

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

Metastasierungs- und Rezidivmuster des Plattenepithelkarzinoms der Lippe –  
eine retrospektive Analyse aus dem Zeitraum 1997 bis 2015

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

Vorgelegt von

Ashkan Sayahpour  
aus Teheran

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b>	<b>7</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIE DES PLATTENEPITHELKARZINOMS DER LIPPE	8
2.2 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN DES PLATTENEPITHELKARZINOMS DER LIPPE	9
2.3 HISTOPATHOLOGIE	12
2.4 TUMORKLASSIFIKATION	13
2.5 THERAPIEMÖGLICHKEITEN	16
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
3.1 PATIENTENGUT	23
3.2 METHODIK	23
3.2.1 DATENERHEBUNG	23
3.2.2 DATENAUSWERTUNG	23
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
4.1 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG	25
4.2 LOKALISATION DES PECA	27
4.3 RISIKOFAKTOREN	27
4.3.1 ALKOHOL UND TABAKKONSUM	27
4.3.2 CHEILITIS ACTINICA	28
4.4 TNM-KLASSIFIKATION, GRADING UND R-STATUS	28
4.5 POTENZIELLE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE HÄUFIGKEIT VON LYMPHKNOTENMETASTASEN	29
4.6 POTENZIELLE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE HÄUFIGKEIT VON LYMPHKNOTENMETASTASEN (ADAPTIERTE ANALYSE)	31
4.7 PRIMÄRTHERAPIE DES LIPPEN-PECA	33
4.8 REZIDIVE DES LIPPEN-PECA	34

## Inhaltsverzeichnis

<b>4.9</b>	<b>POTENZIELLE RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG VON REZIDIVEN</b>	<b>35</b>
<b>4.10</b>	<b>ÜBERLEBEN DER PATIENTEN MIT LIPPEN-PECA</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>52</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Cheilitis actinica
CIS	Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
G	Histologische Klassifizierung (Grading) von Tumoren
HPV	Humanes Papillomavirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
M	Fernmetastasen (Parameter der TNM-Klassifikation)
MW	Mittelwert
N	Lymphknotenmetastasen (Parameter der TNM-Klassifikation)
PECA	Plattenepithelkarzinom
R	Postoperativer Resektionsstatus
SD	Standardabweichung
T	Tumorgröße (Parameter der TNM-Klassifikation)
UV	Ultraviolett

# 1 Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom (PECA) der Lippe, häufig auch als Lippenkarzinom bezeichnet, wird topografisch zu den Mundhöhlenkarzinomen gezählt. Es ist ein langsam lokal destruierend wachsender maligner Tumor, der nur in seltenen Fällen metastasiert (1, 2). PECA in anderen Regionen der Mundhöhle weisen mit bis zu 25 - 80 % eine deutlich höhere Metastasierungsrate auf (3-6).

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse die klinischen Charakteristika eines Patientenkollektivs mit primärem Lippenkarzinom untersucht, die in der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum 1997 - 2015 behandelt wurden.

Der Fokus lag auf dem Metastasierungs- und Rezidivmuster dieser Krankheit. Ein besonderes Augenmerk galt den Patienten mit einem Lippenkarzinom auf Basis einer Cheilitis actinica, die mit einer Transformationsrate von ca. 10 - 30 % zu den wichtigsten Präkanzerosen im Bereich der Lippe zählt (7, 8). Ziel der Arbeit war es, neben der Identifikation von klinischen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs mögliche klinische Risikofaktoren für die Entwicklung von Metastasen und Rezidiven herauszuarbeiten.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Klinische Manifestation**

#### **Klinik der Cheilitis actinica chronica**

Die chronische Cheilitis actinica gilt als Vorstufe des PECA der Lippe und präsentiert sich klinisch zunächst durch einen Verlust der normalerweise scharfen Grenze zwischen dem Lippenrot und der Gesichtshaut (9, 10). Es kommt zu einer Atrophie bzw. Verdunkelung an der Rot-Weiß-Linie. Es können sich raue und schuppige Bereiche bilden, die sich häufig weißlich oder rötlich verfärben (10).

#### **Klinik des Plattenepithelkarzinoms der Lippe**

Klinisch ist ein schmerzloser, derber exophytischer oder plaquartiger endophytischer Tumor zu erkennen, der häufig erosiv oder ulzerierend erscheint (11). In der Frühphase kommt es zu keiner Funktionseinschränkung. Die Läsion scheint nur langsam zu wachsen. Die Tumoren sind vulnerabel. Bei Verletzungen können sich gelbliche Hornmassen entleeren (12). Da das PECA der Lippe nicht nur am Lippenrot vorkommen kann, sondern auch an den angrenzenden kutanen und mukösen Oberflächen, gibt es eine genaue Kodierung nach ICD- (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) für die verschiedenen Lokalisationen des Lippenkarzinoms (13).

#### **Klinik und Pathogenese der Lymphknotenmetastasen**

Von den etwa 600 Lymphknoten im menschlichen Körper sind ca. 300 im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Der Durchmesser eines Lymphknotens variiert zwischen 1 und 30 mm (14-16). Bei der eher seltenen Metastasierung der Lippenkarzinome sind meist die submandibulären, seltener die submentalen Lymphknoten betroffen (17). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Metastasen-freien Patienten sind bei Oberlippentumoren und bei Unterlippentumoren nahezu identisch hoch bei über 90 % (17-20). Beim Auftreten von Lymphknotenmetastasen sinkt beim Unterlippenkarzinom die Überlebensrate auf 50 % ab (21). Allerdings entwickeln nur etwa 15 % der Patienten mit Lippen-PECA Lymphknotenmetastasen (22). Nur etwa 5 % der Lippen-PECA-Fälle betreffen die Oberlippe (23). Bei dieser Lokalisation des Lippen-PECA finden sich bereits bei der Diagnosestellung häufiger Lymphknotenmetastasen (19). Zur Diagnose des

Lymphknotenbefalls werden die regionalen Lymphknoten auf ihre Abgrenzbarkeit, Verschiebbarkeit, Größe und Konsistenz palpiert. Für eine sichere Diagnosestellung reicht die klinische Untersuchung jedoch nicht aus. Um okkulte Metastasen zu diagnostizieren, sind moderne diagnostische Hilfsmittel erforderlich. Dazu zählen die Sonografie, die Computertomografie, die Magnetresonanztomografie, die Positronen-Emissions-Tomografie, die Lymphszintigrafie und die Feinnadelaspirations-Biopsie (24, 25). Bei Patienten, bei denen sowohl die klinische Untersuchung der zervikalen Lymphknoten als auch die bildgebenden Verfahren keine Auffälligkeiten ergeben, spricht man von einem N0-Hals. 25 % der Metastasen können aber aufgrund ihrer geringen Größe nicht mit den verfügbaren bildgebenden Verfahren identifiziert werden (26).

Tumorzellen siedeln sich bevorzugt in lokoregionären Lymphknoten an (27). Bei diesem aktiven Prozess interagieren diese mit ortständigen Zellen (28). Die Folge ist eine unkontrollierte Vermehrung und Wachstum der Tumorzellen im Lymphknoten.

### **Fernmetastasen**

Fernmetastasen sind beim Lippenkarzinom sehr selten (0,5-2 %) und nur im fortgeschrittenen Stadium zu beobachten (29, 30).

## **2.2 Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms der Lippe**

Insgesamt erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 480.000 Menschen neu an malignen Tumoren. Das Mundhöhlenkarzinom mit jährlich etwa 9.000 Neuerkrankungen bei Männern und 3.700 Neuerkrankungen bei Frauen zählt zu den häufigsten Tumoren (31). Im Durchschnitt sind etwa 23 % der Mundhöhlenkarzinome im Bereich der Lippe lokalisiert (32-34). Weltweit beträgt die Inzidenz für Mundhöhlenkarzinome 200.000 - 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr (35, 36). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 63 und bei Frauen bei 66 Jahren (31).

Die Prognose des PECA der Mundhöhle hängt von der Lokalisation des Primarius, potenziellen Lymphknotenmetastasen und der Therapie ab (37). Auch wenn sich das Lippenkarzinom durch eine geringe lymphogene Metastasierung auszeichnet, gilt diese als einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf das Überleben (2, 38). Daher spielt



die Früherkennung der Erkrankung z. B. durch Zahnärzte eine entscheidende Rolle (39).

Bei einer Diagnose im Frühstadium wird die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem Lippenkarzinom mit ca. 73 - 83 % als günstig eingestuft (17, 40). Das Lippen-PECA ist durch ein langsames Wachstum charakterisiert.

Im Vergleich zum Lippenkarzinom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem oralen Mundhöhlenkarzinom mit 30 - 60 % deutlich niedriger, da sie oft aufgrund fehlender Symptome erst in einem späten Stadium entdeckt werden (31, 41, 42). Bei Frauen wird nur jeder dritte und bei Männern jeder vierte Tumor im T1-Stadium diagnostiziert (31). Die regionären Lymphknoten sind bei Erstdiagnose mit einer Häufigkeit von 50 % vermehrt befallen (43). Beide Entitäten metastasieren primär lymphogen.

Aufgrund der gut sichtbaren Lage wird das Lippenkarzinom in der Regel früher diagnostiziert. 75 - 92 % der betroffenen Patienten werden in einem T1-Status behandelt (38, 44-46).

### **2.3 Ätiologie und Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms der Lippe**

Bei der Pathogenese des Lippenkarzinoms geht man von einem multifaktoriellen Prozess aus. Dabei spielt vermutlich die Interaktion zwischen Umweltfaktoren und individuellen Patienteneigenschaften (z. B. Immunsystem, Ernährungsstatus, genetische Faktoren) eine Rolle (47). Es wird angenommen, dass endogene oder exogene Faktoren im Zusammenspiel das Risiko erhöhen oder erniedrigen können (48).

#### **Sonnenstrahlung**

Die chronische UV-Exposition gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Cheilitis actinica und dann im weiteren eines PECA der Lippe (49, 50). Vor allem der kurzwelligeren UVB-Strahlung wird eine karzinogene Wirkung zugeschrieben (51). Mittlerweile wurde aber auch die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-schädigende Wirkung von langwelliger UVA-Strahlung in Tierversuchen nachgewiesen (52). Im Vergleich zur Haut ist die Lippe aufgrund ihrer dünnen Epithel- und Keratinschichten, der geringen Menge an Melanin und der niedrigen Talg- und Schweißsekretion anfälliger für Strahlenschäden. Durch Melanin werden in der Haut 50 - 75 % der UV-Strahlung absorbiert

(53). Die dunkelhäutige Bevölkerung ist aufgrund des höheren Melaninanteils in der Haut deutlich seltener (Faktor 30) von Lippenkarzinomen betroffen als hellhäutige Personen (54).

### **Tabak- und Alkoholkonsum**

Zahlreiche Studien belegen den Einfluss des Tabakrauches auf das Plattenepithel der Mundhöhle. Der Einfluss des Tabakkonsums auf die Entwicklung eines PECA der Lippe wird aber kontrovers diskutiert. Einige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Pfeifenrauchen und Lippen-PECA, vor allem aufgrund der Hitze des Pfeifenrohrs (55, 56). Auch andere Autoren werten den Tabak- und auch den Alkoholkonsum als klassische Risikofaktoren für das PECA der Mundhöhle (57, 58), fanden aber keinen derartigen Zusammenhang für das Lippenkarzinom (59, 60). Kau- und Schnupftabak werden als Risikofaktoren für die Entstehung eines PECA der Lippe aufgrund von prämaligener leukoplakischer Läsionen angesehen (61).

### **Beruf**

Beruflich Sonnenexponierte (z. B. Fischer, Straßenarbeiter, Landwirte) mit heller Hautfarbe entwickeln häufiger ein PECA der Lippe (24, 49, 62). Dabei ist die Unterlippe mit 95 % als sogenannter Sonnenbalkon häufiger betroffen als die Oberlippe mit nur 5 % (22). Das häufigere Auftreten des PECA der Lippe bei Männern im Vergleich zu Frauen wird auf männertypische Berufe mit Sonnenexposition und auf die Verwendung von Kosmetika mit UV-Schutz bei Frauen zurückgeführt (63, 64).

### **Viren**

Das Epstein-Barr-Virus, das Zytomegalievirus, das Herpes-simplex-Virus (HSV) und das humane Papillomavirus (HPV) werden mit PECAs der Mundhöhle in Verbindung gebracht (65). Einige Studien belegen auch einen Zusammenhang zwischen diesen Viren und der Entstehung eines Lippenkarzinoms (66, 67).

### **Genetische Disposition**

Ein erhöhtes Risiko für Lippenkarzinomen besteht bei familiären Häufungen (68, 69). Beim PECA der Mundhöhle kommen bei Personen mit genetischen Syndromen wie z. B. Xeroderma pigmentosum, Bloom-Syndrom, Dyskeratoris congenita zusätzlich noch die geschwächte Immunabwehr als Risikofaktor hinzu (70, 71).

### **Immunstatus**

Patienten mit geschwächtem Immunsystem besitzen eine erhöhte Prävalenz für das Lippenkarzinom. Das wurde beispielsweise für immunsupprimierte Personen nach einer Nierentransplantation und bei jungen AIDS-Patienten gezeigt (72, 73).

### **Weitere Faktoren**

Weitere ätiologische Faktoren für das PECA der Lippe oder der Mundhöhle sind chronische Wunden, Entzündungen, Verbrennungen, Narben, lichenoiden Erkrankungen und bullöse Dermatosen. Auch externe Faktoren (z. B. Ernährung, schlechte Mundhygiene) spielen in der Pathogenese des Lippen-PECA eine Rolle (10, 48, 74).

### **Cheilitis actinica (aktinische Cheilitis)**

Bei einer Cheilitis allgemein handelt es sich um Entzündungen des Lippenrotes aufgrund unterschiedlicher Ursachen (75).

Klinisch wird die Cheilitis in akute und chronische Formen unterteilt. Die Cheilitis actinica ist eine akute Entzündung des Lippenrotes, die wenige Stunden nach intensiver UV-Bestrahlung entsteht und sich durch ödematöse Schwellungen, Rötungen und mögliche Blasenbildung auszeichnet.

Die Cheilitis actinica chronica ist eine durch UV-Licht verursachte chronische Schädigung des Lippenrotes. Die entzündliche Erkrankung zählt zu den aktinischen Keratosen. Aktinische Keratosen treten meist an sonnenexponierten Stellen des Körpers auf. Häufig betroffen ist das Gesicht im Bereich der Stirn, Nase, Ohren und Lippen (75). Da sich die Cheilitis actinica chronica sehr langsam und über mehrere Jahre entwickelt und daher meist erst im höheren Lebensalter auftritt, wird sie auch Alterskeratose genannt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Raucher haben ein höheres Risiko an einer Cheilitis actinica chronica zu erkranken (76). Die Erkrankung geht mit einer Atrophie und späteren Dysplasie des Epithels des Lippenrotes einher (77). Die zu den Präkanzerosen zählende Erkrankung geht in etwa 20 % der Fälle in ein invasives PECA über (8, 78).

## 2.4 Histopathologie

### **Cheilitis actinica**

Die Cheilitis actinica ist eine aktinische Keratose (75, 79). Histopathologisch ist die Cheilitis actinica durch zelluläre Atypien gekennzeichnet (unterschiedliche Zell- oder Kernform und/oder -größe), die herdförmig ausschließlich in der Epidermis angeordnet sind (80). Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms, haben sich Begriffe wie präinvasives oder in-situ-spinozelluläres Karzinom etabliert (81). Vor allem lassen sich durch UV-B-Strahlung hervorgerufene Mutationen des Telomerasegens und des Tumorsuppressorgens p53 feststellen (10, 82). Neben den o. g. histopathologischen Kriterien sind die Para-, Ortho- und Hyperkeratosen, Dyskeratosen und die aktinische Elastose zu nennen (81). Charakteristisch ist auch das sogenannte Flaggenzeichen-Muster, das durch alternierende Para- und Orthokeratosen entsteht (83, 84). Im weiteren Verlauf können sich die atypischen Keratinozyten aus der Basalzellschicht über die gesamte Epidermis ausbreiten. Diese Ausprägungsform wird als bowenoide Variante der aktinischen Keratose bezeichnet. Weitere Formen der aktinischen Keratose sind hypertrophe, akantholytische, lichenoide und pigmentierte Varianten (84, 85). In Abhängigkeit vom Ausmaß der Ausbreitung der atypischen Keratinozyten in der Epidermis werden die aktinischen Keratosen in drei Grade eingestuft. Bei Grad I ist das untere Drittel der Epidermis von der Basalzellschicht ausgehend von den atypischen Keratinozyten durchzogen; bei Grad II ist das mittlere Drittel und bei Grad III die gesamte Epidermis betroffen (84).

### **Invasives Plattenepithelkarzinom der Lippe**

Im Verlauf der Entwicklung eines Lippenkarzinoms können sich atypische epitheliale Tumorzellformationen bilden, die invasiv bis in die Dermis reichen und das umliegende Gewebe infiltrieren. In den frühen Stadien der Dermisinfiltration ist eine histopathologische Identifizierung häufig schwierig (10). Allerdings gibt es Indikatoren, die die Diagnose erleichtern. Dazu zählen eine von atypischen Keratinozyten vollständig überzogene Epidermis und die Beteiligung von Haarfollikeln (83). In späteren Invasionsstadien bilden sich in der Dermis Nester mit atypischen Tumorzellen, die oft ein entzündliches Infiltrat aufweisen. In gut differenzierten Läsionen können sich sogenannte Hornperlen bilden, die die Diagnosesicherung unterstützen (80). Da die histologische

Differenzierung zwischen einem PECA und einem Basaliom häufig schwierig ist, können immunhistologische Marker, wie der epithelial-cell-adhesion-molecule-Antikörper Ber-EP4, verwendet werden. Nur Basaliome, nicht aber PECA, lassen sich mit Ber-EP4 markieren (80).

## 2.5 Tumorklassifikation

### TNM-Klassifikation

Zur klinischen Klassifikation des Schweregrades der Tumorerkrankung wird international das TNM-Schema verwendet. Die aktuelle Version 8 liegt seit 2017 vor und berücksichtigt neue klinische und histologische Prognoseparameter wie Kapseldurchbruch und Resektionsabstand (86). In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wird die zur Zeit der Behandlung der Patienten (1999 - 2015) gültige Version 7 verwendet (Tab. 1-3), da einige Parameter der Version 8 nicht erhoben wurden (28):

- lokale Tumorgöße (T)
- Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen (N = Nodus)
- Vorhandensein von Fernmetastasen (M)

*Tabelle 1: T-Klassifikation des Lippenkarzinoms (28)*

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tcis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq$ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor $>$ 2 cm, aber $\leq$ 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor $>$ 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltrierte durch den kortikalen Knochen den Nervus alveolaris inferior, den Mundhöhlenboden oder die Haut (Kinn oder Nase)
T4b	Tumor infiltrierte das Spatium masticatorium, den Processus pterygoideus oder die Schädelbasis oder umschließt die Arteria carotis interna

Tabelle 2: N-Klassifikation des Lippenkarzinoms (28)

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten $\leq 3$ cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten $> 3$ cm, aber $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung/ in multiplen Lymphknoten $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung/ in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitären ipsilateralen Lymphknoten $> 3$ cm, aber $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten $> 6$ cm in größter Ausdehnung

Anmerkung: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral

Tabelle 3: M-Klassifikation des Lippenkarzinoms (28)

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

### Grading

Mithilfe des Gradings wird die Entdifferenzierung der Tumorzellen auf histologischer Ebene klassifiziert. Einfließende Parameter sind Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, das Vorliegen von Nekrosen und das Verhältnis von Zellen zu Interzellularsubstanz innerhalb des Tumorgewebes (Tab. 4).

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert

G3	schlecht differenziert
G4	nicht differenziert
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

*Tabelle 4: G-Klassifikation des Lippenkarzinoms (28)*

## Staging

Durch Kombination der TNM-Subgruppen wird das Tumorstadium ermittelt (s. Tab. 5). Unterschieden werden vier Tumorstadien, die das klinische Fortschreiten der Tumorentwicklung kennzeichnen (87).

*Tabelle 5: Stadium-Klassifikation des Lippenkarzinoms (28)*

Stadium 0	Tcis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
Stadium IV	T3	N0, N1	M0
Stadium IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IV B	jedes T	N3	M0
	T4b	jedes N	M0
Stadium IV C	jedes T	jedes N	M1

## R-Klassifikation

Die R-Klassifikation beschreibt, ob nach chirurgischer Tumorbehandlung, der Tumor vollständig (R0) entfernt wurde oder ob die Tumorsektion unter Belassen mikroskopischer (R1) oder makroskopischer Tumorreste (R2) erfolgte (siehe Tabelle 6). Der Resektionsstatus stellt einen der wichtigsten klinischen Parameter für das Überleben dar (28).

Tabelle 6: R-Klassifikation des Lippenkarzinoms (28)

R0	kein Residualtumor
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar

## 2.6 Therapiemöglichkeiten

### Operation des Lippenkarzinoms und plastische Deckung

Die aktuelle Datenlage zur Behandlung des PECA der Lippe ist lückenhaft. Die Behandlungsstrategien beziehen sich meist auf Kopf-Hals-Tumoren im Allgemeinen. Die Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Lippenkarzinoms“ soll im Februar 2022 veröffentlicht werden (88).

Neben einer guten Überlebensprognose durch die vollständige Entfernung des Tumors ist der Erhalt der Lebensqualität wichtiges Therapieziel (28, 89). Für eine möglichst geringe psychische und physische Belastung sollte neben der dauerhaften ästhetischen auch die funktionelle Wiederherstellung angestrebt werden (89, 90). Wichtige Therapieziele in diesem Kontext sind der Erhalt der Mundspinkterfunktion, eine adäquate normale Mundöffnung und Nahrungsaufnahme sowie die Wiederherstellung der anatomischen Strukturen und der Sensibilität (91, 92). Weiter sollte ein natürliches, dem Patienten vertrautes Aussehen angestrebt werden (93). Für die Therapieplanung wird die Oberlippe in zwei laterale Einheiten und eine mediane Einheit unterteilt; die Unterlippe wird als eine Einheit betrachtet (92).

Die verwendeten operativen Techniken hängen von der Größe, Lokalisation, Genese, Farbe, Textur, Behaarung und Verschieblichkeit des Tumors ab sowie vom Alter, Allgemeinzustand, Beruf und Mobilität des Patienten. Die unterschiedlichen Methoden werden im Folgenden erläutert.

### Vermilionektomie

Bei der Vermilionektomie wird das gesamte Unterlippenrot zusammen mit dem Tumor komplett exzidiert. Nach einer Mobilisation der Mukosa der Lippeninnenseite werden Haut und Schleimhaut vernäht. Diese sogenannte Plastik von Langenbeck oder von



Bruns wird bei präkanzerösen Veränderungen im Bereich des Unterlippenrotes angewendet (94, 95). Für gute ästhetische und funktionelle Ergebnisse ist bei der Präparation auf eine Vermilionline zu achten und die Muskelschicht darf nicht verletzt werden (89, 96).

### **Primärverschluss**

Diese einfachste Rekonstruktionsform kommt bei kleinen und wenig invasiven Defekten zum Einsatz. Der Defekt darf maximal ein Drittel der Lippe betreffen und wird durch eine Keilexzision primär verschlossen (89). Da das Gewebe im Mundbereich eine große Beweglichkeit und Adaptationsfähigkeit aufweist (89, 92, 97). Diese Methode zeichnet sich durch gute ästhetische und funktionelle Ergebnisse aus (92).

### **Estlander-Lappen**

Bei dieser lokalen Rekonstruktion handelt es sich um einen Drehlappen aus dem Mundwinkel. Daher kommt das Verfahren nur bei Defekten zum Einsatz, die sich in den Mundwinkel erstrecken. Außerdem darf die Lippenkommissur nicht beteiligt und nicht mehr als ein Drittel der Lippe betroffen sein (98). Da das Philtrum erhalten bleibt, werden gute ästhetische Ergebnisse erzielt. Auch die Ergebnisse bezüglich der Lippenfunktion sind gut (98). Der Estlander-Lappen ist ein vollschichtiges Transplantat, das an der Arteria labialis gestielt ist (89). Da die Drehung eine Verschmälerung der Mundspalte zur Folge hat, muss häufig sekundär eine Mundwinkelplastik vorgenommen werden, um die Mundöffnung zu optimieren (89).

### **Abbé-Plastik**

Bei einem Abbé-Lappen handelt es sich um einen Drehlappen aus der Lippe ohne Einbeziehung des Mundwinkels, der der Rekonstruktion von Defekten dient, die maximal ein Drittel der Unterlippenbreite betragen (89, 99). Primär wurde diese Technik für die Oberlippenrekonstruktion entwickelt, wird aber inzwischen auch nach Resektion von Unterlippentumoren verwendet (89, 93). Ein Nachteil dieser Methode ist die vorübergehende Einengung der Mundspalte (100, 101). Außerdem kann je nach Lokalisation der Spenderregion der Mittelteil der Oberlippe mit dem Philtrum verloren gehen (102).

### **Karapandzic-Lappen**

Der Karapandzic-Lappen wird bei mittig lokalisierten Unterlippendefekten bis zu zwei Drittel verwendet. Da der Lappen innerviert bleibt und die vaskulären Strukturen verschont werden, ist nach dem Eingriff ein sofortiger Muskeleinsatz möglich. Somit werden mit dieser Technik gute funktionelle Ergebnisse erzielt. Die Schnitfführung verläuft bilateral des Defekts und geht halbmondförmig um den gesamten Mundwinkel bis zur Nasolabialfalte herum. Im Idealfall wird die Defektbasis quadratisch geplant. Die Inzision sollte dabei den Musculus orbicularis oris und das Gefäßbündel der Arteria labialis schonen. Danach folgt eine stumpfe schonende Präparation, um die wichtigen Strukturen zu erhalten. Zuletzt wird der muskulokutane Lappen zur Mitte eingedreht und vernäht. Der Vorteil dieses Lappens besteht in dem Erhalt der Funktion und der Sensibilität der Region. Ein Nachteil des Lappens ist eine in Abhängigkeit von der Defektgröße mögliche Mikrostomie (89).

### **Bernard-von-Burow-Lappen und Bernard-Fries-Plastik**

Hierbei handelt es sich um einen nach Burow modifizierten Vorschublappen. Die nach dem Vorschub entstehende überschüssige Haut an der Basis des Lappens wird mithilfe einer dreieckigen Burow-Hautexzision entfernt. Die ästhetischen Ergebnisse sind gut, jedoch werden durch den Verlust der Mundspinkterfunktion einige Lippenfunktionen, wie das Spitzens des Mundes, erheblich eingeschränkt (89).

Durch die Modifikation nach Fries lassen sich bessere ästhetische Ergebnisse erzielen. Dabei werden die kaudalen Burow'schen Ausgleichsdreiecke vor Beginn des Eingriffs so eingezeichnet, dass der mediale Schenkel im Bereich der Perimentalfalte bogenförmig bis paramedian unterhalb der Protuberantia mentalis zu liegen kommt. Der laterale Schenkel umfährt bogenförmig das Kinn. So lässt sich eine zu den Gesichtsproportionen passende Narbenführung in der Nasolabialfalte bzw. Perimentalfalte erzielen. Ein weiterer ästhetische Vorteil ist, dass der Mundwinkel nicht verzogen wird (89, 97).

### **Gestielte Fernlappenplastiken**

Bei sehr großen Defekten sind keine plastischen Rekonstruktionen mit dem umliegenden Gewebe möglich. Daher werden gestielte Lappen aus der Umgebung entnommen.

Für die Rekonstruktion des unteren Gesichtsbereiches werden bevorzugt Latissimusdorsi- und Deltopectoral-Lappen verwendet.

### **Freies mikrovaskuläres Transplantat**

Eine weitere Variante der Rekonstruktion ist das freie mikrovaskuläre Transplantat, das bei ausgedehnten Weichteil- und Knochendefekten Verwendung findet. Nach der Entnahme eines mit Nerven und Blutgefäßen versorgten Transplantats aus einer anderen Körperregion wird es defektnah mikrochirurgisch an Anschlussgefäßen revascularisiert, wobei gegebenenfalls auch die Nerven readaptiert werden. Bei einem derartig großen Eingriff ist eine gute körperliche Verfassung des Patienten Voraussetzung (89).

### **Entfernung des Lymphabstromgebietes**

Die Therapie des Lippenkarzinoms beinhaltet neben der Tumorresektion bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen auch die operative Entfernung der Halslymphknoten (Neck-Dissection).

Die Tumorzellen des Lippenkarzinoms befallen zunächst die lokoregionären Lymphknoten. Prozentual sind die submentalen zu 20 % und die submandibulären Lymphknoten zu 80 % betroffen. In 25 % der Fälle kommt es zu einer beidseitigen Metastasierung, da sich die Lymphbahnen kreuzen. Lymphknotenmetastasen sind beim Oberlippenkarzinom deutlich häufiger als beim Unterlippenkarzinom (22).

Nach der Radikalität der Neck-Dissection unterscheidet man folgende Vorgehensweisen:

**Radikale Neck-Dissection:** Bei der radikalen Neck-Dissection werden alle Lymphknoten der Regionen I–V ausgeräumt bei gleichzeitiger Entfernung des Musculus sternocleidomastoideus, der Vena jugularis interna und des N. accessorius.

**Selektive Neck-Dissection:** Bei der selektiven Neck-Dissection werden einzelne definierte Halsregionen (Level) entfernt. Die Auswahl der zu resezierenden Lymphknoten beruht auf dem Drainageweg der entsprechenden Primarien (103).

**Funktionelle Neck-Dissection:** Bei der funktionellen Neck-Dissection bleiben die Vena jugularis interna, der Nervus accessorius und die Muskulatur erhalten, während das umgebende lymphatische Binde- und Fettgewebe entfernt wird. (103).

### **Bedeutung des klinischen N0-Halses/N0-Managements**

Von einem cN0-Hals wird gesprochen, wenn klinisch kein Verdacht auf Lymphknotenmetastasen besteht (104). In der Literatur wird diskutiert, ob auch bei einem fehlenden Befund eine selektive Lymphknotenausräumung durchgeführt werden sollte, da bei 12 % der Patienten mit einem T1-Karzinom der Lippenkarzinome histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnte (105, 106). Insgesamt werden jedoch beim Oberlippenkarzinom häufiger Lymphknotenmetastasen diagnostiziert (107). Bei guter Compliance und engmaschiger Nachuntersuchung ist eine abwartende Haltung mit Lymphknotenbeobachtung bei T1N0-Karzinomen möglich (108, 109). Bei schlechter Compliance und unsicherer Verdachtsdiagnose sollte eine selektive Neck-Dissection durchgeführt werden. Bei größeren Lippenkarzinome ab T2 ist eine Neck-Dissection obligat (25).

### **Wächterlymphknoten-Ausräumung**

Die Wächterlymphknoten sind die ersten Lymphknoten, die aufgrund der anatomischen Lymphbahnabflüsse und der Lage des Tumorprimarius befallen werden. Bei einem fehlenden Befall des Wächterlymphknotens ist es hoch wahrscheinlich, dass auch die nachgeschalteten Lymphknoten frei von Metastasen sind. Bei einer Lymphszintigrafie wird unter örtlicher Betäubung ein radioaktiver Tracer in die Schleimhaut und in die Peripherie des Primärtumors injiziert. Über die Lymphbahnen gelangt das Radionuklid zu den nachgeschalteten Lymphknoten. Mithilfe einer Gamma-Kamera werden die betroffenen Lymphknoten vor dem operativen Eingriff identifiziert und auf der Haut markiert. Unter Vollnarkose werden im Rahmen der Tumorresektion die Wächterlymphknoten mithilfe einer Gammasonde detektiert und entfernt. Diese Methode hat den Vorteil, dass gezielt Lymphknoten mit Verdacht auf Metastasen entfernt werden, ohne gesundes Weichgewebe zu verletzen und zu entfernen (110). Außerdem können okkulte Metastasen und Mikrometastasen mithilfe dieser Technik detektiert werden. Bislang fehlt jedoch ein Expertenkonsens zum Einsatz dieser Methode als Standardverfahren (110, 111).

### **Strahlentherapie**

In der onkologischen Strahlentherapie werden mithilfe von Strahlengeneratoren (z. B. Röntgenröhre) erzeugte energiereiche Strahlen von außen – perkutan – in den Tumor

eingestrahlt. Daneben kann im Rahmen einer Brachytherapie durch radioaktiven Zerfall erzeugte energiereiche Strahlung durch ‚Seeds‘ in die Region des Tumors implantiert werden (28). Die Effektivität einer Strahlentherapie hängt von der Teilungsrate der Tumorzellen ab; sich schnell teilende Tumorzellen reagieren sensibler auf eine Strahlentherapie (28). Für eine effektive Bestrahlung ist eine gute Durchblutung und somit eine gute Sauerstoffsättigung im Gewebe hilfreich. Durch Ionisierung von Wasser entstehen Radikale, die Biomoleküle zerstören, vor allem die Erbsubstanz. Die Zellen können sich nicht mehr teilen oder gehen in die Apoptose. Eine Radiotherapie kann neoadjuvant (vor einer chirurgischen Operation) oder adjuvant (nach einer chirurgischen Operation) eingesetzt werden (28). Als alleinige Maßnahme ist die Bestrahlung von T1- und T2-Tumoren in Betracht zu ziehen, wenn eine Operation kontraindiziert ist (112). Bei älteren Patienten mit einem kleineren T1-Tumor im Mundwinkel oder an der Oberlippe wird von manchen Radioonkologen aufgrund der besseren funktionellen und ästhetischen Ergebnisse eine neoadjuvante Bestrahlung empfohlen (60, 63). Eine adjuvante Behandlung dient der Erhöhung der Therapiesicherheit (28, 112). Sie wird insbesondere bei Patienten nach einer non-in-sano Resektion eingesetzt, bei denen eine Nachresektion nicht möglich ist. Weitere Indikationen zur Strahlentherapie sind Lippenkarzinome ab T3 oder Metastasen der Halslymphknoten (N2 - 3) unabhängig von der T-Kategorie (22).

Als Nebenwirkungen der Strahlentherapie können akute oder chronische Strahlenschäden entstehen (113). Das Ausmaß der zu erwartenden Strahlenschäden hängt von der Größe des Bestrahlungsfeldes, der Strahlendosis und von der Empfindlichkeit des Organs ab (114). Akut können an der Lippenhaut ähnliche Reaktionen wie bei einem Sonnenbrand auftreten, die von Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen begleitet werden (115). Weitere mögliche Folgeerscheinungen an den Schleimhäuten sind akute Mukosiden mit Ulzera, Pilzbefall und brennende Schmerzen (114, 116, 117). Chronische Strahlenschäden beinhalten eine radiogene Xerostomie, Strahlenkaries, Geschmacksverlust sowie eine Schädigung der Speicheldrüsen und des Kieferknochens (118-121).

### **Chemotherapie**

Beim Lippenkarzinomen wird eine alleinige Chemotherapie kaum angewendet und kommt nur bei palliativen Behandlungsregimes zum Einsatz (122, 123). Meist erhält der Patient eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Chemotherapeutika (28,

123). Aus der Vielzahl der aktuell zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika hat sich in klinischen Studien eine Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil etabliert (124, 125). Wie bei der Radiatio dient die Chemotherapie als unterstützende Maßnahme. Die Chemotherapie kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant zum Einsatz kommen. Auch eine Kombination aus Chemotherapie und Radiatio ist möglich.

### **Zielgerichtete Therapien**

Der Antikörper Cetuximab ist für die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren zugelassen (126). Der Therapieansatz basiert auf der vermehrten Expression von Rezeptoren für EGF (epidermaler Wachstumsfaktor) auf PECA-Zellen. Diese Überexpression erhöht die Sensibilität der Tumorzellen für EGF und begünstigt das unkontrollierte Tumorzellwachstum. Der Antikörper Cetuximab bindet an den EGF-Rezeptor und verhindert die Aktivierung des Rezeptors durch EGF und somit das Wachstum des Tumors (127). Weitere Medikamente, die speziell auf Tumorzellen wirken, befinden sich in der klinischen Prüfung (128). Die Immuntherapie ist eine zielgerichtete Therapie, bei der das körpereigene Immunsystem angeregt wird, die Tumorzellen zu bekämpfen. Diese Therapien sind vielversprechend und stehen im Fokus aktueller Studien.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientengut**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie umfasst alle Patienten, die im Zeitraum von 1997 - 2015 aufgrund eines primären PECA der Ober- oder Unterlippe in der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und plastische Operationen in Mainz chirurgisch behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Primärtherapie alio loco und Malignomen anderer Entität.

### **3.2 Methodik**

#### **3.2.1 Datenerhebung**

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte mithilfe von Softwareprogrammen der Universitätsklinik Mainz. Es standen unterschiedliche Softwareprogramme zu verschiedenen Zeiträumen zur Verfügung:

- DocConcept: 2000 - 2009
- SAP: 2009 - 2015
- Visident: 2000 - 2015 (ambulante Behandlung)

Da die Patientendaten erst ab dem Jahr 2000 elektronisch erfasst wurden, mussten zusätzlich die Krankenakten des Archivs der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Mainz gesichtet und ausgewertet werden.

#### **3.2.2 Datenauswertung**

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte mithilfe des Programms Microsoft Excel. Dokumentiert wurden folgende Parameter:

- Alter, Geschlecht, Risikofaktoren (Tabakkonsum, regelmäßiger Alkoholkonsum) und Lokalisation der pathologischen Veränderung (Ober-, Unterlippe, links, rechts, mittig)
- Diagnose (Cheilitis actinica, Karzinom), Stadium, TNM-Klassifikation inkl. Grading und Resektionsstatus

## Material und Methoden

- Operation (kurativ, palliativ), Lymphknoten-Operation und Rekonstruktionsart (lokale plastische Deckung; regionale Lappenplastik; mikrovaskulärer Lappen)
- Radiatio, Chemotherapie
- Auftreten von Rezidiven und Dauer bis zum Auftreten (Monate),
- Rezidivtherapie (Operation, Lymphknoten-Operation, adjuvante Radiochemotherapie), Rezidivtyp (lokal, Lymphknotenrezidiv [ipsilateral, kontralateral], Fernmetastase, Zweitkarzinom)
- letzter Besuch, Sterbedatum und Beobachtungszeitraum (Monate)

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Computerprogramms IBM SPSS Statistics Version 23.

Metrische Variablen wurden über den Mittelwert und die Standardabweichung charakterisiert (MW  $\pm$  SD), in Ausnahmefällen auch über den Median und die Spannweite.

Bei den kategorialen Variablen wurde die Häufigkeit der verschiedenen Kategorien in absoluten Zahlen und Anteilen in Prozent angegeben.

Die Analyse des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf die lymphogene Metastasierung und auf die Entstehung von Rezidiven erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test.

Die Überlebensanalyse bzw. die Analyse des Einflusses verschiedener Parameter auf das postoperative Überleben der Patienten wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt.

Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  festgelegt.



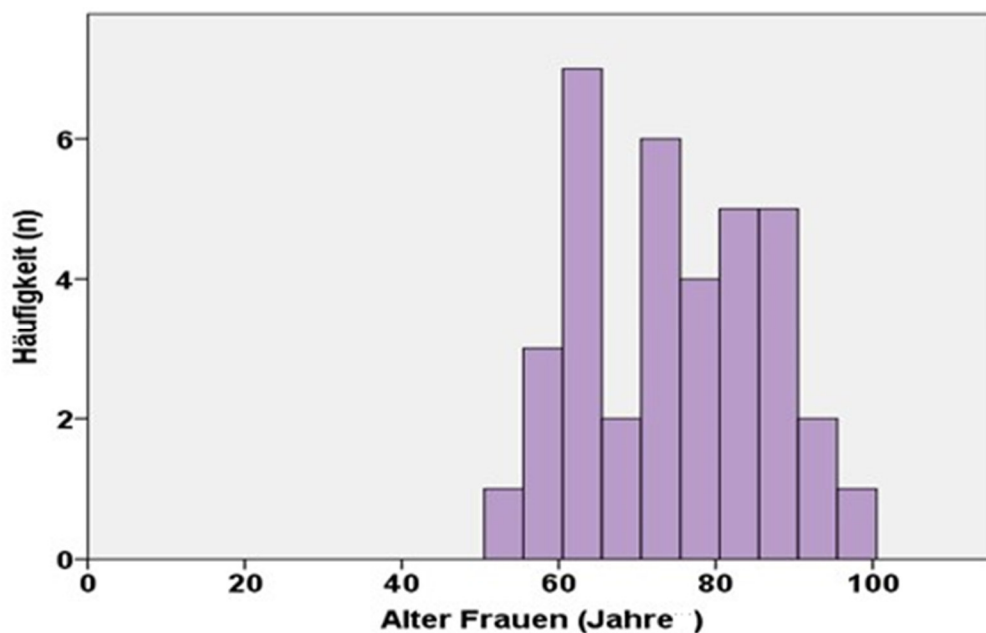
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Insgesamt wurde bei 104 Patienten ein Lippen-PECA diagnostiziert. In dem vorliegenden Kollektiv dominierten mit 65 % Männer. Weiblichen Patienten waren mit durchschnittlich 75 Jahren 8 Jahre älter als männliche Patienten (Tab. 7, Abb. 1 bis 3).

*Tabelle 7: Altersverteilung des Patientenkollektivs (Jahre)*

	Anzahl	MW $\pm$ SD (Jahre)	Maximum (Jahre)	Minimum (Jahre)
Gesamtkollektiv	104	70 $\pm$ 13	99	34
Weibliche Patienten	36	75 $\pm$ 12	99	53
Männliche Patienten	68	67 $\pm$ 13	92	34



*Abbildung 1: Altersverteilung der weiblichen Patienten*

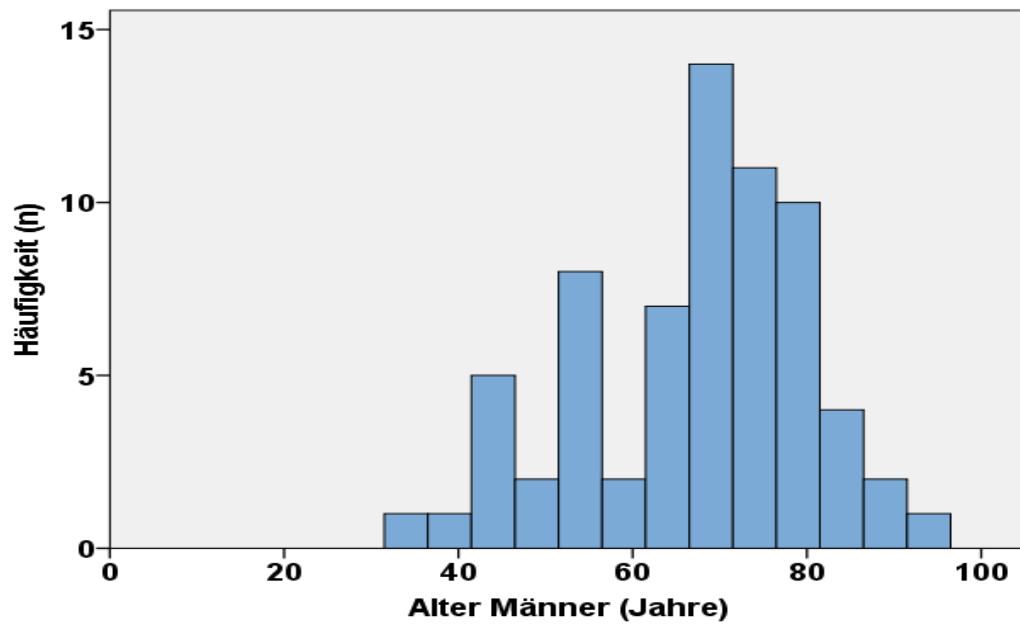


Abbildung 2: Altersverteilung der männlichen Patienten

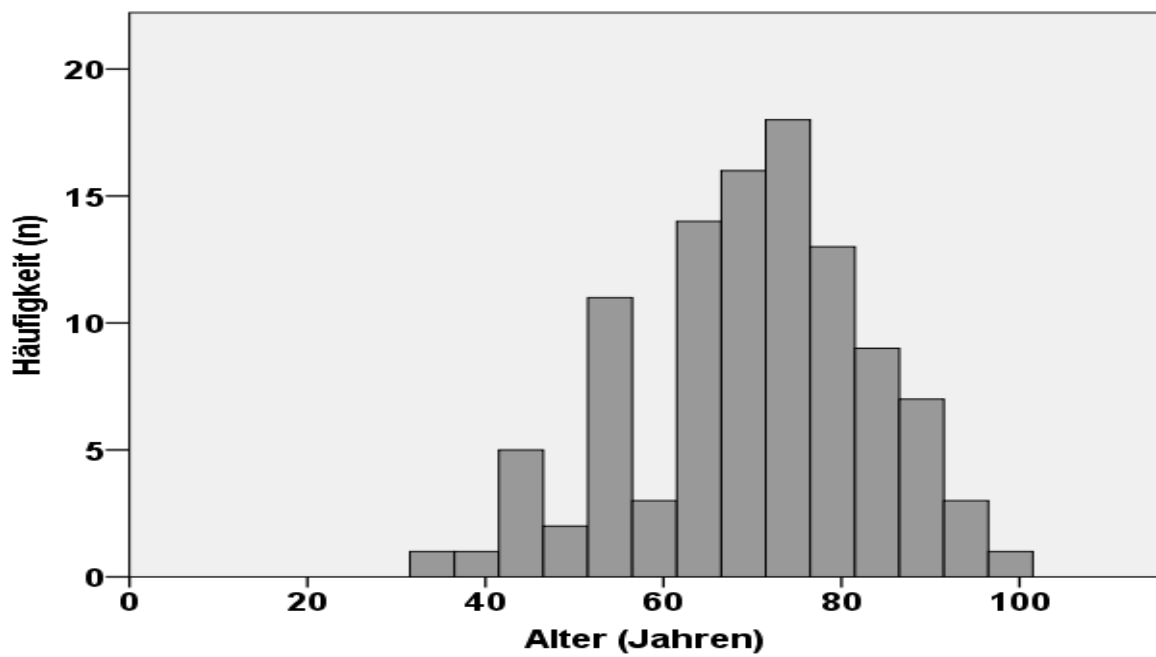


Abbildung 3: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

## 4.2 Lokalisation des PECA

Das PECA der Lippe fand sich überwiegend an der Unterlippe (Tab. 10). Der Primarius konnte einer Seite definitiv zugeordnet werden, wenn dieser die Mittellinie nicht erreichte. Tumoren, die auf beiden Seiten nachweisbar waren, wurden als mittellinienüberschreitend klassifiziert.

*Tabelle 10: Lokalisation des PECA im Gesamtkollektiv*

Unterlippe		Oberlippe	
92 (88 %)		12 (12 %)	
Rechte Seite	Mittellinienüberschreitend	Linke Seite	
41 (40 %)	20 (19%)	43 (41 %)	

## 4.3 Risikofaktoren

### 3.3.1 Alkohol und Tabakkonsum

Männer und Frauen konsumierten etwa gleichviel Alkohol bzw. Nikotin. Der Anteil an Patienten, die sowohl Alkohol als auch Nikotin gleichzeitig konsumierten, war bei Männern höher (Tab. 8,  $p=0,458$ ).

*Tabelle 8: Häufigkeit des Auftretens der Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum im Gesamtkollektiv, bei weiblichen und männlichen Patienten*

	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer
Rauchen	12 (12 %)	4 (11 %)	8 (12 %)
Alkohol	17 (16 %)	6 (17 %)	11 (16 %)
Rauchen + Alkohol	13 (13 %)	2 (6%)	11 (16 %)
Keine Risikofaktoren	62 (59 %)	24 (67 %)	38 (56 %)
Gesamt	104 (100 %)	36 (100 %)	68 (100 %)

### 3.3.2 Cheilitis actinica

In etwas mehr als 10% der Fälle lag eine Cheilitis actinica vor, auf dessen Boden sich das PECA der Lippe entwickelt hat (Tab. 9). Dabei gab es kaum einen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

*Tabelle 9: Häufigkeit des Auftretens einer Cheilitis actinica im Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt nach Geschlecht*

Cheilitis actinica	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer
Ja	12 (12 %)	4 (11 %)	8 (12 %)
Nein	92 (88 %)	32 (89 %)	60 (88 %)

### 4.4 TNM-Klassifikation, Grading und R-Status

*Tabelle 11: TNM-Klassifikation des Patientenkollektivs*

	Anzahl (n)	Anteil (%)
<b>T-Status</b>		
Cis	3	3
T1	66	64
T2	22	21
T3	5	5
T4	8	8
Gesamt	104	100
	Anzahl (n)	Anteil (%)
<b>N-Status</b>		
N0	97	93
N1	4	4
N2a	1	1
N2c	1	1
N3	1	1
Gesamt	104	100
<b>M-Status</b>		
0	104	100
1	0	0

	Anzahl (n)	Anteil (%)
Gesamt	104	100

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden knapp 3 % (n = 3) der Patienten der Kategorie Cis zugeordnet und fielen damit nicht in die Stadieneinteilung (Tab. 11).

Tabellen 12 und 13 zeigen Grading und R-Status im Patientenkollektiv.

*Tabelle 12: G-Klassifikation des Patientenkollektivs*

Grading	Anzahl (n)	Anteil (%)
1	46	44
2	54	52
3	4	4
Gesamt	104	100

*Tabelle 13: Postoperativer R-Status des Patientenkollektivs*

Status	Anzahl (n)	Anteil (%)
R0	96	92
R1	8	8
Gesamt	104	100

#### **4.5 Potenzielle Einflussfaktoren auf die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen**

Für die folgende Analyse wurden die Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden und die daraufhin eine Neck-Dissection erhielten, unter N+ zusammengefasst. Patienten, die ursprünglich als N0 klassifiziert wurden und erst im weiteren Verlauf Lymphknotenmetastasen entwickelten, wurden bei dieser Analyse als N0 klassifiziert (s. Kap. 4.6). Bei der Auswertung des potenziellen Einflusses der verschiedenen Faktoren auf die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen (N-Status) wurden die Patienten mit Tcis nicht berücksichtigt.

## Tumorgröße

Die T2-T4-Tumoren wurden zusammengefasst (Tab. 14). Bei Patienten mit einer geringen Tumorgröße (T1) betrug der Anteil bereits in die Lymphknoten metastasierter Tumoren 1 %. Für Patienten mit T2-T4-Tumoren war dieser Anteil mit 17 % deutlich größer (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,003$ ).

*Tabelle 14: Einfluss der Tumorgröße (T1 vs. T2-T4) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101)*

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
T-Status	T1	65	99	1	1
	T2-T4	29	83	6	17

## Grading

Für die Analyse des Einflusses des Gradings (G-Status) auf das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wurden die Stadien G2 und G3 zusammengefasst (Tab. 15). In dieser Gruppe waren Lymphknotenmetastasen häufiger vorhanden als bei Patienten mit G1-Stadium, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p = 0,117$ ).

*Tabelle 15: Einfluss des histologischen Gradings (G1 vs. G2-G3) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101)*

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
G-Status	G1	42	98	1	2
	G2-3	52	90	6	10

## Lokalisation des PECA

Alle 12 an der Oberlippe lokalisierten PECA wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf. Die Lokalisation hatte dennoch keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,338$ ).

*Tabelle 16: Einfluss der Lokalisation des PECA (Unter- vs. Oberlippe) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101)*

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
Lokalisation	Oberlippe	11	100	0	0
	Unterlippe	83	92	7	8

### **Cheilitis actinica**

Patienten mit und ohne Cheilitis actinica in der Vorgeschichte zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen (Tab. 17, Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,605$ ).

*Tabelle 17: Einfluss der Cheilitis actinica auf die lymphogene Metastasierung (n = 101)*

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anzahl (%)
Cheilitis actinica	Ja	8	89	1	11
	Nein	86	93	6	7

## **4.6 Potenzielle Einflussfaktoren auf die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (adaptierte Analyse)**

Für die folgende Analyse wurden zusätzlich zu den Patienten, die aufgrund von Lymphknotenmetastasen eine Neck-Dissection erhielten, auch Patienten mit ursprünglich okkulten Metastasen ( $n = 9$ ), die keine Neck-Dissection erhielten, in die Kategorie N+ aufgenommen (s. Kap. 4.5). Auch hier wurden die Patienten mit einem Cis nicht einbezogen.

Der Unterschied bezüglich einer lymphogenen Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorgröße (Tab. 18) war hoch signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,002$ ).

**Tabelle 18: Einfluss der TumorgroÙe (T1 vs. T2–T4) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) – adaptierte Analyse**

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
T-Status	T1	61	92	5	8
	T2–T4	24	69	11	31

Bezüglich des Gradings (Tab.19) war der Unterschied ebenfalls hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,008$ ).

**Tabelle 19: Einfluss des histologischen Gradings (G1 vs. G2–G3) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) – adaptierte Analyse**

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
G-Status	G1	41	95	2	5
	G2–G3	44	76	14	24

Bezüglich der Lokalisation der Tumore in Ober- bzw. Unterlippe zeigte sich kein Zusammenhang zu einer gehäuften lymphogenen Metastasierung (Tab. 20, Chi-Quadrat-Test  $p = 0,0882$ ).

**Tabelle 20 Einfluss der Lokalisation des PECA (Ober- vs. Unterlippe) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) – adaptierte Analyse**

		N-Status			
		N0		N+	
		Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)
Lokalisation	Oberlippe	9	11	2	12
	Unterlippe	76	89	14	88



Ein Vergleich der Ergebnisse der Kapitel 3.5 (N+ = präoperative Lymphknotenmetastasen, n = 7) und Kapitel 3.6 (N+ = präoperative Lymphknotenmetastasen + okkulte später auftretende Lymphknotenmetastasen; n = 16) ergab, dass bei beiden Einteilungen die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen signifikant von der Tumorgröße abhängig. Das Grading hatte nur bei der Berücksichtigung der okkulten Lymphknotenmetastasen einen signifikanten Einfluss. Die Lokalisation des PECA spielte in beiden Fällen keine Rolle.

#### 4.7 Primärtherapie des Lippen-PECA

Alle bis auf einen Patienten wurden operiert. Alle Patienten mit einer Cheilitis actinica erhielten nicht nur eine Tumorsektion, sondern auch eine Vermilionektomie.

*Tabelle 21: Rekonstruktionstherapie in Abhängigkeit von der Tumorgröße (n = 103)*

T-Status	Lokale plastische Deckung	Regionale plastische Deckung	Mikrovaskuläre Deckung
	(n = 48)	(n = 54)	(n = 1)
Tcis	3 (100 %)	0	0
T1	42 (64 %)	24 (36 %)	0 (0 %)
T2–T4	3 (9 %)	30 (88 %)	1 (3 %)

Bei 23 % (n = 24) der Patienten wurde eine Neck-Dissection durchgeführt. Bei der Mehrheit 77 % (n = 79) wurde lediglich eine Tumor-Resektion und eine plastische Rekonstruktion vorgenommen. 13 % (n = 13) der Patienten wurden radiiert und 3 % (n = 3) des Gesamtkollektivs erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium erhielten häufiger eine Neck-Dissection, Bestrahlung oder Chemotherapie als Patienten der Gruppe Cis-T1-Tumor (Tab. 22).

*Tabelle 22: Häufigkeit der durchgeführten Therapiekonzepte in Abhängigkeit vom Tumorstadium*

T-Stadium	Operation (n = 103)	Radiatio (n = 13)	Chemotherapie (n = 3)	Neck-Dissection (n = 24)
Tcis–T1 (n = 70)	70 (100 %)	6 (9 %)	2 (3 %)	8 (12 %)
TII–TIV (n = 34)	33 (97 %)	7 (21 %)	1 (3 %)	16 (47 %)

#### **4.8 Rezidive des Lippen-PECA**

Die Nachbeobachtungszeit im vorliegenden Kollektiv betrug minimal 4 Monate und maximal 157 Monate. Innerhalb dieser Nachbeobachtungszeit entwickelten insgesamt 24 Patienten (23 %) ein Rezidiv. Das Rezidiv trat im Durchschnitt nach  $29 \pm 35$  Monaten auf (Median: 12 Monate).

#### **Häufigkeit des Auftretens unterschiedlicher Rezidive beim Lippen-PECA (LK=Lymphknoten)**

Am häufigsten traten mit 42 % Lymphknotenmetastasen auf, gefolgt von Lokalrezidiven mit 29 %. Ein Zweitkarzinom, definiert als das Auftreten eines PECA an derselben Lokalisation nach 2 Jahren oder in einem anderen Bereich der Lippe wurde bei 17 % Patienten detektiert. In nur 12 % der Fälle trat eine Kombination aus Lokal- und Lymphknotenrezidiven gemeinsam auf. Erwähnt werden sollte, dass es sich bei 9 von 10 alleinigen Lymphknotenrezidiven um okkulte Metastasen handelte. Von den 80 Patienten mit einem cN0-Hals entwickelten nach Abschluss der Primärtherapie 9 Patienten (11 %) innerhalb von 12 Monaten eine Lymphknotenmetastase.

## 4.9 Potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung von Rezidiven

### Tumorgröße

Patienten mit einem T2–T4-Tumor zeigten eine fast doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln, wie Patienten mit einem T1-Tumor (Tab. 23; Chi-Quadrat-Test:  $p=0,07$ ).

*Tabelle 23: Einfluss des T-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 101)*

T-Status	Anzahl der Rezidive	Anteil der Rezidive
T1 (n = 66)	12	18 %
T2–4 (n = 35)	12	34 %

### N-Status

Der N-Status zum Zeitpunkt der Operation hat auf das Auftreten von Rezidiven keinen Einfluss (Tab. 24; Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,198$ ).

*Tabelle 24: Einfluss des N-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104)*

N-Status	Anzahl der Rezidive	Anteil der Rezidive
N0 (n = 97)	21	22 %
N+ (n = 7)	3	43 %

### G-Status

Stärker entdifferenzierte Tumore gehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rezidives einher (Tab. 25; Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,031$ ).

*Tabelle 25: Einfluss des G-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104)*

G-Status	Anzahl der Rezidive	Anteil der Rezidive
G1 (n = 46)	6	13 %
G2–3 (n = 58)	18	31 %

### **R-Status**

Der R-Status hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate (Tab. 26; R0 vs. R1: 23 % vs. 22 %; Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,906$ ).

*Tabelle 26: Einfluss des R-Status auf die auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104)*

R-Status	Anzahl der Rezidive	Anteil der Rezidive
R0 (n = 100)	22	22 %
R1 (n = 4)	2	50 %

### **Cheilitis actinica**

Patienten mit einem PECA auf Boden einer Cheilitis actinica entwickelten keine Rezidive im Vergleich zu Patienten ohne Cheilitis actinica (Tab. 27; Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,044$ ).

*Tabelle 27: Einfluss einer vorangegangenen Cheilitis actinica auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104)*

Cheilitis actinica	Anzahl der Rezidive	Anteil der Rezidive in den Gruppen mit oder ohne Cheilitis actinica
Ja (n = 12)	0	0 %
Nein (n = 92)	24	26 %

## 4.10 Überleben der Patienten mit Lippen-PECA

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs betrug 85 %. Die Kaplan-Maier-Kurven verdeutlichen, dass bei beiden Geschlechtern die Überlebensraten ähnlich hoch sind (Abb. 4;  $p = 0,927$ ).

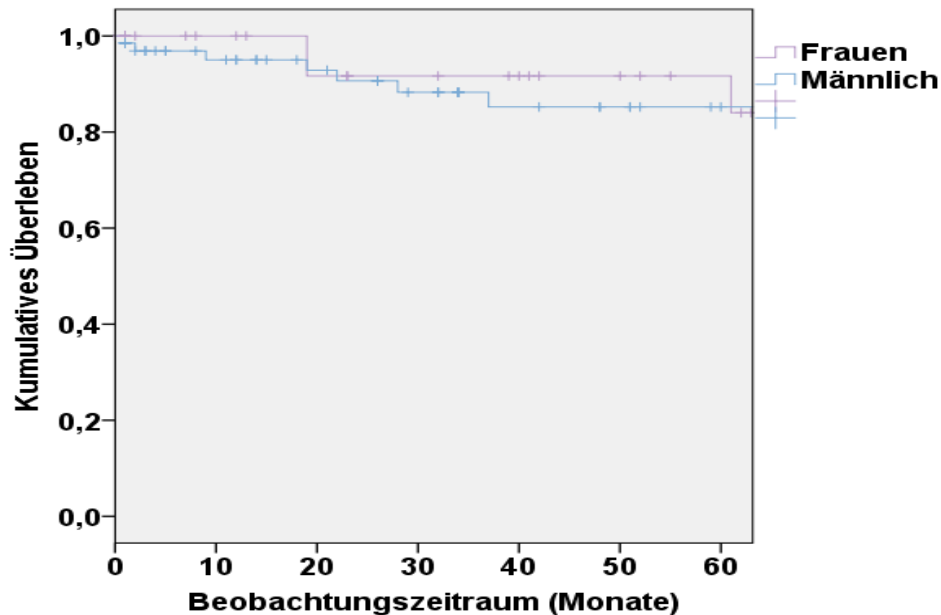


Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Geschlecht

Patienten mit und ohne Risikofaktoren (Alkohol-, Tabakkonsum) wiesen in dem vorliegenden Kollektiv keine signifikant unterschiedlichen Überlebensraten auf (Abb. 5;  $p = 0,367$ ). Patienten mit einer Cheilitis actinica als alleinigem Einflussfaktor wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 100 % auf.

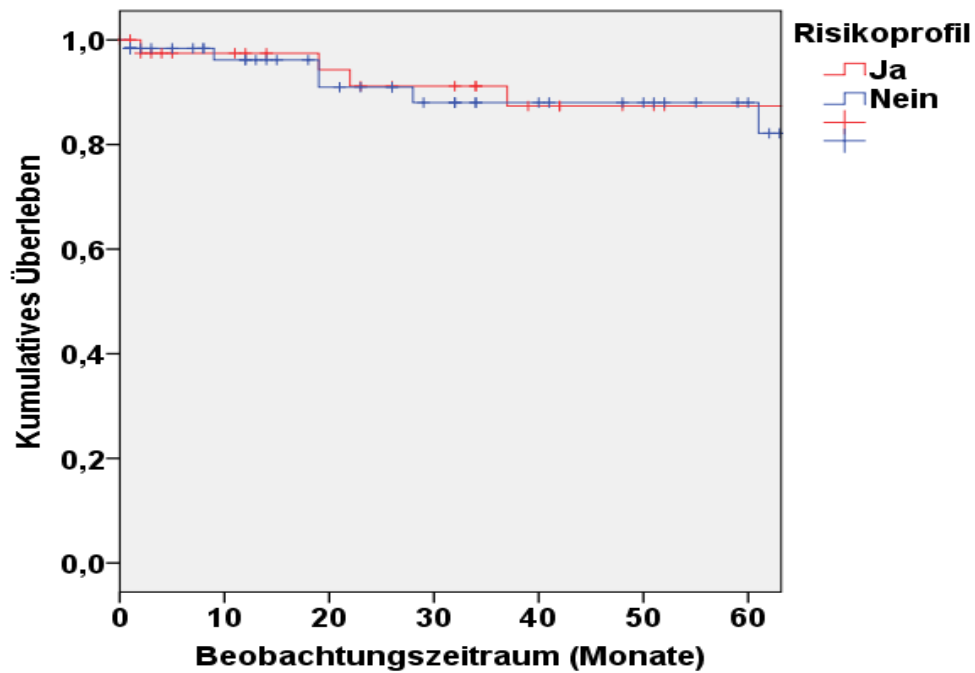


Abbildung 5: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Die Tumorausdehnung wirkt sich ebenfalls nicht auf die Überlebensprognose innerhalb von 5 Jahren aus (Abb. 6;  $p=0,99$ ).

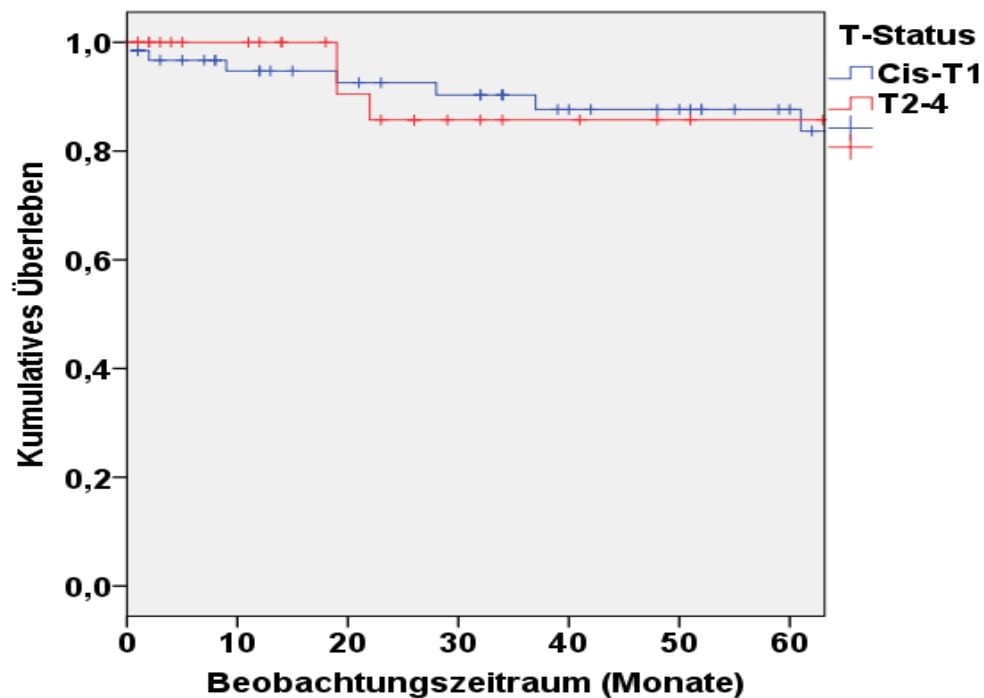


Abbildung 6: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom T-Status

Auch der G-Status hat keinen Einfluss (Abb. 7;  $p=0,783$ ).

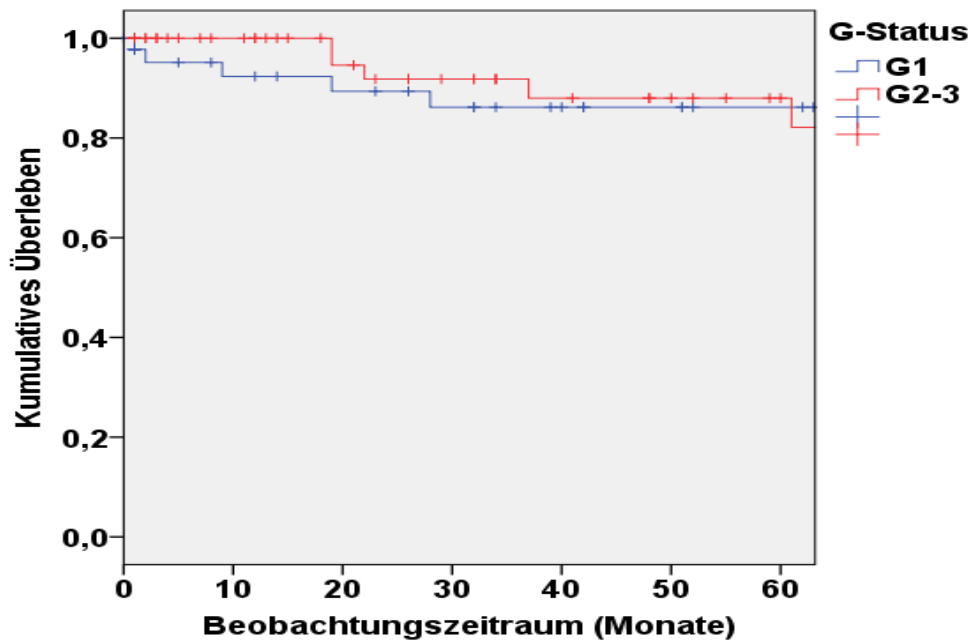


Abbildung 7: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom G-Status

Die 5-Jahres-Überlebenskurve bei Patienten, bei denen primär eine Lymphknoten-Metastase diagnostiziert wurde, unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen bei den Patienten, bei denen zum Diagnosezeitpunkt keine LK-Metastase festgestellt werden konnte. Auch wenn die Patienten mit den okkulten Metastasen in die Analyse des Einflussfaktors LK-Metastase hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit einbezogen werden, zeigt sich keine relevante Änderung der Überlebensgraphik mit gleichbleibend hohen  $p$ -Wert von 0,397.

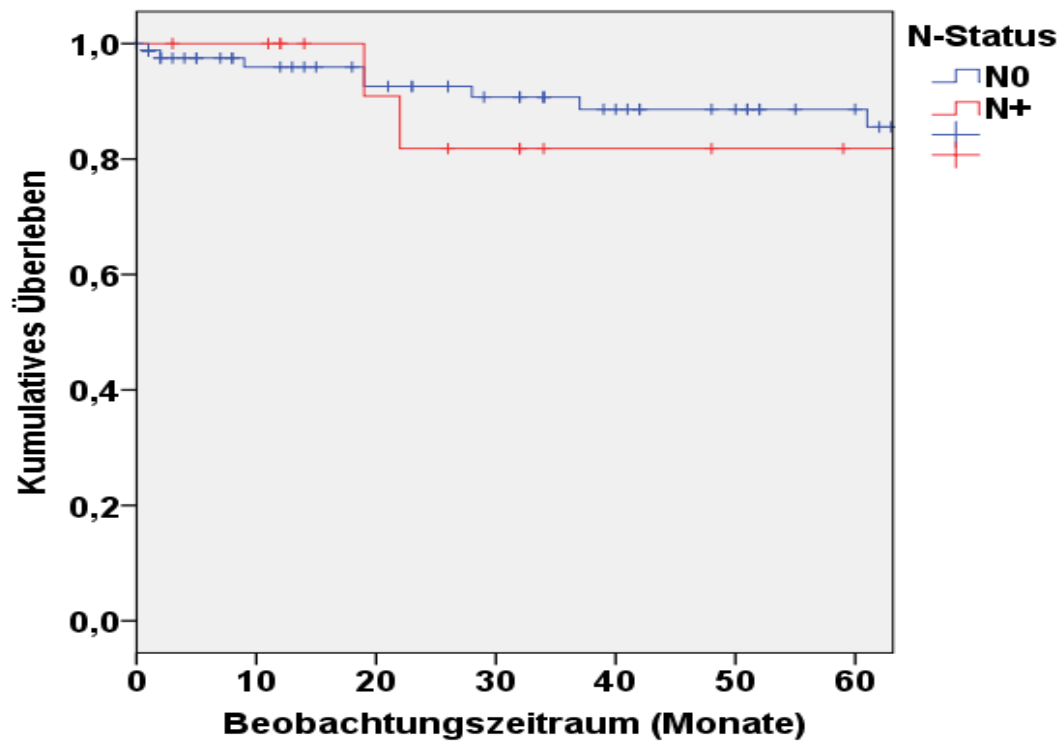


Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom N-Status (Kaplan-Meier-Analyse, eigene Darstellung)



## 5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 104 Patienten mit einem primären Lippen-PECA untersucht, die an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum 1997–2015 chirurgisch behandelt wurden. Auch die Nachsorge der Patienten erfolgte in dieser Abteilung.

In Deutschland wird das Lippenkarzinom häufig mit malignen Tumoren der Kopf-Hals-Regionen zusammengefasst; daher gibt es wenige Daten, die sich gesondert auf das Lippenkarzinom beziehen (129).

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren Männer (65 %) deutlich häufiger betroffen als Frauen (35%). Diese Befunde stimmen mit den Daten der Literatur überein (23, 47). In der Literatur wird das Durchschnittsalter für das Lippenkarzinom der Patienten mit 60 Jahren angegeben (19). In der vorliegenden Studie lag das ermittelte Durchschnittsalter für das Gesamtkollektiv bei  $70 \pm 13$  Jahren. Auffällig war, dass männliche Patienten mit  $67 \pm 13$  Jahren im Durchschnitt deutlich jünger waren als weibliche ( $75 \pm 12$  Jahre).

88 % der Patienten hatten ein Karzinom der Unterlippe, was sich mit den Befunden in der Literatur deckt (19, 97). Für diese Dominanz wird die anatomisch gegebene stärkere Sonnenexposition der Unterlippe als Hauptursache angenommen. Auch wenn es nicht ganz erwiesen ist, lässt sich erkennen, dass das Plattenepithelkarzinom häufiger an sonnenexponierten Bereichen der Haut entsteht (47, 130). Beim Seitenvergleich (rechts vs. links) konnte im vorliegenden Patientenkollektiv keine präferierte Lokalisation identifiziert werden. Jeweils etwa 40 % der PECA waren auf der rechten bzw. linken Seite lokalisiert. Die restlichen 20 % waren nicht eindeutig zuordenbar, da ihre Ausdehnung die Mittellinie überschritt. Auch diese Verteilung ist mit Befunden in der Literatur vergleichbar (44).

40 % der an Lippenkarzinomen erkrankten Patienten waren Raucher und/oder konsumierten Alkohol. Die Rolle von Alkohol und Tabak wird in diesem Kontext kontrovers diskutiert. Einige Autoren sind der Ansicht, dass Alkohol- und Tabakkonsum die Entstehung eines Lippenkarzinoms fördert (57, 58), andere wiederum sehen einen solchen Zusammenhang nur beim Mundhöhlenkarzinom (59, 60). Bei Pfeifenrauchern ist sich die Wissenschaft ebenfalls nicht einig. Nach Spitzer et al wird das Pfeifenrauchen

als kein Risikofaktor gesehen (62). Jedoch wird die erzeugte Hitze in diesen Zusammenhang als ein signifikanter Risikofaktor gesehen.

Auch die Cheilitis actinica wird in anderen Studien als Risikofaktor eingestuft (131, 132). Daher sollten alle Patienten mit dieser Erkrankung einer regelmäßigen Beobachtung unterzogen werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv entwickelte sich bei Patienten mit Cheilitis actinica kein Rezidiv. Aufgrund der frühen Diagnose wurden diese Präkanzerosen durch Vermilionektomie beseitigt. Auch zeigen Studien, dass die Vermilionektomie die Therapie der Wahl ist unter Einhaltung der regelmäßigen Nachsorge des Sonnenschutzes (10, 133-135). Von den 12 Patienten mit einem Lippenkarzinom auf Basis einer Cheilitis actinica hatten 3 Patienten ein Carcinoma in situ und 9 Patienten ein T1-PECA. Durch die frühe Erkennung im Rahmen der engmaschigen Nachsorge zeigte diese Subgruppe eine 5-Jahresüberlebensrate von 100 %. Diese gute Prognose spiegelt sich in Studien und in der Literatur wider (133, 136).

Da das Lippenkarzinom aufgrund seiner guten Sichtbarkeit früh erkannt wird, sind die Tumoren häufig noch klein (45) mit 75-92% T1-Tumoren (38, 44-46). Auch in der vorliegenden Studie hatten 85 % der Patienten ein T1- oder T2-Karzinom. 3 % der Patienten zeigten ein noch nicht invasives Carcinoma in situ. Die restlichen 12 % der Patienten wiesen T3- und T4-Tumoren auf. In der Literatur werden Werte von 5 - 10 % beschrieben (38, 45, 137).

In unserer Studie hatten 7 % (n = 7) der Patienten mit Lippen-PECA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen. Fernmetastasen kamen nicht vor. Diese Befunde stimmen gut mit den in der Literatur beschriebenen geringen Metastasierungsraten überein (29, 30, 107).

Beim histologischen Grading waren Patienten mit einem G2-Status am häufigsten vertreten (52 %), gefolgt von Patienten mit einem G1-Status (44 %). Patienten mit einem G3-Status bildeten die Ausnahme (4 %). Andere Studien zeigen, dass gut bis mäßig differenzierten Tumore im G1- und G2-Status am häufigsten ermittelt wurden (92 – 94 %) und die mittel- und schlecht differenzierten Tumore einen sehr geringen Anteil ausmachen (5 - 6 %) (38, 44).

Von den insgesamt 104 Patienten, konnte bei 96 (92 %) eine R0-Resektion erreicht werden. Lediglich bei 8 Patienten (8 %) wurden mikroskopische Tumoranteile randbildend am Resektat entdeckt (R1). Um einen möglichst tumorfreien Resektionsrand zu erreichen, wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm empfohlen (138). Leider konnte der vorgenommene Sicherheitsabstand nicht ermittelt werden. 8 Patienten mit primär einem R1-Status wurden 4 nachreseziert. Weitere 4 Patienten wurden aufgrund des schlechten Allgemeinzustands nicht nachreseziert aber engmaschig kontrolliert. R1-Status begünstigt laut Literatur ein lokales Rezidiv (38, 46).

In der vorliegenden Arbeit wurde der potenzielle Einfluss des T- und G-Status, der Lokalisation des PECA und einer potentiellen Cheilitis actinica auf die lymphogene Metastasierung untersucht. Bei der ersten Analyse wurde der Lymphknotenstatus der Patienten als N+ klassifiziert, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. In der zweiten Analyse wurden auch zu diesem Zeitpunkt okkulte Lymphknotenmetastasen, die später diagnostiziert wurden, in die N+-Gruppe mit aufgenommen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv hatte der T-Status einen signifikanten Effekt auf die lymphogene Metastasierung ( $p = 0,003$ ). Der Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen betrug bei Patienten mit T1-Status 2 % ( $n = 1$ ) und bei Patienten mit T2-T4-Status 17 % ( $n = 6$ ). Betrachtet man allerdings die adaptierte Studie mit den okkulten Metastasen, so war bei den T1-Tumoren der N+ Status mit 8 % fast viermal mehr vertreten, bei den T2-T4 Tumoren mit N+ zu 31 % fast doppelt so viele Patienten betroffen und die Signifikanz stieg deutlich ( $p = 0,002$ ). In anderen Studien waren die Werte für T1-Tumore mit N+ ähnlich. Bei T1-Tumoren war der N+-Status 1–4 %, aber bei den T2-T4-Status schwankten die Werte zwischen 2-10 % (23, 139). Die Tumorgöße allein reicht nicht aus, um eine Aussage bezüglich des Metastasierungsrisikos zu treffen. Da eine primäre LK-Metastasierung die Prognose negativ beeinflusst, sollte nach Aussage mancher Autoren eine elektive Neck-Dissection durchgeführt werden, falls eine regelmäßige Ultraschall-Nachkontrolle nicht gewährleistet werden kann (22, 140).

Betrachtet man den histologische G-Status ohne die okkulten Metastasen, so erwies sie sich nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die lymphogene Metastasierung ( $p = 0,117$ ). Jedoch mit Einberechnung der okkulten Metastasen, war der G-Status ein

signifikanter Einflussfaktor ( $p = 0,008$ ). Das stimmt mit den Befunden in der Literatur überein, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der lymphogenen Metastasierung und dem Malignitätsgrad des PECA postulieren (2). So konnte eine fast dreifach erhöhte Metastasierungsrate bei schlecht differenzierten (G3) Lippenkarzinomen nachgewiesen werden (141).

Hinsichtlich der Lokalisation bezogen auf die Ober- bzw. Unterlippe zeigte sich, dass alle Lymphknotenmetastasen ( $n = 7$ ), die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose detektiert wurden, von der Unterlippe ausgingen (8 % aller PECAs der Unterlippe bzw. 7 % im Gesamtkollektiv). Bei den 11 Patienten mit einem PECA an der Oberlippe traten zu diesem Zeitpunkt keine Lymphknotenmetastasen auf. Aufgrund der geringen Fallzahl von PECA an der Oberlippe verbunden mit der geringen Metastasierungsrate ist eine abschließende Bewertung des Einflusses der Lokalisation jedoch nicht möglich. Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,322$ ) zwischen den beiden Gruppen. In der Literatur wird beschrieben, dass beim Lippenkarzinom LK-Metastasen häufiger bei der Oberlippe diagnostiziert werden und deshalb eher eine selektive Neck-Dissection in Betracht gezogen werden soll (23). In etwa 9 % der Fälle traten LK-Metastasen beim Unterlippenkarzinom auf, was mit unserer Studie übereinstimmt (49, 106).

Die Untersuchung des therapeutischen Vorgehens umfasste neben den chirurgischen Interventionen (Primäroperation, plastische Deckung) auch potenzielle adjuvante Chemo- und Strahlentherapien. Bei 99 % ( $n = 103$ ) der Patienten wurde eine chirurgische Operation mit kurativer Absicht vorgenommen, wie in der Literatur als Standardtherapie vorgeschlagen wird (38). Die meisten Patienten wurden mit lokalen plastischen und regionalen Lappenplastiken versorgt. Lediglich ein Patient mit einem T4-Karzinom erhielt eine mikrovaskuläre Lappenplastik. Bei Tcis-T1-Tumoren kam eine lokale plastische Deckung in 64 % der Fälle ( $n = 45$ ) zum Einsatz, bei größeren T2-T4-Tumoren konnten so nur noch 6 % der Fälle ( $n = 1$ ) versorgt werden. In diesem Stadium dominierte die Rekonstruktion mit regionalen Lappenplastiken (91 %,  $n = 30$ ).

Eine adjuvante Radiatio wurde bei 13 % ( $n = 13$ ) der Patienten durchgeführt, eine Chemotherapie bei 3 % ( $n = 3$ ). Patienten mit größeren Tumoren (T2-T4) wurden häufiger bestrahlt als Patienten mit T1-Tumoren (21 % vs. 9 %). Eine Neck-Dissection kam bei

23 % (n = 24) der Patienten zum Einsatz, auch hier waren Patienten mit T2-T4-Tumoren deutlich häufiger betroffen als Patienten mit T1-Tumoren (47 % vs. 12 %). Der häufige Einsatz der Neck-Dissection bei Patienten mit größeren Tumoren wird in der Literatur bestätigt (25, 142).

Bei Patienten mit einer Lymphknotenmetastase in der Erstdiagnose war die Rezidivrate mit 43 % (n = 3) fast doppelt so hoch, wie bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (22 %, n = 21). Dieser Unterschied war aber – möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahlen insbesondere in der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der PECA-Diagnose – nicht statistisch signifikant.

Dagegen erwies sich das histologische Grading in der vorliegenden Untersuchung als signifikanter Prognosefaktor für das Auftreten von Rezidiven. Patienten mit besser differenzieren Tumoren (G1-Status) zeigten deutlich seltener Rezidive als Patienten mit weniger differenzierten Tumoren (G2-G3-Status; 13 % vs. 31 %). Andere Autoren konnten zeigen, dass bei schlecht differenzierten Lippenkarzinomen die Rezidivrate fast doppelt so hoch sein kann (141, 143).

Im vorliegenden Patientenkollektiv erwies sich der R-Status nicht als signifikanter Prognosefaktor für das Auftreten von Rezidiven. In der Gruppe mit einem R1-Status kam zur Hälfte der Fällen zu einem Rezidiv und in der Gruppe R0-Status in 22 % der Fälle. Bei vier Patienten mit einem primär R1-Status wurde nachreseziert und gelten somit als R0-Status. Ein Patient war zu alt und bei drei weiteren wurde nicht nachreseziert aber dafür engmaschige Kontrollen durchgeführt. Andere Studien zeigten, dass der R-Status einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven hat. Dabei stellen sich die Autoren die Frage, ob beim positiven R-Status nachreseziert werden soll oder nicht, da auch tumorfreie Resektionsränder (R0) später doch noch Tumorzellen enthalten können (46, 144).

Kein Patient mit Cheilitis actinica entwickelte im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Das könnte daran liegen, dass alle AC eine Vermilionektomie erhalten haben und einen T1-Status hatten. Auch anderen Studien zeigten eine ähnlich gute Heilungsrate, wenn eine vollständige Entfernung des Vermilions erfolgte (135). In der Literatur konnten für AC 5-Jahres-Überlebensraten von 75 % ermittelt werden (145). So können wir eine Vermilionektomie in unserer Studie als Therapie der Wahl feststellen, um eine

gute Prognose für die Patienten zu gewährleisten. Der Anteil der Patienten mit Rezidiven in der Subgruppe ohne Cheilitis actinica betrug dagegen 26 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,044$ ).

Anhand der Kaplan-Maier-Kurven wird deutlich, dass die Geschlechter in dieser Studie keine signifikant unterschiedlichen Überlebensraten aufwiesen ( $p = 0,927$ ). Laut dem Robert-Koch-Institut betrug 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen 40 - 45 % und bei Männern 52 - 58 % (31). Eine weitere Studie aus Taiwan konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied feststellen (146). Dabei wurden das Lippenkarzinom und Mundhöhlenkarzinom nicht getrennt betrachtet.

Patienten mit Alkohol- oder Tabakkonsum zeigten keine signifikant unterschiedlichen Überlebensraten im Vergleich zu den Patienten ohne ( $p = 0,367$ ). Patienten mit Cheilitis actinica wiesen eine Überlebensrate von 100 % auf.

Patienten mit T1- und T2-T4-Tumoren zeigten keine statistisch signifikant unterschiedliche Überlebensraten ( $p = 0,990$ ). Ebenso hatte der G-Status keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben ( $p = 0,783$ ). Das Gleiche galt auch für den N-Status ( $p = 0,397$ ). Das stimmt nicht mit der Literatur überein, da eine Verringerung für das Überleben bei N+-Status von 90 % auf 50 % beschrieben wird (147). Man erkennt zwar eine Tendenz, aber höchstwahrscheinlich liegt es an der Fallzahl oder dem hohen Alter unseres Patientenkollektivs. Die Todesursache könnte also unabhängig vom Malignom sein, was eine Verzerrung des Gesamtüberlebens zur Folge haben kann. Patienten mit R0-Status wiesen eine geringfügig bessere Überlebensrate auf, ohne dass dies statistisch signifikant ist ( $p=0,147$ ).

Die hauptsächliche Limitation der Studie ergibt sich aus der geringen Anzahl an Patientenfälle, die in der vorliegenden Studie trotz des langen Untersuchungszeitraumes (1997 - 2015) identifiziert wurden. Dadurch wird die Validität der Ergebnisse deutlich eingeschränkt. Weiter ist die Repräsentativität der vorliegenden Daten fraglich.

Weiter gibt es kaum Vergleichsstudien, die ausschließlich das PECA der Lippe analysieren. In den meisten Untersuchungen wird das Lippenkarzinom zu den malignen Kopf-Halsbereich-Tumoren gezählt und nicht getrennt untersucht. Daher sind für die Identifikation potenzieller Einflussfaktoren weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl mit PECA der Lippe erforderlich.

## 6 Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom zählt nach dem Basaliom zu den häufigsten bösartigen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches bei weltweit steigender Inzidenz. Die Datenlagen zum Plattenepithelkarzinom der Lippe ist im Vergleich zu dem der Mundhöhle lückenhaft. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 104 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lippe, die im Zeitraum von 1997 - 2015 in der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, analysiert. Der Fokus lag auf den Einflussfaktoren für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen, Rezidiven und für das Überleben der Patienten.

104 Patienten (36 Frauen und 68 Männer, Durchschnittsalter: 70 Jahre) wurden im Mittel 46 Monate beobachtet. Knapp 85 % der Patienten wiesen bei der Erstdiagnose T1- bzw. T2-Tumoren auf. 7 (7 %, N = 7) der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen und 9 (9 %, N = 9) waren zusätzlich Patienten mit okkulten Lymphknotenmetastasen, die bis zu 12 Monate nach der Erstdiagnose festgestellt wurden (16 %; n = 16).

Patienten mit größeren Tumoren (T2 - T4) hatten ein signifikant höheres Risiko ( $p=0,003$ ) für eine lymphogene Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, im Gegensatz zum Grading, der Lokalisation der Tumore und dem Bestehen einer Cheilitis actinica. Bei Patienten bei denen Lymphknotenmetastasen in den ersten 12 Monate nach der Erstdiagnose detektiert wurden, erwiesen sich größere Tumoren ( $p = 0,002$ ) und ein höheres Grading (G2 - G3,  $p = 0,008$ ) als signifikante Risikofaktoren. Insgesamt entwickelten 24 % der Patienten ein Rezidiv (Lymphknotenrezidive: n = 10, Lokalrezidive: n = 7, Zweitkarzinome: n = 4, kombinierte Lymphknoten-/Lokalrezidive: n = 3). Ein höheres Grading (G2 - G3) erwies sich als signifikanter Risikofaktor für die Rezidiventstehung ( $p = 0,031$ ). Dagegen zeigten Patienten mit Cheilitis actinica signifikant seltener Rezidive ( $p = 0,044$ ). Die Tumorgröße, der N-Status und der R-Status zeigten keinen signifikanten Effekt. 99 % des Gesamtkollektivs wurden primär operiert. Die meisten Patienten erhielten eine lokale oder regionale plastische Deckung als Rekonstruktionstherapie.

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lippen besitzen vermutlich aufgrund der meist frühen Diagnose eine hohe 5-Jahres-Überlebensrate von 85 %. Das Überleben war unabhängig vom Geschlecht, vom Risikoprofil (Alkohol- und/oder Tabakkonsum, Cheilitis Actinica), von der Tumorgroße sowie von den N- und G-Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose. Der postoperative R-Status zeigte einen Einfluss auf das Überleben ( $p = 0,147$ ). Bei Patienten mit einer Cheilitis actinica war die Überlebensrate 100 %.

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lippen gehen aufgrund der ästhetischen und funktionellen Aspekte in der Regel frühzeitig zum Arzt. Die meisten Plattenepithelkarzinome der Lippen werden daher im frühen T-Stadium (Cis oder T1 - T2) erkannt und behandelt, so dass auch seltener Metastasen zu finden sind als bei einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Bei Patienten mit einem größeren, schlecht differenzierten (G2 - G3) Plattenepithelkarzinom der Lippen sollte eine Neck-Dissection durchgeführt werden. Das Plattenepithelkarzinom der Lippe präsentiert sich weniger aggressiv als das der Mundhöhle. Allerdings ist bei größeren Karzinomen der Lippen häufig mit Metastasen und Rezidiven zu rechnen.



## 7 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Altersverteilung der weiblichen Patienten</i> .....	25
<i>Abbildung 2: Altersverteilung der männlichen Patienten</i> .....	26
<i>Abbildung 3: Altersverteilung im Gesamtkollektiv</i> .....	26
<i>Abbildung 4: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Geschlecht (Kaplan-Meier-Analyse)</i> .....	37
<i>Abbildung 5: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Risikoprofil (Kaplan-Meier-Analyse)</i> .....	38
<i>Abbildung 6: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom T-Status (Kaplan-Meier-Analyse)</i> .....	38
<i>Abbildung 7: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom G-Status (Kaplan-Meier-Analyse, eigene Darstellung)</i> .....	39
<i>Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom N-Status (Kaplan-Meier-Analyse, eigene Darstellung)</i> .....	40

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	T-Klassifikation des Lippenkarzinoms .....	13
Tabelle 2:	N-Klassifikation des Lippenkarzinoms .....	14
Tabelle 3:	M-Klassifikation des Lippenkarzinoms .....	14
Tabelle 4:	G-Klassifikation des Lippenkarzinoms .....	15
Tabelle 5:	Stadium-Klassifikation des Lippenkarzinoms .....	15
Tabelle 6:	R-Klassifikation des Lippenkarzinoms .....	16
Tabelle 7:	Altersverteilung des Patientenkollektivs (Jahre).....	25
Tabelle 8:	Lokalisation des PECA im Gesamtkollektiv.....	27
Tabelle 9:	Häufigkeit des Auftretens der Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum im Gesamtkollektiv und bei den weiblichen und männlichen Patienten.....	27
Tabelle 10:	Häufigkeit des Auftretens einer Cheilitis actinica im Gesamtkollektiv und bei den weiblichen / männlichen Patienten.....	28
Tabelle 11:	TNM-Klassifikation des Patientenkollektivs).....	28
Tabelle 12:	G-Klassifikation des Patientenkollektivs .....	29
Tabelle 13:	Postoperativer R-Status des Patientenkollektivs.....	29
Tabelle 14:	Einfluss der TumorgroÙe (T1 vs. T2-T4) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) .....	30
Tabelle 15:	Einfluss des histologischen Gradings (g1 vs. G2-G3) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101).....	30
Tabelle 16:	Einfluss der Lokalisation des PECA (Unter- vs. Oberlippe) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101).....	31
Tabelle 17:	Einfluss der Cheilitis actinica auf die lymphogene Metastasierung (n=101)).....	31
Tabelle 18:	Einfluss der TumorgroÙe (T1 vs. T2–T4) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) – adaptierte Analyse).....	32
Tabelle 19:	Einfluss des histologischen Gradings (G1 vs. G2–G3) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) – adaptierte Analyse .....	32
Tabelle 20:	Einfluss der Lokalisation des PECA (Ober- vs. Unterlippe) auf die lymphogene Metastasierung (n = 101) – adaptierte Analyse .....	32
Tabelle 21	Rekonstruktionstherapie an Abhängigkeit von der TumorgroÙe (n = 103) .....	33
Tabelle 22:	Häufigkeit der durchgeführten Therapiekonzepte in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	34
Tabelle 23:	Einfluss des T-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 101)....	35
Tabelle 24:	Einfluss des N-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104).....	35

<i>Tabelle 25:</i>	<i>Einfluss des G-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104)....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 26 :</i>	<i>Einfluss des R-Status auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104) ...</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 27:</i>	<i>Einfluss einer vorangegangenen Cheilitis actinica auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (n = 104) .....</i>	<i>36</i>

## 9 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Zitsch RP, 3rd, Lee BW, Smith RB. Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head & neck*. 1999;21(5):447-53.
3. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American journal of surgery*. 1990;160(4):405-9.
4. d'Alessandro AF, Pinto FR, Lin CS, Kulcsar MA, Cernea CR, Brandão LG, et al. Oral cavity squamous cell carcinoma: factors related to occult lymph node metastasis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2015;81(3):248-54.
5. Sharpe DT. The pattern of lymph node metastases in intra-oral squamous cell carcinoma. *British journal of plastic surgery*. 1981;34(1):97-101.
6. Spoerl S, Gerken M, Mamilos A, Fischer R, Wolf S, Nieberle F, et al. Lymph node ratio as a predictor for outcome in oral squamous cell carcinoma: a multicenter population-based cohort study. *Clinical Oral Investigations*. 2020.
7. Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *Journal of cutaneous pathology*. 2007;34(4):309-14.
8. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(1 Pt 2):23-4.
9. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004;10(4):212-6.
10. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(1):105-14.
11. F. Largiadèr AS, O. Wicki. *Checkliste Dermatologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2004. 744 p.
12. Jung IMbvEG. *Duale Reihe Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. 592 p.
13. Henß VGuDH. *Kodierhilfe- Tumoren der Lippen und Mundhöhle. Tumoren der Lippen und Mundhöhle (ohne Speicheldrüsen)*. München: COMPREHENSIVE CANCER CENTER FREIBURG; Februar 2014.
14. Bujoreanu I, Gupta V. *Anatomy, Lymph Nodes*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
15. Koroulakis A, Jamal Z, Agarwal M. *Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
16. Koischwitz D. *Zervikale Lymphknoten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993. 19-48 p.
17. Agostini T, Spinelli G, Arcuri F, Perello R. Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Analysis of the 5-Year Survival Rate. *Archives of craniofacial surgery*. 2017;18(2):105-11.
18. Antoniadou DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate--I. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*. 1995;31b(5):333-9.
19. Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J, Alonso JE, Arshi A, St John MA. Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-Based Cohort Analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2016;142(12):1216-23.
20. Pietersma NS, de Bock GH, de Visscher JG, Roodenburg JL, van Dijk BA. No evidence for a survival difference between upper and lower lip squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2015;44(5):549-54.

21. Gooris PJ, Vermey A, de Visscher JG, Burlage FR, Roodenburg JL. Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head & neck*. 2002;24(7):678-83.
22. Bootz F, Howaldt H-P, Wendt T. Lippenkarzinom. *Der Onkologe*. 2002;8(1):35-7.
23. Casal D, Carmo L, Melancia T, Zagalo C, Cid O, Rosa-Santos J. Lip cancer: A 5-year review in a tertiary referral centre. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(12):2040–5.
24. Moretti A, Vitullo F, Augurio A, Pacella A, Croce A. Surgical management of lip cancer. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2011;31(1):5-10.
25. Altinyollar H, Berberoglu U, Celen O. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2002;28(1):72-4.
26. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology*. 1990;177(2):379-84.
27. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002;128(7):751-8.
28. N. Schwenzer ME. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. Stuttgart: Thieme; 2011. 534 p.
29. Betka J. Distant metastases from lip and oral cavity cancer. *ORL; journal for oto-rhinolaryngology and its related specialties*. 2001;63(4):217-21.
30. Irani S. Distant metastasis from oral cancer: A review and molecular biologic aspects. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016;6(4):265-71.
31. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Zentrum für Krebsregisterdaten. Berlin: Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2017. p. 7,24-7.
32. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1998;124(9):951-62.
33. Chen J, Katz RV, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lip cancer. Incidence trends in Connecticut, 1935-1985. *Cancer*. 1992;70(8):2025-30.
34. Hasson O. Squamous cell carcinoma of the lower lip. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(6):1259-62.
35. Ghantous Y, Abu Elnaaj I. [GLOBAL INCIDENCE AND RISK FACTORS OF ORAL CANCER]. *Harefuah*. 2017;156(10):645-9.
36. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral oncology*. 1997;33(5):302-12.
37. Wittekind C, Weber A, Weidenbach H. Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Der Onkologe*. 2001;7(5):498-504.
38. al Ve. Surgical Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Evaluation of Long-Term Remissions and Prognostic Factors- A Retrospective Analysis of 100 Patients 1998.
39. S3- Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom. In: AWMW DKeVuDKeV, editor. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; 12/2012. p. 9.
40. Cabello BT, Sazo BN, Salgado FA, Martínez RB. [Squamous cell carcinoma of the lip survival rate]. *Revista medica de Chile*. 2015;143(7):847-55.
41. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral oncology*. 1999;35(3):257-65.
42. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000;126(9):1079-85.

43. O'Donnell RK, Kupferman M, Wei SJ, Singhal S, Weber R, O'Malley B, et al. Gene expression signature predicts lymphatic metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oncogene*. 2005;24(7):1244-51.
44. Raskob GE, Zitsch RP, Park CW, Renner GJ, Rea JL. Outcome Analysis for Lip Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(5):589-96.
45. Batista AC, Costa NL, Oton-Leite AF, Mendonça EF, Alencar RdCG, Silva TA. Distinctive clinical and microscopic features of squamous cell carcinoma of oral cavity and lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;109(3):e74-e9.
46. Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ journal of surgery*. 2003;73(8):621-5.
47. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Diseases*. 1999;5(3):185-95.
48. de Visscher JG, van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1998;27(3):199-203.
49. Santos LRMD, Cernea CR, Kowalski LP, Carneiro PC, Soto MN, Nishio S, et al. Squamous-cell carcinoma of the lower lip: a retrospective study of 58 patients. *Sao Paulo Medical Journal*. 1996;114(2):1117-26.
50. Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *European journal of dentistry*. 2011;5(1):101-6.
51. Cooper SJ, Bowden GT. Ultraviolet B regulation of transcription factor families: roles of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and activator protein-1 (AP-1) in UVB-induced skin carcinogenesis. *Current cancer drug targets*. 2007;7(4):325-34.
52. Schmitz S, Garbe C, Tebbe B, Orfanos CE. Longwavelength ultraviolet light (UVA) and skin cancer. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1994;45(8):517-25.
53. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and photobiology*. 2008;84(3):539-49.
54. Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer*. 1995;75(S1):147-53.
55. Douglass CW, Gammon MD. Reassessing the epidemiology of lip cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1984;57(6):631-42.
56. Wurman LH, Adams GL, Meyerhoff WL. Carcinoma of the lip. *American journal of surgery*. 1975;130(4):470-4.
57. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer*. 1986;57(2):391-5.
58. Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I. Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1993;22(10):459-62.
59. Blomqvist G, Hirsch JM, Alberius P. Association between development of lower lip cancer and tobacco habits. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1991;49(10):1044-7; discussion 8-9.
60. de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1996;39(1):9-14.
61. Humans IWGotEoCRt. Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 2007;89:1-592.
62. Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW, Helliwell BE, Murphy HB. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *The New England journal of medicine*. 1975;293(9):419-24.

63. Cerezo L, Liu FF, Tsang R, Payne D. Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1993;28(2):142-7.
64. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles County women (California, United States). *Cancer causes & control : CCC*. 1996;7(4):458-63.
65. Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson PA, Sand L. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer research*. 2012;32(2):571-80.
66. Kvasnicka A. RELATIONSHIP BETWEEN HERPES SIMPLEX AND LIP CARCINOMA. IV. SELECTED CASES. *Neoplasma*. 1965;12:61-70.
67. Wyburn-Mason R. Malignant change following herpes simplex. *British medical journal*. 1957;2(5045):615-6.
68. Cannon-Albright LA, Thomas A, Goldgar DE, Gholami K, Rowe K, Jacobsen M, et al. Familiality of cancer in Utah. *Cancer research*. 1994;54(9):2378-85.
69. Albright F, Teerlink C, Werner TL, Cannon-Albright LA. Significant evidence for a heritable contribution to cancer predisposition: a review of cancer familiality by site. *BMC cancer*. 2012;12:138.
70. Trott KE, Briddell JW, Corao-Urbe D, Powell J, Seecof OM, Levy C, et al. Dyskeratosis Congenita and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Report of a Case and Literature Review. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2019;41(6):501-3.
71. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2001;37(1):1-16.
72. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(6):425-32.
73. de Visscher JG, Bouwes Bavinck, J. N., van der Waal, I. Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;26(2):120-3.
74. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *Journal of cutaneous pathology*. 2006;33(3):191-206.
75. Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(3):498-503.
76. Picascia DD, Robinson JK. Actinic cheilitis: a review of the etiology, differential diagnosis, and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(2 Pt 1):255-64.
77. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2006;155(1):9-22.
78. Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *The British journal of dermatology*. 2007;156 Suppl 3:13-7.
79. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020*.
80. Helmut Breuninger ea. Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut In: *Plattenepithelkarzinom ASK*, editor. Tübingen12/2013. p. 5-18.
81. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *British Journal of Dermatology*. 2007;156(s3):8-12.
82. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings*. 1996;1(2):136-42.
83. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological Variants of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Journal of Skin Cancer*. 2011;2011:210813.

84. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(1 Pt 2):11-7.
85. Goldberg LH, Joseph AK, Tschen JA. Proliferative actinic keratosis. *International journal of dermatology*. 1994;33(5):341-5.
86. Shao Hui Huang M, MSc, MRT(T), Brian O'Sullivan, MD. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. part of the Topical Collection on Head and Neck Cancer. 2017.
87. K. Schwenzer-Zimmerer KK, H.-F. Zeilhofer, A. Zippelius, F. Zimmermann. *Adjuvante Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren. MKG-Chirurg*. 2010;3:25-9.
88. Pistner PDDH. Diagnostik und Therapie des Lippenkarzinoms Ludwigshafen2018 [Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-103.html>].
89. Machtens.Reuther.Eufinger.Kübler.Schliephake H. *MKG-Chirurgie: Springer Verlag*; 2012. 461-87 p.
90. Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2013;81(2):299-317.
91. Mast G. Unterlippenrekonstruktion. *Der MKG-Chirurg*. 2018;11(2):73-5.
92. Constantinidis J, Federspil P, Iro H. Die funktionell und ästhetisch orientierte Rekonstruktion von Lippendefekten. *Hno*. 2000;48(7):517-26.
93. Baumann D, Robb G. Lip reconstruction. *Seminars in plastic surgery*. 2008;22(4):269-80.
94. von Roland Kaufmann MP, Erich Landes. *Dermatologische Operationen: Farbatlas und Lehrbuch der Hautchirurgie Stuttgart: Thieme Verlag*; 2005.
95. Roldán JC, Teschke M, Feinendegen DL. The Vermilionectomy and the Subsequent Lower Lip Reconstruction Were Introduced by Victor von Bruns and not by von Langenbeck or von Eschmarch as Reported Previously. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2016;4(5):e699.
96. Barry RB, McKenzie J, Berg D, Langtry JA. Direct primary closure without undermining in the repair of vermilionectomy defects of the lower lip. *The British journal of dermatology*. 2012;167(5):1092-7.
97. Koenen W, Goerdt S, Faulhaber J. Strukturierte Versorgung von Lippendefekten. *Der Hautarzt*. 2011;62(5):368-74.
98. Yamauchi M, Yotsuyanagi T, Ezo K, Saito T, Yokoi K, Urushidate S. Estlander flap combined with an extended upper lip flap technique for large defects of lower lip with oral commissure. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2009;62(8):997-1003.
99. Nyame TT, Pathak A, Talbot SG. The abbe flap for upper lip reconstruction. *Eplasty*. 2014;14:ic30.
100. Koshy JC, Ellsworth WA, Sharabi SE, Hatef DA, Hollier LH, Jr., Stal S. Bilateral cleft lip revisions: the Abbe flap. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126(1):221-7.
101. Momma W-G, Koberg W, Mai W. Indications for and Results of the Abbe Flap Operation:Evaluation of 204 Cases. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 1974;8(1-2):142-7.
102. Malard O, Corre P, Jégoux F, Durand N, Dréno B, Beauvillain C, et al. Surgical repair of labial defect. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2010;127(2):49-62.
103. Kaschke O, Zakarneh A. Neck dissection—ein wichtiges Behandlungskonzept. *HNO Nachrichten*. 2012;42(4):28-35.
104. Brennan PA, Subramaniam S, Tsioryannis C, Green B. An update on the latest evidence for managing the clinically negative neck (cN0) in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2017;23(3):287-91.
105. Eggert JH, Dumbach J, Steinhäuser EW. [Surgical therapy of regional lymph nodes in cancers of the lower lip]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1986;37(8):444-9.
106. Bon-Mardion N, De Raucourt D, Babin E, Rame JP, Dehesdin D, Choussy O. Cervical lymph node metastases and T1 squamous cell carcinoma of the lips. *B-ent*. 2015;11(2):89-93.



107. Zitsch RP, 3rd, Park CW, Renner GJ, Rea JL. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;113(5):589-96.
108. Morselli P, Masciotra L, Pinto V, Zollino I, Brunelli G, Carinci F. Clinical parameters in T1N0M0 lower lip squamous cell carcinoma. *The Journal of craniofacial surgery*. 2007;18(5):1079-82.
109. Bhandari K, Wang D-c, Li S-c, Jiang B-h, Guo Y-x, Koirala U, et al. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: Systematic review and meta-analysis. *Head & neck*. 2015;37(9):1392-400.
110. Hashmi GS. Sentinel Node Biopsy: Method and its role in squamous cell carcinoma of oral cavity *European Journal of Biomedical AND Pharmaceutical sciences*. 2016;3(11):165-8.
111. Bredell MG. Sentinel lymph node mapping by indocyanin green fluorescence imaging in oropharyngeal cancer - preliminary experience. *Head & neck oncology*. 2010;2:31.
112. de Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head & neck*. 1999;21(6):526-30.
113. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiation oncology journal*. 2020;38(2):84-92.
114. Tolentino Ede S, Centurion BS, Ferreira LH, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IR. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2011;19(5):448-54.
115. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(24):1848-53.
116. Singh GK, Capoor MR, Nair D, Bhowmik KT. Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2017;29(1):33-7.
117. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *The oncologist*. 2008;13(8):886-98.
118. Fisher J, Scott C, Scarantino CW, Leveque FG, White RL, Rotman M, et al. Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(3):832-6.
119. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1998;86(6):673-7.
120. Deshpande TS, Blanchard P, Wang L, Foote RL, Zhang X, Frank SJ. Radiation-Related Alterations of Taste Function in Patients With Head and Neck Cancer: a Systematic Review. *Current treatment options in oncology*. 2018;19(12):72.
121. Wu VWC, Leung KY. A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1090.
122. Kerawala C, Roques T, Jeannon JP, Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(S2):S83-s9.
123. Bishnoi R, Bennett J, Reisman DN. Palliative treatment of patients with inoperable locally advanced, recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer, using a low-dose and personalized chemotherapeutic regimen. *Oncology letters*. 2017;13(6):4633-40.
124. Kovács AF, Ghahremani MT, Stefenelli U, Bitter K. Postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in cancer of the oral cavity and the oropharynx--long-term results. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2003;15(5):495-502.
125. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer*. 1990;66(8):1692-6.

126. Concu R, Cordeiro M. Cetuximab and the Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Current topics in medicinal chemistry*. 2018;18(3):192-8.
127. Jedlinski A, Garvin S, Johansson AC, Edqvist PH, Ponten F, Roberg K. Cetuximab sensitivity of head and neck squamous cell carcinoma xenografts is associated with treatment-induced reduction in EGFR, pEGFR, and pSrc. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2017;46(9):717-24.
128. Astsaturov I, Cohen RB, Harari PM. EGFR-targeting monoclonal antibodies in head and neck cancer. *Current cancer drug targets*. 2006;6(8):691-710.
129. Géraud C, Koenen W, Neumayr L, Doobe G, Schmieder A, Weiss C, et al. Neoplasien der Lippenregion: Retrospektive Analyse von 181 Fällen. *Journal der Deutsche Dermatologischen Gesellschaft*. 2012;10(2):121-7.
130. Lindqvist C. Risk factors in lip cancer: a questionnaire survey. *American journal of epidemiology*. 1979;109(5):521-30.
131. Mello FW, Melo G, Modolo F, Rivero ER. Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: Literature review and new data from Brazil. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2019;11(1):e62-e9.
132. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, et al. Actinic Cheilitis: Analysis of Clinical Subtypes, Risk Factors and Associated Signs of Actinic Damage. *Acta dermato-venereologica*. 2019;99(10):931-2.
133. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(3):876-87.
134. Rossoe E, Tebcherani A, Sittart J, Pires M. Actinic cheilitis: Aesthetic and functional comparative evaluation of vermilionectomy using the classic and W-plasty techniques. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86:65-73.
135. Carvalho MV, de Moraes SLD, Lemos CAA, Santiago Júnior JF, Vasconcelos B, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25(4):972-81.
136. Satorres Nieto M, Gargallo Albiol J, Gay Escoda C. Surgical management of actinic cheilitis. *Medicina oral : organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2001;6(3):205-17.
137. Pastuszek AT. A retrospective review of lip squamous cell carcinoma characteristics as predictors of nodal spread. 1. 2016;3.
138. Cruse CWMR, Richard FMD Squamous Cell Carcinoma of the Lip : Plastic and Reconstructive Surgery. 2021.
139. McGregor GI, Davis NL, Hay JH. Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip. *Am J Surg*. 1992;163(5):469–71.
140. Irmak F, Şirvan SS, Öner Ç, Baş S, Gül Z, Karasoy A. Neck Dissection Indications in Lower Lip Squamous Cell Carcinoma Cases: Our Experience in 96 Cases. *Alt Dudak Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Boyun Diseksiyonu Endikasyonları: 96 Olgu Üzerindeki Klinik Tecrübelerimiz*. 2019;30(1):64-8.
141. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976–90.
142. Vartanian JG, Carvalho AL, de Araújo Filho MJ, Junior MH, Magrin J, Kowalski LP. Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral oncology*. 2004;40(2):223-7.
143. Abreu MAMM, Pimentel DRN, Silva OMP, Blachman IT, Michalany NS, Hirata CH, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: assessment of prognostic factors. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004;70(6):765–70.

144. Gerber S, Gengler C, Grätz KW, Kruse AL. The impact of frozen sections on final surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral cavity and lips: a retrospective analysis over an 11 years period. *Head Neck Oncol.* 2011;3(1):56–8.
145. de Oliveira MA. Actinic Cheilitis: Efficacy and Cosmetic Results. *Lasers, Lights and Other Technologies.* Cham, Switzerland: Springer; 2018. p. 321–8.
146. Lin NC, Hsu JT, Tsai KY. Difference between Female and Male Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Retrospective Study in Taiwan. *International journal of environmental research and public health.* 2020;17(11).
147. Cruse CW, Radocha RF. Squamous cell carcinoma of the lip. *Plastic and reconstructive surgery.* 1987;80(6):787-91.

## **10 Danksagung**

## 11 Lebenslauf