

Der häufigste Rezidivtyp war das Lokalrezidiv (35%), gefolgt vom Zweitkarzinom (27%) und zervikalen Lymphknotenmetastasen (22%). Fernmetastasen und Kombinationen waren deutlich seltener (13%). Die klinische Untersuchung (57%) war die Methode, die am häufigsten zur Erkennung der Rezidive führte und stellt somit das wichtigste Instrument in der Nachsorge dar. Bildgebenden Verfahren (CT, MRT und Sonographie) waren bei 35% der Patienten wegweisend für die Diagnosestellung eines Rezidivs. 8% der Patienten klagten über Beschwerden, auf Basis derer das Rezidiv detektiert wurde.

Die Entdifferenzierung des Tumorgewebes hat einen statistisch signifikanten Einfluss bezüglich der Entstehung von Rezidiven, wohingegen dies bei Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus und Sicherheitsabstand bei der Primärtherapie nicht der Fall war. Tumorausdehnung, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und die Entwicklung von Rezidiven reduzieren signifikant das 10-Jahres-Gesamtüberleben.

Das enorale PECA weist ein aggressives Rezidivierungsmuster auf, insbesondere bei schlecht differenzierten Karzinomen. Außerdem konnte die Dringlichkeit eines engmaschigen Recalls aufgezeigt werden vorallem innerhalb der ersten zwei Jahre, um Rezidive zeitnah zu detektieren. Die Recall-Frequenz sollte alle vier Wochen in den ersten zwei Jahren stattfinden und somit über den in den Leitlinien empfohlenen Dreimonatsrhythmus hinausgehen.

10 Literaturverzeichnis

1. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg) Berlin 2016.
2. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. Mundhöhlenkarzinom. S3-Leitlinie. 2012.
3. Jerjes W., Upile T., Petrie A., Riskalla A., Hamdoon Z., Vourvachis M., et al. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol.* 2010;2:9.
4. Field J.K. The role of oncogenes and tumour-suppressor genes in the aetiology of oral, head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1995;88(1):35-9.
5. Eckert A.W., Lautner M.H., Dempf R., Schubert J., Bilkenroth U. Prognostic factors for oral squamous cell carcinoma. *Der Chirurg.* 2009;80(2):138-43.
6. Zini A., Nasser N., Vered Y. Oral and Pharyngeal Cancer Among the Arab Population in Israel from 1970 to 2006. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2012;13(2):585-89.
7. Boehm A., Wichmann G., Mozet C., Dietz A. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. 2010;58(8):762-69.
8. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. S2k-Leitlinie. 2010.
9. Lambert R., Sauvaget C., de Camargo Cancela M., Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2011;23(8):633-41.
10. Kowalski L.P., Carvalho A.L. Natural history of untreated head and neck cancer. *European Journal of Cancer.* 2000;36(8):1032-37.
11. Som P.M. The present controversy over the imaging method of choice for evaluating the soft tissues of the neck. *American Journal of Neuroradiology.* 1997;18(10):1869-72.
12. Gellrich N.C., Echardt A., Schramm A. Tumor-Führer der MKG-Chirurgie - Medizinische Hochschule Hannover [Available from: https://www.mh-hannover.de/fileadmin/kliniken/gesichts_chirurgie/download/TU_Fuehrer_MHH_MKG.pdf].
13. Hemprich A., Müller R.-P. Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 1989;18(1):39-42.
14. Lippman S.M., Spitz M., Z.; T, Benner S.E., Hong W.K. Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *American Cancer Society.* 1994;74(9):2719-25.

15. Gupta P.C., Murti P.R., Bhonsle R.B. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol.* 1996;26(2):183-98.
16. Liu C.J., Chang K.W., Chao S.Y., Kwan P.C., Chang S.M., Yen R.Y., et al. The molecular markers for prognostic evaluation of areca-associated buccal squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(6):327-34.
17. Bachar G., Goldstein D.P., Barker E., Lea J., O`Sullivan B., Brown D.H., et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: outcomes of treatment in the modern era. 2012;122(7):1552-7.
18. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology.* 2009;45(4-5):340-50.
19. Hashibe M., Brennan P., Benhamou S., Castellsague X., Chen C., Curado M.P., et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute.* 2007;99(10):777-89.
20. Essig H., Warraich R., Zulfiqar G., Rana M., Eckardt A.M., Gellrich N.C., et al. Assessment of cervical lymph node metastasis for therapeutic decision-making in squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a prospective clinical analysis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2012;10(253).
21. Leoncini E., Vukovic V., Cadoni G., Giraldi L., Pastorino R., Arzani D., et al. Tumour stage and gender predict recurrence and second primary malignancies in head and neck cancer: a multicentre study within the INHANCE consortium. *European Journal of Epidemiology.* 2018.
22. Chen Y., Chang J.T., Liao C.T., Wang H.M., Yen T.C., Chiu C.C., et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2008;99(8):1507-14.
23. Gillison M.L. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007;29(8):779-92.
24. Ruiz E.F., Peláez G.M.A.C., Lapiedra R.C., Gómez G.E., L.A.M. L. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: Relationship with oral cancer *Med Oral.* 2004;9:14-23.
25. Talamini R., Bosetti C., La Vecchia C., Dal Maso L., Levi F., Bidoli E., et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2002;13(10):957-64.
26. Sturgis E.M., Cinciripini P.M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer.* 2007;110(7):1429-35.
27. Bootz F., Bamberg M. Wichtigstes Therapieziel: Funktionserhalt und -aufbau. *Der Onkologe.* 2001;7:471-2.

28. Shillitoe E.J., May M., Patel V., Lethanakul C., Ensley J.F., Strausberg R.L., et al. Genome-wide analysis of oral cancer-early results from the Cancer Genome Anatomy Project. *Oral Oncology*. 2000;36(1):8-16.
29. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
30. Vidal L., Gillison M.L. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(6):1125-42.
31. Campo-Trapero J., Cano-Sanchez J., Palacios-Sanchez B., Sanchez-Gutierrez J.J., Gonzalez-Moles M.A., Bascones-Martinez A. Update on molecular pathology in oral cancer and precancer. *Anticancer research*. 2008;28:1197-205.
32. Quintero K., Giraldo G.A., Uribe M.L., Baena A., Lopez C., Alvarez E., et al. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2013;79(3):375-81.
33. HPV-Test zur Krebsvorsorge in der Mundhöhle. *DZW - Portal für dentales Praxiswissen*. 2013.
34. Wann HPV-Test? *Ärzte Zeitung*. 2015.
35. Kreimer A.R., Johansson M., Waterboer T., Kaaks R., Chang-Claude J., Drogen D., et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2708-15.
36. Alibek K., Kakpenova A., Baiken Y. Role of infectious agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers. *Infect Agent Cancer*. 2013;8(1):7.
37. Brennan J.A., Mao L., Hruban R.H., Boyle J.O., Eby Y.J., Koch W.M., et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 1995;332(7):429-35.
38. Wong Y.K., Liu T.Y., Chang K.W., Lin S.C., Chao T.W., Li P.L., et al. p53alterations in betel quid- and tobacco-associated oral squamous cell carcinomas from Taiwan. *J Oral Pathol Med*. 1998;27(6):243-8.
39. Wu R.Q., Zhao X.F., Wang Z.Y., Zhou M., Chen Q.M. Novel molecular events in oral carcinogenesis via integrative approaches. *J Dent Res*. 2010;90(5):561-72.
40. Tabor M.P., Brakenhoff R.H., van Houten V.M., Kummer J.A., Snel M.H., Snijders P.J., et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1523-32.
41. Prof. Dr. rer. nat. Ruud H. Brakenhoff, Dr. rer.nat. Boudewijn J.M. Braakhuis. Entstehung, Behandlung und Prävention von Mundhöhlenkrebs. *Handbuch für Familien*. 2004:Kapitel 29.
42. Braakhuis B.J., Tabor M.P., Kummer J.A., Leemans C.R., Brakenhoff R.H. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-30.

43. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9-22.
44. Axéll T., Pindborg J.J., Smith C.J., I. vdW. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. 1996;25(2):49-54.
45. Partridge M., Pateromichelakis S., Phillips E., Emilion G.G., A'Hern R.P., Langdon J.D. A Case-Control Study Confirms That Microsatellite Assay Can Identify Patients at Risk of Developing Oral Squamous Cell Carcinoma within a Field of Cancerization. *Molecular Biology and Genetics*. 2000;60(14).
46. Schepman K.P., van der Meij E.H., Smeele L.E., van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncology*. 1998;34(4):270-5.
47. Reichert P.A. Orale Leukoplakie/Erythroplakie. Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). 2007.
48. Ravikiran Ongole, Praveen B.N. Oral Diagnosis and Oral Radiology. Textbook of Oral Medicine. 2013:1-897.
49. Fitzpatrick S.G., Hirsch S.A., S.C. G. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *Journal of the American Dental Association* 2014;145(1):45-56.
50. Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch Berlin: De Gruyter. 2014.
51. Crozier E., Sumer B.D. Head and neck cancer. *Med Clin North Am*. 2010;94(5):1031-46.
52. Schwenzer N., Ehrenfeld M. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (ZMK-Heilkunde); 4 Auflage, Thieme Verlag 2010.
53. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 267. Auflage. De Gruyter (Verlag). 2017.
54. Büttner R., Thomas C. Allgemeine Pathologie. Mit 15 Tabellen. 3. erw. Aufl. Unter Mitarbeit von F. Fend, H.-D. Mennel und R. Moll et al. Stuttgart: Schattauer 2003.
55. König T. Die lokale Rezidiv- und Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. 2013.
56. Chen T.Y., Emrich L.J., Driscoll D.L. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(6):833-7.
57. Loree T.R., Strong E.W. Significance of positive margins in oral squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1990;160(4):410-4.

58. Magnano M. BM, De Stefani A., Milan F., Lerda W., Ferrero V., Gervasio F., Ragona R., Gabriele P., Valente G., et al. Prognostic factors for head and neck tumor recurrence. *Acta Otolaryngol.* 1995;115(6):833-8.
59. Glanz H. Late recurrence or radiation induced cancer of the larynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1976;1(2):123-9.
60. Glanz H., Kleinsasser O. Secondary radiogenic cancer of the larynx (author's transl). *HNO.* 1976;24(2):48-59.
61. Munoz Guerra M.F., Naval Gias L., Campo F.R., Perez J.S. Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(11):1289-96.
62. Myers J.N., Greenberg J.S., Mo V., Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer.* 2001;92(12):3030-6.
63. González-García R., Naval-Gías L., Román-Romero L., Sastre-Pérez J., Rodríguez-Campo F.J. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck.* 2009;31(9):1168-80.
64. Weinberger P.M., Yu Z., Haffty B.G., Kowalski D., Harigopal M., Brandsma J., et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(5):736-47.
65. Fan S., Tang Q.L., Lin Y.J., Chen W.L., Li J.S., Huang Z.Q., et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci.* 2011;3(4):180-91.
66. Neurath M., Lohse A.W. *Checkliste - Anamnese und klinische Untersuchung.* Stuttgart: Thieme 4 Auflage. 2010.
67. Kley A. Wertigkeit der 18-F-FDG-PET/CT zur Erkennung von Nebennieren- und Leber-Metastasen beim Bronchialkarzinom im Vergleich zur konventionellen Diagnostik. 2011.
68. Fandi A., Yanes B., Taamma A., Azli N., Armand J.P., Dupuis O., et al. Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx: epidemiological, clinical and therapeutic aspects. *Bull Cancer.* 1994;81(7):571-86.
69. Yang J., R.A. W. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell.* 2008;14(6):818-29.
70. Noguti J., De Moura C.F., De Jesus G.P., Da Silva V.H., Hossaka T.A., Oshima C.T., et al. Metastasis from oral cancer: an overview. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9(5):329-35.
71. Dollhausen M. Metastasierungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen der Zunge, eine retrospektive Analyse von 1997 bis 2013. 2017.
72. Sano D., Myers J.N. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(3-4):645-62.

73. Riede U.N., Walch A., O.D. W. Allgemeine und Spezielle Pathologie; 5. Auflage. Stuttgart: Thieme. 2004:1236.
74. Kowalski L.P., Bagietto R., Lara J.R., Santos R.L., Tagawa E.K. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*. 1999;21(2):104-10.
75. Koo B.S., Lim Y.C., Lee J.S., Choi E.C. Management of the contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(10):896-901.
76. Byers R.M., Weber R.S., Andrews T., McGill D., Kare R., Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 1997;19(1):14-9.
77. Elsheikh M.N., Mahfouz M.E., Elsheikh E. Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1636-40.
78. Kraft I.S. Metastasierungsverhalten von enoralen Plattenepithelkarzinomen der Wange - eine retrospektive Nachuntersuchung des Patientenkollektivs von 1988-2013. 2015.
79. Takes R.P., Rinaldo A., Silver C.E., Haigentz M. Jr., Woolgar J.A., Triantafyllou A., et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncology*. 2012;48(9):775-9.
80. Li X., Di B., Shang Y., Zhou Y., Cheng J., He Z. Clinicopathologic risk factors for distant metastases fro head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(12):1348-53.
81. Nason R.W., Binahmed A., Pathak K.A., Abdoh A.A., Sándor G.K. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(5):625-9.
82. Liao C.T., Chang J.T., Wang H.M., Ng S.H., Hsueh C., Lee L.Y., et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):915-22.
83. McMahon J., O'Brien C.J., Pathak I., Hamill R., McNeil E., Hammersley N., et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003;41(4):224-31.
84. Weiss M.H., Harrison L.B., Isaacs R.S. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(7):699-702.
85. D`Cruz A.K., Vaish R., Kapre N., Dandekar M., Gupta S., Hawaldar R., et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-9.

86. McGuirt W.F.Jr., Johnson J.T., Myers E.N., Rothfield R., Wagner R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121(3):278-82.
87. Dias F.L., Kligerman J., Matos de Sá G., Arcuri R.A., Freitas E.Q, Farias T., et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;125(1):23-9.
88. D`Cruz A.K., Siddachari R.C., Walvekar R.R., Pantvaidya G.H., Chaukar D.A., Deshpande M.S., et al. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for randomized controlled trial. Head Neck. 2009;31(5):618-24.
89. Narendra H., Tankshali R.A. Prevalence and pattern of nodal metastasis in pT4 gingivobuccal cancers and its implications for treatment. Indian J Cancer. 2010;47(3):328-31.
90. Vogt H., Schmidt M., Bares R., Brenner W., Grünwald F., Kopp J., et al. Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächterlymphknoten (sentinel lymph node; SLN) - Diagnostik.
91. Schilling C. ea. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. European Journal of Cancer 2015;51(18):2777-84.
92. Cambaz M. Metastasierungsverhalten enoraler Plattenepithelkarzinome des Unterkiefers und Mundbodens: eine Analyse der letzten 20 Jahre aus der Klinik der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. 2016.
93. Disa J.J., Cordeiro P.G. Mandible reconstruction with microvascular surgery. Seminars in surgical oncology. 2000;19(3):226-34.
94. Rodgers L.W. Jr., Stringer S.P., Mendenhall W.M., Parsons J.T., Cassisi N.J., RR. M. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. Head Neck. 1993;15(1):16-9.
95. Krebsgesellschaft.de. Die Strahlentherapie bei Krebs. ONKO Internetportal.
96. Strahlentherapie. Wikipedia - Die freie Enzyklopädie. 2007.
97. Fujita M., Hirokawa Y., Kashiwado K., Akagi Y., Kashimoto K., Kiri H., et al. An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;34(2):333-9.
98. Pernot M., Luporsi E., Hoffstetter S., Peiffert D., Aletti P., Marchal C., et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(3):577-85.
99. Awwad H.K., Lotayef M., Shouman T., Begg A.C., Wilson G., Bentzen S.M., et al. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. Br J Cancer. 2002;86(4):517-23.

100. Ang K.K., Trotti A., Brown B.W., Garden A.S., Foote R.L., Morrison W.H., et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):571-8.
101. Raguse J.D., Gath H.J., Oettle H., Bier J. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) in patients with recurrent advanced head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Oral Oncology*. 2006;42(6):614-8.
102. Bourhis J., Lefebvre J.L., Vermorken J.B. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options? *Eur J Cancer*. 2010;46(11):1979-89.
103. Martinez-Useros J., Garcia-Foncillas J. The challenge of blocking a wider family members of EGFR against head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*. 2015;51(5):423-30.
104. Vassilakopoulou M., Psyrris A., Argiris A. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2015;51(5):409-15.
105. Boysen M., Lövdal O., Tausjö J., Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):426-30.
106. Loeffelbein D., Eiber M., Mayr P., Souvatzoglou M., Mucke T., von Bomhard A., et al. Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(8):1546-52.
107. Zätterström U., Boysen M., Evensen J.F. Significance of self-reported symptoms as part of follow-up routines in patients treated for oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2014;34(11):6593-9.
108. Haughey B.H., Gates G.A., Arfken C.L., Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101(2 Pt 1):105-12.
109. de Bree R., Deurloo E.E., Snow G.B., Leemans C.R. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(3):397-401.
110. Warner G.C., Cox G.J. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol*. 2003;32(2):107-9.
111. Chauhan S.S., Kaur J., Kumar M., Matta A., Srivastava G., Alyass A., et al. Prediction of recurrence-free survival using a protein expression-based risk classifier for head and neck cancer. *Oncogenesis*. 2015;20(4):e147.
112. Sato J., Ohuchi M., Abe K., Satoh T., Abe T., Yamazaki Y., et al. Correlation between salivary interleukin-6 levels and early locoregional recurrence in patients

- with oral squamous cell carcinoma: preliminary study. *Head Neck*. 2013;35(6):889-94.
113. Rakesh N., Devi Y., Majumdar K., Reddy S.S., K. A. Tumour associated tissue eosinophilia as a predictor of locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(1):1-6.
114. Safi A.F., Kauke M., Grandoch A., Nickenig H.J., Zöller J.E., M. K. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma - Retrospective analysis of 517 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(10):1749-53.
115. Wang B., Zhang S., Yue K., X.D. W. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chinese journal of cancer*. 2013;32(11):614-8.
116. Sklenicka S., Gardiner .S, Dierks E.J., Potter B.E., R.B. B. Survival analysis and risk factors for recurrence in oral squamous cell carcinoma: does surgical salvage affect outcome? *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(6):1270-5.
117. Sasaki M., Aoki T., Karakida K., Otsuru M., Takahashi M., Akamatsu T., et al. Postoperative follow-up strategy in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):105-11.
118. Langer C.J. Targeted therapy in head and neck cancer: state of the art 2007 and review of clinical applications. *Cancer*. 2007;112(12):2635-45.
119. Maddox W.A., Hayes Martin lecture. Vicissitudes of head and neck cancer. *Am J Surg*. 1984;148(4):428-32.
120. Larsen S.R., Johansen J., Sørensen J.A., Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(8):657-62.
121. Woolgar J.A., Rogers S., West C.R., Errington R.D., Brown J.S., Vaughan E.D. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncology*. 1999;35(3):257-65.
122. Platz H., Fries R., Hudec M., Min Tjoa A., Wagner R.R. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg*. 1983;11(1):3-12.
123. Crissman J.D., Liu W.Y., Gluckman J.L., Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 1984;54(12):2995-3001.
124. Kovács A.F. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(5):447-53.
125. O'Brien C.J., Adams J.R., Mc Neil E.B., Taylor P., Laniewski P., Clifford A., et al. Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of

- cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(5):492-7.
126. Sessions D.G., Spector G.J., Lenox J., Parriott S., Haughey B., Chao C., et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope.* 2000;110(10):1764-72.
127. Bailey J.S., Blanchaert R.H. Jr., Ord R.A. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(9):1007-10.
128. Zelefsky M.J., Harrison L.B., Fass D.E., Armstrong J.G., Shah J.P., Strong E.W. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(1):17-21.
129. Kowalski L.P., Carvalho A.L. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncology.* 2001;37(1):94-8.
130. Teppo H., Koivunen P., Hyrynkangas K., Alho O.P. Diagnostic delays in laryngeal carcinoma: professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head Neck.* 2003;25(5):389-94.
131. Yanamoto S., Yamada S., Takahashi H., Yoshitomi I., Kawasaki G., Ikeda H., et al. Clinicopathological risk factors for local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(10):1195-200.
132. Lodder W.L., Teertstra H.J., Tan I.B., Pameijer F.A., Smeele L.E., van Velthuysen M.L., et al. Tumour thickness in oral cancer using an intra-oral ultrasound probe. *Eur Radiol.* 2011;21(1):98-106.
133. Mücke T., Kanatas A., Ritschl L.M., Koerdt S., Tannapfel A., Wolff K.D., et al. Tumor thickness and risk of lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncology.* 2016;53:80-4.
134. Spiro R.H., Strong E.W., J.P. S. Classification of neck dissection: variations on a new theme. 1994;168(5):415-8.
135. Huang C.H., Chu S.T., Ger L.P., Hou Y.Y., Sun C.P. Clinicopathologic evaluation of prognostic factors for squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *J Chin Med Assoc.* 2007;70(4):164-70.
136. Beitler J.J., Smith R.V., Silver C.E., Quish A., Deore S.M., Mullokandov E., et al. Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1998;40(2):313-7.
137. Jäckel M.C., Martin A., Steiner W. Twenty-five years experience with laser surgery for head and neck tumors: report of an international symposium, Göttingen, Germany, 2005. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(6):577-85.

138. Zandoni D.K., Migliacci J.C., Xu B., Katabi N., Montero P.H., Ganly I., et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(6):555-60.
139. Rogers S.N., Lowe D., Brown J.S., Vaughan E.D. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head & neck.* 1999;21(5):394-401.
140. Shah J.P., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer-surgery. . *Oral oncology.* 2009;45(4-5):394-401.
141. Diaz E.M. Jr., Holsinger F.C., Zuniga E.R., Roberts D.B., Sorensen D.M. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution`s experience with 119 previously untreated patients. *Head & neck.* 2003;25(4):267-73.
142. Kurita H., Nakanishi Y., Nishizawa R., Xiao T., Kamata T., Koike T., et al. Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2010;46(11):814-7.
143. Liao D.Z., Schlecht N.F., Rosenblatt G., Kinkhabwala C.M., Leonard J.A., Ference R.S., et al. Association of delayed time to treatment initiation with overall survival and recurrence among patients with head and neck squamous cell carcinoma in an underserved urban population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(11):1001-9.
144. Koivunen P., Rantala N., Hyrynkangas K., Jokinen K., Alho O.P. The impact of patient and professional diagnostic delay on survival in pharyngeal cancer. *Cancer.* 2001;92(11):2885-91.
145. Kissun D., Magennis P., Lowe D., Brown J.S., Vaughan E.D., Rogers S.N. Timing and presentation of recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and awareness in the outpatient clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006;44(5):371-6.
146. Kerawala C.J., Newlands C., Coombes D. Follow-up after treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity: current maxillofacial practice in the United Kingdom. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(5):361-3.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. Dr.** für die Bereitstellung dieses vielschichtigen und interessanten Themas, sowie für seine geduldige und engagierte Betreuung. Außerdem möchte ich mich für das Vertrauen bedanken beim JoGu-Förderpreis der Universitätsmedizin Mainz mit dieser Doktorarbeit teilgenommen zu haben und anschließend sogar die Zahnklinik, sowie die MKG-Chirurgie Mainz am Deutschen Zahnärztetag in Frankfurt im Rahmen des DGZMK-Förderpreises repräsentieren zu dürfen. Vielen Dank für diese tolle Erfahrung.

Ebenso gilt mein besonderer Dank dem Betreuer meiner Arbeit, **Herrn Priv.-Doz. Dr.**, für eine intensive Betreuung, für ausdauerndes und zuverlässiges Engagement und für den wertvollen Rat bei jeglichen Problemen.

Danke für Ihre große Hilfsbereitschaft und kompetente Unterstützung bei fachlichen Fragen.

Auch möchte ich mich bei meiner guten Freundin bedanken für ihre permanente Motivation und Geduld beim Korrekturlesen.

Auch ein Dank geht an meinen guten Freund, der mich beim Korrekturlesen ebenfalls unterstützt hat sowie an meinen ehemaligen Chef **Dr.**.

Nicht zuletzt geht mein Dank an **meine Familie** für ihre unglaubliche Unterstützung bei meinem beruflichen Werdegang.

12 Lebenslauf