

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

Die Beurteilbarkeit von ossären Destruktionen bei Patienten mit enoralem  
Plattenepithelkarzinom in OPTG und CT im Vergleich zur postoperativen  
Histologie und Prognoseabschätzung nach Amsterdamer RPA - Klassifikation

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

Vorgelegt von

Annika Kraus  
aus Hagen

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher  
Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturdiskussion</b>	<b>3</b>
2.1	Ätiologie des enoralen Plattenepithelkarzinoms	3
2.2	Risikofaktoren	3
2.2.1	Nikotin- und Alkoholabusus	3
2.2.2	Humanes Papillomavirus (HPV)	4
2.2.3	Präkanzeröse Läsionen und Konditionen	4
2.2.4	Weitere Risikofaktoren	6
2.3	Klinik und Diagnostik	6
2.3.1	Klinik	6
2.3.2	Bildgebende Diagnostik	7
2.3.3	Biopsie / Histologie	9
2.4	Tumorstaging	10
2.4.1	TNM - Klassifikation	10
2.4.2	Stadieneinteilung nach TNM	11
2.4.3	Grading	12
2.4.4	Resektionsstatus	13
2.4.5	Knocheninfiltration	13
2.4.6	Amsterdamer RPA - Klassifikation	14
2.5	Therapie	15
2.5.1	Chirurgische Resektion des Primärtumors	15
2.5.2	Lymphknotenausräumung	16
2.5.3	Radio- und Chemotherapie	17
2.6	Prognose	18
<b>3</b>	<b>Patientengut und Methoden</b>	<b>20</b>

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
4.1	Geschlechter- und Altersverteilung	22
4.2	Verteilung der Risikofaktoren	23
4.3	Lokalisation des Primarius	24
4.4	TNM - Klassifikation und Stadieneinteilung	24
4.4.1	Tumorstadium	24
4.4.2	Tumorstatus	25
4.4.3	Lymphknotenstatus	25
4.4.4	Fernmetastasenstatus	28
4.5	Grading	28
4.6	Resektionsstatus	28
4.6.1	Zusammenhang zwischen Lokalisation und R - Status	29
4.6.2	Zusammenhang zwischen T - Status und R - Status	29
4.7	Amsterdamer RPA - Klassifikation	30
4.8	Rezidive	30
4.8.1	Zusammenhang zwischen T - Status und Rezidivrate	31
4.8.2	Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Rezidivrate	31
4.8.3	Zusammenhang zwischen Stadium und Rezidivrate	32
4.8.4	Zusammenhang zwischen G - Status und Rezidivrate	32
4.8.5	Zusammenhang zwischen R - Status und Rezidivrate	32
4.8.6	Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Rezidivrate	33
4.9	Knochenarrosion	33
4.9.1	Histologie	33
4.9.2	Orthopantomogramm	34
4.9.3	Computertomographie	36
4.10	Nachbeobachtungszeitraum / Überlebensstatistik	37

– Inhaltsverzeichnis –

4.10.1	Zusammenhang zwischen T - Status und Gesamtüberleben	37
4.10.2	Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Gesamtüberleben	40
4.10.3	Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Gesamtüberleben	42
4.10.4	Zusammenhang zwischen Grading und Gesamtüberleben	43
4.10.5	Zusammenhang zwischen R - Status und Gesamtüberleben	44
4.10.6	Zusammenhang zwischen Rezidiv und Gesamtüberleben	46
4.10.7	Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Gesamtüberleben	47
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>48</b>
5.1	Methodenkritik der vorliegenden Arbeit	53
5.2	Ausblick	55
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>

**Lebenslauf**

Fehler! Textmarke nicht definiert.

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body - Mass - Index
CHX	Chlorhexidin
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECS	Extrakapsulär wachsende Lymphknotenmetastase (eng.: extracapsular spread)
HPV	Humanes Papillomavirus
M	Fernmetastasenstatus
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus (eng.: node)
OK	Oberkiefer
OLP	Orales Lichen Planus
OLR	Orale lichenoidale Reaktion
OPTG	Orthopantomogramm
PET	Positronen - Emissions - Tomographie
PECA	Plattenepithelkarzinom
R	Resektionsstatus
RF	Risikofaktor
RPA	Recursive Partitioning Analysis
SIN	Squamöse intraepitheliale Neoplasie
T	Tumorstatus
UK	Unterkiefer
WHO	World Health Organisation
ZMK	Zahn-, Mund- und Kieferklinik

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechts- und Altersverteilung .....	22
Abbildung 2: Verteilung der Risikofaktoren (RF) .....	23
Abbildung 3: Sensitivität und Spezifität OPTG gesamt.....	34
Abbildung 4: Sensitivität und Spezifität OPTG Level I.....	35
Abbildung 5: Sensitivität und Spezifität OPTG Level II.....	36
Abbildung 6: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom T - Status.....	38
Abbildung 7: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von T - Status unterteilt.....	39
Abbildung 8: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit N0 / N+ .....	40
Abbildung 9: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von N0 / N+ / N+ECS .....	41
Abbildung 10: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Stadium I - II / III – IV .....	42
Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von G1 / G2 - 3.....	43
Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von R0 / R1 .....	44
Abbildung 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von R0> / R0≤ / R1.....	45
Abbildung 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Rezidiv.....	46
Abbildung 15: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von RPA 1 / 2 - 3.....	47

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM - Klassifikation, 8. Auflage (17, 34) .....	11
Tabelle 2: Tumorstadien nach UICC - Kriterien (17) .....	12
Tabelle 3: Grading (17) .....	12
Tabelle 4: Resektionsstatus (17) .....	13
Tabelle 5: Amsterdamer RPA - Klassifikation .....	15
Tabelle 6: Lymphknotenlevel nach Robbins (17) .....	17
Tabelle 7: Modifikation der Neck - Dissection (17) .....	17
Tabelle 8: Tumorstadium .....	24
Tabelle 9: T - Status .....	25
Tabelle 10: T - Status nach Größenausdehnung .....	25
Tabelle 11: N - Status .....	26
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen T - Status und N - Status .....	27
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen T - Status und N - Status .....	27
Tabelle 14: G - Status .....	28
Tabelle 15: R - Status unterteilt .....	29
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Lokalisation und R - Status .....	29
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen T - Status und R - Status .....	30
Tabelle 18: RPA - Klassifikation .....	30
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen T - Status und Rezidivrate .....	31
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Rezidivrate ...	31
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Stadium und Rezidivrate .....	32
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen G - Status und Rezidivrate .....	32



– Tabellenverzeichnis –

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen R - Status und Rezidivrate .....	33
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen R - Status und Rezidivrate .....	33

## 1 Einleitung

Mit weltweit über 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr steht das Plattenepithelkarzinom (PECA) der Mundhöhle auf Platz sechs der häufigsten Tumorerkrankungen (1). In Deutschland liegt die Inzidenz mit steigender Tendenz bei ca. 10 000 – 17 500 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei etwa  $\frac{2}{3}$  der Patienten<sup>1</sup> männlich sind (2, 3). Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines oralen PECA sind chronischer Alkohol- und Tabakabusus. Außerdem gewann das humane Papillomavirus in den letzten Jahren an Bedeutung (4). Männer erkranken meist im Alter von 55 bis 65 Jahren, Frauen zwischen 50 und 75 Jahren (2). Etwa 40 % dieser Karzinome finden sich im Bereich der Zunge, gefolgt vom Mundboden mit knapp 30 %. Mit etwa 10 % ist die Wange die seltenste Lokalisation in den westlichen Industrieländern (5, 6). Trotz des medizinischen Fortschritts stagniert das relative 5 - Jahresüberleben bei etwa 50 %. Als prognoserelevante Faktoren gelten die Tumorgroße (T), der Lymphknotenstatus (N) und hierbei insbesondere das Auftreten von extrakapsulär wachsenden Lymphknotenmetastasen (ECS), das Grading (G) und der Resektionsstatus (R) (2, 7, 8). Tumorklassifikationen sollen dabei helfen, die Prognose abzuschätzen und angemessene Therapieentscheidungen zu treffen. Dazu bedarf es einer großen Homogenität innerhalb einer Stadiengruppe und einer hohen Heterogenität zwischen den Stadiengruppen in Bezug auf den Verlauf einer Erkrankung. Die gängige TNM - Klassifikation kann diesem Anspruch nicht immer gerecht werden. Daher ergibt sich der Bedarf für andere Klassifikationssysteme, die abweichende Einflussfaktoren einbeziehen bzw. diese anders gewichten (9). Ein alternatives Klassifikationssystem ist die Amsterdamer Recursive Partitioning Analysis - Klassifikation (RPA). Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob die von Langendijk et al. eingeführte Klassifikation eine zuverlässige Prognoseabschätzung gewährleistet. Die

---

<sup>1</sup> In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen männlichen und weiblichen Geschlechts

Amsterdamer RPA -Klassifikation umfasst drei Klassen und bezieht als Faktoren die Weite des chirurgischen Sicherheitsabstands, den Lymphknotenstatus, die Anzahl kapselüberschreitender Lymphknotenmetastasen und den Tumorstatus mit ein. Im Unterschied zur TNM - Klassifikation wird hier jedoch ein T3 - Status negativer beurteilt als ein T4 - Status, somit wird die Größe des Tumors schwerer gewichtet als ein etwaiges Einwachsen in Nachbarstrukturen (10). Dennoch ist die Infiltration von Nachbarstrukturen, wie etwa Knochen, ein nicht unerheblicher Faktor. Für eine adäquate Therapieplanung ist die präoperative Diagnostik ossärer Destruktionen von großer Wichtigkeit. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert jedoch kein Verfahren, welches diese mit 100%iger Sicherheit im Vorfeld der Behandlung feststellen kann (11, 12). Das zweite Ziel dieser Studie ist es daher, die präoperativen Standardröntgentechniken, das Orthopantomogramm (OPTG) und die Computertomografie (CT), mit dem postoperativen histologischen Befund zu vergleichen, um eine Aussage über die Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren, in Abhängigkeit von der Erfahrung des Befunders, treffen zu können.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Ätiologie des enorales Plattenepithelkarzinoms

Mehr als 90 % der Mundhöhlenkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, die als maligne, ektodermale Tumore von den Keratinozyten ausgehen (13, 14). Die Entwicklung von der gesunden Ursprungszelle bis hin zum Karzinom dauert oft Jahrzehnte und ist multifaktoriell bedingt (15). Die Zelltransformation beginnt häufig spontan und wird durch Mutagene begünstigt. Erst wenn ein Zelldefekt im Regulationsbereich eines Gens nicht im Rahmen des Zellzyklus repariert wird bzw. nicht in einem programmierten Zelltod endet, kann ein Karzinom entstehen. Hier spielt der Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen eine zentrale Rolle. Als wichtigster Vertreter dieser Gruppe gilt das Protein p53, der „Wächter des Genoms“, das auf Chromosom 17p13 kodiert wird. Schäden der Desoxyribonukleinsäure (DNS) führen zu einer vermehrten intrazellulären Konzentration von p53. Dieses hat die Fähigkeit den Zellzyklus zu stoppen und falls notwendig die Apoptose einzuleiten. Beim Plattenepithelkarzinom lassen sich in 40 % – 50 % der Fälle mutierte oder inaktivierte p53 - Proteine nachweisen (16).

### 2.2 Risikofaktoren

#### 2.2.1 Nikotin- und Alkoholabusus

Chronischer Nikotin- und Alkoholabusus gelten als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines enorales Plattenepithelkarzinoms. Tabakrauch enthält viele potenziell karzinogene Inhaltsstoffe, wobei Nitrosamine und aromatische Kohlenwasserstoffe als besonders bedeutend eingeschätzt werden. Betrachtet man Tabak- oder Alkoholkonsum in Abhängigkeit von Menge und Dauer isoliert, steigt das Risiko jeweils um den Faktor sechs bis sieben an. Beide Noxen kombiniert kumulieren das Risiko auf das 30 - bis 40 - fache (2, 17). Bis zu 90 % der Patienten, bei denen ein enorales PECA diagnostiziert wird, zeigen

ein positives Risikoprofil im Bezug auf Tabak- und / oder Alkoholkonsum (6, 18).

### 2.2.2 Humanes Papillomavirus (HPV)

Seit einigen Jahren hat das humane Papillomavirus als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung eines enorales Plattenepithelkarzinoms an Bedeutung zugenommen, wenngleich ihm eine eher untergeordnete Rolle zugemessen wird (19). Mehr als 200 verschiedene Typen dieser unbehüllten, doppelsträngigen DNS - Viren wurden bereits isoliert, welche in Abhängigkeit von ihrem Malignitätspotential in verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden. Vor allem die Hochrisikotypen HPV16 und HPV18 stehen in Zusammenhang mit intraepithelialen Neoplasien und sich daraus entwickelnden Karzinomen. Die Prävalenz für eine HPV - Infektion in der Mundhöhle liegt bei 2 % – 8 %, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen (20). Bei Patienten mit enoralem PECA liegt die Prävalenz für eine HPV - Infektion bei etwa 30 % und damit deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung (4). Der häufigste Typ ist HPV 16 (20). Bezogen auf die Mundhöhle scheint eine HPV - Infektion vor allem zu Karzinomen des Zungengrundes sowie der Tonsillenloge zu führen (4) und jüngere Patienten zu betreffen (19).

### 2.2.3 Präkanzeröse Läsionen und Konditionen

Da über 90 % der enorales Plattenepithelkarzinome auf dem Boden einer Vorläuferläsion entstehen, haben Diagnostik und Management dieser einen hohen Stellenwert (16). Generell gilt, dass alle Mundschleimhautveränderungen, die länger als zwei Wochen bestehen, tumorverdächtig sind (17). Die häufigste präkanzeröse Läsion ist die Leukoplakie. Unter diesem Begriff werden alle weißen, plaqueartigen Veränderungen der Mundschleimhaut zusammengefasst, die sich histologisch keiner anderen Erkrankung zuordnen lassen (21). Männer sind mit einer

Prävalenz von bis zu 4 % häufiger betroffen als Frauen mit etwa 1 % (22). Wie beim PECA selbst gelten unter anderem Nikotin- und Alkoholkonsum als Risikofaktoren. Klinisch wird die homogene (flach, einheitlich, gut begrenzt) und die inhomogene (erythematös mit nodulären und verrukösen Anteilen) Leukoplakie unterschieden. Die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Entartung liegt bei der inhomogenen Leukoplakie mit 20 % – 25 % deutlich höher als bei der homogenen Leukoplakie, die eine Entartungswahrscheinlichkeit von 0,6 % – 5 % zeigt. Regelmäßige Kontrolle und Beobachtung, topische Medikamente und die chirurgische Resektion sind die aktuellen Therapieoptionen (21, 22). Neben der Leukoplakie ist die Erythroplakie als wichtige präkanzeröse Läsion zu nennen. Diese rötliche, plaquebildende Mundschleimhautveränderung kommt zwar deutlich seltener vor, bedarf jedoch aufgrund einer Entartungswahrscheinlichkeit von über 90 % besonderer Aufmerksamkeit (23).

Die World Health Organisation (WHO) verwendet für die Vorläuferläsionen der Kopf - Hals - Tumore die Begrifflichkeit der squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN). Hier erfolgt eine Einteilung der oralen Vorläuferläsionen anhand des Dysplasiegrades von geringgradig (SIN I) über mäßiggradig (SIN II) bis hochgradig (SIN III), wobei SIN III einem Carzinoma in situ entspricht. Läsionen, die histologisch als SIN II oder III gewertet werden, sollten grundsätzlich im Ganzen exzidiert werden (24).

Präkanzeröse Konditionen sind systemische Erkrankungen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken einhergehen. Dazu zählen die sideropenische Dysphagie, der orale Lichen planus (OLP), die orale submuköse Fibrose, die Syphilis, der diskoidale Lupus erythematosus, das Xeroderma pigmentosum und die Epidermolysis bullosa (25). Die wichtigste präkanzeröse Kondition ist der orale Lichen planus. Hierbei handelt es sich um eine idiopathische, nicht kontagiöse, chronische Entzündung der Mundschleimhaut. Tritt der OLP als Reaktion auf ein systemisches Medikament, in Form einer Kontaktallergie oder im Rahmen einer Graft - versus - Host - Reaktion auf, spricht man von einer oralen lichenoiden Reaktion (OLR) (26). OLP und OLR lassen sich in der Regel weder klinisch noch

histologisch unterscheiden, und es herrscht Unklarheit über die genaue Begrifflichkeit. Es gibt verschiedene klinische Manifestationsformen, wobei der retikuläre Typ am häufigsten vorkommt. Kennzeichnend hierfür ist die Wickhamsche Streifung. Hierbei handelt es sich um weiße, netzartige Zeichnungen, die vor allem in der Wangenschleimhaut auftreten. Im Gegensatz zur symptomlosen Leukoplakie kann der OLP starke Schmerzen und Brennen verursachen (27). Die weltweite Prävalenz liegt bei 1 % – 4 %, wobei Frauen im mittleren Alter am häufigsten erkranken (28). In 0,2 % – 5,3 % der Fälle kommt es zu einer malignen Entartung, wobei Patienten mit OLR und Läsionen vom erosiven oder erythematösen Typ als besonders gefährdet eingestuft werden (27, 29). Die OLR lässt sich in der Regel durch Ausschaltung der entsprechenden Noxen behandeln. Der OLP lässt sich ausschließlich symptomatisch therapieren. Hier reicht das Spektrum von Noxenreduktion über Mundspülungen mit Chlorhexidin (CHX) bis hin zu der vorzugsweise topischen Anwendung von Immunsuppressiva und Glucocorticoiden (27).

#### 2.2.4 Weitere Risikofaktoren

Weitere Risikofaktoren sind unter anderem schlechte Mundhygiene, chronische Entzündungen (30), mechanische Irritation, ein erhöhter Body - Mass - Index (BMI) und eine einseitige, fleischlastige Ernährung. Protektive Effekte können hingegen bei einer ausgewogenen Ernährung mit einem hohen Anteil von frischem Obst und Gemüse, mehrfach ungesättigten Fettsäuren,  $\beta$  - Carotin und Vitamin E beobachtet werden (7, 17).

### 2.3 Klinik und Diagnostik

#### 2.3.1 Klinik

Das enorale Plattenepithelkarzinom kann sich klinisch sehr unterschiedlich darstellen. Daher gilt jede Veränderung der oralen Schleimhaut mit

Gewebevermehrung und / oder Gewebeverlust, sowie einer Abweichung in Farbe, Festigkeit und / oder Funktion als karzinomverdächtig. Typischerweise zeigt es sich jedoch in Form eines zentralen Ulkus mit aufgeworfenem peripheren Randwall und weißlichen Belägen als Zeichen einer Keratinisierungsstörung (1, 17). Palpatorisch zeigen sich Induration und Fixation als klassische Zeichen eines malignen Prozesses (13). Auch die Symptomatik weist kein einheitliches Bild auf und steht im engen Zusammenhang mit der Lokalisation (1). Am häufigsten ist mit knapp 40 % die Zunge betroffen, gefolgt vom Mundboden mit etwa 30 %, nur in etwa 10 % der Fälle finden sich Wangenkarzinome (5, 31). Bereits im Frühstadium kann es zur Lockerung von Zähnen und Schwellung der zervikalen Lymphknoten kommen. Karzinome mit einem Durchmesser von bis zu einem Zentimeter können völlig symptomlos sein (1). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu starken, zunehmenden Schmerzen und funktionellen Einschränkungen wie Kieferklemme, reduzierter Zungenbeweglichkeit sowie Schluck-, Kau- und Sprachstörungen. Andere Symptome können Blutungen, Schwellungen, Foetor ex ore und Taubheitsgefühle sein. Des Weiteren zeigen sich malignomtypische Allgemeinsymptome wie verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, fehlender Appetit und Gewichtsverlust (1, 17). Derzeit werden nur etwa 10 % der Mundhöhlentumore im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt. Ergeben sich in der klinischen Beurteilung durch Inspektion und Palpation Auffälligkeiten, muss spätestens nach zwei Wochen eine weitere Diagnostik durch einen Spezialisten erfolgen (1). Im Schnitt kommt es jedoch zu einer Verzögerung der Diagnose von zwei bis vier Monaten, was die Prognose deutlich negativ beeinflusst (22).

### 2.3.2 Bildgebende Diagnostik

Zur präoperativen bildgebenden Diagnostik beim Mundhöhlenkarzinom gehören unter anderem das Orthopantomogramm, die Sonographie sowie die Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die Digitale -



Volumen - Tomographie (DVT) und die Positronen - Emissions - Tomographie (PET) / CT spielen in der Routinediagnostik eine deutlich untergeordnete Rolle. Im Rahmen der zahnärztlichen Standarddiagnostik bietet das OPTG eine gute Übersicht über Zahnstatus und Zahnhalteapparat und sollte präoperativ grundsätzlich, vor allem zur Beurteilung der Sanierungsbedürftigkeit, angefertigt werden. Laut Leitlinie ist das OPTG zur Beurteilung der Knocheninfiltration zwar allein nicht ausreichend, es gibt jedoch Studien, in denen diese Technik gute Ergebnisse erzielten. So beschrieben Rao et al. eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 88 % für die Detektion von Knocheninfiltrationen bei Unterkieferkarzinomen (11, 17).

Zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Primarius eignen sich sowohl CT als auch MRT besser als das OPTG, wobei beide Verfahren technischbedingt unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen. So zeichnet sich die MRT vor allem durch die nicht vorhandene Strahlenbelastung und die geringere Bildung von Aufhärungsartefakten durch metallische, zahnärztliche Restaurationen und Zahnersatz aus. Sie bietet außerdem einen höheren Weichteilkontrast, eine bessere Erkennung der perineuralen, vaskulären und intramuskulären Ausdehnung sowie eine deutlichere Beurteilung der angrenzenden knöchernen Strukturen wie Schädelbasis und Orbita. Außerdem eignet sich die MRT besser zur Feststellung einer Knochenmarkinvasion. Der große Vorteil der CT liegt in der kürzeren Untersuchungszeit und der damit verbundenen verminderten psychischen Belastung für den Patienten. Des Weiteren lässt sich mit der CT eine Arrosion der Kortikalis sicherer nachweisen. Bouhir et al. gaben für die CT eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 71 % an, für die MRT lag die Sensitivität bei 83 % und die Spezifität bei 50 % (17, 32).

Zur Diagnostik lokoregionärer Lymphknotenmetastasen eignen sich ebenfalls MRT und CT, daher wird die Bildgebung, die zur Beurteilung des Primärtumors dient, in der Regel nach kaudal bis zur oberen Tharaxapertur ausgeweitet. Gute Ergebnisse liefert auch die Sonographie der Halslymphknoten, wobei diese Methode stark von der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängt (17). Laut Literatur liegt die Sensitivität für die Ultraschalluntersuchung bei 89 % - 95 % und die Spezifität bei 80 % - 95 % (33). Positiv hervorzuheben ist, dass

die Sonographie kostengünstig sowie wiederholbar ist und im Gegensatz zu Röntgenuntersuchungen keine ionisierende Strahlung abgibt (17).

Zur Detektion von Fernmetastasen und synchronen Zweitkarzinome empfiehlt sich vor allem ein Thorax / Abdomen - CT. Es sollte generell bei allen Patienten mit fortgeschrittener Karzinomausdehnung oder mit einem Lymphknotenbefall durchgeführt werden, da in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten ebendieser stark ansteigt (17, 33).

### 2.3.3 Biopsie / Histologie

Unklare Mundschleimhautveränderungen, die länger als zwei Wochen persistieren, müssen mittels Biopsie histologisch untersucht werden. Die Bürstenbiopsie erfasst, richtig durchgeführt, auch tiefe Zellschichten und weist mittlerweile eine hohe Genauigkeit auf (22). Der Standard bleibt dennoch die Inzisionsbiopsie, wobei die Gewebeentnahme repräsentativ im Randbereich des Tumors erfolgt. Im Falle von unklaren oder unvermutet negativen histologischen Befunden, muss der Vorgang wiederholt werden. Die Biopsie kann die kontrastmittelgestützte Schichtbildgebung verfälschen und sollte deshalb bei klinisch eindeutigem Tumorbefund erst im Anschluss an diese durchgeführt werden. Intraoperativ hat sich die histologische Begutachtung der Resektionsränder im Schnellschnitt bewährt, um die Resektion kontrolliert, aber auch soweit möglich struktur- und funktionsschonend durchzuführen. Der postoperative histologische Befund umfasst alle Parameter, die für das Staging und die Prognose eine Rolle spielen. Dazu zählen unter anderem Größe des Primärtumors, Grading, Resektionsstatus, Invasion von Nerven, Lymph- und Blutgefäßen, Infiltration von Nachbarstrukturen und falls möglich der regionäre Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus (M) (17).

## 2.4 Tumorstaging

### 2.4.1 TNM - Klassifikation

Die TNM - Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) und des American Joint Committee of Cancer (AJCC) ist das in der Praxis bewährteste System zur Tumorklassifizierung (9) .

Die Einteilung erfolgt anhand der Tumorgröße und -ausdehnung, dem regionären Lymphknotenstatus und dem Fernmetastasenstatus. Wird die Zuordnung vor der Therapie vorgenommen, spricht man von klinischer TNM (cTNM), nach chirurgischer Tumorresektion und histopathologischer Aufbereitung von pathologischer TNM (pTNM). Die erste Auflage der TNM - Klassifikation erschien 1968 (9, 17). In der 8. aktualisierten Auflage von 2017 wird neben der Tumorgröße auch die Invasionstiefe berücksichtigt. Des Weiteren werden die Lymphknotenmetastasen nun ergänzend zu Größe, Anzahl und Seitenverteilung auch anhand ihrer Kapselintegrität beurteilt (34). Tabelle 1 zeigt die aktuelle TNM - Klassifikation.

T-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TX	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorausdehnung ≤ 2cm, Invasionstiefe ≤ 0,5cm
T2	Tumorausdehnung ≤ 2cm, Invasionstiefe > 0,5cm aber ≤ 1cm
	Tumorausdehnung 2-4cm, Invasionstiefe ≤ 1cm
T3	Tumorausdehnung >4cm oder Invasionstiefe > 1cm
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen
N-Klassifikation	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Solitärer ipsilateraler Lymphknoten ≤ 3cm, kein extrakapsuläres Wachstum
N2a	Solitärer ipsilateraler Lymphknoten ≤ 3cm, extrakapsuläres Wachstum
	Solitärer ipsilateraler Lymphknoten 3-6cm, kein extrakapsuläres Wachstum
N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknoten ≤ 6cm, kein extrakapsuläres Wachstum
N2c	Bilaterale oder kontralaterale Lymphknoten ≤ 6 cm, kein extrakapsuläres Wachstum
N3a	Metastase(n) > 6cm, kein extrakapsuläres Wachstum
N3b	Solitärer Lymphknoten > 3cm, extrakapsuläres Wachstum
	Multiple ipsilaterale/bilaterale/kontralaterale Lymphknoten, extrakapsuläres Wachstum
M-Klassifikation	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M1	Keine Fernmetastasen
M2	Fernmetastase(n)

**Tabelle 1: TNM - Klassifikation, 8. Auflage (17, 34)**

#### 2.4.2 Stadieneinteilung nach TNM

Die verschiedenen Kombinationen von T, N und M werden in vier Stadien eingeteilt, wobei Gruppen mit voraussichtlich ähnlicher Prognose zusammengefasst werden. Ein höheres Stadium geht mit einer schlechteren Prognose einher. Die Stadieneinteilung soll es ermöglichen, den Krankheitsverlauf vorherzusagen, eine angemessene Therapieentscheidung zu treffen und Therapieergebnisse zu vergleichen. Idealerweise sollte die Überlebensrate innerhalb eines Stadiums ähnlich und zwischen den verschiedenen Stadien deutlich unterschiedlich sein (9). Trotz der guten frühen Diagnostizierbarkeit des oralen Plattenepithelkarzinoms ist eine späte Diagnostik im bereits fortgeschrittenen Stadium keine Seltenheit (35). Tabelle 2 zeigt die Tumorstadien nach UICC - Kriterien.

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

**Tabelle 2: Tumorstadien nach UICC - Kriterien (17)**

### 2.4.3 Grading

Das Grading beschreibt den histologischen Differenzierungsgrad eines Tumors und damit das Ausmaß der Abweichung vom gesunden Gewebe. Einfließende Faktoren sind Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, Nekrosen und das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz (14). Die Klassifikation reicht von G1 (gut differenziert) über G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert) bis hin zu G4 (undifferenziert) (17). Schlecht differenzierte Tumore bilden häufiger Lymphknotenmetastasen (36) und weisen eine deutlich geringere 5 - Jahres - Überlebensrate auf (37). Tabelle 3 zeigt die verschiedenen Stufen des Gradings.

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

**Tabelle 3: Grading (17)**

#### 2.4.4 Resektionsstatus

Der histologische Resektionsstatus gibt an, ob ein Tumor im Ganzen entfernt wurde oder ob mikroskopisch oder makroskopisch noch sichtbare Residuen vorhanden sind. Eine R0 - Resektion gilt als sicher, wenn mindestens 5 mm Abstand zwischen Resektionsrand und histologischer Tumorgrenze vorhanden sind. Ansonsten spricht man von einem knappen Resektionsrand (2). Der Sicherheitsabstand ist bei der chirurgischen Resektion maligner Tumoren von besonderer Wichtigkeit, da diese keine Kapsel besitzen und so auch das angrenzende, gesunde Gewebe infiltrieren und zerstören können (14). Tabelle 4 zeigt die Einteilung des Resektionsstatus.

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

**Tabelle 4: Resektionsstatus (17)**

#### 2.4.5 Knocheninfiltration

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, die in der Nähe von knöchernen Strukturen liegen, haben die Tendenz den Knochen durch direkte Ausbreitung oder durch perineurales Wachstum zu infiltrieren. Die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorinvasion in die Mandibula liegt in der Literatur zwischen 12 % und 56 %. Ein großes Problem ist die präoperative Diagnostizierbarkeit von Knocheninfiltrationen, da diese die chirurgische Therapie entscheidend beeinflussen (12). Derzeit können diese durch kein diagnostisches Verfahren mit hundertprozentiger Sicherheit vorhergesagt werden (38). Infolgedessen gibt es eine relativ hohe Rate unerwarteter Infiltrationen (12). Neben der radiologischen Diagnostik ist die klinische Untersuchung geeignet, um Knocheninfiltrationen zu erkennen. Klinische Zeichen für eine Beteiligung der Mandibula sind Fixation des Tumors am Knochen, Kortikalisverdickung, Knochenunregelmäßigkeiten, Parese des Nervus alveolaris inferior und

pathologische Frakturen. Intraoperativ bietet sich mit einer Periostabschälung die Möglichkeit eine Knocheninfiltration zu verifizieren beziehungsweise zu falsifizieren (39). Insgesamt ist eine genaue Kenntnis der Tumorausbreitung ausschlaggebend, um bei maximalem Strukturerhalt trotzdem eine komplette Resektion mit Sicherheitsabstand zu erreichen (12). Die Mandibula ist essenziell für Mastikation, Schluckakt, Sprache und Atemwegserhalt, die funktionellen und kosmetischen Konsequenzen einer Resektion sind für den Patienten erheblich. Folgen sind unter anderem Okklusionsstörung, Unterkieferdeviation, Bewegungseinschränkung Kiefergelenkschmerzen und Ernährungseinschränkung (39).

#### 2.4.6 Amsterdamer RPA - Klassifikation

Tumorklassifikationen dienen unter anderem dem Zweck den klinischen Verlauf einer Tumorerkrankung vorherzusagen und eine Aussage über die Prognose zu treffen, eine angemessene Therapieentscheidung zu finden und die Therapieergebnisse innerhalb einer Gruppe zu vergleichen. Um diese Kriterien zu erfüllen, ist eine hohe Homogenität innerhalb einer Stadiengruppe und eine deutliche Heterogenität zwischen den Stadiengruppen im Bezug auf den Verlauf notwendig. Die gängige TNM - Klassifikation kann diesem Anspruch nicht immer gerecht werden, daher ergibt sich der Bedarf für ein alternatives Klassifikationssystem (9). Aus diesem Grund verglichen Langendijk et al. in einer retrospektiven Studie Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf - Hals - Bereich, die sowohl chirurgisch als auch mit Radiatio behandelt wurden. Mittels Recursive Partitioning Analysis definierten sie verschiedene Risikogruppen in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben. Die RPA ist eine multivariate statistische Analysemethode mit der ein Entscheidungsbaum generiert wird. Somit lassen sich Subgruppen abgrenzen, die eine größtmögliche interne Homogenität und externe Heterogenität aufweisen. Es konnten sieben terminale Knoten identifiziert werden, aus denen drei RPA - Klassen abgeleitet wurden. Als wichtigste

Prognosefaktoren stellten sich die Weite des chirurgischen Resektionsrandes, das Vorhandensein und die Anzahl von kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen, sowie der T- und N-Status heraus. Die RPA-Klassifikation umfasst drei Klassen: Klasse I (mittleres Risiko), Klasse II (hohes Risiko) und Klasse III (sehr hohes Risiko). Die lokoregionäre Kontrolle lag nach 5 Jahren bei 92 % (Klasse I), 78 % (Klasse II) und 58 % (Klasse III), das Gesamtüberleben bei 67 %, 50 % und 36 % (10). Tabelle 5 zeigt die Einteilung der Amsterdamer RPA-Klassifikation.

Wie auch bei der Stadieneinteilung nach TNM, fließen die Faktoren Tumor- und Lymphknotenstatus mit in die Bewertung ein, bei unterschiedlicher Gewichtung. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt als weiteren Faktor den Fernmetastasenstatus, die Amsterdamer RPA-Klassifikation hingegen den Resektionsstatus.

RPA-Klasse	Definitionen
Klasse I (mittleres Risiko)	≤N3, tumorfreie Resektionsränder (>5mm), ohne extranodale Ausbreitung
Klasse II (hohes Risiko)	1 positiver Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung oder ein T1-, T2- oder T4-Tumor mit Resektionsrändern ≤5mm
Klasse III (sehr hohes Risiko)	N3, ≥2 positive Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung oder T3-Tumor mit Resektionsrändern ≤5mm

**Tabelle 5: Amsterdamer RPA - Klassifikation**

## 2.5 Therapie

### 2.5.1 Chirurgische Resektion des Primärtumors

In modernen klinischen Tumorzentren wird das Therapiekonzept unter Beteiligung aller notwendigen Fachdisziplinen innerhalb eines Tumorboards festgelegt. Einfließende Faktoren sind unter anderem der Allgemeinzustand des Patienten, die Resektabilität des Tumors sowie die zu erwartende postoperative Lebensqualität (2). Kleine Karzinome der Stadien I und II lassen sich in der Regel durch eine alleinige chirurgische Resektion mit ausreichendem



Sicherheitsabstand erfolgreich therapieren, wohingegen ab Stadium III eine multimodale Behandlung erforderlich wird (1).

Ist für das Erreichen tumorfreier Absetzungsränder eine Resektion des Kieferknochens notwendig, sollte nach Möglichkeit eine Kontinuitätserhaltende Kasten- oder Innenspangenresektion durchgeführt werden (17). Diese ist jedoch nur dann indiziert, wenn sich weder in der präoperativen klinischen und bildgebenden Diagnostik noch intraoperativ eine Knocheninvasion durch den Tumor nachweisen lässt (2). Im Falle einer Kortikalisarrosion, vorbestrahltem Kieferknochen oder fortgeschrittenem, vertikalem Knochenverlust infolge von Zahnlosigkeit ist eine Kontinuitätsresektion das Mittel der Wahl. Hieraus resultiert jedoch eine im Vergleich zur Kontinuitätserhaltenden Resektion deutlich verminderte postoperative Lebensqualität (17, 35).

#### 2.5.2 Lymphknotenausräumung

Der Lymphknotenstatus gilt als einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Patienten mit enoralem Plattenepithelkarzinom (40). Das klinische Staging determiniert das Ausmaß der chirurgischen Intervention. Zeigt die präoperative Diagnostik weder klinische noch radiologische Zeichen einer Halslymphknotenmetastasierung, wird dennoch eine elektive Neck Dissection empfohlen, da bei etwa 30 % der Patienten okkulte Metastasen auftreten (17, 41, 42). Bei klinischem N0 - Hals werden in der Regel die submentale, die submandibuläre, die obere juguläre sowie die mittlere juguläre Lymphknotengruppe ausgeräumt. Beim Zungenkarzinom kommt die untere juguläre Lymphknotengruppe hinzu. Zeigt die histopathologische Untersuchung elektiv entfernter Lymphknoten einen Befall, wird zum Teil auch die Ausräumung des hinteren Halsdreiecks sowie die Entfernung der anterioren prätrachealen Lymphknotengruppe empfohlen. Wenn sich bereits in der Voruntersuchung suspekter Lymphknoten darstellen, erfolgt die Ausräumung der Halslymphknoten mit kurativer Absicht. Die Radikalität hängt von der Anzahl und Lage der verdächtigen Lymphknoten ab. Die Tabellen 6 und 7 zeigen die Lymphknotenlevel nach Robbins sowie die verschiedenen Modifikationen der

Neck - Dissection. Hierbei ist zu beachten, dass die Entfernung nicht-lymphatischer Strukturen, vor allem des Nervus accessorius, zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führt, ohne dabei eine bessere lokale Kontrolle zu gewährleisten. Bei höherem Staging und Grading kann vor allem bei Mundboden- und Zungenkarzinomen sowie bei mittelliniennahen Karzinomen eine Entfernung von Lymphknoten der kontralateralen Seite gerechtfertigt sein (17).

Level	Bezeichnung	Anatomische Begrenzung
IA und IB	Submentale und submandibuläre Lymphknotengruppe	Ventral und dorsal des vorderen Digastikusbauches
IIA und IIB	Obere juguläre Lymphknotengruppe	Ventral und dorsal der V. jugularis
III	Mittlere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	Untere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe Membrana cricothyroidea und Clavicula
VA und VB	Hinteres Halsdreieck	Zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	Anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

**Tabelle 6: Lymphknotenlevel nach Robbins (17)**

Modifikationen der Neck-Dissection	
Radikale Neck-dissection	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des N. accessorius und des M. sternocleidomastoideus
Modifizierte Neck-dissection	Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive Neck-dissection	Ausräumung von weniger Levels als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Ausräumung der Level I-III
Erweiterte Neck-dissection	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

**Tabelle 7: Modifikation der Neck - Dissection (17)**

### 2.5.3 Radio- und Chemotherapie

Die nicht - chirurgische Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms besteht in der Regel aus der Radiotherapie bzw. aus der kombinierten Radiochemotherapie (17). Bei Patienten mit extrakapsulärem

Lymphknotenmetastasenwachstum, R1 - / R2 - Resektion (43) oder ab Stadium III gilt eine alleinige chirurgische Resektion als nicht ausreichend. Hier werden, zur Verbesserung der Prognose, multimodale Therapiekonzepte notwendig (1). Hierbei wird die chirurgische Therapie meist durch eine adjuvante Radio- und / oder Chemotherapie ergänzt. Die Applikation ionisierender Strahlung kann sowohl perkutan als auch in Form einer Brachytherapie erfolgen, wobei die Gesamtdosis durch die Strahlentoxizität auf etwa 65 Gray (Gy) limitiert wird. Die konventionelle Fraktionierung liegt bei fünf Einzeldosen pro Woche in Höhe von jeweils 1,8 Gy – 2 Gy. Die Chemotherapie wird mit kurativer Absicht nur in Kombination mit einer Radiotherapie angewendet (17). Chemotherapeutika verstärken die Wirkung der Radiatio, indem sie den Zellzyklus stoppen und das Tumorgewebe dadurch strahlensensibler machen, die Radioresistenz in hypoxischen Zellen vermindern und die Regeneration der Karzinomzellen zwischen den einzelnen Radiatioeinheiten verhindern (1). Als wichtigster Vertreter dieser Medikamentengruppe gilt hier das Cisplatin (17). Daneben kommen unter anderem Carboplatin, 5 - Fluorouracil, Mitomycin C und Taxane zum Einsatz (1).

## 2.6 Prognose

Trotz neuer Therapiekonzepte stagniert die 5 - Jahres - Überlebensrate seit Jahren bei etwa 50 %. Das Tumorstadium, ein positiver Lymphknotenstatus, extrakapsulär wachsende Lymphknotenmetastasen, das Grading und die Weite der chirurgischen Resektionsränder sind unter anderem Faktoren, die einen starken Einfluss auf das Überleben haben (7, 8).

Die TNM - Klassifikation allein reicht zwar für eine zuverlässige Prognose nicht aus, gilt aber in der Literatur als eines der wichtigsten Indizien (7). Der Tumorstatus hat einen unabhängigen, signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (8). Layland et al. gaben das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit vom T - Status wie folgt an:

Gesamt = 59 %, T1 = 72 %, T2 = 61 %, T3 = 49 % und T4 = 33 %. Ein positiver Lymphknotenstatus korreliert mit einer niedrigeren Überlebensrate und kann das Gesamtüberleben um bis zu 50 % reduzieren. (44). Außerdem hat die Anzahl der positiven LKs einen Einfluss auf die Überlebensrate. Allen et al. ermittelten folgende 5 – Jahres – Überlebensraten: 0LK+ = 65%, 1LK+ = 50%, 2LK+ = 41%, 3LK+ = 30%, 4-6LK+ = 28%, 7+LK+ = 19% (45). So haben Patienten mit N1 - Status eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit N2 - / N3 - Status (44). Das Auftreten von extrakapsulär wachsenden Lymphknotenmetastasen führt zu einer weiteren Verschlechterung der Prognose, in der Literatur wird die Abnahme des Gesamtüberlebens zwischen 29 % und 60 % angegeben (7). Des Weiteren steht das Vorhandensein von ECS im Zusammenhang mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Lokalrezidive und Fernmetastasen (46). Auch das histologische Grading ist ein signifikanter Prognosefaktor. Kademani et al. gaben eine 44%ige Reduktion der 5 - Jahres -Überlebensrate pro Grad an (G1: 54 % - 80 %, G2: 41 % - 62 %, G3: 29 % -70 %) (47). Die Weite des chirurgischen Resektionsrandes beeinflusst die Prognose ebenfalls signifikant. Bei Chen et al. lagen die 5 - Jahres - Überlebensraten für Patienten mit T1 - / T2 - und N0 - Tumoren bei 78 % ( $R_0 > 0,5$  cm), 61 % ( $R_0 \leq 0,5$  cm) und 51 % (R1) (48). Auch das Auftreten eines Rezidivs beeinflusst das Gesamtüberleben, laut S3 - Leitlinie Mundhöhlenkarzinom liegt die 5 - Jahres - Überlebensrate in Abhängigkeit von Rezidivstaging und Behandlungsmodalitäten zwischen 9 % und 43 % (17). Die Frage, ob eine Knocheninfiltration ein unabhängiger Prognosefaktor ist, wird in der Literatur derzeit kontrovers diskutiert. Mücke et al. konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen, wohingegen Kuk et al. zu dem Ergebnis kamen, dass die Knocheninfiltration bei Tumoren  $> 4$  cm das Gesamtüberleben signifikant reduziert (12, 49). Eine Meta - Analyse von 18 Studien kam man zu dem Ergebnis, dass die Spongiosainfiltration nicht aber die Kortikalisinfiltration einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (50).

### 3 Patientengut und Methoden

Die vorliegende retrospektive Studie schließt Patienten ein, die zwischen Januar 2007 und Juni 2018 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (ZMK) der Universitätsmedizin Mainz aufgrund eines enorales Plattenepithelkarzinoms in Behandlung waren. Es wurden ausschließlich Patienten betrachtet, bei denen zum ersten Mal ein Karzinom diagnostiziert wurde und deren Initialtherapie in der ZMK Mainz stattfand, also loco vorbehandelte Tumore wurden nicht eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien der Studie waren das Vorhandensein eines präoperativen OPTG und CT sowie eines postoperativen histologischen Befundes. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, die außerhalb der Mundhöhle lagen, sowie Patienten, die vor der chirurgischen Resektion bestrahlt wurden. Nach Berücksichtigung dieser Kriterien wurden 368 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Recherche erfolgte mithilfe der digitalen Patientenakten in SAP, Visident und DocConcept, dem zahnärztlichen Röntgenprogramm Sidexis und Berichten der Klinik für Radiologie sowie den Berichten des Instituts für allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

Das selektierte Patientengut wurde hinsichtlich folgender Parameter untersucht:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Risikofaktoren (Rauchen und / oder Alkohol)
- Lokalisation des Karzinoms
- Knochenarrosion im präoperativen OPTG und CT (untersucht durch vier Zahnärzte und vier Fachärzten für Mund,- Kiefer,- Gesichtschirurgie)
- TNM - Klassifikation
- RPA - Klassifikation
- Grading
- chirurgischer Resektionsrand (R1, R0 > 0,5cm, R0 < 0,5cm)

- Knochenarrosion im histologischen Befund
- kapselüberschreitendes Lymphknotenmetastasenwachstum
- Rezidiv
- Gesamtüberleben

Für die Erhebung und Auswertung der Daten wurden die Programme MS Excel, Version 2010 und IBM SPSS Statistics, Version 24 eingesetzt.

Aufgrund von statistischen Mehrfachtestungen im Rahmen der Auswertung (n = 27), wurde eine Bonferoni – Korrektur vorgenommen und die statistische Signifikanz mit  $p = 0,002$  angegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Insgesamt wurden 368 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon waren 61 % männlich ( $n = 226$ ) und 39 % weiblich ( $n = 142$ ). Das Alter bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv lag im Durchschnitt bei  $(65 \pm 13)$  Jahren (Min.: 21 Jahre, Max.: 94 Jahre). Bezogen auf das Geschlecht lag das Erkrankungsalter bei den Frauen mit  $(68 \pm 12)$  (Min.: 34, Max.: 94) Jahren signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als bei den Männern mit  $(62 \pm 13)$  (Min.: 21, Max.: 92) Jahren. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung für das Gesamtkollektiv aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

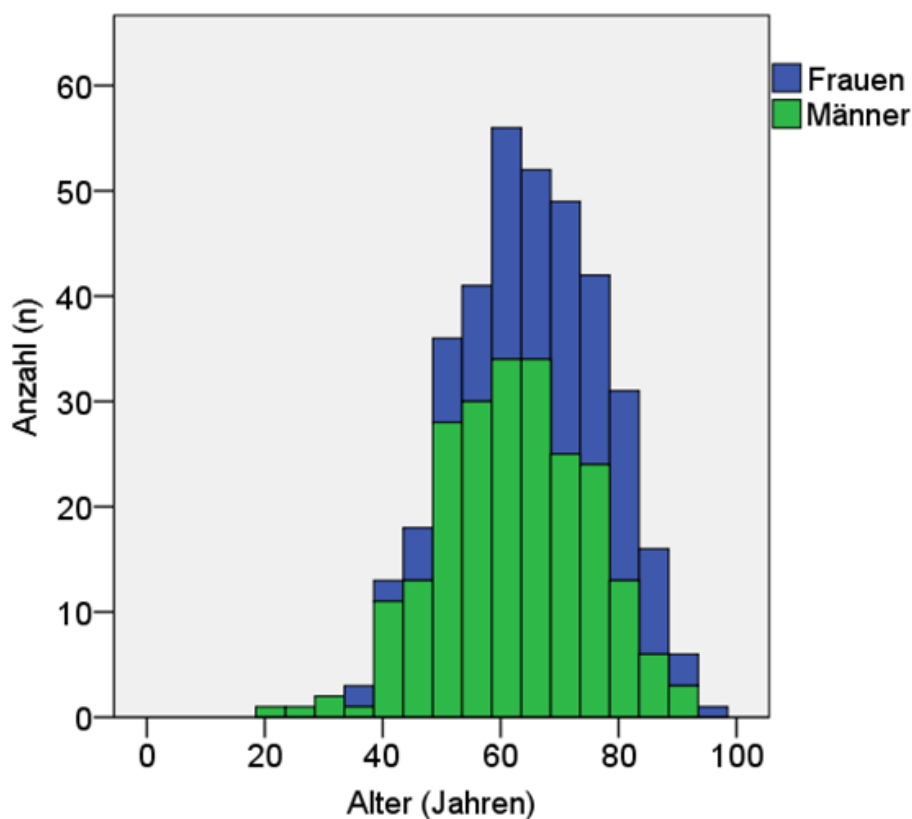


Abbildung 1: Geschlechts- und Altersverteilung

#### 4.2 Verteilung der Risikofaktoren

Das Patientenkollektiv wurde auf die Risikofaktoren Rauchen, regelmäßiger Alkoholkonsum sowie die Kombination beider Noxen hin untersucht. Knapp drei Viertel der Patienten (72 %, n = 263) zeigten ein Risikoprofil. Aufgeschlüsselt nach Geschlecht hatten 63 % (n = 90) der Frauen und 77 % (n = 173) der Männer ein positives Risikoprofil. Abbildung 2 zeigt, dass Männer eine höhere Rate an Risikoprofilen aufwiesen als Frauen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,006$ ). Der häufigste Risikofaktor im Gesamtkollektiv war mit 38 % (n = 140) die Kombination aus Rauchen und Alkoholkonsum, gefolgt von Rauchen mit 23 % (n = 86) und Alkoholkonsum mit 10 % (n = 37).

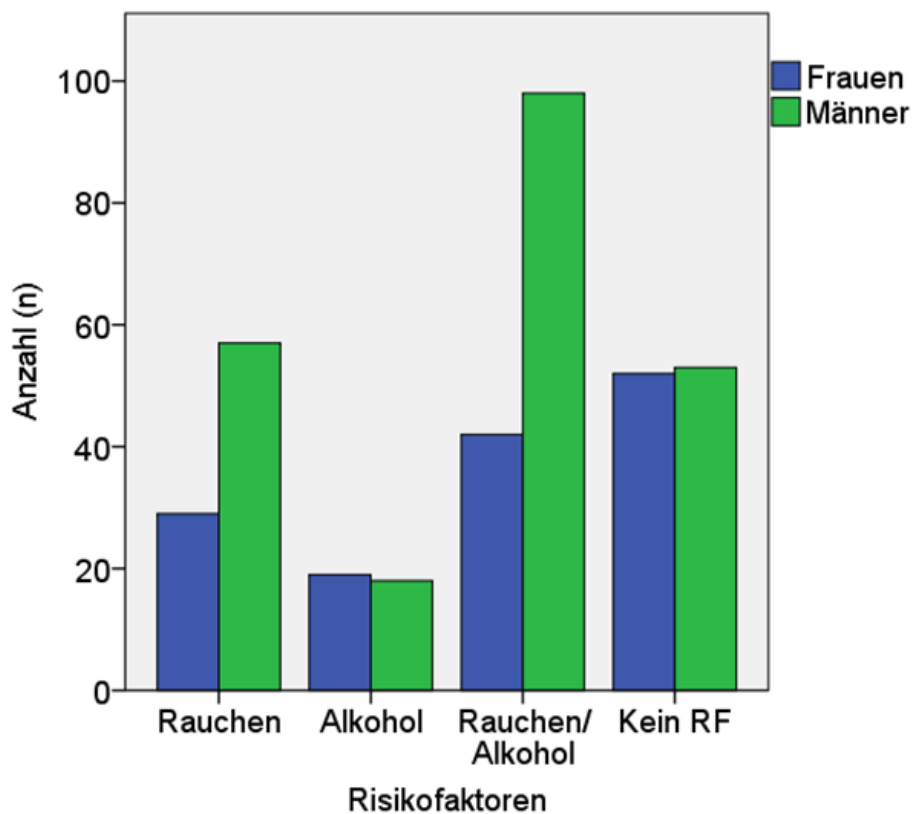


Abbildung 2: Verteilung der Risikofaktoren (RF)



#### 4.3 Lokalisation des Primarius

Die am häufigsten vorkommenden Lokalisationen des enorale Plattenepithelkarzinoms im Gesamtkollektiv waren Zunge mit 29 % (n = 105) und Unterkiefer (UK) mit 27 % (n = 98), gefolgt von Mundboden mit 22 % (n = 81) und Oberkiefer (OK) mit 16 % (n = 59). Wangenkarzinome traten mit 7 % (n = 25) im Vergleich selten auf.

#### 4.4 TNM - Klassifikation und Stadieneinteilung

##### 4.4.1 Tumorstadium

Etwa die Hälfte der Patienten wurden im Frühstadium diagnostiziert (I / II, n = 170, 46 %), die andere Hälfte im fortgeschrittenen Stadium (III / IV, n = 196, 54 %). Ein Unterschied zwischen Geschlechtern zeigte sich nicht. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten wiesen 46 % zum Zeitpunkt der Diagnose ein frühes Tumorstadium (I/II) und 54 % ein fortgeschrittenes Stadium (III/IV) auf. Tabelle 8 zeigt die genaue Aufschlüsselung des Tumorstadiums nach Gesamtkollektiv und Geschlecht.

	Anteil Gesamtkollektiv in %	Anteil Frauen in %	Anteil Männer in %
I	30 (n=109)	28 (n=40)	31 (n=69)
II	17 (n=61)	18 (n=25)	16 (n=36)
III	8 (n=30)	7 (n=10)	9 (n=20)
IV	46 (n=168)	47 (n=67)	45 (n=101)

**Tabelle 8: Tumorstadium** (Rundungsbedingt addieren sich die Werte für das Gesamtkollektiv und den männlichen Anteil auf 101 %)

In den folgenden Kapiteln wurden die Tumorstadien anhand der TNM - Klassifikation aufgeschlüsselt.

#### 4.4.2 Tumorstatus

41 % (n = 152) der Patienten wurden erst mit fortgeschrittener Tumorgroße (T3 / T4) diagnostiziert. Die genaue Aufteilung zeigt Tabelle 9 aufgeschlüsselt nach Gesamtkollektiv und Geschlecht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern in Bezug auf eine frühe (T1 / T2) oder späte (T3 / T4) Diagnosestellung ( $p = 0,887$ ).

	Anteil Gesamtkollektiv in %	Anteil Frauen in %	Anteil Männer in %
T1	34 (n=125)	32 (n=46)	35 (n=79)
T2	25 (n=91)	28 (n=38)	23 (n=53)
T3	4 (n=14)	2 (n=3)	5 (n=11)
T4	38 (n=138)	39 (n=55)	37 (n=83)

**Tabelle 9: T - Status** (Rundungsbedingt addieren sich die Werte für das Gesamtkollektiv und den weiblichen Anteil auf 101 %)

Tabelle 10 zeigt die Unterteilung der Tumore anhand ihrer Größenausdehnung, insbesondere die der T4 - Stadien (< 4 cm vs.  $\geq$  4 cm).

	Anteil Gesamtkollektiv in %
T1-2	59 (n=216)
T4 (< 4cm)	28 (n=103)
T3-4 ( $\geq$ 4cm)	13 (n=49)

**Tabelle 10: T - Status nach Größenausdehnung**

Bei 68 % (n = 103) aller T4 - Karzinome handelt es sich um Tumore mit einer Ausdehnung unter 4 cm bei gleichzeitiger Infiltration in die Nachbarstrukturen.

#### 4.4.3 Lymphknotenstatus

Bei 34 % (n = 124) der Patienten traten Lymphknotenmetastasen bei der Erstdiagnose auf. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der

Geschlechterverteilung ( $p = 0,614$ ). 32 % ( $n = 46$ ) der Frauen und 35 % ( $n = 78$ ) der Männer hatten einen positiven Lymphknotenstatus. Tabelle 11 zeigt die detaillierte Aufschlüsselung des N - Status differenziert nach Gesamtkollektiv, Frauen und Männern. Geschlechtsunabhängig waren die häufigsten positiven Lymphknotenstatus N1 und N2b.

	Anteil Gesamtkollektiv in %	Anteil Frauen in %	Anteil Männer in %
N0	66 (n=244)	68 (n=96)	65 (n=148)
N1	13 (n=49)	12 (n=17)	14 (n=32)
N2a	1 (n=4)	0 (n=0)	2 (n=4)
N2b	13 (n=49)	13 (n=19)	13 (n=30)
N2c	5 (n=17)	5 (n=7)	4 (n=10)
N3a	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)
N3b	1 (n=5)	2 (n=3)	1 (n=2)

**Tabelle 11: N - Status** (Rundungsbedingt addieren sich die Werte für das Gesamtkollektiv und den männlichen Anteil auf 99 %)

Von den 124 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zeigten 28 % ( $n = 35$ ) ein kapselüberschreitendes Lymphknotenmetastasenwachstum, vom Gesamtkollektiv sind dies knapp 10 %.

#### 4.4.3.1 Zusammenhang zwischen T - Status und N - Status

Betrachtet man den N - Status in Abhängigkeit vom T - Status, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem T - Status und positivem Lymphknotenstatus. T3 - / T4 - Karzinome (51 %, n = 77) weisen signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger Lymknotenmetastasen auf als T1 - / T2 - Karzinome (22 %, n = 47). Unterteilt man die T4 - Karzinome anhand ihrer Größe, besteht weiterhin ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ). Tabelle 12 zeigt den N - Status in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung.

	N-Status positiv in %	N-Status negativ in %
T1-2	22 (n=47)	78 (n=169)
T4 (< 4cm)	46 (n=47)	54 (n=56)
T3-4 (≥ 4cm)	61 (n=30)	39 (n=19)

**Tabelle 12: Zusammenhang zwischen T - Status und N - Status**

#### 4.4.3.2 Zusammenhang zwischen G - Status und N - Status

Ebenso hat der G - Status einen signifikanten ( $p < 0,001$ ) Zusammenhang mit dem N - Status. Gut differenzierte Plattenepithelkarzinome (G1; 13%, n = 8) bilden deutlich seltener Lymphknotenmetastasen als mäßig bis schlecht differenzierte Karzinome (G2 / G3; 38 %, n = 117). Tabelle 13 zeigt den Zusammenhang zwischen G - und N - Status.

	N-Status positiv in %	N-Status negativ in %
G1	13 (n=8)	88 (n=56)
G2-3	38 (n=117)	62 (n=187)

**Tabelle 13: Zusammenhang zwischen T - Status und N - Status**

#### 4.4.4 Fernmetastasenstatus

Nur bei zwei Patienten (0,5 %) wurden Fernmetastasen festgestellt. Diese befanden sich im Knochen sowie im thorakalen Weichgewebe und der Lunge. Beide Patienten hatten T4 - Karzinome mit fortgeschrittener Entdifferenzierung (G2 / G3), der regionäre Lymphknotenstatus war N2b und N2c mit jeweils einer kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastase.

#### 4.5 Grading

83 % der Plattenepithelkarzinome zeigten eine fortgeschrittene Entdifferenzierung (G2 / G3; n = 304). Tabelle 14 gibt die genaue Häufigkeitsverteilung wieder, aufgeschlüsselt nach Gesamtkollektiv und Geschlecht. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern gab es nicht ( $p = 0,515$ ). Der G2 - Status trat mit 73 % (n = 270) am häufigsten auf.

	Anteil Gesamtkollektiv in %	Anteil Frauen in %	Anteil Männer in %
G1	17 (n=64)	19 (n=27)	16 (n=37)
G2	73 (n=270)	73 (n=104)	73 (n=166)
G3	9 (n=34)	8 (n=11)	10 (n=23)

**Tabelle 14: G - Status** (Rundungsbedingt addieren sich die Werte für das Gesamtkollektiv und den männlichen Anteil auf 99 %)

#### 4.6 Resektionsstatus

Bei einem Großteil der Patienten (86 %, n = 317) konnte eine R0 - Resektion erreicht werden. Tabelle 15 zeigt die weitere Differenzierung der in sano resezierten Tumore in weite (> 0,5 cm) und knappe ( $\leq 0,5$  cm) Resektionsränder.

	Anteil Gesamtkollektiv in %
R0 (> 0,5cm)	46 (n=168)
R0 (≤ 0,5cm)	41 (n=149)
R1	14 (n=51)
R2	0 (n=0)

**Tabelle 15: R - Status unterteilt** (Rundungsbedingt addieren sich die Werte auf 101 %)

#### 4.6.1 Zusammenhang zwischen Lokalisation und R - Status

Die Lokalisation zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Resektionsstatus ( $p < 0,001$ ). Insbesondere im Oberkiefer blieben häufig mikroskopische Tumorreste zurück. 27 % ( $n = 16$ ) der Oberkieferkarzinome konnten nicht in sano rezidiert werden. Im Gegensatz dazu war bei Zungenkarzinomen fast immer (96 %,  $n = 101$ ) eine vollständige Resektion möglich. Tabelle 16 zeigt den Zusammenhang zwischen Lokalisation und R - Status.

	R0 in %	R1 in %
Zunge	96 (n=101)	4 (n=4)
Mundboden	89 (n=72)	11 (n=9)
Wange	84 (n=21)	16 (n=4)
Unterkiefer	82 (n=80)	18 (n=18)
Oberkiefer	73 (n=43)	27 (n=16)

**Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Lokalisation und R - Status**

#### 4.6.2 Zusammenhang zwischen T - Status und R - Status

Sowohl der Tumorstatus als auch die Tumorgöße hatten einen signifikanten Einfluss auf die Resizierbarkeit ( $p < 0,001$ ). 95 % ( $n = 206$ ) der T1 - / T2 - Karzinome konnten vollständig rezidiert werden, bei den fortgeschrittenen

Tumoren war dies nur in 73 % (n = 111) der Fälle möglich. Tabelle 17 zeigt den R - Status in Abhängigkeit von der Tumorgröße.

	R0 in %	R1 in %
T1-2	95 (n=206)	5 (n=10)
T4 (< 4cm)	80 (n=82)	20 (n=21)
T3-4 (≥ 4cm)	59 (n=29)	41 (n=20)

**Tabelle 17: Zusammenhang zwischen T - Status und R - Status**

#### 4.7 Amsterdamer RPA - Klassifikation

Die Hälfte aller Patienten fielen in die Klasse RPA2, dicht gefolgt von RPA1 mit 42 %. Nur ein geringer Teil ließ sich RPA3 zuordnen. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich nicht. Tabelle 18 zeigt die genaue Verteilung aufgeteilt nach Gesamtkollektiv und Geschlecht.

	Anteil Gesamtkollektiv in %	Anteil Frauen in %	Anteil Männer in %
RPA1	42 (n=155)	43 (n=61)	42 (n=94)
RPA2	50 (n=184)	49 (n=70)	50 (n=114)
RPA3	8 (n=29)	8 (n=11)	8 (n=18)

**Tabelle 18: RPA - Klassifikation**

#### 4.8 Rezidive

Bei 20 % der Patienten (n = 72) trat nach durchschnittlich (14±10) Monaten (Min.: 1, Max.: 48) ein Rezidiv auf.

#### 4.8.1 Zusammenhang zwischen T - Status und Rezidivrate

Vergleicht man die Rezidivrate im Bezug auf einen T1 - / T2 - (16 %, n = 35) oder T3 - / T4 - Status (24 %, n = 37) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,068$ ). Tabelle 19 zeigt den Zusammenhang zwischen dem T - Status und dem Auftreten von Rezidiven.

	Rezidiv positiv in %	Rezidiv negativ in %
T1/T2	16 (n=35)	84 (n=181)
T3/T4	24 (n=37)	76 (n=116)

**Tabelle 19: Zusammenhang zwischen T - Status und Rezidivrate**

#### 4.8.2 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Rezidivrate

Betrachtet man jedoch den N - Status im Bezug auf die Rezidivrate zeigt sich, dass sich bei positivem Lymphknotenstatus signifikant häufiger Rezidive bilden ( $p < 0,001$ ). 30 % (n = 37) der Patienten mit positiven Lymphknotenstatus und 29 % (n = 10) der Patienten mit kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen entwickelten ein Rezidiv wohingegen dies nur bei 14 % (n=34) der N0 - Patienten der Fall war. Tabelle 20 zeigt den Einfluss eines positiven Lymphknotenstatus, sowie das Vorhandensein von kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen auf die Rezidivrate.

	Rezidiv positiv in %	Rezidiv negativ in %
N-	14 (n=34)	86 (n=210)
N+	30 (n=37)	70 (n=87)
N+ECS-	30 (n=27)	70 (n=62)
N+ECS+	29 (n=10)	71 (n=25)

**Tabelle 20: Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Rezidivrate**



#### 4.8.3 Zusammenhang zwischen Stadium und Rezidivrate

Die Rezidivrate liegt im fortgeschrittenen Stadium mit 24 % (Stadium 3 / 4; n = 48) fast doppelt so hoch wie im Frühstadium (Stadium 1 / 2; 14 %, n = 23). Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ( $p = 0,009$ ). Tabelle 21 zeigt den Zusammenhang zwischen Stadium und Rezidivrate.

	Rezidiv positiv in %	Rezidiv negativ in %
I/II	14 (n=23)	86 (n=147)
III/IV	25 (n=49)	75 (n=149)

**Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Stadium und Rezidivrate**

#### 4.8.4 Zusammen zwischen G - Status und Rezidivrate

Gut differenzierte Tumore bildeten seltener ein Rezidiv (G1; 10 %, n = 6) als mäßig bis schlecht differenzierte Tumore (G2 / G3; 22 %, n = 66), jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,012$ ). Tabelle 22 zeigt den Zusammenhang zwischen Grading und Rezidivrate.

	Rezidiv positiv in %	Rezidiv negativ in %
G1	9 (n=6)	91 (n=58)
G2/3	22 (n=66)	78 (n=238)

**Tabelle 22: Zusammenhang zwischen G - Status und Rezidivrate**

#### 4.8.5 Zusammenhang zwischen R - Status und Rezidivrate

Zwischen dem chirurgischen Resektionsrand und der Rezidivrate ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellen ( $p = 0,249$ ). 27 % (n = 14) der Patienten mit mikroskopischen Tumorresten (R1) und 18 % (n = 58) der Patienten mit R0 - Resektion entwickelten ein Rezidiv. Auch innerhalb der R0 – Gruppe ließ sich nach kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der

Rezidivrate nachweisen ( $p = 0,582$ ). So entwickelten 17 % ( $n = 25$ ) der Patienten mit knapp in sano resezierten Tumoren ( $R0 \leq 0,5 \text{ cm}$ ) und 20 % ( $n = 33$ ) der Patienten mit weit in sano resezierten Tumoren ( $R0 > 0,5 \text{ cm}$ ) ein Rezidiv. Tabelle 23 zeigt den Einfluss des Resektionsrandes auf die Rezidivrate.

	Rezidiv positiv in %	Rezidiv negativ in %
R0	18 (n=58)	82 (n=259)
R1	27 (n=14)	73 (n=37)
R0 ( $\leq 0,5\text{cm}$ )	17 (n=25)	83 (n=124)
R0 ( $> 0,5\text{cm}$ )	20 (n=33)	80 (n=135)

**Tabelle 23: Zusammenhang zwischen R - Status und Rezidivrate**

#### 4.8.6 Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Rezidivrate

Die RPA - Klassifikation zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Rezidivrate ( $p = 0,045$ ), 19 % ( $n = 30$ ) der RPA1 - und 20 % ( $n = 42$ ) der RPA2 - / 3 -Patienten entwickelten ein Rezidiv. Tabelle 24 zeigt den Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Rezidivrate.

	Rezidiv positiv in %	Rezidiv negativ in %
RPA1	19 (n=30)	81 (n=125)
RPA2/3	20 (n=42)	80 (n=171)

**Tabelle 24: Zusammenhang zwischen R - Status und Rezidivrate**

## 4.9 Knochenarrosion

### 4.9.1 Histologie

Die postoperative histologische Aufbereitung der Resektate zeigte bei 37 % ( $n = 135$ ) der Patienten eine tumorbedingte knöchernerne Arrosion. Die Mandibula war insgesamt dreimal häufiger ( $n = 101$ ) betroffen als die Maxilla ( $n = 34$ ). Aufgeschlüsselt nach Lokalisation zeigten jedoch nur 33 % der Tumore von

Wange, Zunge, Mundboden und Unterkiefer eine Infiltration in die Mandibula, wohingegen 58 % der Oberkieferkarzinome in die Maxilla infiltrierten.

#### 4.9.2 Orthopantomogramm

Die Auswertung des präoperativen OPTG im Vergleich zur postoperativen Histologie zeigte eine mittlere Sensitivität von 66 % und eine mittlere Spezifität von 80 %. Die Ärzte erreichten im Mittel eine Sensitivität von 71 % (min.: 65 %, max.: 75 %) und eine Spezifität von 78 % (min.: 55 %, max.: 89 %). Die Zahnärzte erzielten im Durchschnitt eine Sensitivität von 60 % (min.: 50 %, max.: 73 %) und eine Spezifität von 83 % (min.: 74 %, max.: 92). Abbildung 3 zeigt die Sensitivität und Spezifität für das OPTG im Gesamten.

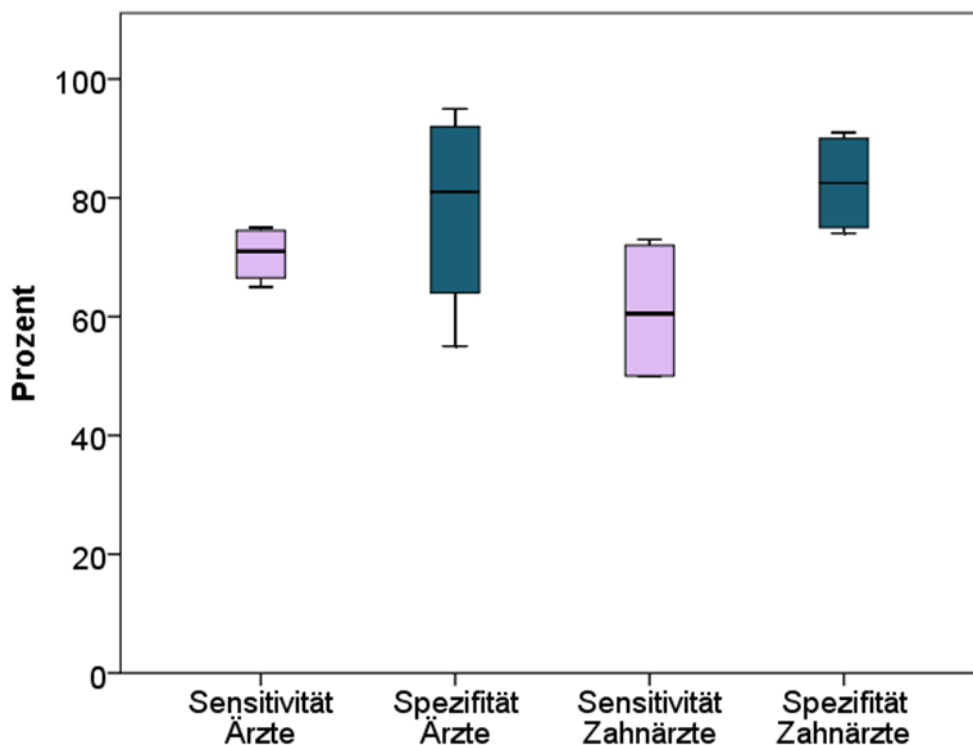


Abbildung 3: Sensitivität und Spezifität OPTG gesamt

Betrachtet man die Ergebnisse für Tumore unterhalb (Level I) und oberhalb (Level II) der Kauebene getrennt voneinander, zeigte sich für das Level I sowohl

eine höhere Sensitivität als auch eine höhere Spezifität. Für das Level II wurde eine mittlere Sensitivität von 64 % und eine mittlere Spezifität von 69 % erreicht. Die Ärzte erreichten für das Level II im Mittel eine Sensitivität von 73 % (min.: 61 %, max.: 82 %) und eine Spezifität von 67 % (min.: 50 %, max.: 79 %). Die Zahnärzte erzielten im Durchschnitt eine Sensitivität von 55 % (min.: 39 %, max.: 70 %) und eine Spezifität von 71 % (min.: 54 %, max.: 86). Für das Level I lag die mittlere Sensitivität bei 67 % und die mittlere Spezifität bei 82 %. Die Ärzte erzielten hier im Mittel eine Sensitivität von 70 % (min.: 67 %, max.: 75 %) und eine Spezifität von 79 % (min.: 54 %, max.: 97 %). Bei den Zahnärzten lag die mittlere Sensitivität bezogen auf das Level I bei 63 % (min.: 53 %, max.: 74 %) und die mittlere Spezifität bei 84 % (min.: 77 %, max.: 93 %). Abbildung 4 und 5 zeigen die Sensitivität und Spezifität für das OPTG für Level I und Level II.

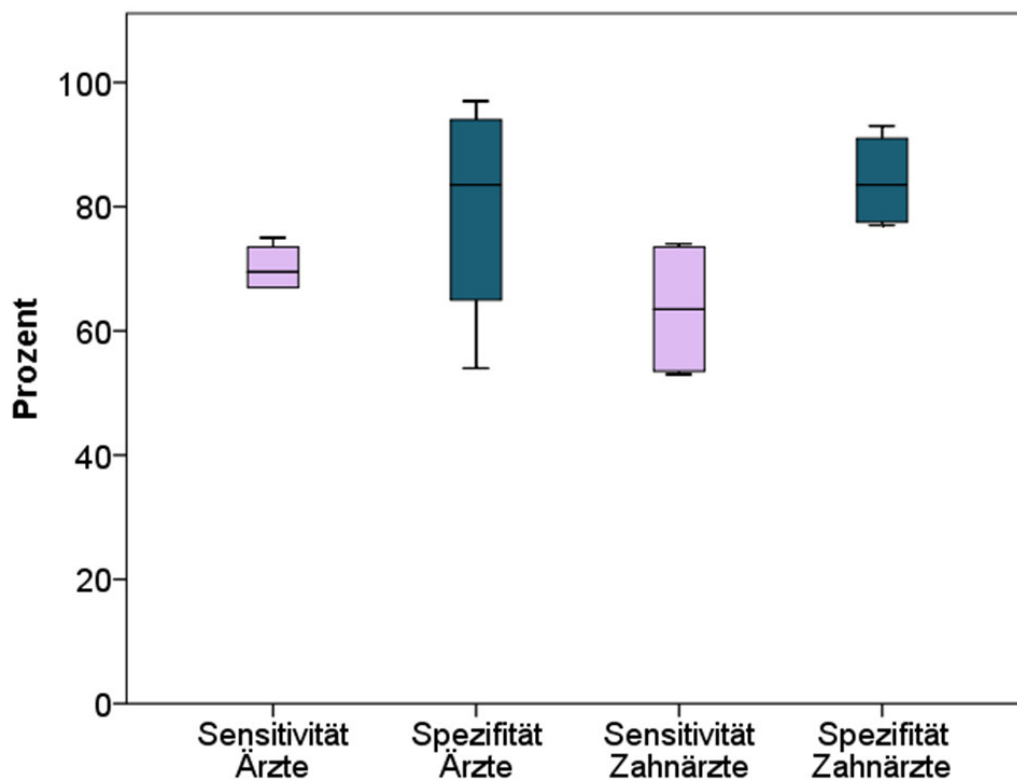


Abbildung 4: Sensitivität und Spezifität OPTG Level I

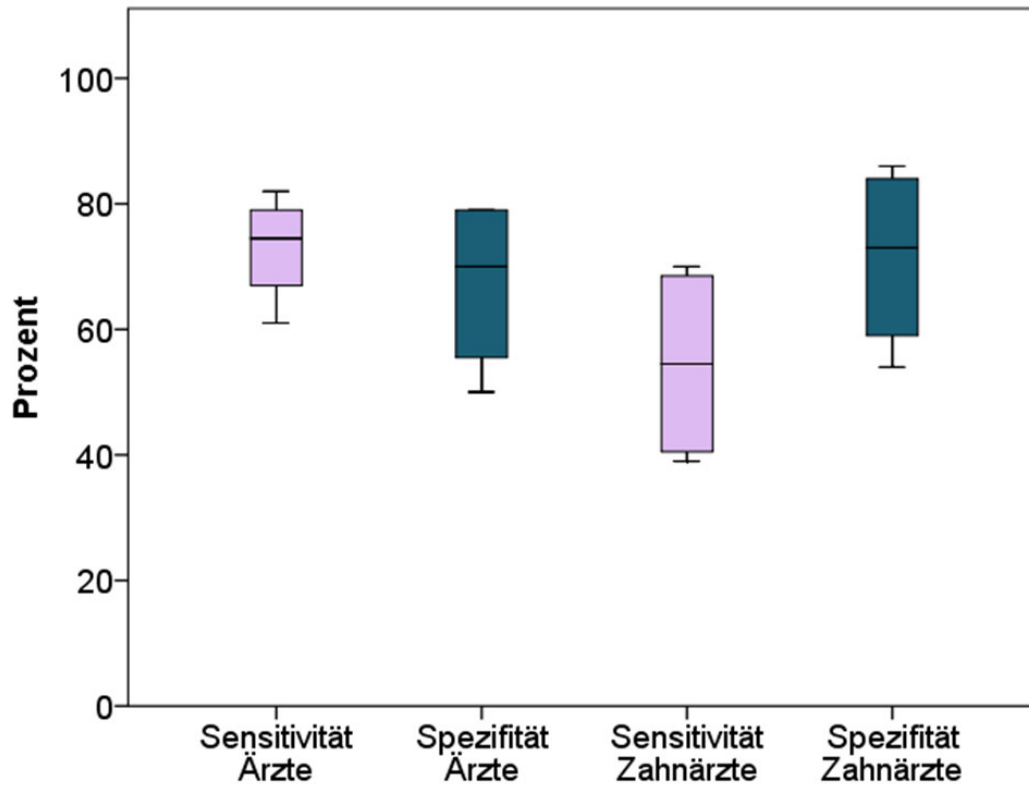


Abbildung 5: Sensitivität und Spezifität OPTG Level II

#### 4.9.3 Computertomographie

In der präoperativen Computertomographie wurden 79 % der Patienten (n = 107) mit histologisch gesicherter knöcherner Arrosion richtig diagnostiziert. Bei 28 Patienten lag ein falsch negatives Ergebnis vor. Das Fehlen einer Knochenarrosion konnte mit 90 % (n = 210) präziser vorrausgesagt werden. 23 Patienten zeigten ein falsch positives Ergebnis in der CT im Vergleich zum postoperativen histologischen Befund. Somit lag die Sensitivität der CT - Untersuchung hinsichtlich der Detektion von Knochenarrosionen bei 79 % und die Spezifität bei 90 %. Betrachtet man die Ergebnisse für Level I und II getrennt voneinander, zeigte sich für das Level I mit 75 % (n = 77) eine niedrigere Sensitivität aber eine höhere Spezifität von 93 % (n = 190). Für das

Level II verhielt es sich gegensätzlich, hier war die Sensitivität mit 91 % (n = 30) höher und die Spezifität mit 71 % (n = 20) deutlich niedriger.

#### 4.10 Nachbeobachtungszeitraum / Überlebensstatistik

Der Nachbeobachtungszeitraum lag bei (30±20) Monaten (Min.: 1, Max.: 87).

Die 5 - Jahres - Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 84 %.

##### 4.10.1 Zusammenhang zwischen T - Status und Gesamtüberleben

Abbildung 6 zeigt für Patienten mit fortgeschrittenem (T3 / T4) Tumorstatus ein schlechteres Gesamtüberleben als für Patienten mit T1 - / T2 - Tumoren.

Der Unterschied erwies sich allerdings als statistisch nicht signifikant (p = 0,045).

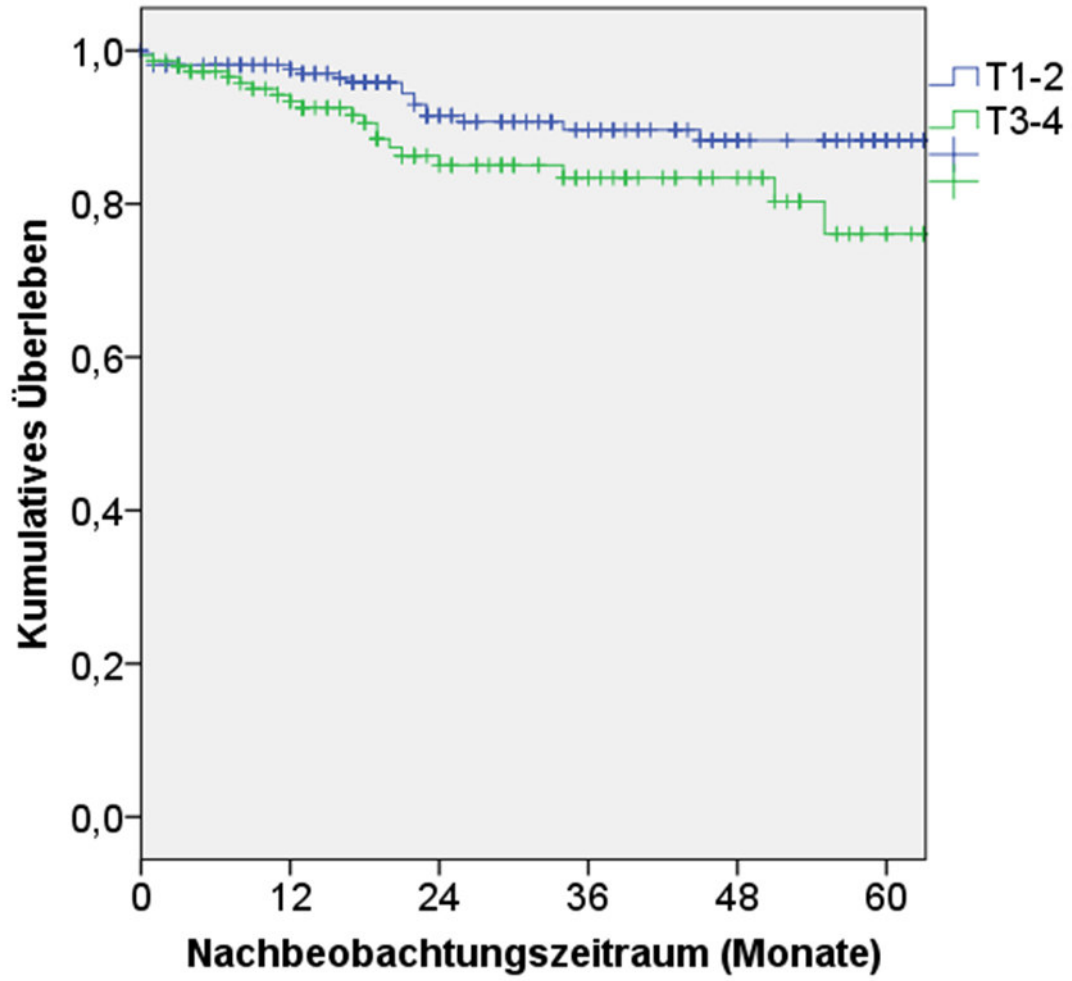


Abbildung 6: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom T - Status

Differenziert man den fortgeschrittenen Tumorstatus im Weiteren nach der Größe (> 4 cm vs. ≤ 4 cm) zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,002$ ). Abbildung 7 zeigt diesen Zusammenhang.

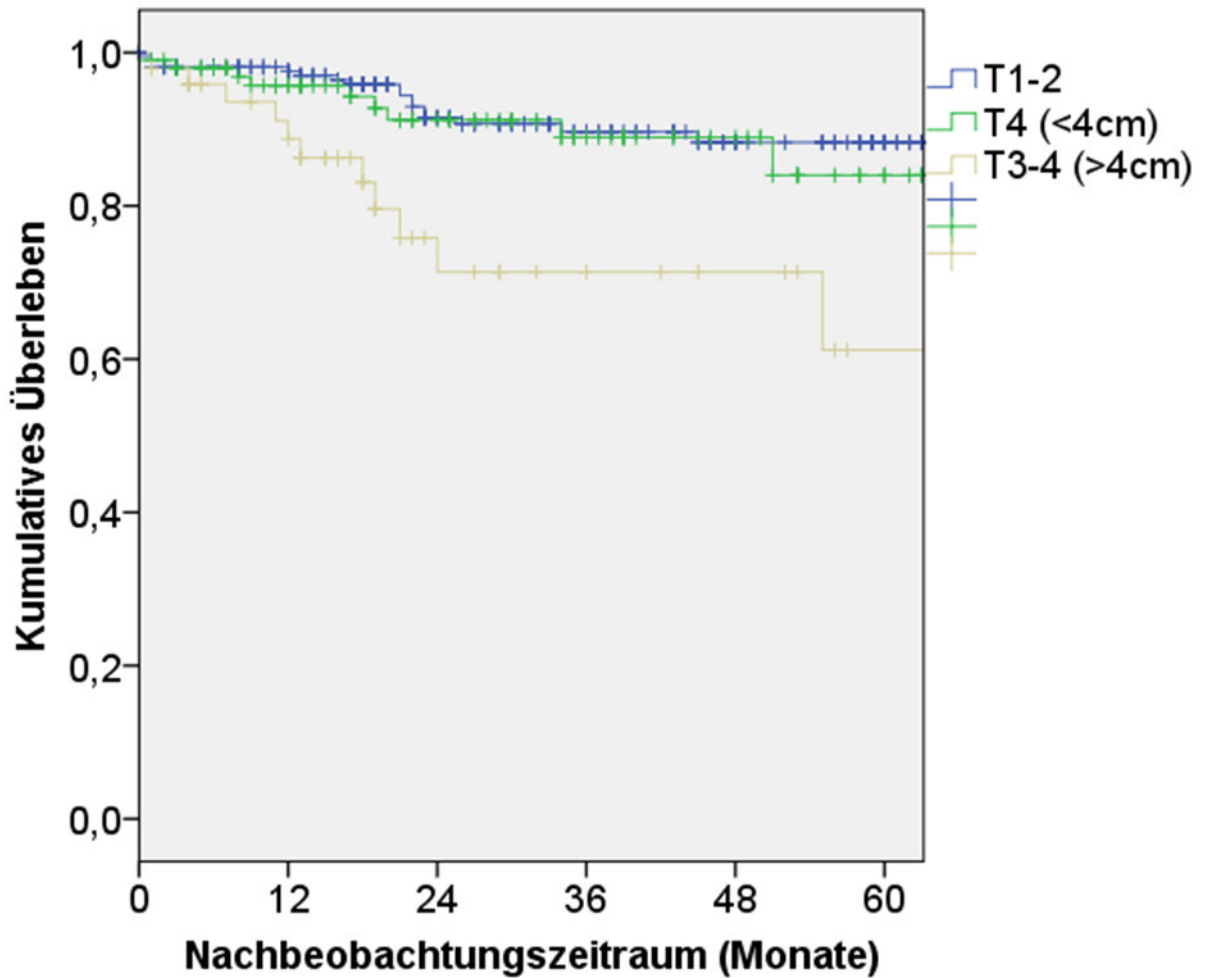


Abbildung 7: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von T - Status unterteilt



#### 4.10.2 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Gesamtüberleben

Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Gesamtüberleben. Patienten mit positivem Lymphknotenstatus hatten ein schlechteres Gesamtüberleben als Patienten mit N0 - Status. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,007$ ).

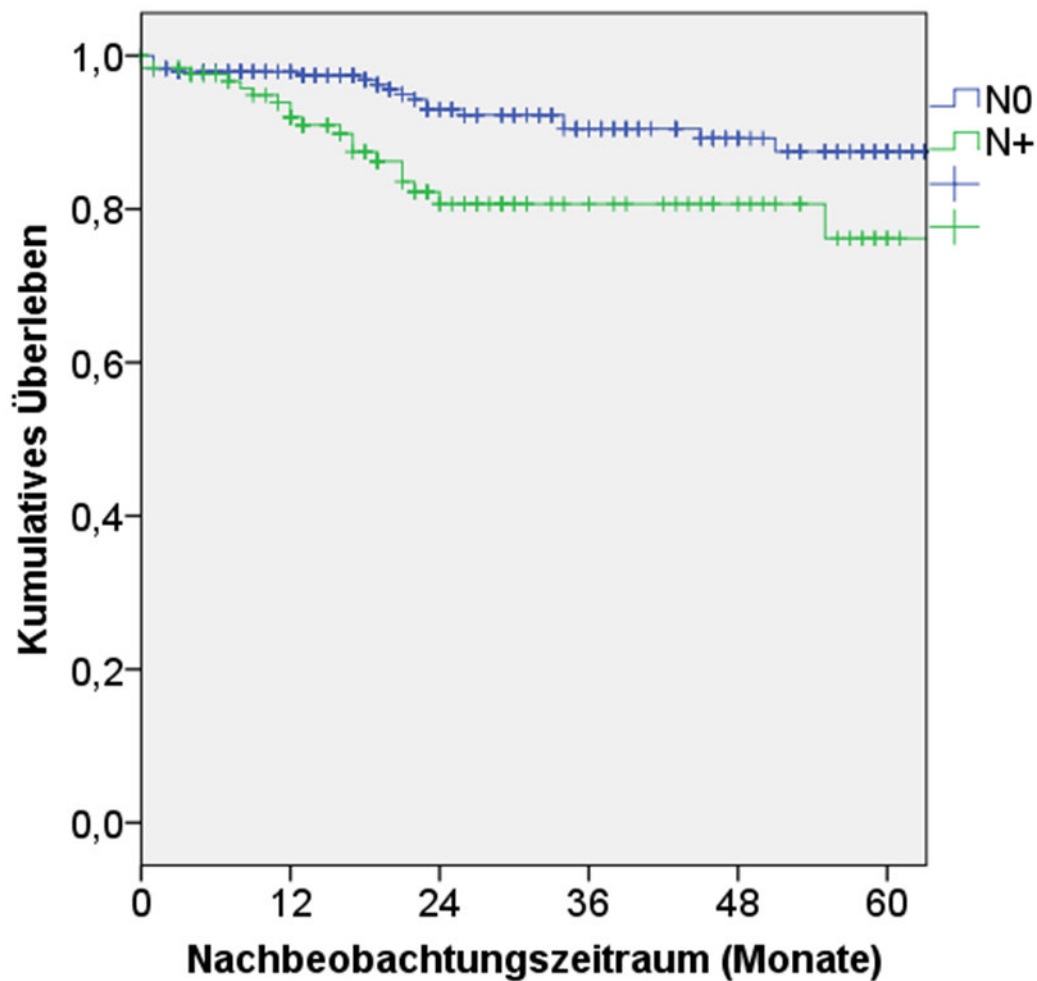


Abbildung 8: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit N0 / N+

Abbildung 9 zeigt, dass jedoch ein signifikanter Unterschied gegeben ist, wenn man den positiven Lymphknotenstatus im Hinblick auf extrakapsuläres Wachstum differenziert ( $p < 0,001$ ).

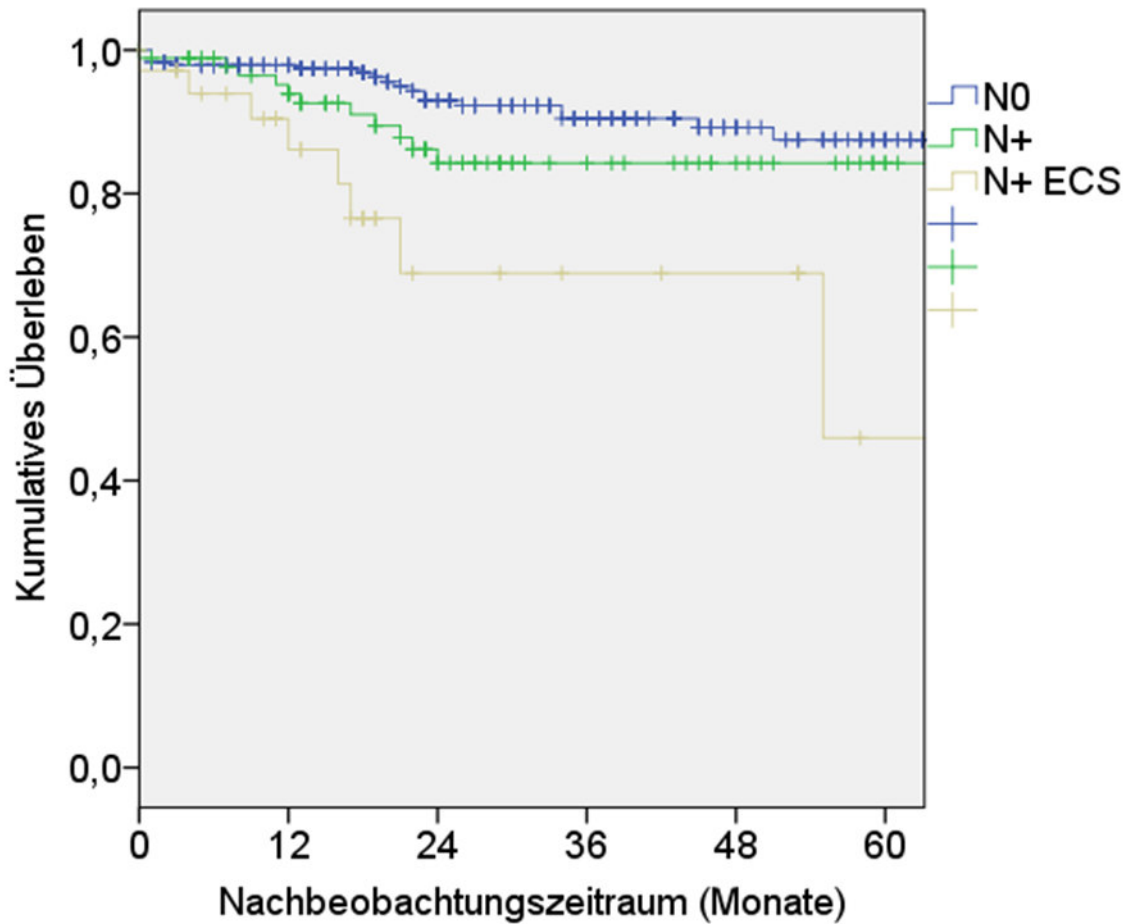


Abbildung 9: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von N0 / N+ / N+ECS

#### 4.10.3 Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Gesamtüberleben

Abbildung 10 zeigt den Zusammenhang zwischen einem frühen oder fortgeschrittenen Tumorstadium und dem Gesamtüberleben. Patienten mit Stadium III / IV hatten ein reduziertes Gesamtüberleben verglichen mit Patienten mit Stadium I / II. Der Unterschied erwies sich allerdings als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,015$ ).

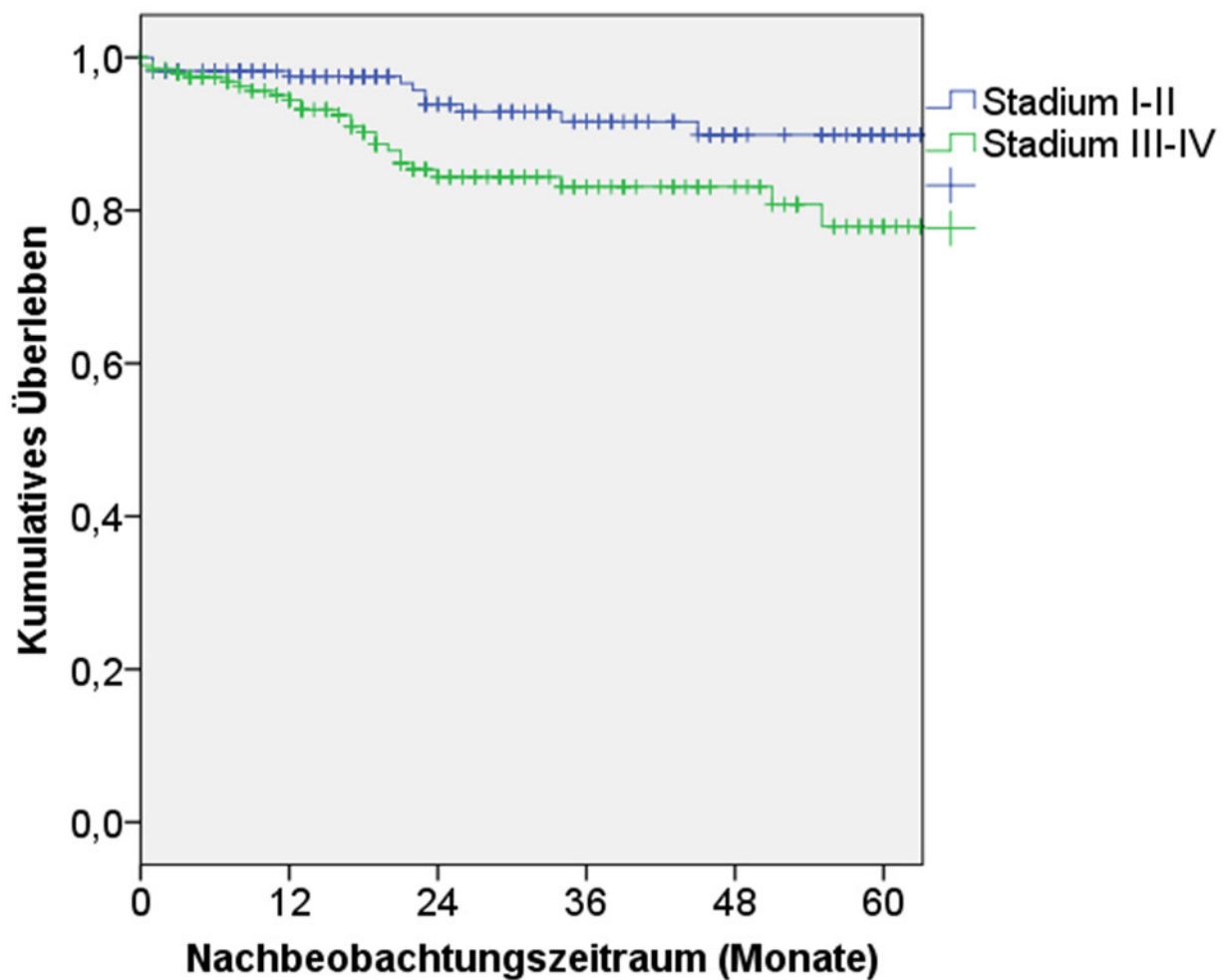


Abbildung 10: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Stadium I - II / III - IV

#### 4.10.4 Zusammenhang zwischen Grading und Gesamtüberleben

Abbildung 11 zeigt die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Grad der Entdifferenzierung (G1 vs. G2-G3). Patienten mit Tumoren mit mäßiger bis schlechter Differenzierung hatten ein reduziertes Gesamtüberleben verglichen mit Patienten mit gut differenzierten Tumoren. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,030$ ).

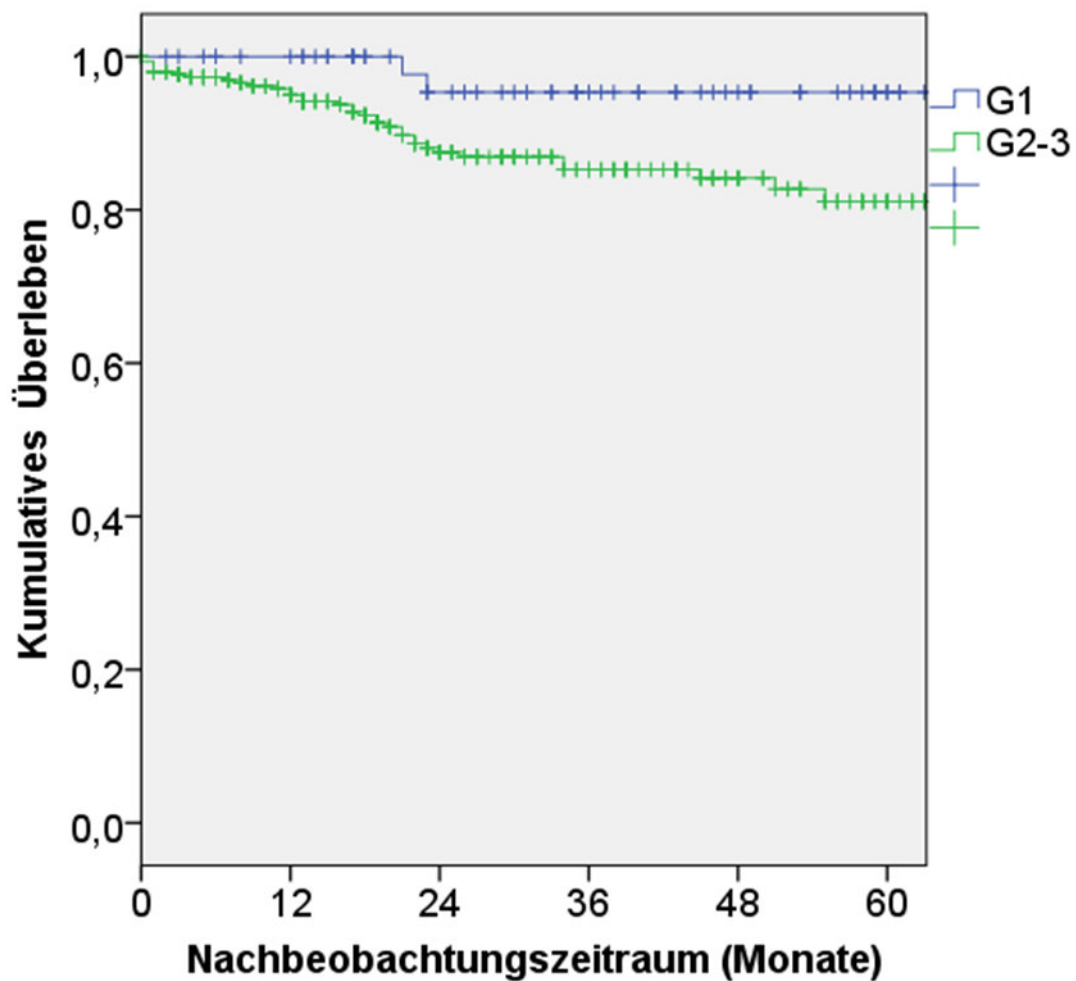


Abbildung 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von G1 / G2 - 3

#### 4.10.5 Zusammenhang zwischen R - Status und Gesamtüberleben

Abbildung 12 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus und dem Gesamtüberleben. Patienten mit mikroskopischen Tumorresten hatten ein schlechteres Gesamtüberleben als Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,009$ ).

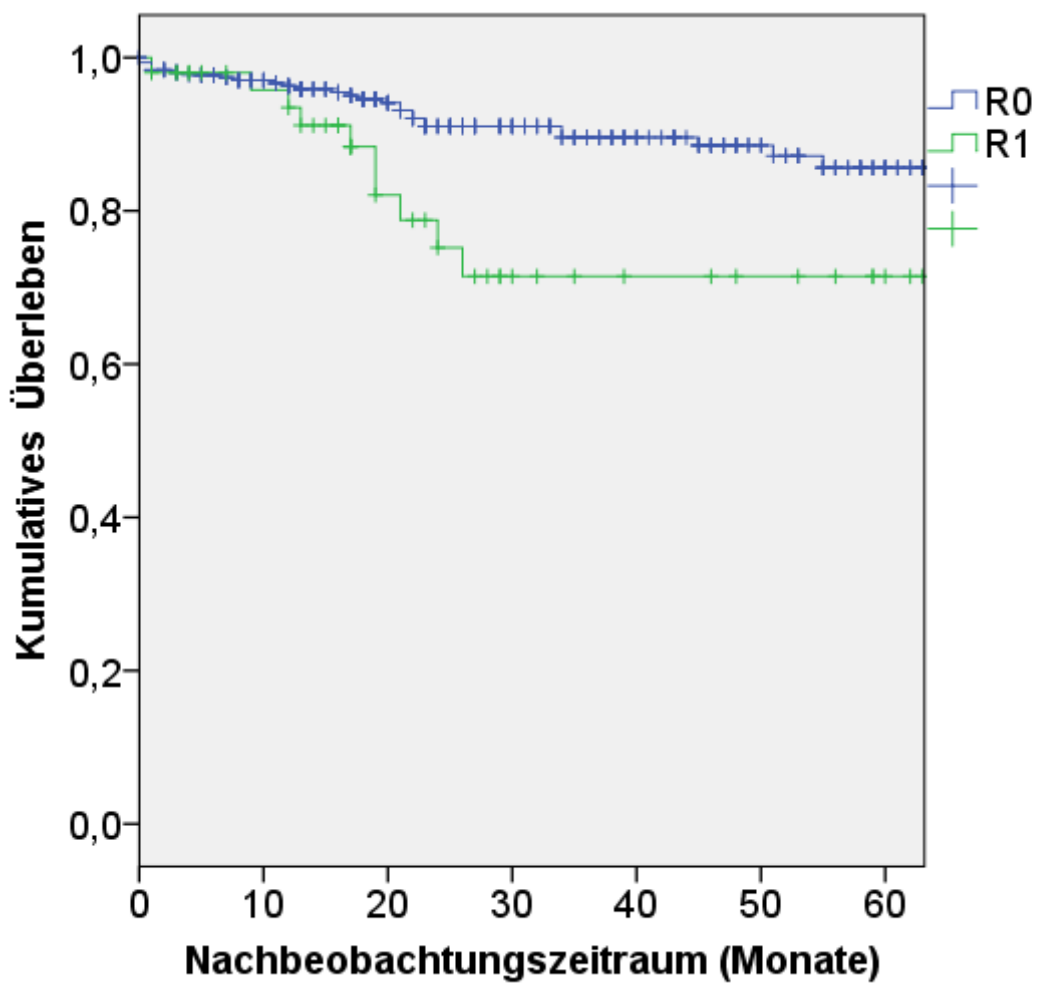


Abbildung 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von R0 / R1

Abbildung 13 zeigt eine weitere Unterteilung der in sano rezierten Tumore in knappe ( $\leq 0,5$  cm) und weite ( $> 0,5$  cm) Resektionsränder. Patienten mit knappen Resektionsrändern hatten zwar ein besseres Gesamtüberleben als solche mit mikroskopischen Tumorresten, im Vergleich zu denen mit weiten Sicherheitsabständen zeigte sich jedoch eine Reduzierung des Gesamtüberlebens. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,007$ ).

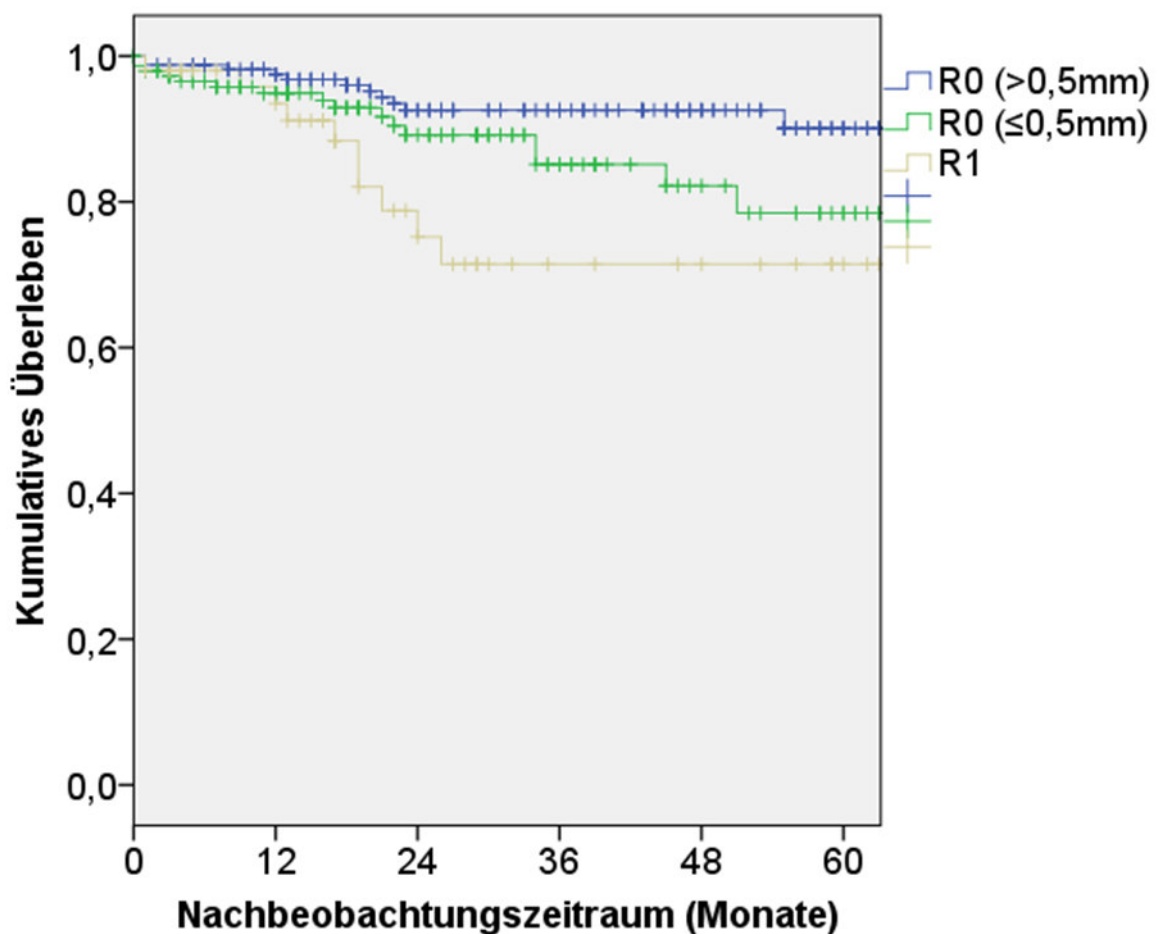


Abbildung 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von R0> / R0≤ / R1

#### 4.10.6 Zusammenhang zwischen Rezidiv und Gesamtüberleben

Abbildung 14 zeigt, dass das Auftreten eines Rezidivs das Gesamtüberleben signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ).

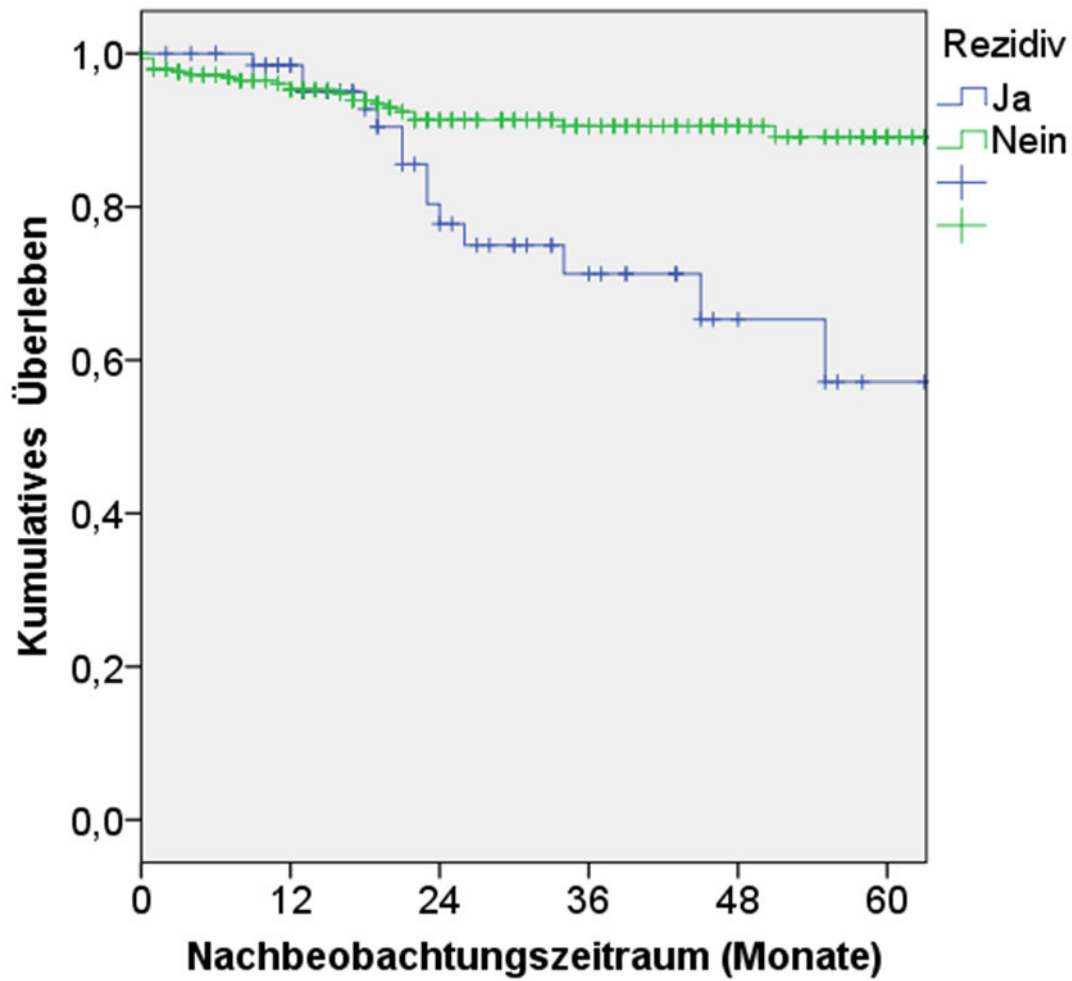


Abbildung 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Rezidiv

#### 4.10.7 Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Gesamtüberleben

Abbildung 15 zeigt, dass ein fortgeschrittener RPA – Status das Gesamtüberleben reduziert. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,005$ )

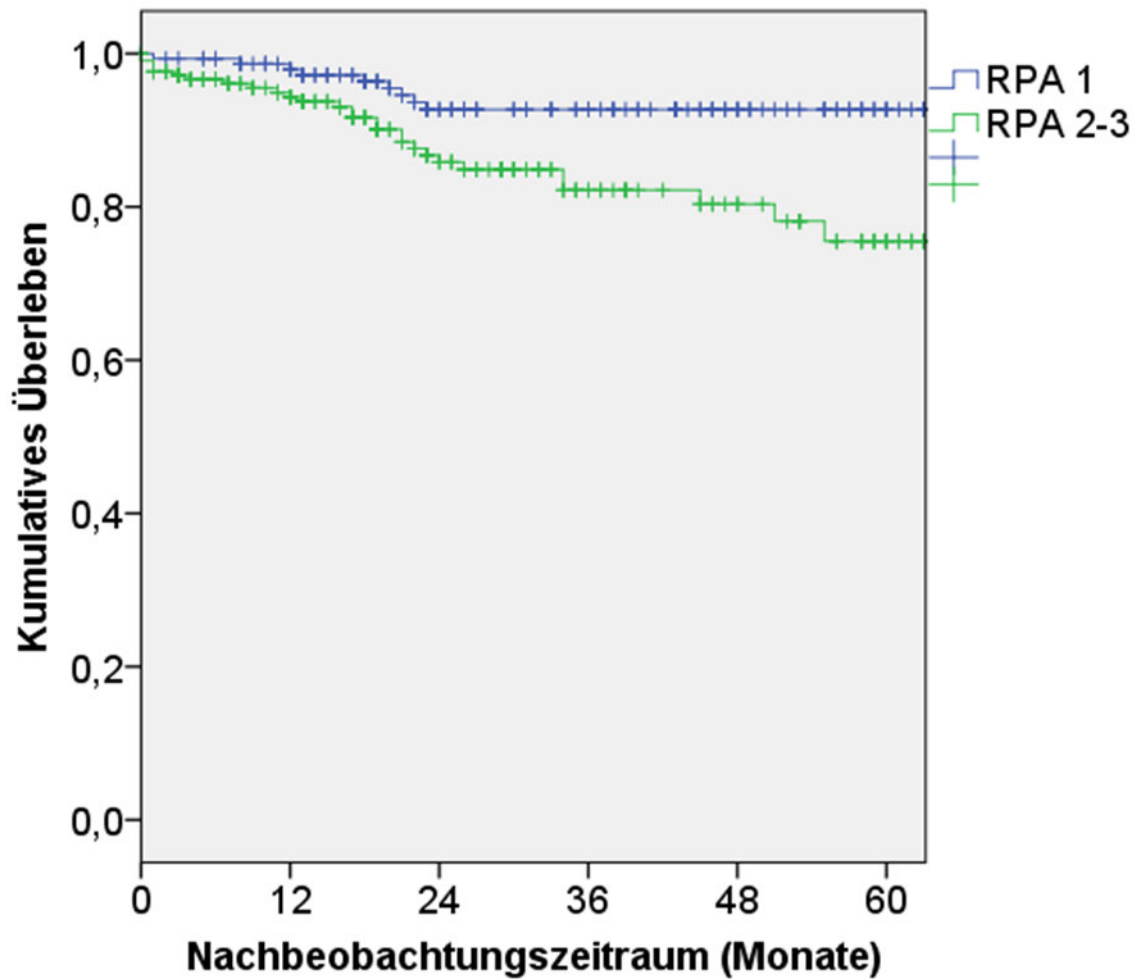


Abbildung 15: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von RPA 1 / 2 - 3



## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden Daten von 368 Patienten mit enoralem Plattenepithelkarzinom, die in der Universitätsmedizin Mainz primär behandelt wurden, retrospektiv analysiert.

61 % der Patienten waren männlich und 39 % weiblich, damit lag die Geschlechterverteilung innerhalb des Kollektivs am unteren Rand der in der Literatur angegebenen Spanne (2, 3, 51). Männer erkrankten mit einem durchschnittlichen Alter von 62 Jahren früher als Frauen mit 68 Jahren. Im Gesamtkollektiv lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 65 Jahren. Die hier erhobenen Zahlen decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien (2, 3). Die höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit und das niedrigere Erkrankungsalter korrelieren mit der deutlich höheren Rate positiver Risikoprofile bei Männern. 77 % der männlichen und 63 % der weiblichen Patienten zeigten die Risikofaktoren Rauchen oder Alkoholkonsum beziehungsweise die Kombination beider Faktoren. Der in der Literatur angegebene Wert von bis zu 90 % wird in diesem Kollektiv zwar nicht erreicht, dennoch verdeutlichen die Werte die Bedeutung von Tabak- und Alkoholkonsum als Hauptrisikofaktoren (6, 18).

Die Zunge war mit 29 % die häufigste Lokalisation, gefolgt von Mundboden und Unterkiefer. Wangenkarzinome waren mit einem Anteil von nur knapp 7 % relativ selten. Es finden sich in der Literatur für das Zungenkarzinom 1,5 fach höhere Werte, dennoch stimmt der Verteilungstrend mit anderen Studien überein (6, 31, 52).

41 % der Patienten wurden erst im fortgeschrittenen Tumorausdehnung (T3 / T4) diagnostiziert, ein Drittel dieser Karzinome zeigten bereits eine Ausdehnung von über 4 cm. Die Werte liegen etwas oberhalb der Literaturangaben (23 % – 35 %) (53, 54) und spiegeln die Problematik einer späten und verzögerten Diagnosestellung wider (35).

Bei etwa einem Drittel der Patienten traten Lymphknotenmetastasen auf, die Prävalenz liegt im Rahmen der Ergebnisse vergleichbarer Studien (22 % – 42 %) (53, 54). Am häufigsten trat somit der N0 - Status auf, gefolgt von N1 und N2b. Diese Verteilung findet sich auch in der Literatur (53, 55).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen T-Status und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. In diesem Kollektiv hatten 51 % der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren einen N+ - Status, wohingegen nur bei 22 % der Patienten mit T1 / T2 - Status Lymphknotenmetastasen auftraten. Layland et al. kamen zu übereinstimmenden Ergebnissen (T1 / T2 = 22 %, T3 / T4 = 53 %) (44).

Ebenso konnte ein statistisch signifikanter Einfluss des histopathologischen Gradings auf die Bildung von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Mäßig bis schlecht differenzierte Karzinome streuen deutlich häufiger in die zervikalen Lymphknoten als gut differenzierte (G1 = 13 %, G2 / G3 = 38 %). Dieser Zusammenhang wird in der Literatur bestätigt (36).

Nur bei zwei Patienten (0,5 %) traten Fernmetastasen auf, beide hatten T4 - Karzinome mit mäßiger / schlechter Differenzierung. Die entsprechenden Angaben in der Literatur sind sehr uneinheitlich, abhängig vom Tumorstadium und reichen von 4 % bis 38 % (1, 17). Die hier erhobenen Werte liegen unterhalb der in der Literatur angegebenen Spanne.

Bei 83 % der Patienten zeigte sich in der histopathologischen Aufbereitung eine fortgeschrittene Entdifferenzierung des Tumorgewebes, der G2 - Status kam mit 73 % am häufigsten vor. Die Werte von Listl et al. stimmen mit diesen Ergebnissen überein (G2 = 66 %) (31).

In 86 % der Fälle konnte eine R0 - Resektion erreicht werden, davon waren zwei Drittel weite (> 0,5 cm) und ein Drittel knappe Sicherheitsabstände ( $\leq$  0,5cm). Die erzielten Werte liegen leicht über den Ergebnissen anderer Studien, was im Hinblick auf die große Prognoserelevanz der Resektionsränder erfreulich ist. (Buchakjian et al.: R0 = 79 %; Jonkman et al.: R0 = 61 %, > 0,5 cm = 34 %,  $\leq$  0,5cm = 27 %) (56, 57).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich beim Resektionsstatus in Abhängigkeit von der Lokalisation. Nur in knapp einem Viertel der Fälle konnte bei Oberkieferkarzinomen eine R0 - Resektion erzielt werden, wohingegen bei Zungenkarzinomen fast immer (96 %) eine komplette Resektion möglich war. Das Gleiche gilt für den Einfluss der Tumorgöße auf den Resektionsstatus. Auch dieser Parameter zeigte einen signifikanten Zusammenhang. So

konnten 95 % der T1 - / T2 - Tumore vollständig rezidiert werden, wohingegen dies nur bei 80 % der T4 - Karzinome unter 4 cm und bei 59 % der T3 - / T4 - Karzinome größer als 4 cm möglich war. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit der Forderung nach einer adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie bei fortgeschrittenem Tumorstatus (T3 / T4) (2, 17).

Knapp ein Fünftel der Patienten entwickelten ein Rezidiv. Diese Zahlen decken sich mit den Angaben der Literatur (17, 53, 58). Die T - Kategorie zeigte mit 16 % bei T1 - / T2 - und 24 % bei T3 - / T4 - Karzinomen zwar einen Unterschied für die Rezidivrate, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant. Gonzales-Garcia et al. (T1 / T2 = 17 %, T3 / T4 = 23 %) sowie Ermer et al. (T1 / T2 = 16 %, T3 / T4 = 30 %) kamen zu ähnlichen Ergebnissen (53, 58). Der Lymphknotenstatus war ein signifikanter Einflussfaktor auf die Rezidivrate. So entwickelten 30 % der Patienten mit positivem N - Status ein Rezidiv, währenddessen dies nur bei 14 % der N0 - Patienten der Fall war. Layland et al. beschrieben ebenfalls eine signifikant niedrigere Rezidivrate bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, jedoch lagen die erhobenen Werte über denen dieser Studie (N0 = 38 %, N+ = 46 %), Ermer et al. hingegen konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen (N0 = 19 %, N+ = 20 %) (44, 58). In diesem Kollektiv lag die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln bei fortgeschrittenem Stadium (III / IV) fast doppelt so hoch wie im Frühstadium (I / II), dennoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Auch in der S3 - Leitlinie Mundhöhlenkarzinom Version 2.0 wird darauf hingewiesen, dass eine Abhängigkeit bisher nicht nachgewiesen werden konnte (17). Auch der Einfluss des Gradings auf die Rezidivrate war deutlich, aber nicht statistisch signifikant, vorhanden. 8 % der Patienten mit gut differenzierten Tumoren und 22 % der Patienten mit Tumoren mit fortgeschrittener Entdifferenzierung (G2 / G3) bekamen ein Rezidiv. Dieser Unterschied findet sich auch in der Literatur (G1 = 3 %, G2 / G3 = 16 %) (58).

Wider Erwarten ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsrand und Rezidiv feststellen. 18 % der Patienten mit R0 - und 28 % der Patienten mit R1 - Resektion entwickelten ein Rezidiv. Von den in sano rezidierten Tumoren war dies bei 17 % mit knappen ( $R0 \leq 0,5$  cm) und 18 % mit

weiten (> 0,5 cm) Resektionsrändern der Fall. In der S3 - Leitlinie Mundhöhlenkarzinom wird jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Parametern beschrieben. Sutton et al. kamen zu dem Ergebnis einer stufenweisen Verringerung des Rezidivrisikos (R1 = 55 %, ≤ 0,5 cm = 33 %, > 0,5 cm = 12 %) wohingegen Dillon et al. keinen Unterschied zwischen R1 - und knappen R0 - Rändern feststellen konnten (R1 = 50 %, ≤ 0,5 cm = 48 %, > 0,5 cm = 22 %). Anderson et al. gaben eine Risikoreduktion um 21 % zwischen weiten und knappen / R1 - Rändern an. Insgesamt liegen die hier erhobenen Werte unter denen der Literatur (17, 59-61).

Die Hälfte der Patienten (50 %) ließen sich der RPA - Klasse 2 zuordnen, 42 % fielen in Klasse 1 und nur 8 % in Klasse 3. Im Kollektiv der Originalstudie von Langendijk et al. war die Verteilung etwas homogener, dennoch war auch hier die Klasse 2 mit Abstand die häufigste (RPA1 = 29 %, RPA2 = 42 %, RPA3 = 29 %) Entgegen den Erwartungen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und dem Auftreten eines Rezidivs (RPA1 = 19 %, RPA2 / RPA3 = 20 %). Langendijk et al. kamen zu deutlich heterogeneren Ergebnissen, die lokoregionäre Kontrolle lag nach fünf Jahren bei 92 % (RPA1), 78 % (RPA2) und 58 % (RPA3) (10).

Bei 37 % der Patienten wurde in der postoperativen histologischen Aufbereitung der Resektate eine tumorbedingte Knochenarrosion festgestellt. Der erhobene Wert liegt im Mittelfeld der in der Literatur genannten Spanne von 12 % – 56 % für die Inzidenz einer Mandibularinfiltration. Mücke et al. kamen zu dem Ergebnis, dass 18 % der Tumore von Wange, Zunge, Mundboden und Unterkiefer eine knöchernen Arrosion der Mandibula verursachen. Die erhobenen Werte der vorliegenden Arbeit liegen mit 33 % deutlich höher. Die Auswertung der OPTG erbrachte eine mittlere Sensitivität von 66 % und eine mittlere Spezifität von 80 % hinsichtlich der Detektion von Knochenarrosionen für alle Lokalisationen. Bezogen auf den Unterkiefer ergaben sich mit einer mittleren Sensitivität von 67 % und einer mittleren Spezifität von 82 % geringfügig bessere Werte. Die von Rao et al. beschriebenen Werte von 92 % für die Sensitivität und 88 % für die Spezifität konnten hier nicht erreicht werden (38). Die CT - Untersuchung erzielte, mit einer Sensitivität von 79 % und einer

Spezifität von 90 % bezogen auf alle Lokalisationen, deutlich bessere Ergebnisse. Die Werte liegen leicht über denen vergleichbarer Studien, so erzielten Bouhir et al. eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 71 % (32).

Zwar zeigte sich in der Kaplan - Meier - Kurve ein Zusammenhang zwischen frühem (T1 / T2) und fortgeschrittenem (T3 / T4) Tumorstatus und dem Gesamtüberleben, allerdings war dieser statistisch nicht signifikant. Nach Größenunterteilung ( $> 4$  cm vs.  $\leq 4$  cm) der fortgeschrittenen Tumore zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang. In der Literatur wird die 5 - Jahres - Überlebensrate für Frühbefunde (T1 / T2) mit ca. 70 % angegeben, bei Spätbefunden (T3 / T4) reduziert sich diese auf etwa 43 %. Insgesamt lagen die hier erhobenen Werte deutlich über denen der Literatur (2).

Auch der Lymphknotenstatus (N0 / N+) zeigte einen, wenn auch nicht statistisch signifikanten, Unterschied im Bezug auf das Gesamtüberleben. Montero et al. gaben die 5 - Jahres - Überlebensrate für N0 mit 72 % und für N+ mit 41 % an und beschrieben den Lymphknotenstatus als wichtigsten Prognoseparameter (35). Eine weitere Differenzierung der positiven Lymphknotenstatus nach extrakapsulärem Wachstum (N0 / N+ / N+ECS) zeigte jedoch einen statistisch signifikanten Einfluss. Sutton et al. beschrieben eine 5 - Jahres - Überlebensrate von 47 % für N0, 48 % für N+ und 14 % für N+ECS. Auch hier lagen die von uns erhobenen Werte deutlich höher, zeigten jedoch einen ähnlichen Trend wie die Literaturwerte (46).

Der Einfluss eines frühen (I / II) oder fortgeschrittenen (III / IV) Tumorstadiums ließ sich zwar erkennen, erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. In der Literatur zählt das Tumorstadium zu den wichtigsten Prognosefaktoren (7). Montero et al. gaben die 5 - Jahres - Überlebensrate mit 79 % (I), 68 % (II), 65 % (III) und 35 % (IV) an (35). Die in dieser Studie erhobene Überlebenskurve zeigt eine ähnliche, wenn auch höhere Tendenz. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen Grading (G1 vs. G2 / G3) und Gesamtüberleben. Laut der aktuellen S3 - Leitlinie Mundhöhlenkarzinom gibt es für die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Grading eine klare Evidenz (17).

Ein Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und dem Gesamtüberleben ließ sich in der Kaplan - Mayer - Kurve zwar erkennen, erwies sich jedoch weder in der Unterteilung R0 / R1 noch in der Unterteilung  $R0 > 0,5 \text{ cm} / R0 \leq 0,5 \text{ cm} / R1$  als statistisch signifikant. In der Literatur gelten die Resektionsränder als einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Chen et al. gaben die 5 - Jahres - Überlebensraten für Patienten mit T1 / T2 - und N0 - Tumoren mit 78 % ( $R0 > 0,5 \text{ cm}$ ), 61 % ( $R0 \leq 0,5 \text{ cm}$ ) und 51 % (R1) an (48). Die von uns erhobenen Werte zeigen eine ähnliche Verteilung, insgesamt liegt die Überlebenskurve jedoch höher. Das Auftreten eines Rezidivs erwies sich als ein statistisch signifikanter Indikator für das Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Literaturangaben, laut S3 - Leitlinie Mundhöhlenkarzinom liegt die 5 - Jahres - Überlebensrate in Abhängigkeit von Rezidivstaging und Therapie zwischen 9 % und 43 % (17). Zuletzt zeigte sich ein deutlicher, wenn auch nicht statistisch signifikanter, Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Gesamtüberleben. Langendijk et al. gaben die 5 - Jahres - Überlebensrate mit 67 % (RPA1), 50 % (RPA2) und 36 % (RPA3) an (10). Die von uns erhobenen Werte lagen bei ähnlicher Tendenz deutlich höher.

### 5.1 Methodenkritik der vorliegenden Arbeit

Bedingt durch die im Studiendesign festgelegten Einschlussfaktoren kam es zu einer relativ hohen Anzahl von Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Dies ist jedoch für eine retrospektive Studie nicht unüblich, da keine Möglichkeit zur Nacherhebung relevanter Faktoren besteht. Der Hauptgrund für einen Ausschluss war das Fehlen eines präoperativen OPTG oder CT. Seltener wurden Patienten aufgrund eines fehlenden histologischen Berichtes oder einer Primärtherapie außerhalb der ZMK ausgeschlossen. Dennoch ließ sich über den langen Erhebungszeitraum von 10,5 Jahren eine statistisch relevante Menge von 368 Patienten mit lückenloser Datenmenge generieren

Aufgrund von statistischen Mehrfachtestungen im Rahmen der Auswertung ( $n = 27$ ), wurde eine Bonferoni – Korrektur vorgenommen. Die statistische

Signifikanz lag somit bei  $p = 0,002$ . Eine höhere Fallzahl hätte vermutlich dazu geführt, bei mehr Testungen einen statistisch signifikanten  $p$  - Wert zu erzielen. Kritisch betrachten lässt sich bei den gewonnenen Daten die Tatsache, dass sich die Röntgentechnik innerhalb des Erhebungszeitraums verbessert hat, wodurch sich die Knochenstrukturen sowohl im OPTG als auch im CT besser beurteilen ließen. Bei der Bewertung der Knochenarrosion im OPTG kam es zu einem leicht heterogenen Ergebnis. Hier hätte eventuell eine Datenerhebung durch mehr als vier Ärzte und vier Zahnärzte, sowie eine festgelegte Betrachtungszeit pro Bild zu einem homogeneren Ergebnis geführt. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Bewertung der Knochenarrosion im CT jeweils nur durch einen Facharzt für Radiologie vorgenommen wurde. Hier wäre die Beurteilung aller CT durch mehrere Fachärzte vorteilhaft gewesen. Außerdem wäre es bei der Begutachtung der CT von Nutzen gewesen zu erfassen, inwieweit das Vorhandensein von Aufhärtungsartefakten durch metallischen Zahnersatz die Beurteilung eingeschränkt hat. Auch eine weitere Differenzierung zwischen Kortikalisarrosion und Markrauminfiltation hätte interessante Ergebnisse liefern können. Zur Auswertung der histologischen Befunde lässt sich sagen, dass die Weiterentwicklung der TNM -Klassifikation innerhalb des Erhebungszeitraums die Vergleichbarkeit erschwert hat. Außerdem war es in den ersten Jahren des Studienzeitraums nicht üblich die Lymphknotenmetastasen auf kapselüberschreitendes Wachstum hin zu untersuchen, somit kam es im Verlauf zu einer steigenden Inzidenz von N+ECS. Es lässt sich daher mutmaßen, dass diese Entwicklung nicht exakt die Realität widerspiegelt.

Durch den Ausschluss von Patienten und den zum Teil lückenhaften Nachbeobachtungszeiträumen kam es vermutlich zu einer Verschiebung des Gesamtüberlebens nach oben.

Zuletzt lässt sich kritisieren, dass nur Daten aus einer einzigen Klinik erhoben wurde. Jedoch ist die ZMK Mainz aufgrund des hohen Patientenaufkommens und des großen Einzugsgebiets eine zuverlässige Quelle für Praxisdaten.

## 5.2 Ausblick

Die vorliegende Studie unterstreicht die Richtigkeit des in der Leitlinie Mundhöhlenkarzinom empfohlenen präoperativen Vorgehens. Die CT - Untersuchung ist dem OPTG im Bezug auf Sensitivität und Spezifität der Erkennung von Knochenarrosionen deutlich überlegen. Somit hat das OPTG für die Feststellung der Sanierungsbedürftigkeit seinen Stellenwert, nicht jedoch zur Beurteilung der Knochenarrosion. Im klinischen Alltag scheint jedoch der Forderung nach der Anfertigung einer MRT anstelle einer CT bei zu erwartenden Aufhärtungsartefakten durch metallischen Zahnersatz derzeit nicht nachgekommen werden zu können. Hier wäre eine Erhebung der Gründe, wie etwa mangelnde Verfügbarkeit oder Incompliance des Patienten, interessant.

Eine flächendeckende Anwendung der RPA - Klassifikation scheint unter dem Aspekt der Weiterentwicklung der TNM - Klassifikation und der Aktualisierung der Leitlinie Mundhöhlenkarzinom nur bedingt sinnvoll. Die wichtigsten Neuerungen durch die RPA - Klassifikation waren die Berücksichtigung extrakapsulär wachsender Lymphknotenmetastasen und die Differenzierung einer R0 - Resektion in weite und knappe Resektionsränder. In der neuen Version 3.01 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom wurde unter dem Punkt „Q14 Befundbericht nach Resektion“ die Forderung nach Angabe des Faktors ECS und minimalem Sicherheitsabstand im histologischen Befund hinzugenommen. Des Weiteren wurde der Faktor ECS im Jahr 2017 in die TNM - Klassifikation aufgenommen. So wird seitdem ein Patient mit ECS mindestens als N2a eingestuft, insofern sich die extrakapsulär wachsende Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten befindet und kleiner als 3 cm ist. In allen anderen Fällen führt eine ECS sofort zur Einstufung in die Kategorie N3b (62). Durch die vorgenommenen Ergänzungen in der TNM - Klassifikation und die Leitlinienaktualisierung wurde den von Langendijk et al. gestellten Forderungen hinreichend Rechnung getragen.



## 6 Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle steht mit mehr als einer halben Millionen Neuerkrankungen pro Jahr auf Platz sechs aller Tumorerkrankungen (1). In Deutschland liegt die Inzidenz mit steigender Tendenz bei ca. 10 000 – 17 500 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei etwa 60 % bis 75 % der Betroffenen männlich sind (2, 3, 51). In der ZMK Mainz liegt das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten mit 61 % zu 39 % genau im Bereich der Literaturangaben. Die Erkrankung tritt meistens zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr auf (2), bei unserem Kollektiv lag das Erkrankungsalter bei (65±13) Jahren. Die Hauptrisikofaktoren bleiben nach wie vor der Konsum von Alkohol und Tabak (1). Knapp drei Viertel der Untersuchten zeigten ein positives Risikoprofil. Trotz neuer Therapiekonzepte stagniert die 5 - Jahres - Überlebensrate seit Jahren bei etwas über 50 %, wobei die prognoserelevantesten Faktoren das Tumorstadium, der Lymphknotenstatus, das Auftreten von extrakapsulär wachsende Lymphknotenmetastasen, das Grading und die Weite der chirurgischen Resektionsränder sind (7, 8). Im Studienkollektiv lag das Gesamtüberleben mit 84 % deutlich über den Literaturwerten, diese Abweichung ist vermutlich auf die im Studiendesign festgelegten Ausschlusskriterien zurückzuführen. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen prognoserelevanten Faktoren bestätigten sich die Literaturangaben, wobei das Stadium, der Lymphknotenstatus, das Grading und der Resektionsstatus zwar einen deutlichen Trend zeigten, die Ergebnisse jedoch statistisch nicht signifikant waren. Mit einer Zunahme der Fallzahl wäre jedoch davon auszugehen, dass sich bei den deutlichen Tendenzen rechnerisch eine statistische Signifikanz ergeben hätte.

Extrakapsulär wachsende Lymphknotenmetastasen und das Auftreten eines Rezidivs hingegen beeinflussten das Gesamtüberleben signifikant. Ziel dieser Studie war es unter anderem festzustellen, ob die von Langendijk et al. vorgestellte Amsterdamer RPA - Klassifikation in der Lage ist, eine Aussage über die Prognose zu treffen. Diesem Anspruch ist das Klassifikationssystem

zumindest teilweise gerecht geworden. Es zeigte sich zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen RPA - Klasse und Gesamtüberleben, dennoch war ein Unterschied zwischen den Klassen deutlich zu erkennen. Auf Basis von T - und N - Status, ECS und der Weite der chirurgischen Resektionsränder ließen sich somit drei Klassen voneinander abgrenzen (10). Trotz dieser positiven Ergebnisse scheint eine weitere Anwendung dieses Systems nur eingeschränkt sinnvoll. So wurde die Forderung nach Angabe von extrakapsulär wachsenden Lymphknotenmetastasen und Sicherheitsabstand im postoperativen histologischen Befund in die neue Version 3.01 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom aufgenommen. Des Weiteren wurde die TNM – Klassifikation um den Faktor ECS ergänzt (62).

Laut Literaturangaben liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorinvasion in die Mandibula zwischen 12 % und 56 % (11, 12). In unserem Kollektiv zeigte sich bei 37 % der Patienten eine Knochenarrosion, wobei die Mandibula etwa dreimal so häufig betroffen war wie die Maxilla. Die präoperative Diagnostik von Knochenarrosionen ist eine große Herausforderung (12), da derzeit kein diagnostisches Verfahren existiert, welches diese mit 100%iger Sicherheit vorhersagen kann (11). Das zweite Ziel dieser Studie bestand daher darin, die präoperativen Standardröntgentechniken OPTG und CT mit dem postoperativen histologischen Befund zu vergleichen, um so eine Aussage über die Sensitivität und Spezifität dieser Verfahren, in Abhängigkeit von der Erfahrung des Befunders, treffen zu können. Für das OPTG wurde eine mittlere Sensitivität von 66 % und eine mittlere Spezifität von 80 % erreicht, wobei in beiden Testverfahren bessere Werte für den Unterkiefer als für den Oberkiefer erzielt wurden. Bei der CT - Untersuchung lag die Sensitivität bei 79 % und die Spezifität bei 90 %. Die Ergebnisse unterstreichen, dass das OPTG seinen Stellenwert in der präoperativen Tumordiagnostik primär zur Beurteilung der Sanierungsbedürftigkeit hat, nicht jedoch zur Diagnostik von knöchernen Arrosionen. Mit der CT - Untersuchung ließen sich gute Werte erzielen, es bleibt jedoch die Frage offen, inwieweit Aufhärtingsartefakte durch metallischen Zahnersatz die Auswertung erschweren und inwieweit eine MRT - Untersuchung in diesen Fällen zu einem besseren Ergebnis geführt hätte.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Kreppel MR, D; Zöller, E; Scheer, M. Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. *Oralchirurgie Journal*. 3/2012.
2. Wolff K-DF, Markus; Nast, Alexander. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *Dtsch Arztebl International*. 2012.
3. Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral oncology*. 2010;46(6):407-10.
4. Kansy K, Thiele O, Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. *Oral and maxillofacial surgery*. 2014;18(2):165-72.
5. Bachar G, Goldstein DP, Barker E, Lea J, O'Sullivan B, Brown DH, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: outcomes of treatment in the modern era. *The Laryngoscope*. 2012;122(7):1552-7.
6. Rivera C. Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(9):11884-94.
7. Taghavi N, Yazdi I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical, histologic, genetic and molecular concepts. *Archives of Iranian medicine*. 2015;18(5):314-9.
8. Pandey M, Rao LP, Das SR, Shukla M. Tumor stage and resection margins not the mandibular invasion determines the survival in patients with cancers of oro-mandibular region. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(12):1337-42.
9. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M, Jr., Suarez C, et al. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head & neck*. 2010;32(12):1693-711.
10. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer*. 2005;104(7):1408-17.
11. Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(5):454-7.
12. Mucke T, Holzle F, Wagenpfeil S, Wolff KD, Kesting M. The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(1):165-71.
13. Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. *British dental journal*. 2018;225(9):841-7.
14. Schwenzer NE, M. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*: Thieme; 2011.
15. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(2):347-52.

16. Hillbertz NS, Hirsch JM, Jalouli J, Jalouli MM, Sand L. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer research*. 2012;32(10):4201-12.
17. Deutsche Gesellschaft für Mund- K-uG. S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom Version 2.0. 12.2012.
18. Reidy J, McHugh E, Stassen LF. A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2011;9(5):278-83.
19. Kruger M, Pabst AM, Walter C, Sagheb K, Gunther C, Blatt S, et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014;42(7):1506-14.
20. Hubbers CU, Akgul B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3):244-8.
21. Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral diseases*. 2018;24(1-2):179-83.
22. Kunkel MB, W; Blume, M, Boehme, P; Buchholz, G.E.; Follmann, M, Frank, M; Frerich, B; Kreusser, B; Löning, T; Mohr, P; Reicher, T.E.; Remmerbach, T.W.; Rumpf, M; Schmidt, J; Schütte, U; Singer, R; Stasche, N; Wagner, W; Wahl, G; Weber, A; Weingart, D; Wenz, H.-J.; Werkmeister, R; Hertrampf, K. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. *MKG-Chirurg*. 2011:206-12.
23. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and neck pathology*. 2019;13(3):423-39.
24. Deutsche Gesellschaft für Mund- K-uG. Leitlinie Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms. 2010.
25. Reichart PA. [Oral precancerous conditions--an overview]. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG*. 2003;7(4):201-7.
26. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;103 Suppl:S25.e1-12.
27. Scheer MR, D.; Karapetian, V.; Zöller, J.; Backhaus,T.; Hahner, V.; Kreppel, M. Orale Lichen planus (OLP) und orale lichenoide Reaktion (OLR). *Oralchirurgie*. 2013.
28. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral oncology*. 2017;68:92-102.
29. Richards D. Malignant transformation rates in Oral Lichen Planus. *Evidence-based dentistry*. 2018;19(4):122.
30. Goertzen C, Mahdi H, Laliberte C, Meirson T, Eymael D, Gil-Henn H, et al. Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion. *Oncotarget*. 2018;9(49):29047-63.
31. Listl S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczeck B, et al. Survival of Patients with Oral Cavity Cancer in Germany. *PloS one*. 2013;8(1):e53415.

32. Bouhir S, Mortuaire G, Dubrulle-Berthelot F, Leroy X, Deken-Delannoy V, Rysman B, et al. Radiological assessment of mandibular invasion in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(5):361-6.
33. Rasse M. [Surgical treatment options for squamous cell carcinoma of the oral cavity]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946).* 2008;158(9-10):243-8.
34. Siegert S. Achte Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren - was gibt es Neues? *Trillium Krebsmedizin.* 2017;Heft 1/2017.
35. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surgical oncology clinics of North America.* 2015;24(3):491-508.
36. Jamadar S, Narayan TV, Shreedhar B, Mohanty L, Shenoy S. Comparative study of various grading systems in oral squamous cell carcinoma and their value in predicting lymph node metastasis. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research.* 2014;25(3):357-63.
37. Sklenicka S, Gardiner S, Dierks EJ, Potter BE, Bell RB. Survival analysis and risk factors for recurrence in oral squamous cell carcinoma: does surgical salvage affect outcome? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2010;68(6):1270-5.
38. Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2004;33(5):454-7.
39. Rao LP, Shukla M, Sharma V, Pandey M. Mandibular conservation in oral cancer. *Surgical oncology.* 2012;21(2):109-18.
40. Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.* 2006;102(1):67-76.
41. Pedersen NJ, Jensen DH, Lelkaitis G, Kiss K, Charabi B, Specht L, et al. Construction of a pathological risk model of occult lymph node metastases for prognostication by semi-automated image analysis of tumor budding in early-stage oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(11):18227-37.
42. Crean SJ, Hoffman A, Potts J, Fardy MJ. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head & neck.* 2003;25(9):758-62.
43. Knecht R. [Radiotherapy, chemotherapy and target therapy for treatment of head and neck cancer : new developments]. *Hno.* 2009;57(5):436-45.
44. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *The Laryngoscope.* 2005;115(4):629-39.
45. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, et al. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3601-9.

46. Suton P, Salaric I, Granic M, Mueller D, Luksic I. Prognostic significance of extracapsular spread of lymph node metastasis from oral squamous cell carcinoma in the clinically negative neck. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017;46(6):669-75.
47. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2005;63(11):1599-605.
48. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2012;48(7):623-8.
49. Kuk SK, Yoon HJ, Hong SD, Hong SP, Lee JI. Staging significance of bone invasion in small-sized (4cm or less) oral squamous cell carcinoma as defined by the American Joint Committee on Cancer. *Oral oncology*. 2016;55:31-6.
50. Li C, Lin J, Men Y, Yang W, Mi F, Li L. Does Medullary Versus Cortical Invasion of the Mandible Affect Prognosis in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2017;75(2):403-15.
51. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [Internet]. 2016.
52. Poveda-Roda R, Bagan JV, Jimenez-Soriano Y, Margaix-Munoz M, Sarrion-Perez G. Changes in smoking habit among patients with a history of oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2010;15(5):e721-6.
53. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Roman-Romero L, Sastre-Perez J, Rodriguez-Campo FJ. 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.
54. Schwam ZG, Judson BL. Improved prognosis for patients with oral cavity squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database 1998-2006. *Oral oncology*. 2016;52:45-51.
55. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Rodriguez-Campo FJ, Sastre-Perez J, Munoz-Guerra MF, Gil-Diez Usandizaga JL. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(7):1390-8.
56. Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH, Hoebbers FJ, van den Ende PL, Wijers OB, et al. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(1):119-25.
57. Buchakjian MR, Ginader T, Tasche KK, Pagedar NA, Smith BJ, Sperry SM. Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2018;159(4):675-82.

58. Ermer MA, Kirsch K, Bittermann G, Fretwurst T, Vach K, Metzger MC. Recurrence rate and shift in histopathological differentiation of oral squamous cell carcinoma - A long-term retrospective study over a period of 13.5 years. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015;43(7):1309-13.
59. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, Ludwig DC, Clark PJ, Leroux BG, et al. How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;73(6):1182-8.
60. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;32(1):30-4.
61. Anderson CR, Sisson K, Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2015;51(5):464-9.
62. Deutsche Gesellschaft für Mund- K-uG. S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom Version 3.0 03.2021.

---



