

Aus dem Zentrum für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln, Klinik und
Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und interdisziplinäre
Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. J. E. Zöllner

**Vergleichende retrospektive Untersuchung der neoadjuvanten
Radiochemotherapie und der primär operativen Therapie bei Patienten mit
Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus der Klinik
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Universität zu Köln**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dr. med. Matthias Peter Kreppel
aus Neuss am Rhein

Promoviert am 7.2.2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2011

Druck und Bindung

Copystar Druck und Werbung GmbH

Zülpicherstrasse 184

50937 Köln

Telefon: 0221/94258-0

Dekan: Universitätsprofessor. Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. J. E. Zöller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. H.-T. Eich

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts bin ich durch meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Joachim Zöller und Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Martin Scheer unterstützt worden.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Im August 2006 habe ich den Doktorgrad der Medizin an der Universität zu Köln erlangt. (Titel der Arbeit: "Epidemiologie, Behandlungsmodalitäten und Therapieergebnisse bei Patienten mit malignen Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität zu Köln 1967-2003")

Köln, den 9.10.2010

Dr. med. Matthias Kreppel

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden onkologischen und funktionellen Befunde wurden ohne meine Mitarbeit im Rahmen der Tumorsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität zu Köln erhoben.

Die Patientendaten wurden von mir persönlich erfasst und ausgewertet.

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. dent. Joachim Zöller danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Martin Scheer danke ich für die gute und lehrreiche Betreuung in allen Phasen der Erstellung dieser Doktorschrift.

Den Ärzten und Schwestern der Tumorsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie und interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität zu Köln danke ich für die akribische Dokumentation.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Pathogenese	1
1.3	Ätiologie	2
1.4	Klinische Präsentation und Symptomatik bei Mundhöhlenkarzinomen	5
1.5	Diagnostik	6
1.6	TNM-Klassifikation und Staging	7
1.7	Lokalisation des Primärtumors und lokales Tumorwachstum	10
1.8	Metastasierung von Mundhöhlenkarzinomen und Zweittumoren	11
1.9	Therapiekonzepte	13
1.10	Ziel der Arbeit	24
2	Patienten und Methode	25
2.1	Auswahl der Patienten	25
2.2	Auswertung und Erfassung der Daten	26
2.3	Erfassungsschema	27
2.4	Ermittlung der onkologischen Ergebnisse	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Epidemiologische Ergebnisse	31
3.2	Lokalisation, Ausdehnung, Metastasierung und Stadien	38
3.3	Resektionsränder	46
3.4	Lymphangiosis carcinomatosa	47
3.5	Spezielle onkologische Ergebnisse der neoadjuvanten Patientengruppe	49
3.6	Rezidive bei Mundhöhlenkarzinomen	54
3.7	Onkologische Ergebnisse	60
3.8	Spezielle onkologische Ergebnisse bei neoadjuvant behandelten Patienten	89

3.9	Prognostische Faktoren in der univariaten Analyse	98
3.10	Multivariate Analyse mit dem Regressionsmodell nach Cox	102
4	Diskussion	160
4.1	Epidemiologische Daten	160
4.2	Lokalisation des Primärtumors	162
4.3	Klassifikation und Staging	163
4.4	Histologische Tumordifferenzierung (G-Kategorie)	170
4.5	Resektionsränder	171
4.6	Behandlungskonzepte	172
5	Zusammenfassung der Arbeit	185
6	Literatur	186
6.1	Literaturverzeichnis	186
6.2	Vorabveröffentlichungen	218
7	Anhang	219
7.1	Lebenslauf	219
7.2	Verzeichnis der Tabelle	221
7.3	Verzeichnis der Abbildungen	226

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Nach aktuellen Studien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden im Jahre 1996 weltweit 575.000 neue Fälle von malignen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes registriert. Mit einem Anteil von 5,6% an allen bösartigen Tumorerkrankungen weltweit sind bösartige Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes die fünfthäufigste Tumorerkrankung (40,218,284). Bei Männern stehen diese Tumorerkrankungen mit 7,9% sogar an vierter Stelle, bei Frauen mit 3,9% an achter Stelle (202). Mehr als 95% dieser Tumoren sind Plattenepithelkarzinome (77,261). Die übrigen 5% setzen sich aus verrukösen Karzinomen, Adenokarzinomen, Sarkomen, Melanomen und Mischtumoren mit epithelialen und mesenchymalen Anteilen zusammen (77,81,214).

Im Jahre 2004 gab es in Deutschland laut Robert-Koch-Institut 10406 neue Fälle. Dies entspricht einem Anteil von 5% bei den Männern und 1% bei den Frauen an allen bösartigen Tumoren, wobei gerade in den letzten Jahren eine stärkere Zunahme der Inzidenz bei Frauen beobachtet wird (233). Männer erkranken 2-4 mal häufiger als Frauen (36,233,257). In den USA machen Mundhöhlenkarzinome 2-4% aller bösartigen Tumoren aus, mehr als 8000 Todesfälle jedes Jahr sind auf Mundhöhlenkarzinome zurückzuführen (37).

Mundhöhlenkarzinome treten bevorzugt nach der vierten Dekade mit einem Gipfel in der sechsten Dekade auf (225). In einigen Fällen wurde jedoch auch von Mundhöhlenkarzinomen bei jüngeren Erwachsenen berichtet, besonders im Bereich der Zunge (194,257,258).

Die Inzidenz für Mundhöhlenkarzinome zeigt ausgeprägte geographische Variationen. Sie reicht von 0,1% bis zu 40% (190). Während in Deutschland die Inzidenz bei 12,4 pro 100.000 Einwohner und in den USA bei 9,7/100.000 liegt (36), finden sich für die Länder in Südostasien Inzidenzen zwischen 11-25/100.000 (228). Die Weltgesundheitsorganisation erwartet in den nächsten Jahrzehnten weltweit einen starken Anstieg der Inzidenz an Mundhöhlenkarzinomen (174).

1.2 Pathogenese

Wesentliches Merkmal von Tumoren ist die unkontrollierte Proliferation der Tumorzellen. Normale Zellen besitzen ein Programm, das die Zellteilung kontrolliert. In Geweben ist die

Zellteilung vor allem durch Kontaktinhibition reguliert. Bei entsprechendem Kontakt zu einer Nachbarzelle hören die Zellen auf, sich zu teilen, wobei sich die Zellen gegenseitig durch Strukturen der Zellmembran erkennen können. Tumorzellen zeigen eine veränderte Oberflächenstruktur, weswegen sie nicht dem Mechanismus der Kontaktinhibition unterliegen. Dies führt zu einem unkontrollierten Teilungsverhalten der Zellen. Die Entstehung eines Tumors beginnt mit der Umwandlung einer einzigen gesunden Zelle in eine Tumorzelle. Dieser Prozess wird als Transformation bezeichnet (19,31). Er läuft in vier Phasen ab, die jeweils mehrere Jahre dauern können (164,181).

In der ersten Phase, der Initiationsphase, ändern wachstumsregulatorische Gene einer gesunden Zelle ihre Struktur, verursacht durch direkte Einwirkung exogener kanzerogener Noxen auf die DNS, durch Aktivierung zellulärer Onkogene, durch Einschleusung viraler Onkogene, durch Schädigung von Kontrollgenen oder spontan. In der zweiten Phase kommt es zu einem Reparaturversuch der Zelle mit Wiederherstellung der physiologischen Wachstumsregulation, der jedoch fehlschlägt. In der dritten Phase versagen körpereigene Abwehrmechanismen, die versuchen, die transformierte Zelle zu zerstören. In der vierten Phase, der Promotionsphase, werden die veränderten genetischen Informationen in der Tumorzelle umgesetzt, die dem Tumor invasives Wachstum und Metastasierung ermöglichen.

1.3 Ätiologie

In vielen Fällen sind die Ursachen für eine Krebserkrankung ungeklärt. Die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen ist multifaktoriell, also durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren bedingt. Voraussetzungen sind das Vorhandensein von Onkogenen und deren fehlende Kontrolle durch Schädigung und Veränderung von Protoonkogenen und Antionkogenen. Wichtigste auslösende Faktoren hierfür sind Tabak- und Alkoholkonsum (10,18,21,37,89,193,202,261). Bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom liegt der Anteil der Raucher zwischen 75-90% (18,36,82,214). In Abhängigkeit von der Menge und von der Dauer des Nikotinkonsums steigt das Krebsrisiko an. Patienten mit 21-30 Pack Years (Anzahl der Zigaretten pro Tag x gerauchte Jahre: 20) haben ein relatives Risiko von 2,5 gegenüber Nichtrauchern, nach 40 Pack Years steigt das relative Risiko auf das 7-fache an. Im Durchschnitt weisen Rauchern gegenüber Nichtrauchern ein relatives Risiko von 3-5 auf, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken (18). Die Anzahl der möglichen Kanzerogene bei Tabakkonsum ist enorm, am wichtigsten sind jedoch Nitrosamine und aromatische

Kohlenwasserstoffe wie 3,4-Benzpyren (94,236). Der genaue Mechanismus der Tumorgenese von Mundhöhlenkarzinomen durch Tabakkonsum ist nach wie vor nicht sicher geklärt, es gibt jedoch einige Hinweise, dass die im Tabak enthaltenen kanzerogenen Substanzen das Tumorsuppressorgen p53 inaktivieren (26). Ein besonders hohes Krebsrisiko durch Rauchen besteht bei Mutationen in einigen Gluthation-S-Transferasetypen. Die Detoxifizierung von Karzinogenen des Tabakrauchs scheint hierbei gestört zu sein (42).

In einer epidemiologischen Studie wurde Marihuana unabhängig vom Nikotinkonsum als ein Risikofaktor für Mundhöhlenkarzinome identifiziert. Das relative Risiko erhöhte sich in Abhängigkeit von Dauer und Häufigkeit des Konsums um bis zu 2,6 (268,281).

Über Alkohol als alleinigen Risikofaktor für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen herrschen kontroverse Ansichten. In den meisten Studien konnte Alkohol als alleiniger Risikofaktor nicht nachgewiesen werden (82,190). In einer Studie aus Italien wurde bei Nichtrauchern ein relatives Risiko von 3 durch den Konsum von Alkohol für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms festgestellt (67). Einigkeit herrscht jedoch darüber, dass kombinierter Alkohol- und Nikotinkonsum zu einer starken Erhöhung des relativen Risikos für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen führt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Alkohol die Permeabilität der Mundschleimhaut für Kanzerogene des Tabaks erhöht (19,82,224). Die kanzerogenen Effekte sind jedoch nicht etwa additiv, sondern multiplikativ. Deshalb wurde in Studien durch den kombinierten Konsum von Nikotin und Alkohol ein relatives Risiko von bis zu 37,7 gegenüber der nicht-trinkenden und nicht-rauchenden Bevölkerung ermittelt (18,36).

In Südostasien, weniger jedoch in Europa, stellt das Kauen von Betelnüssen einen bedeutenden Risikofaktor für Mundhöhlenkarzinome dar (40). Das relative Risiko erhöht sich um 5-12 (179). Betelnüsse führen bei den Konsumenten zu milden psychoaktiven und cholinergen Effekten. Neben der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen begünstigt der Konsum von Betelnüssen außerdem die Entstehung von Leukoplakien und submuköser Fibrose (197), indem die Expression des Nuclear Factor-kappa beta (NF-κB) gesteigert wird. Typischerweise entstehen die Tumoren an der bukkalen Mukosa, der Stelle, mit der die Betelnüsse hauptsächlich in Kontakt sind (41,147).

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass humane Papillomaviren (HPV), vor allem HPV-16 und HPV 18, eine nicht unerhebliche Rolle in der Entstehung von präkanzerösen und kanzerösen Veränderungen der Mundhöhle spielen (36,182,211). In einer DNS-Untersuchung von Zellen aus Mundhöhlenkarzinomen wurden in einem Drittel der Proben Bestandteile von HPV-DNS festgestellt. Dabei inaktivieren die viralen Onkogene von HPV-16 die zellulären

Antionkogene, vor allem das p53 Tumorsuppressorgen, und aktivieren darüber hinaus zelluläre Kinasen, die die Zellteilung steuern (110,274). Insgesamt stehen 10% aller Mundhöhlenkarzinome in Zusammenhang mit einer HPV-Infektion (110).

In geringem Maße wird auch die berufliche Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen verantwortlich gemacht. Menschen, die beruflich mit Metallstaub und chrom- beziehungsweise nickelhaltigen Farben oder Lacken in Kontakt kommen, weisen ein erhöhtes Risiko für Mundhöhlenkarzinome auf (167,256).

Immunsuppression wird ebenfalls als Risikofaktor für Mundhöhlenkarzinome diskutiert. In zwei Fallstudien berichteten die Autoren von 8, beziehungsweise 4 Patienten mit fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen, die an HIV erkrankt sind (68,223). Auch nach Knochenmarktransplantationen kommt es gehäuft zum Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen. In einer Studie, in der mehr als 20.000 knochenmarktransplantierte Patienten untersucht wurden, war das Mundhöhlenkarzinom mit einem Anteil von 11% der häufigste solide Tumor, der mehr als 10 Jahre nach der Transplantation auftrat (50). Für Patienten mit sonstigen Organtransplantationen fanden sich ähnliche Zahlen (53).

Häufig entstehen bösartige Tumoren auf dem Boden von präkanzerösen Läsionen der Mundschleimhaut. Die homogene Leukoplakie weist ein geringes Entartungsrisiko von 3-4% auf (22,181,181). Bei Patienten mit einer inhomogenen Leukoplakie besteht ein wesentlich höheres Entartungsrisiko von 70-80% über einen Zeitraum von 5 bis 25 Jahren. (246,279). Noch gefährlicher ist das Vorliegen einer Erythroplakie (57). Langfristig muss man in mehr als 90% der Fälle mit dem Übergang in ein invasives Karzinom rechnen (242,245). Diese Zahlen zeigen, dass die Bedeutung von Vorsorgeuntersuchungen im Kopf-Hals Bereich in Deutschland stark unterschätzt wird. Im Gegensatz zu anderen medizinischen Fachbereichen wie Gynäkologie und Gastroenterologie gibt es für den Kopf-Hals Bereich keine gesetzlich festgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen. Nur bei 50% der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, die mindestens einmal jährlich einen Zahnarzt aufsuchen, wird der Tumor auch von diesem entdeckt (82). Sollte eine Mundschleimhautläsion trotz durchgeführter Behandlung noch 14 Tage nach ihrer Feststellung bestehen, so muss eine Probeexzision mit anschließender histologischer Aufarbeitung zum Ausschluss eines bösartigen Tumors durchgeführt werden (62,181).

Über den Zusammenhang zwischen einem oralen Lichen ruber mucosae und der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen herrscht eine kontroverse Diskussion, da Alkohol und Tabakkonsum einen gemeinsamen Risikofaktor darstellen und sich so ein

Mundhöhlenkarzinom nur schwerlich auf diese Vorerkrankung zurückführen lässt (36). In der Literatur wird die Häufigkeit einer malignen Transformation mit 0,2% angegeben (260).

Bei circa 10% aller Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich geht man von einer hereditären Komponente aus. Ist ein Verwandter ersten Grades (Eltern, Geschwister) erkrankt so steigt das Erkrankungsrisiko um das 3-fache an (6,214).

1.4 Klinische Präsentation und Symptomatik bei Mundhöhlenkarzinomen

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle können äußerst vielgestaltig sein. Neben den Bildern einer Leukoplakie oder einer Erythroplakie können sie sowohl als nicht heilendes Ulkus oder auch als exophytisch wachsende Tumormasse imponieren (36,194). Die frühzeitige Erkennung eines Tumors sowie die unverzügliche Einleitung entsprechender diagnostischer und therapeutischer Schritte sind entscheidend in der erfolgreichen Behandlung von bösartigen Tumoren. Tumoren im Kopf-Hals Bereich werden in 90% der Fälle entdeckt, weil der Patient selbst tumorbedingte Beschwerden wahrnimmt und einen Arzt oder Zahnarzt aufsucht. Nur einer von zehn Tumoren wird durch eine allgemeine Untersuchung oder eine gezielte Früherkennungsmaßnahme entdeckt (173,181). An dieser Stelle liegt jedoch das Problem: Bereitet ein Tumor Beschwerden, so befindet er sich in der Regel schon in einem fortgeschrittenen Stadium (173,219,238,239).

Karzinome mit einer Größe von weniger als 1 cm Durchmesser können völlig asymptomatisch sein und so als Zufallsbefund diagnostiziert werden.

Karzinome ab einer Größe von 2 cm führen häufig zu Schmerzen, Schwellungen oder Ulzerationen. Die Symptomatik hängt dabei sehr stark von der Lokalisation des Tumors ab (181). Bei Zungenkarzinomen finden sich als erstes Symptom in 44% Schmerzen, in 35% Schwellungen und Ulzerationen und in 15% leukoplakische Bezirke. Bei Tumorsitz im Bereich des Processus alveolaris sind eine nicht passende Prothese oder eine therapierefraktäre Parodontitis oft erste Symptome. Karzinome mit Sitz im Bereich der Regio retromolaris können bei einer Parese des motorischen Anteils des Nervus mandibularis zu einer Kieferklemme führen. Oropharynxkarzinome zeigen sich in mehr als 50% der Fälle zuerst durch ein Kratzgefühl im Hals.

6% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen weisen als erstes Symptom eine Schwellung der Halslymphknoten auf, die bereits ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium anzeigt (36,225).

1.5 Diagnostik

Alle Veränderungen der Mundschleimhaut, die 2 Wochen nach ihrer Feststellung trotz konservativer Behandlung persistieren, müssen histologisch abgeklärt werden. Die Gewebeprobe wird dabei im Rahmen einer Probeexzision in Lokalanästhesie entnommen (62,82,181,198). So lässt sich die Malignität eines Tumors sicher bestätigen. Gleichzeitig wird der Differenzierungsgrad des Tumors (G-Kategorie) bestimmt. Gut differenzierte Tumoren haben eine größere morphologische Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe, gering differenzierte Tumoren zeigen kaum noch Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe (19).

Veränderungen unter 1 cm Durchmesser können gelegentlich auch in Form einer Exzisionsbiopsie vollständig entfernt werden, wobei darauf geachtet werden sollte, dass nach allen Seiten, also auch zur Tiefe hin, der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm exzidiert wird (225).

Zytologische Untersuchungsmethoden haben eine stark verminderte Aussagekraft. Aufgrund der begrenzten diagnostischen Sicherheit haben sich Verfahren wie die exfoliative Zytologie, die Nadelbiopsie und Aspirationszytologie nicht durchgesetzt (100). Nur wenn keine Biopsie entnommen werden kann, zum Beispiel bei stark reduziertem Allgemeinzustand des Patienten, bei sehr ungünstiger Lokalisation des tumorverdächtigen Bezirks, bei tiefen Lymphomen oder Sarkomen, sollte man auf eine zytologische Untersuchung einzelner Zellen zurückgreifen (181).

Ist die Tumordiagnose gesichert, so muss eine Staginguntersuchung erfolgen. Hier spielen bildgebende Verfahren wie die Sonographie, die Computertomographie (CT) sowie die Kernspintomographie (MRT) eine Rolle. Die Sonographie im B-Scan ist ein fester Bestandteil der Untersuchung geworden. Ihre Hauptaussagekraft liegt in der Suche von Lymphknotenmetastasen am Hals. Sie eignet sich nicht nur prätherapeutisch zur Diagnostik, sondern auch zur posttherapeutischen Verlaufskontrolle der Halsweichteile. Wesentliche Vorteile liegen in der schnellen Anwendbarkeit der Methode und der Möglichkeit, Schnittebenen willkürlich einzustellen, um tumoröse Prozesse gezielt zu untersuchen (131,132,238).

Computertomographie und Magnetresonanztomographie spielen vor allem bei der Bewertung der Ausdehnung des Tumors eine entscheidende Rolle sowie in der Festlegung des Bestrahlungsfeldes zur Planung einer Strahlentherapie (214). Die Computertomographie dient vor allem der Beurteilung der Infiltration des Knochens, während die Magnetresonanztomographie eine bessere Differenzierung des umliegenden

Weichteilgewebes erlaubt. Mehrere Autoren weisen in diesem Zusammenhang auf die Einschränkungen der Computertomographie hin. Aufgrund der Aufhärtung der Strahlung und von Artefakten, die durch Zähne verursacht werden, ist eine Beurteilung der Infiltration von Weichteilgewebe manchmal unmöglich (52,259). Eine zusätzliche Möglichkeit zur genauen Bestimmung der Tumortiefe stellt die Endosonographie dar (231).

Die genaue Identifizierung des Zielvolumens für eine Bestrahlung stellt jedoch nach wie vor ein Problem dar. Deshalb wird der Einsatz weiterer bildgebender Verfahren wie der der 2-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose Positonenemissionstomographie (FDG-PET) untersucht (195). Dieses Verfahren wird bei einer Vielzahl von soliden Tumoren, unter anderem bei Kopf-Hals Tumoren eingesetzt. Sie verbessert die Möglichkeiten des Stagings, die Beurteilung des Ansprechens des Tumors auf eine Radiochemotherapie und der Tumornachsorge, um Rezidive aufzuspüren (52,52,168,230,237,271). Da die FDG-PET jedoch kaum anatomische Informationen enthält, müssen die Bilder in eine Computertomographie inkorporiert werden. So kann man jeweils die Vorteile der funktionellen Bildgebung (FDG-PET) und die der strukturellen Bildgebung (CT) nutzen (52,247).

In bis zu 10-15% der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein zweiter Tumor im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes vor. Zum Ausschluss von Zweittumoren und zur Beurteilung der Ausbreitung des Primärtumors sollte vor einer Bestrahlung oder einer Tumoroperation eine Panendoskopie erfolgen. Dabei sollen im Kopf-Hals-Bereich die Nasenhaupthöhle, die Nasennebenhöhlen, Larynx, Hypo-, Epi- und Nasopharynx, Trachea und der Ösophagus untersucht werden (62,162,280). Der Vorteil gegenüber Schnittbildverfahren wie der Computertomographie ist, dass kleine Tumoren, die an der Auflösungsgrenze der Aufnahmeverfahren liegen oder aufgrund von Bewegungsartefakten wie Schlucken während der Aufnahme nicht abgebildet werden, durch eine Endoskopie erfasst werden können (62).

1.6 TNM-Klassifikation und Staging

Die in dieser Arbeit verwandte TNM-Klassifikation beruht auf den Richtlinien der International Union Against Cancer (UICC) von 2002 in der 6. Auflage für die Klassifikation von malignen Tumoren (270).

Das TNM-System ermöglicht die Einteilung von malignen Tumoren nach der klinisch (cTNM) und, falls möglich, histopathologisch (pTNM) bestimmten anatomischen

Ausbreitung der Erkrankung. Die klinische Klassifikation basiert auf vor der Behandlung erhobenen Befunden, die sich aus klinischer Untersuchung, radiologischer und sonographischer Bildgebung, Endoskopie und Biopsie ergeben. Die histopathologische Klassifikation ergibt sich aus der Tumorausdehnung, die im Resektat bestimmt wurde.

Hauptzweck einer international einheitlichen Klassifikation von Krebspatienten anhand der Krankheitsausbreitung besteht darin, eine Methode anzuwenden, die es erlaubt, klinische Erfahrungen anderen auf eindeutige Weise mitzuteilen, und so auch den Informationsaustausch zwischen Behandlungszentren zu erleichtern. Darüber hinaus soll sie Hinweise auf die Prognose geben, dem Arzt bei der Behandlungsplanung helfen und nicht zuletzt zur Auswertung von Behandlungsergebnissen beitragen (47,270).

Die TNM-Klassifikation wird von der UICC kontinuierlich auf prognostische Relevanz und einfache Anwendbarkeit überprüft, um so deren weltweite Verbreitung weiter zu fördern.

Die aktuelle TNM-Klassifikation für Karzinome der Mundhöhle ist nicht unumstritten. Sehr viele Tumoren werden dem Stadium T4 zugeordnet, weil oft schon sehr kleine Karzinome den Knochen des Alveolarkamms oder die Mundbodenmuskulatur infiltrieren. Dagegen werden nur wenige Lymphknotenmetastasen dem Stadium N3 zugeordnet, da Lymphknotenmetastasen mit einem Durchmesser von größer als 6 cm sehr selten sind (112).

In den letzten Jahren wurde immer wieder versucht, unter Verwendung der Daten aus den T- und N-Kategorien das bestehende Stagingssystem zu verbessern. Eine besondere Rolle spielt das TANIS (T and N Integer Score), bei dem die Zahlenwerte von T und N addiert werden und man so einen Wert zwischen 1 und 7 erhält (33,117). Aktuelle Studien konnten zwar eine bessere prognostische Qualität für TANIS basierte Stagingssysteme gegenüber der UICC Klassifikation vorweisen, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (141).

Übersicht über die ICD 10-Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome

Anatomische Bezirke und Unterbezirke der Mundhöhle. In Klammern sind die Bezeichnungen der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und Todesursachen (ICD 10) enthalten (270)

1. Mundschleimhaut

- Schleimhaut der Ober- und Unterlippe (C00.3,4)
- Wangenschleimhaut (C06.0)
- Retromolargegend (C06.2)
- Sulcus buccomandibularis und –maxillaris (C06.1)

2. Oberer Alveolarfortsatz und Gingiva (C03.0)

3. Unterer Alveolarfortsatz und Gingiva (C03.1)

4. Harter Gaumen (C05.0)

5. Zunge

- Zungenrücken und Vorderrand der Papillae vallatae (vordere 2/3) (C02.0,1)
- Zungenunterseite (C02.2)

6. Mundboden (C04)

1.7 Lokalisation des Primärtumors und lokales Tumorwachstum

Lokalisation des Primärtumors	Klug (2005)	Brandwein (2005)	Reuther (2006)
Mundboden	57,7%	47%	48,1%
Zunge	11,7%	10%	20,8%
Unterkiefer	19,8%	2%	12,4%
Oberkiefer/Hartgaumen	2,7%	9%	14,0%
Oropharynx	7,2%	23%	0%
Wange	0,9%	6%	4,7%
Patientenzahl	222	292	129

Tabelle 1: Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren nach Klug (129), Brandweingensler (25) und Reuther (218)

Die Mundhöhle lässt sich in eine obere und eine untere Etage einteilen (Abbildung 1). Ungefähr 80% der Tumoren sind im Bereich der unteren Etage der Mundhöhle lokalisiert, nur 5% im Bereich des Oberkiefers, der Rest verteilt sich auf die übrigen Bezirke der Mundhöhle (81).

Der Mundboden ist der häufigste Ursprungsort für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Tumoren im Bereich des Unterkiefers sind häufiger postcanin als präcanin lokalisiert. Eine postmolare Lokalisation ist seltener zu finden. Die Häufigkeiten für die anderen Ursprungsorte variieren sehr stark. In einigen Kollektiven aus Südostasien findet sich allerdings die Wangenschleimhaut als häufigste Tumorlokalisation, was auf den Konsum von Betelnüssen zurückzuführen ist (41,212).

Mundhöhlenkarzinome wachsen exophytisch, ulzerierend und ulzerierend-infiltrierend. Meistens findet sich eine unregelmäßig begrenzte Schleimhautläsion, die aus drei konzentrisch angeordneten Zonen besteht. Zentral liegt ein Ulkus, das bei Berührung leicht blutet (nekrotisches Tumorzentrum). Das Ulkus ist von einem gelappten Randwall mit knollenartigen Aufwerfungen umgeben (aktive Tumorproliferationszone). In der Tumorumgebung findet sich eine diffuse Rötung der Schleimhaut (Abwehrzone gegen den Tumor) (181).

In 51% weist der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Durchmesser zwischen 15 und 35 mm auf. Nur in Ausnahmefällen (<1%) werden Tumoren schon mit einer Größe von ≤ 5 mm erkannt. Immerhin 8% der Tumoren haben bei Diagnosestellung einen

Durchmesser von mehr als 60 mm. Die vertikale Tumordicke ist sehr variabel. 54% haben eine Tiefenausdehnung zwischen 5 und 15 mm, 17% der Tumoren haben mit weniger als 5 mm eine sehr geringe Tiefenausdehnung. Nur in 2% der Fälle findet sich eine Tiefenausdehnung von mehr als 40 mm (181).

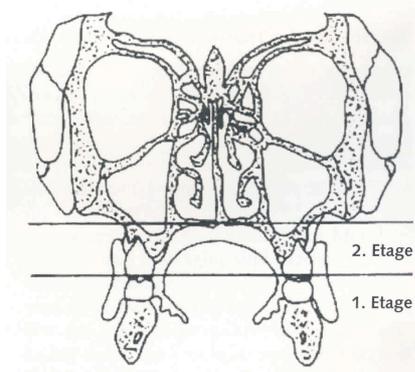


Abbildung 1: Etagen der Mundhöhle aus Kielbassa/Gellrich (82)

1.8 Metastasierung von Mundhöhlenkarzinomen und Zweittumoren

Mundhöhlenkarzinome bilden im Krankheitsverlauf zuerst regionäre Lymphknotenmetastasen. Später können auch hämatogene Fernmetastasen auftreten.

Treten regionäre Lymphknotenmetastasen auf, so ist dies Ausdruck eines bereits fortgeschrittenen Tumors (88,161,206). Die Prävalenz von regionären Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen der Mundhöhle ist äußerst variabel, in der Literatur wird sie zwischen 52-82% angegeben. (60,63,128,134). Symptome wie Schmerzen oder Schwellung der Halsweichteile sind selten zu erwarten. Je nach Lokalisation des Primärtumors sind unterschiedliche Lymphknotengruppen befallen (225). Karzinome im Bereich des Mundbodens metastasieren in die submandibulären, die oberen und mittleren jugulären, seltener in die submentalen Lymphknoten. Im anterioren Bereich des Mundbodens ist aufgrund einer Kreuzung der Lymphabflussgefäße am ehesten mit einer Metastasierung zur kontralateralen Seite zu rechnen. Karzinome im Bereich der Zungenspitze metastasieren bevorzugt in die submentalen und jugulären Lymphknoten mit einer starken Tendenz zur Metastasierung auf der kontralateralen Seite. Tumoren im Bereich der Zungenmitte metastasieren eher in die unteren jugulären Lymphknoten. Das Lymphabflussgebiet des Zungengrundes befindet sich im Bereich der submandibulären und oberen jugulären Lymphknoten, manchmal auch im Bereich der supraclavikulären und parapharyngealen

Lymphknoten. Tumoren im Bereich der Wangenschleimhaut drainieren in die parotidealen, submandibulären und die oberen und mittleren jugulären Lymphknoten (183,225). Bei einigen Patienten, die in der Sonographie und der Computertomographie der Halsweichteile keine Lymphknotenmetastasen aufweisen, bestehen zum Zeitpunkt des Stagings jedoch okkulte Mikrometastasen, die erst im späteren Verlauf der Krankheit manifest werden. Diese Patienten haben eine äußerst schlechte Prognose. Neuerdings gibt es auch Versuche, mithilfe einer Lymphknotenzintigraphie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich Sentinel-Lymphknoten aufzuspüren und histologisch zu untersuchen, um okkulte Metastasen frühzeitig zu erkennen (4). Um die Genauigkeit der Sentinel-Node-Biopsie (SNB) zu validieren, wurde in den Studien zu diesem Thema parallel eine Neck dissection durchgeführt. (2,99,203). Da in fast 100% der Fälle der Sentinellymphknoten gefunden wird, und die Rate an falsch negativen Befunden sehr gering ist, wird in einigen Kliniken die Sentinel-Node-Biopsie als einzige invasive Staging Methode eingesetzt und auf eine elektive Neck dissection verzichtet (138).

Fernmetastasen werden im Verlauf der Tumornachsorge in 10-20% der Fälle beobachtet. Am häufigsten finden sich Fernmetastasen in der Lunge, gefolgt von Leber und Knochenmark. Sie stellen einen wichtigen limitierenden Faktor für die Prognose der Patienten dar (225,232). Die Entstehung von Fernmetastasen steht in einem engen Zusammenhang mit der Tumorangiogenese. Die Gefäßdichte in bösartigen Tumoren ist extrem hoch, da diese für ihr rasches Wachstum ausreichend Wachstumsfaktoren und Nährstoffe benötigen (72,82). Mit dem Dyplasiegrad, dem T-Stadium und dem N-Stadium nimmt die Gefäßdichte in Mundhöhlenkarzinomen zu, ein Einfluss der Gefäßdichte auf die Prognose der Patienten ließ sich jedoch nicht nachweisen (87). Im Tumor wird die Vaskularisation durch Moleküle reguliert, die entweder wachstumsfördernd, zum Beispiel VEGF (vascular endothelial growth factor) oder wachstumshemmend wirken. Im normalen Gewebe stehen diese Faktoren im Gleichgewicht, in Tumoren und ihrer unmittelbaren Umgebung, auch schon in Präkanzerosen, ist die Menge an angiogen wirkenden Molekülen signifikant erhöht, so dass das Gleichgewicht zur Neoangiogenese hin verschoben ist (66,232). Durch die Angiogenese kommt es zur Invasion von Tumorzellen in die Kapillaren mit Verschleppung der Zellen und Ausbildung von Fernmetastasen in anderen Organen. 10% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an Fernmetastasen, weitere 10% entwickeln im weiteren Verlauf der Krankheit Fernmetastasen (272). Häufigste Lokalisationen sind die Lunge, die mediastinalen Lymphknoten (35%), die Leber (30-40%) und das Knochenskelett (192).

10-15% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen leiden gleichzeitig unter einem zweiten malignen Tumor (162,217). Wichtig ist, einen Zweittumor von einer Metastase abzugrenzen. Dies erfordert eine zusätzliche Probeexzision mit histologischer Sicherung der Diagnose. Zudem muss ein Zweitkarzinom von gesunder Schleimhaut umgeben sein (208). Zeitlich unterscheidet man dabei simultane Tumoren (gleichzeitige Diagnose beider Tumoren), synchrone Tumoren (Diagnose des Zweittumors innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose des Ersttumors) und metachrone Tumoren (Diagnose mehr als 6 Monate nach der Diagnose des Ersttumors). Am häufigsten treten Zweittumoren in der Mundhöhle auf, gefolgt vom Pharynx und der Lunge (44,118). Im oberen Aerodigestivtrakt lokalisierte Zweittumoren haben eine bessere Prognose als außerhalb davon gelegene Zweittumoren (114).

1.9 Therapiekonzepte

Die Auswahl der Therapiemodalitäten wird von Parametern wie Tumortyp, Staging, Grading, dreidimensionaler Ausdehnung, Allgemeinzustand, Alter, Befall von Lymphknoten und Fernmetastasen abhängig gemacht. Zunächst sind die Möglichkeiten für eine Kurativ-, beziehungsweise eine Palliativbehandlung zu klären. Ab dem Tumorstadium T2 wird meistens eine multimodale Therapiestrategie gewählt (236,261).

Generell sollte vor jeder Tumorthherapie eines Mundhöhlenkarzinoms eine Gebissanierung durchgeführt werden, vor allem, wenn eine Radiatio Bestandteil des Therapiekonzeptes ist (81). Die 3 Säulen der Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen sind die chirurgische Therapie, die Radiatio und die Chemotherapie. Je nach Vorgehen können diese 3 Optionen einzeln oder miteinander kombiniert eingesetzt werden (11,20,60,89,109,127,149,176,250,275,283). Obwohl es in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte in allen 3 Bereichen gab, haben sich die Überlebensraten für Mundhöhlenkarzinome nicht signifikant verbessert (85,100,218). Dazu gibt es auch noch moderne Therapiekonzepte, bei denen zusätzlich Medikamente zum Einsatz kommen, die die Tumorzellproliferation und/oder die Tumorangiogenese hemmen (82).

Der DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) betreibt seit Jahren eine zentrale Datenerfassung aller mund-kiefer- und gesichtschirurgisch behandelten Patienten mit bösartigen Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich. Mit diesem ausführlichen Datenmaterial werden retrospektive und prospektive Studien durchgeführt (113).

1.9.1 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie ist heute nach wie vor der wichtigste Pfeiler in der Therapie von Mundhöhlenkarzinomen (181,198,225). Die Ziele sind die radikale En-bloc-Resektion des Primärtumors mit allen Ausläufern unter Wahrung eines dreidimensionalen Sicherheitsabstands von mindestens 1 cm und die radikale Entfernung der regionären Lymphknoten im Block. (100,218). Dieses Prinzip geht auf Crile aus dem Jahre 1906 zurück (49). Es berücksichtigt die 3 von Rehrmann im Jahre 1954 beschriebenen wichtigen chirurgischen Prinzipien für eine günstige Prognose, erstens Tumorentfernung in sano, zweitens En-bloc-Resektion von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen und drittens Vermeidung operationsbedingter Tumorzellstreuung (215). Die Planung der Operation erfolgt auf der Grundlage des präoperativen Tumorstagings durch das TNM-System (100). Kleine, intraorale T1-Tumoren können über einen transoralen Zugang dargestellt und reseziert werden. Bei Tumoren, die die tiefe Muskulatur des Mundbodens und der Zunge infiltrieren, reicht dieser Zugang nicht mehr aus, meistens wird ein bilateraler submandibulärer Zugang mit einer Pull-Through Operation gewählt, der eine gute Übersicht über die gesamte Zunge und den Mundboden ermöglicht. Größere Tumoren im dorsalen Kompartiment der Mundhöhle werden über einen transmandibulären Zugang mit temporärer medianer Unterkieferspaltung angegangen. Dieser Zugang erlaubt nicht nur eine übersichtliche Darstellung des gesamten Zungengrundes, er ermöglicht auch eine gute Rekonstruktion unter funktionellen und ästhetischen Aspekten (100).

Bei gesichertem Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen ist eine Neck dissection die Methode der Wahl (181,198,214,225,241,273,280). Für mehrere Jahrzehnte war das von Crile vorgeschlagene Vorgehen aus dem Jahre 1906 der Standard (49). Dabei wurden im Rahmen einer radikalen Neck dissection auf der Tumorseite alle Lymphknoten ohne Rücksicht auf weitere anatomische Strukturen entfernt. Funktionellen Einschränkungen wurde hierbei wenig Beachtung geschenkt. Mitte des letzten Jahrhunderts wurde das sogenannte „Shoulder Syndrome“ mit Lähmungen des Musculus trapezius und Schmerzsymptomatik im gesamten Schultergürtel beschrieben, das auf die Entfernung des Nervus accessorius zurückgeht (191). Dies führte dazu, dass das Konzept der radikalen Neck dissection in Frage gestellt wurde und als Konsequenz konservative und funktionelle Behandlungskonzepte angestrebt wurden (131,262). Heute wird die von Bocca 1966 beschriebene funktionelle beziehungsweise konservative Neck dissection favorisiert, bei der neben dem Nervus accessorius auch die Vena iugularis interna und der Musculus sternocleidomastoideus

erhalten werden (100,130,218,273). In einer prospektiven Studie des DÖSAK und einer retrospektiven Analyse der Literaturdaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensraten dieser beiden Methoden (16,17). Jedoch gibt es Hinweise, dass bei ausgedehnter lymphogener Metastasierung mit Kapseldurchbruch die radikale Neck dissection der konservativen Neck dissection hinsichtlich des Überlebens überlegen ist (130).

In Deutschland werden heute hauptsächlich 3 Formen der Neck dissection unterschieden (100):

1. Suprahyoidale Neck dissection: Sie beinhaltet die Entfernung aller Lymphknoten und des Fettgewebes aus dem submandibulären Dreieck inklusive der Glandula submandibularis, des Periosts der Innenfläche des Unterkiefers und des unteren Pols der Glandula parotis. Entsprechend der Tumorlokalisation wird auch der vordere oder hintere Bauch des Musculus digastricus mit einbezogen.
2. Konservative Neck dissection: Es erfolgt eine Entfernung aller Halslymphknoten des lateralen Halsdreiecks. Zusätzlich erfolgt eine Ausräumung der Region des Musculus sternocleidomastoideus von der Clavikula bis zur unteren Schädelbasis unter Erhalt des Musculus sternocleidomastoideus, des Platysmas, der Vena iugularis interna und des Nervus accessorius.
3. Radikale Neck dissection: Alle Strukturen des Halses oberhalb der Fascia cervicalis profunda mit Ausnahme der Arteria carotis communis und der Arteria carotis interna und der Haut werden entfernt.

Das Vorgehen bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind, ist nach wie vor umstritten. Es gibt keine einheitliche Empfehlung dazu in der Literatur (43,100,280). Wegen der hohen Inzidenz von okkulten Lymphknotenmetastasen in allen T- Stadien, die bis zu 20-40% beträgt (83,174), die erst im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung manifest werden, wird heute von einem abwartenden Verhalten abgeraten (100,225). Im Rahmen einer prospektiven Studie, die auf T1 und T2 Tumoren des Mundbodens und der Zunge beschränkt war, konnten in 21% klinisch nicht erkennbare Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (126). Andere Autoren fanden bei klinischen „N0-Hälsen“ in bis zu 33% okkulte Mikrometastasen in den Halslymphknoten (54,175).

Die Bestrebungen hinsichtlich der prophylaktischen Neck dissection gehen soweit, dass ab dem Stadium T3 sogar eine Neck dissection auf der kontralateralen Seite bei klinisch metastasenfreiem Hals vorgenommen werden sollte (132). Das DÖSAK Protokoll sieht bei Tumoren ab dem Stadium T2 bei einem klinischen N0 Befund eine suprahyoidale Neck dissection vor, bei Tumorlokalisation im Bereich des Zungengrundes wird zusätzlich eine kontralaterale suprahyoidale Ausräumung empfohlen (100).

1.9.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen kann sowohl kurativ als auch palliativ erfolgen. In den meisten Fällen kommt die Radiotherapie bei Mundhöhlenkarzinomen im Rahmen multimodaler Therapieverfahren zum Einsatz (58,113,248). Der Nutzen einer elektiven Bestrahlung des Halses zur Eliminierung okkulter Mikrometastasen ist nicht eindeutig erwiesen. Die Bestrahlung manifester Halslymphknotenmetastasen ist nur in Kombination mit einer Neck dissection oder bei Inoperabilität sinnvoll. (225). Eine alleinige kurative Radiotherapie kommt nur bei T1 Tumoren in Frage. Nur in diesem frühen Stadium erreicht man gleich hohe Überlebensraten wie durch eine chirurgische Therapie (113,225,229). Trotz gleicher Überlebensraten wird in diesen frühen Stadien jedoch die chirurgische Therapie meist bevorzugt, weil einerseits Sprach- und Schluckfunktion in der Regel erhalten bleiben, und eine Radiotherapie andererseits das Risiko einer Osteoradionekrose mit sich bringt (177). Weitere Indikationen für eine alleinige Strahlentherapie sind inoperable Tumorausdehnung, Grunderkrankungen, die das Operationsrisiko unverträglich erhöhen, hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand und endgültige Ablehnung einer Operation durch den Patienten (46,181).

Die Wirkung der Radiatio beruht vor allem auf der Interaktion der Strahlung mit der Zell-DNS, wobei sie eine Störung des Zellzyklus beziehungsweise Apoptose auslösen kann. Der Angriff erfolgt teilweise durch die Strahlung direkt, zum größten Teil jedoch über die Bildung von freien Sauerstoffradikalen, welche dann mit der DNA sowie Makromolekülen und Membranen interagieren (98,101).

Die Gesamtdosis der Bestrahlung liegt bei 60-70 Gy (213,213,220). Diese Dosis wird über einen definierten Zeitraum gegeben (Fraktionierung), um gesundem Gewebe Reparaturvorgänge zu ermöglichen. Der Zeitrahmen der Radiotherapie muss auf die Tumorzellproliferation abgestimmt sein. Therapiedauer, Anzahl der Fraktionen und die

Gesamtdosis müssen einander angepasst werden. Dabei muss das Fraktionierungsschema auf die unterschiedlichen Erholungsvorgänge von gesundem Gewebe und Tumorgewebe abgestimmt werden (229). Dabei unterscheidet man zwischen einer konventionellen, einer akzelerierten und einer hyperfraktionierten Bestrahlung. Bei der konventionellen Radiatio wird fünfmal pro Woche mit einer Dosis von 1,8 bis 2 Gy pro Tag bestrahlt. Bei akzelerierten Bestrahlungsprotokollen wird die gleiche Dosis in einem kürzeren Zeitraum, oder eine höhere Dosis im gleichen Zeitraum durch mehrmaliges Bestrahlen pro Tag appliziert. Bei der hyperfraktionierten Bestrahlung wird die Zahl der Fraktionen pro Tag erhöht (82,229). Für hyperfraktionierte und akzelerierte Bestrahlung ließ sich eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und der lokoregionären Kontrolle nachweisen. Jedoch wird dieser Fortschritt teuer erkaufte durch stärkere toxische Effekte der Radiotherapie (78). Neben der Zerstörung von Tumorgewebe kommt es unter einer Strahlentherapie immer auch zu einer Schädigung von gesundem Gewebe. Dabei ist das Ausmaß des Schadens abhängig von der applizierten Gesamtdosis, der Bestrahlungsdauer und der Gewebeart (82,229). Häufigste Komplikationen bei einer Radiatio im Kopf-Hals Bereich sind Erytheme und Strahlendermatitis (90-95%) sowie Mukositis (75-95%) (63,213). Bis zu 57% der Patienten leiden unter Xerostomie, 40% unter Geschmacksstörungen (63). Die Mukositis tritt gleich zu Beginn der Behandlung auf und hängt von der Strahlensensibilität der Schleimhaut ab. Sie nimmt von Weichgaumen, Mundboden, Wangenschleimhaut, Gingiva bis zur Zunge hin ab. Als Komplikation der Mukositis kann es zur Ulzeration der Schleimhaut kommen, so dass es zur Freilegung vom Kieferknochen kommt. Dies kann zu einer Osteoradionekrose des Kieferknochens führen (63,251,263). Die Xerostomie ist zum einen bedingt durch den Verlust zumindest einer der beiden Glandulae submandibulares und gegebenenfalls auch der Glandulae sublinguales, die im Rahmen der Neck dissection entfernt werden, und zum anderen durch die Schädigung der verbleibenden kleinen Speicheldrüsen durch die Radiotherapie.

1.9.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie kann sowohl bei palliativer als auch bei kurativer Zielsetzung in Kombination mit einer Radiotherapie zur Anwendung gebracht werden (82). Im Rahmen kontrollierter klinischer Studien können Chemotherapeutika auch zur Behandlung

präkanzeröser Läsionen eingesetzt werden, zum Beispiel Retinoide, α -Tocopherol und Ascorbinsäure (284).

Die Chemotherapie ist eine systemische Behandlungsmaßnahme und damit eine gute Ergänzung zu der lokal wirksamen Operation und der ebenfalls lokal wirksamen Radiotherapie, weil sie okkulte Mikrometastasen, inoperable Tumorausläufer und unbemerkt bei der Operation zurückgelassene Tumorresiduen auslöscht (13,181). Die Chemotherapie kann vor der Radiotherapie als Induktionschemotherapie, während der Bestrahlung als simultane Radiochemotherapie oder nach der Bestrahlung als Erhaltungstherapie appliziert werden. Es gibt mehrere Studien, die eine Verbesserung der lokoregionären Kontrolle, eine Verringerung der Häufigkeit von Fernmetastasen und einen Anstieg des unkorrigierten Überlebens durch den Einsatz von Chemotherapeutika dokumentieren (58,88,125,134,185,189,218). In einer Meta-Analyse, die 87 Studien umfasst, wurde gezeigt, dass der Einsatz einer systemischen Chemotherapie das unkorrigierte Überleben unabhängig vom Zeitpunkt der Applikation nach 5 Jahren um 5% verbesserte. Dabei führte eine Induktionschemotherapie nur zu einer nicht signifikanten Verbesserung des unkorrigierten Überlebens nach 5 Jahren, wogegen eine simultane Radiochemotherapie das unkorrigierte Überleben nach 5 Jahren signifikant um 8% steigerte (205,206).

Seit mehr als 20 Jahren gibt es viele Ansätze, in denen Chemotherapeutika im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Der Sinn darin besteht in einer Verstärkung der Wirkung der Radiatio, indem das Tumorgewebe für die Strahlenwirkung sensibilisiert wird (13,20,61,89,111,124,176,180,220,273). Die Chemotherapeutika sollen die DNS-Reparatur in den Tumorzellen verhindern und dazu führen, dass die Tumorzellen in ihrem Zellzyklus in den strahlensensiblen G₂- und M-Phasen verharren. Außerdem soll eine Regeneration, Repopulation und Redistribution der Tumorzellen in den Pausen zwischen den Bestrahlungen verhindert werden. Auch wird die Wirkung der Radiatio in strahlenresistenten hypoxischen Tumorzellen verbessert (14,150,273). Der ionisierende Effekt einer Radiotherapie wird in Gegenwart von molekularem Sauerstoff potenziert. Dabei gilt, dass Hypoxie einer der Hauptgründe für ein fehlendes Ansprechen einer Radiotherapie bei Kopf-Hals Tumoren darstellt (204). Es wurde in Studien gezeigt, dass die Hämoglobinkonzentration ein wichtiger Faktor für das Ansprechen einer Strahlentherapie ist. Patienten, die unter einer Anämie litten zeigten ein schlechteres Ansprechverhalten auf eine Strahlentherapie als Patienten mit einer normalen Hämoglobinkonzentration (27,29).

Eine Alternative zur simultanen Radiochemotherapie stellt die Induktionschemotherapie dar (88,206). Sie wird vor einer Bestrahlung oder einer Operation verabreicht, da hier die

Durchblutung des Tumors noch nicht verschlechtert ist (150). Das Ziel hierbei ist eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und der Verminderung der Häufigkeit von Fernmetastasen (261).

Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika sind 5-Fluorouracil, Platinderivate wie Cisplatin und Carboplatin, Methotrexat und Mitomycin C (13,206,267). Die bereits erwähnte Meta-Analyse führte zu dem Ergebnis, dass eine Platin-basierte Chemotherapie anderen Ansätzen, die keine Platinderivate enthielten, überlegen war (205,206). In den letzten Jahren hat jedoch auch die Substanzklasse der Taxane eine wachsende Bedeutung in der Behandlung solider Tumoren erlangt (60). Strahlensensibilisierende Effekte konnten für Paclitaxel sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden (70,124,185,205). Aktuelle Studien belegen unter einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit einer Kombination aus Carboplatin und Taxol eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate, des unkorrigierten Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens gegenüber einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Cisplatin, die nur Cisplatin enthielt (59-61).

Kontrovers diskutiert wird weiterhin, ob Carboplatin und Cisplatin verwendet werden soll. Carboplatin weist eine geringere Ototoxizität und Nephrotoxizität auf, zudem sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen seltener (165). 2 prospektive Studien über die Anwendung der beiden Zytostatika bei Kopf-Hals-Tumoren erbrachten kein eindeutiges Ergebnis zu Gunsten eines der beiden Medikamente. In einer Studie an 277 Patienten fand sich zwar bei Cisplatingabe eine höhere Ansprechrate des Tumors (32% gegenüber 21%) als bei Carboplatin, für das Überleben ließ sich allerdings kein Vorteil für die Cisplatingabe nachweisen, wobei gastrointestinale Nebenwirkungen, Oto- und Nephrotoxizität stärker ausgeprägt waren (71). In einer anderen Studie an 95 Patienten konnten bei Carboplatin signifikant bessere Ergebnisse für das unkorrigierte und das krankheitsfreie Überleben nachgewiesen werden (51). Kombiniert man das Platin mit neurotoxischen Medikamenten wie Paclitaxel, so wird Carboplatin gegenüber Cisplatin bevorzugt (165).

1.9.3 Multimodale Therapie

Ab dem Stadium T2 stellen multimodale, interdisziplinäre Therapiekonzepte bestehend aus Operation, Radiotherapie und systemischer Chemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle den Behandlungsstandard dar, da monomodale Therapien ab dem Stadium T2 in

der Regel nicht mehr kurativ erfolgreich sind (45,60,63,84,88,113,220,235). Eine alleinige Radiotherapie oder eine alleinige Radikaloperation liefern eine lokale Kontrolle von weniger als 30% (59). Verbindliche Richtlinien gibt es jedoch nicht, denn über die beste Zusammensetzung der multimodalen Therapie besteht weiterhin keine Einigkeit in der Literatur (14,206). Die Notwendigkeit zu einer multimodalen Therapie ergibt sich aus den beiden Hauptgründen, warum die Prognose von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in der Vergangenheit so schlecht war. Der wichtigste Grund ist ein lokoregionäres Therapieversagen (15,269). Konsequenz daraus ist nicht nur eine lokale Progression des Tumors im Kopf-Hals Bereich, sondern auch ein statistisch signifikanter Anstieg von Fernmetastasen von 21% auf 38% (156,261). Sobald das Karzinom den Knochen infiltriert, sind die Tumorausläufer nicht mit letzter Sicherheit rein operativ zu entfernen. Andererseits wird bei über 80% der Patienten der Tumor durch eine alleinige Radiotherapie nicht vollständig zerstört. Die Ursachen für diese relative Strahlenresistenz sind vielseitig: Während die Radiotherapie die gut durchbluteten peripheren Tumorausläufer, die durch ein operatives Vorgehen nicht erfasst werden, zuverlässig zerstört, ist dies bei den zentralen Tumoranteilen kaum der Fall. Diese Tumoranteile sind oft nekrotisch und entzündlich verändert, die Sauerstoffversorgung ist meist schlechter als in der Peripherie. So ergänzen sich Operation und Radiotherapie in einer multimodalen Therapie sinnvoll (225,229).

Bourhis und Pignon stellten die statistisch signifikanten Ergebnisse von vier großen Metaanalysen zusammen, welche die jeweiligen Überlebensraten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses nach alleiniger Operation beziehungsweise nach Operation und begleitender Therapie untersuchten. Hierbei zeigten sich allgemein gesteigerte Überlebensraten bei einer begleitenden Chemotherapie. Die deutlichsten Ergebnisse mit signifikanter Steigerung der Überlebensraten zeigten sich bei Kombination der Chemotherapie mit einer gleichzeitigen Bestrahlung (24).

Dabei stehen sich grundsätzlich 2 konkurrierende Therapieansätze gegenüber (123):

1. Die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie mit anschließender radikaler Tumorresektion
2. Die primäre Operation mit postoperativer Radiatio oder Radiochemotherapie

Dabei gilt das neoadjuvante Vorgehen als aggressiver, nebenwirkungsreicher und belastender, resultiert aber in besseren Überlebensraten als die postoperative Bestrahlung oder Radiochemotherapie (122,189).

Beide Therapiemodelle haben entsprechende Vor- und Nachteile. Ein Vorteil der präoperativen Bestrahlung liegt in der guten lokalen Gewebsdurchblutung, was zu einer besseren Oxygenierung des Tumorgewebes und somit zu einer Verbesserung des strahlentherapeutischen Effekts führt. Außerdem wird das Tumolvolumen verkleinert und eine Begleitinfektion des Tumors beseitigt, was sich positiv auf die Operation auswirkt (27,196). Außerdem wird durch die präoperative Radiochemotherapie eine Reduktion der Zahl vitaler Tumorzellen erreicht, was das Risiko von Implantationsmetastasen während der Operation verringert (129). Durch die Verkleinerung des Primärtumors im Rahmen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie lässt sich eine höhere Rate von R0 Resektionen erreichen (63).

Andererseits wird durch diese Maßnahme ein operatives Vorgehen verzögert, und intraoperativ kommt es häufiger zu Komplikationen wie Blutungen und intrakraniellen Infektionen, zudem ist die postoperative Wundheilung verzögert. Um dieses Risiko zu verringern, sollte präoperativ eine Strahlendosis von 45-50 Gy nicht überschritten werden (201).

Bei der postoperativen Strahlentherapie stellt es sich als Vorteil dar, dass durch die histopathologische Aufarbeitung des Tumorsektats und des entfernten Lymphknotenpräparates die Tumorausdehnung im nicht-vorbestrahlten Gewebe genau bestimmt werden kann, also das Tumorstaging exakt erfolgen kann. Bei vorbestrahltem Gewebe ist die Schnellschnittdiagnostik oft ungenau. Zudem ist die Inzidenz perioperativer Komplikationen bei nicht-vorbestrahltem Gewebe erheblich geringer. Durch eine sofortige postoperative Bestrahlung können Tumorreste beseitigt werden. Allerdings wird die Effektivität dadurch geschmälert, dass die Blutversorgung des Tumors durch Bildung von Narbengewebe reduziert wird und Hypoxie und Fibrose zur Strahlenresistenz führen (229,269).

Präoperative Bestrahlung	Postoperative Bestrahlung
Vorteile	Vorteile
1. Gute lokale Gewebsdurchblutung und Sauerstoffversorgung des unberührten Tumors verbessert den strahlentherapeutischen Effekt	1. Keine Verzögerung der Operation
2. Zerstörung einer großen Zahl von Tumorzellen, Verkleinerung des Tumorzellvolumens und Beseitigung von Infektionen erleichtern eine Radikaloperation	2. Genaue Festlegung der Tumorausdehnung mittels Schnellschnitt und Markierung von Tumorresten mit Schleimhauttätowierungen (Burry Ink)
3. Devitalisierung von Tumorzellen, die ins Blut verstreut werden können, schützt vor der Ausbildung von Fernmetastasen	3. Weniger perioperative Komplikationen und geringere postoperative Morbidität
4. Blockade von Lymphbahnen schützt vor Lokalrezidiven	4. Sofortige postoperative Bestrahlung zerstört zurückgebliebene Tumorzellen und periphere Tumorreste
Nachteile	Nachteile
1. Verzögerung der Operation	1. Die Operation reduziert die Blutversorgung im Tumorbett
2. Schwierigkeiten bei der Operation wie Blutungen, Adhäsionen und dadurch schlechte Tumorabgrenzung	2. Gewebshypoxie und Fibrose führen zur Strahlenresistenz
3. Schwere Komplikationen wie Blutungen, gestörte Wundheilung, Infektionen, Osteoradionekrose	3. Osteoradionekrose des umgebenden Knochens durch verminderte Blutversorgung

Tabelle 2: Vor- und Nachteile von präoperativer und postoperativer Bestrahlung (269,277).

Zwei prospektive, multizentrische Studien des DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) verglichen die Ergebnisse rein chirurgischen Vorgehens mit denen einer Kombinationstherapie. Diese bestand aus einer präoperativen Radiochemotherapie sowie nachfolgender chirurgischer Entfernung des Tumors und der Halslymphknoten. Betrachtet wurden Patienten mit

Ersttumoren der Mundhöhle und des Oropharynx von mehr als 2 cm Durchmesser bei fehlender Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (T2-4, N0-3, M0). Patienten, die vor der Operation eine Bestrahlung (32 Gy beziehungsweise 36 Gy) sowie eine Cisplatin-Chemotherapie (5x20 mg/m² Körperoberfläche beziehungsweise 5x12,5 mg/m² Körperoberfläche) erhalten hatten, zeigten hierbei eine signifikant höhere Überlebensrate als das rein chirurgisch behandelte Referenzkollektiv (185-189). Der hierbei in der ersten Studie errechnete Unterschied betrug für die 2-Jahres-Überlebensrate 13,9%, für die 5-Jahres-Überlebensrate 10% (188). Die nachfolgende Studie ergab für die 1-Jahres-Überlebensrate einen Überlebensvorteil von 4,5%, für die 2-Jahres-Überlebensrate 8,3% (185). In Anlehnung an diese vielversprechenden Ergebnisse wird in Deutschland, der Schweiz und Österreich meist eine präoperative Radiochemotherapie in Anlehnung an das „Essener Konzept“ dieser Studien durchgeführt (113). In 2 aktuellen Studien wurden die Vorteile einer postoperativen Radiochemotherapie gegenüber einer reinen Radiotherapie dargestellt. (15,45). Jedoch gibt es bis zum heutigen Tag keine Studie, die neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie direkt miteinander vergleicht.

1.9.3 Kölner Konzept

Anlehnend an das „Essener Konzept“ wurde in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln bei Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen (T2-4, N0-3, M0) der Mundhöhle eine kombinierte präoperative Radiochemotherapie durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte durch die Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Köln am Linearbeschleuniger mit 5-6 MeV Photonen mit einer Tagesdosis von 1,8 Gy über 5 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 39,6 Gy im Bereich des Primärtumors und der Lymphknotenlevel I-V. Die supraklavikulären Lymphknoten wurden in einem anterior-posterioren Feld bestrahlt. In der ersten Woche erhielten die Patienten eine begleitende Chemotherapie mit einer Tagesdosis von 70 mg/m² Körperoberfläche Carboplatin, welche eine Stunde vor der täglichen Bestrahlung als periphere venöse Kurzinfusion verabreicht wurde. Carboplatin hat sich im Vergleich zum ähnlich wirksamen Cisplatin als nebenwirkungsärmer erwiesen (64,115). Nach Abklingen der strahlenbedingten Mukositis erfolgte die Resektion des Tumors und der regionalen Halslymphknoten (Neck Dissection) durch die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln. Aufgrund der präoperativen Gesamtstrahlendosis

von etwa 40 Gy sind weitere rekonstruktive Maßnahmen im ehemaligen Tumorareal durchführbar (101). Zudem besteht die Möglichkeit, postoperativ die Strahlendosis aufzusättigen, falls aufgrund unvollständiger Tumorresektion, eines Lymphknoten-Kapseldurchbruchs, einer Lymphangiomas carcinomatosum oder ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung eine Nachbestrahlung indiziert ist.

Im Rahmen des adjuvanten Behandlungskonzeptes wurden nach primärer, kurativ intendierter Operation eine postoperative Radiochemotherapie mit Carboplatin AUC 5, Woche 1 und 5 und eine Radiatio mit 61-66 Gy vorgenommen.

1.10 Ziel der Arbeit

Die meisten Autoren in Europa ziehen die neoadjuvante Behandlung der adjuvanten Behandlung vor, so dass aktuell die neoadjuvante Behandlung als Behandlungsstandard gilt, da sie sich in einer Vielzahl von Studien als eine effektive Behandlungsmaßnahme bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gegenüber monomodalen Therapieverfahren, einer alleinigen Operation oder einer Radiotherapie herausgestellt hat. Einige aktuelle Studien, vor allem aus dem amerikanischen Raum, favorisieren hingegen eine primäre Operation gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie (55,65,108,178,249).

Bis zum heutigen Tage gibt es keine Studie, in der die Wirkungen einer neoadjuvanten und einer adjuvanten Radiochemotherapie direkt miteinander verglichen werden. Zudem werden meistens nicht nur Mundhöhlenkarzinome isoliert untersucht, sondern zusammen mit Tumoren aus anderen Regionen im Kopf-Hals-Bereich, wie Larynx, Hypopharynx und Nasennebenhöhlen. Dabei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass sich die verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich ihrer Prognose signifikant unterscheiden (152). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu untersuchen, ob sich eine neoadjuvante Behandlung oder ein primär operativer Therapieansatz mit adjuvanter Radiochemotherapie bezüglich der Prognose der Patienten unterscheiden. Dabei wurde die Wirksamkeit der beiden Therapieansätze in Abhängigkeit von T-, N- und UICC-Stadium und weiteren klinisch-pathologischen Parametern untersucht.

Ein weiteres Ziel war es, prognostische Faktoren mittels univariater und multivariater Analyse zu identifizieren, die das unkorrigierte Überleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben beeinflussen.

2 Patienten und Methode

2.1 Auswahl der Patienten

Gegenstand der Untersuchung waren alle Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 1995 und 2005 an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle diagnostiziert wurde. Um eine vollständige Erhebung der Patienten des Beobachtungszeitraums zu gewährleisten, wurden die Operationsbücher und eine Patientenkartei der Klinik nach Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle durchsucht.

Zur Auswahl der Patienten wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Vorliegen eines histologisch gesicherten primären Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle
- T-Stadium T2 – T4
- Lymphknotenmetastasierung N0 – N2
- Keine Fernmetastasen (M0)
- Kurativ operabler Tumor
- Als Ersttherapie durchgeführte neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Tumorresektion einschließlich Neck Dissection oder primäre Operation mit postoperativer Radiochemotherapie

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Metastasen von anderen Tumoren im Bereich der Mundhöhle
- Rezidive von früher diagnostizierten und behandelten Mundhöhlenkarzinomen
- Patienten, bei denen ein palliativer Therapieansatz gewählt wurde

So entstand ein Gesamtkollektiv von 268 Patienten, das in Bezug auf Patientendaten, Lokalisation der Tumoren, Metastasierungsverhalten, therapeutischen Vorgehensweisen und onkologischen Langzeitergebnissen untersucht wurde. Patienten vor dem 1.10.2002 erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie, Patienten, bei denen der Tumor nach dem 1.10.2002 diagnostiziert wurde, wurden primär operiert.

2.2 Auswertung und Erfassung der Daten

Die Daten wurden in einer retrospektiven Betrachtung erhoben. Hierbei wurden Patientendaten aus Krankenakten, die während des stationären Aufenthalts der Patienten in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie angelegt wurden, aus Patientenkarten der Poliklinik und aus archivierten histopathologischen Befunden der prätherapeutischen Probeentnahmen und der Operationsresektate erhoben.

Die erhobenen Daten stützen sich auf Krankengeschichten, radiologische, sonographische und histopathologische Befunde, Operationsberichte, Anamnesebögen und Arztbriefe, die während des stationären Aufenthalts in der Klinik erstellt wurden und auf ambulante Nachuntersuchungen, die im Rahmen der Tumorsprechstunde in der Poliklinik durchgeführt wurden.

Einige Patienten hatten sich über einen längeren Zeitraum nicht mehr in der Klinik vorgestellt. Um den Nachbeobachtungszeitraum zu verlängern, wurden in diesen Fällen die Einwohnermeldeämter befragt, ob die Patienten in der Zwischenzeit verstorben waren.

Die gesammelten Daten wurden unter Berücksichtigung aller datenschutzrechtlichen Bestimmungen mit Hilfe des Programms SPSS (Version 15.0) anonymisiert erfasst. Zum Erstellen der Datentabellen wurde Microsoft Excel (Version XP) verwendet. Die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung der Grafiken erfolgte mit SPSS (Version 15.0).

2.3 Erfassungsschema

Die Erfassung der Daten erfolgte nach dem folgenden Schema:

1. Patientenummer (ID-Nr.)
2. Geschlecht
3. Geburtsdatum
4. Therapiegruppe
5. Datum der Erstdiagnose
6. Datum von Beginn und Ende der Radiochemotherapie
7. Datum der Operation
8. Letzter Beobachtungszeitpunkt
9. Tod (ja/nein) und Todesursache
10. Lokalisation des Primärtumors und von Metastasen
11. Datum der Diagnose der Metastasen
12. Histopathologisches T-Stadium (lokale Tumorausbreitung, pT)
13. Histopathologisches N-Stadium (regionäre Metastasierung in die Lymphknoten, pN)
14. TNM-Stadium nach Radiochemotherapie (nur bei Patienten, die mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden)
15. UICC-Stadium
16. Histopathologischer Differenzierungsgrad des Tumors (G-Kategorie)
17. Anzahl der entfernten und vom Tumor befallenen Lymphknoten
18. Anzahl der Lymphknoten mit Kapseldurchbruch
19. Status der Tumorresektionsränder (R0, R1 oder R2)
20. Lymphangiosis carcinomatosa (ja/nein)
21. Vitale Tumorzellen im Resektat (ja/nein)
22. Response, Regression und Complete Regression
23. Rezidiv (ja/nein)
24. Art des Rezidivs (Lokalrezidiv/Lymphknotenrezidiv)
25. Datum des Rezidivs
26. Maligner Zweittumor (ja/nein)
27. Lokalisation, Datum und Typ des Zweitmalignoms

Zur anonymisierten Datenverarbeitung erhielt jeder Patientendatensatz eine Identifikationsnummer (ID-Nr).

Die Patienten wurden in zwei Therapiegruppen eingeteilt. Eine Gruppe (131 Patienten) wurde mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt und dann operiert. Die andere Gruppe (137 Patienten) wurde zuerst operiert und erhielt postoperativ eine Radiochemotherapie.

Als Datum der Erstdiagnose wurde das Datum der Probeexzision (PE) festgelegt.

Letzter Beobachtungszeitpunkt waren entweder Tod, Kontrolluntersuchung oder Information aus dem entsprechenden Einwohnermeldeamt.

Bei der Todesursache wurde zwischen tumorassoziertem Tod und Tod aufgrund anderer Ursachen unterschieden. Von einem tumorassozierten Tod war auszugehen, wenn die Todesursache in direktem Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stand (166).

Das TNM-Stadium und das UICC-Stadium wurden entsprechend der pathologisch gesicherten maximalen Ausdehnung anhand des prätherapeutischen Stagings sowie der histopathologischen Befunde des Tumorresektats bestimmt (270).

Das histologische Grading entspricht dem in den Untersuchungen maximal festgelegten Differenzierungsgrad des Tumors (270).

Der Parameter „Status der Tumorresektionsränder“ gibt an, ob der Tumor vollständig entfernt werden konnte (R0-Resektion), oder ob sich im Randbereich des Tumorresektats entweder mikroskopisch (R1-Resektion) oder makroskopisch (R2-Resektion) Tumorreste befanden.

Der Parameter „Lymphangiosis carcinomatosa“ bezeichnet den Einbruch des Tumors in die Lymphgefäße.

Der Parameter „vitale Tumorzellen im Resektat“ wurde anhand der histopathologischen Befunde des Operationsresektats bestimmt. Er gibt Auskunft über das Ansprechverhalten des Tumors auf die neoadjuvante Therapie. Lassen sich im Resektat keine vitalen Tumorzellen nachweisen, so ist von einer Komplettremission des Tumors auszugehen.

Der Parameter „Response“ bezeichnet das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Behandlung im Sinne eines Downstagings in der T- und der N-Kategorie.

Eine „Regression“ des Tumors als Antwort auf die neoadjuvante Radiochemotherapie bedeutet eine Verkleinerung des T-Stadiums auf die Größe T1 oder T0.

Bei einer „complete Regression“ wurde der Tumor durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie vollständig zerstört.

Um zu prüfen, ob sich die beiden Therapiegruppen in ihrer Zusammensetzung hinsichtlich Alter, Geschlecht, T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium und Tumorlokalisierung unterscheiden wurde, ein χ^2 -Test nach Pearsons durchgeführt.

2.4 Ermittlung der onkologischen Ergebnisse

Mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier (121) wurden die kumulierten Überlebensraten ermittelt, aufgeteilt nach Therapieregime, lokaler Tumorausbreitung (T-Stadium), regionärem Lymphknotenbefall (N-Stadium), UICC-Stadium, histopathologischem Differenzierungsgrad des Tumors, Status der Tumorsektionsränder, Kapseldurchbruch bei Lymphknotenmetastasen, Lymphangiosis carcinomatosa und Vorhandensein von vitalen Tumorzellen im Resektat.

Der Beobachtungszeitraum endete am 17.6.2008. Patienten, die bis zu diesem Stichtag nicht verstorbenen waren, wurden an ihrem letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Den onkologischen Ergebnissen liegen folgende Parameter zugrunde (255):

Unkorrigiertes Überleben	(englisch: overall survival) Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache (in Monaten). Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht verstorben waren, oder bei denen unklar war, ob sie verstorben waren, wurden zensiert.
Krankheitsfreies Überleben	(englisch: disease free survival) Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, regionären Rezidivs, eines Fernrezidivs, oder bis zum Tod (in Monaten). Patienten, die bei ihrer letzten Kontrolle tumorfrei waren, wurden zensiert.
Lokoregionäre Kontrolle	(englisch: locoregional control) Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder Metastasenrezidivs in den zervikalen Lymphknoten (in Monaten). Interkurrent tumorfrei gestorbene Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

Krankheitsspezifisches Überleben (englisch: disease specific survival) Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Tod durch einen malignen Tumor Mundhöhle (in Monaten). Patienten, die aufgrund anderer Ursachen verstarben oder bei denen die Todesursache unklar war, wurden zensiert.

Eine univariate Analyse wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt, um prognostisch relevante Faktoren für das unkorrigierte Überleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben zu ermitteln (170,264). Ein p-Wert von kleiner gleich 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Untersucht wurden Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Therapieregime, lokale Tumorausbreitung (T-Stadium), regionäre Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium), UICC-Stadium, histopathologische Tumordifferenzierung (G-Kategorie), Kapseldurchbruch bei Lymphknotenmetastasen, Lymphangiosis carcinomatosa, Status der Resektionsränder, Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten und Vorhandensein von vitalen Tumorzellen im Resektat nach neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Die Regressionsanalyse nach Cox wurde durchgeführt, um statistisch signifikante prognostische Faktoren in einer multivariaten Analyse zu identifizieren (48). Stets erfolgte eine zweiseitige Signifikanzrechnung. Werte von kleiner oder gleich 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Untersucht wurden die folgenden Parameter: Alter, Geschlecht, T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Status der Resektionsränder, G-Kategorie, Status der Resektionsränder, Lymphangiosis carcinomatosa, Kapseldurchbruch bei Lymphknotenmetastasen und Lokalisation des Tumors.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Ergebnisse

Strukturvergleich der beiden Behandlungsgruppen

Variable	Chi-Quadrat-Test (Pearson)
Geschlechterverhältnis	0,079
Altersstruktur	0,077
Nachbeobachtungszeit	0,004
Tumorursprung	0,012
T-Stadium	0,45
N-Stadium	0,001
UICC-Stadium	0,001

Tabelle 3: Strukturvergleich der neoadjuvanten und der primär operierten Gruppen hinsichtlich Patienten- und Tumorcharakteristiken

Bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten waren 75% männlich, das Geschlechterverhältnis männlich: weiblich betrug 3:1, während sich bei den primär operierten Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie ein Geschlechterverhältnis von 1,9:1 fand. In beiden Einzelkollektiven lag der Altersgipfel der Erkrankung zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr. In der Zusammensetzung der beiden Therapiegruppen bezüglich Alter ($p = 0.077$) und Geschlecht ($p = 0.079$) fand sich statistisch kein signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich des Nachbeobachtungszeitraums fand sich eine deutliche Ungleichheit zwischen beiden Gruppen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der neoadjuvanten Gruppe lag bei 83,9 Monaten, während sie bei den primär operierten Patienten nur 34,4 Monate betrug. Grund dafür ist der sequentielle Aufbau der Studie, so dass die neoadjuvant behandelten Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden konnten. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv betrug 53,8 Monate.

Ein weiterer struktureller Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht in der Verteilung der Häufigkeit des N-Stadiums, wobei sich in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten mehr Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Stadium N2 und weniger Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (Stadium N0) befinden als in der primär operativ behandelten Gruppe.

3.1.1 Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs

Insgesamt wurden aus den Jahren 1994-2005 268 Fälle von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen untersucht. 131 davon wurden mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie oder Radiatio behandelt, 137 wurden primär operiert und erhielten postoperativ eine Radiochemotherapie. Von den 268 waren 187 männlich und 81 weiblich. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 2,3: 1.

Alter der Patienten in Jahren	Männer	Frauen	Gesamt	Geschlechterverhältnis
< 30 Jahre	2 (1,1%)	0	2 (0,7%)	k.D.
30 - 40 Jahre	10 (5,3%)	3 (3,7%)	13 (4,8%)	3,3 : 1
41 - 50 Jahre	33 (17,6%)	12 (14,8%)	45 (16,8%)	2,8 : 1
51 - 60 Jahre	71 (38,3%)	26 (32,1%)	98 (36,4%)	2,8 : 1
61 - 70 Jahre	57 (30,3%)	20 (24,7%)	77 (28,6%)	2,7 : 1
71 - 80 Jahre	14 (7,4%)	16 (19,8%)	30 (11,2%)	2,2 : 1
> 80 Jahre	0	4 (4,9%)	4 (1,5%)	k.D.
Gesamt	187	81	268	2,3 : 1

Tabelle 4: Geschlechts- und Altersverteilung der 268 Patienten bei Diagnosestellung. (k.D. = keine Daten verfügbar)

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung und der Medianwert betragen jeweils 58,3 Jahre, die Standardabweichung betrug 10,8. Bei den Männern betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung 57,0 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,0, der Medianwert lag bei 58,0 Jahren. Frauen wiesen bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 61,1 Jahren bei einer Standardabweichung von 12,2 und einem Medianwert von 61,0 Jahren auf.

Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 88 Jahre alt. Bei den Männern betrug die Spannweite des Alters 24 bis 76 Jahre, bei den Frauen 32 bis 88 Jahre. Der Altersgipfel lag beim Gesamtkollektiv zwischen 51-60 Jahren. Sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten fanden sich in diesem Alter die häufigsten Krankheitsfälle. Bis zum 70. Lebensjahr erkrankten in allen Altersgruppen mehr Männer als Frauen, in den Gruppen von 71-80 Jahren und bei > 80 Jahren erkrankten jedoch

mehr Frauen als Männer, was unter anderem auf die geringere Lebenserwartung von Männern zurückzuführen ist.

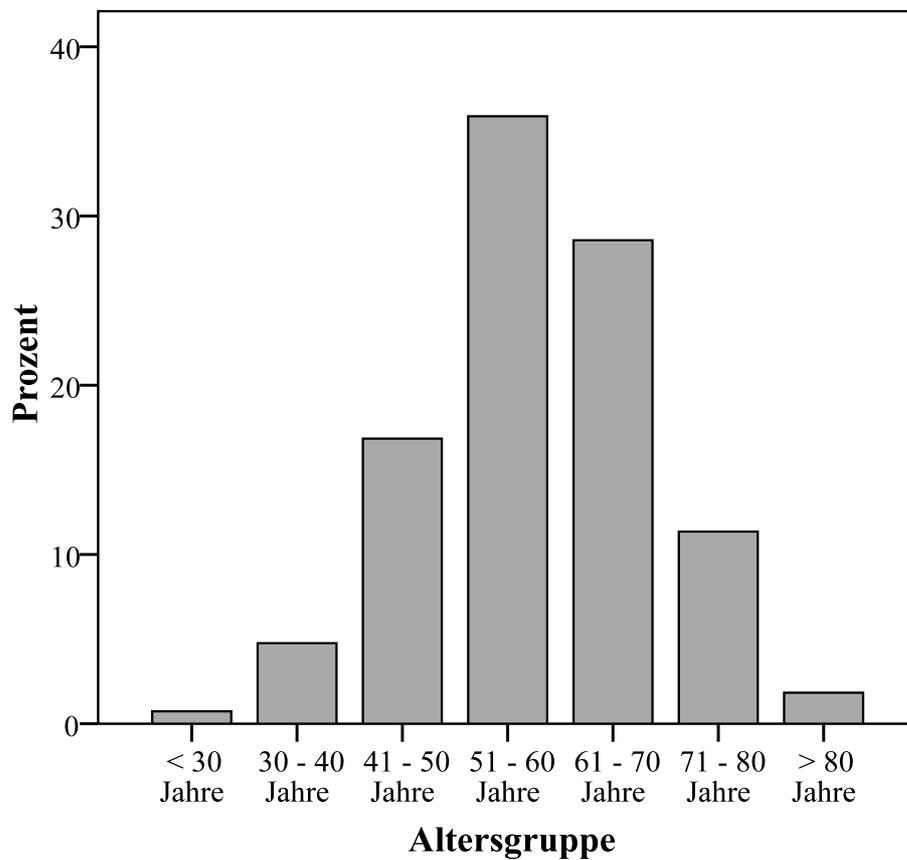


Abbildung 2: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (268 Patienten) bei Diagnosestellung

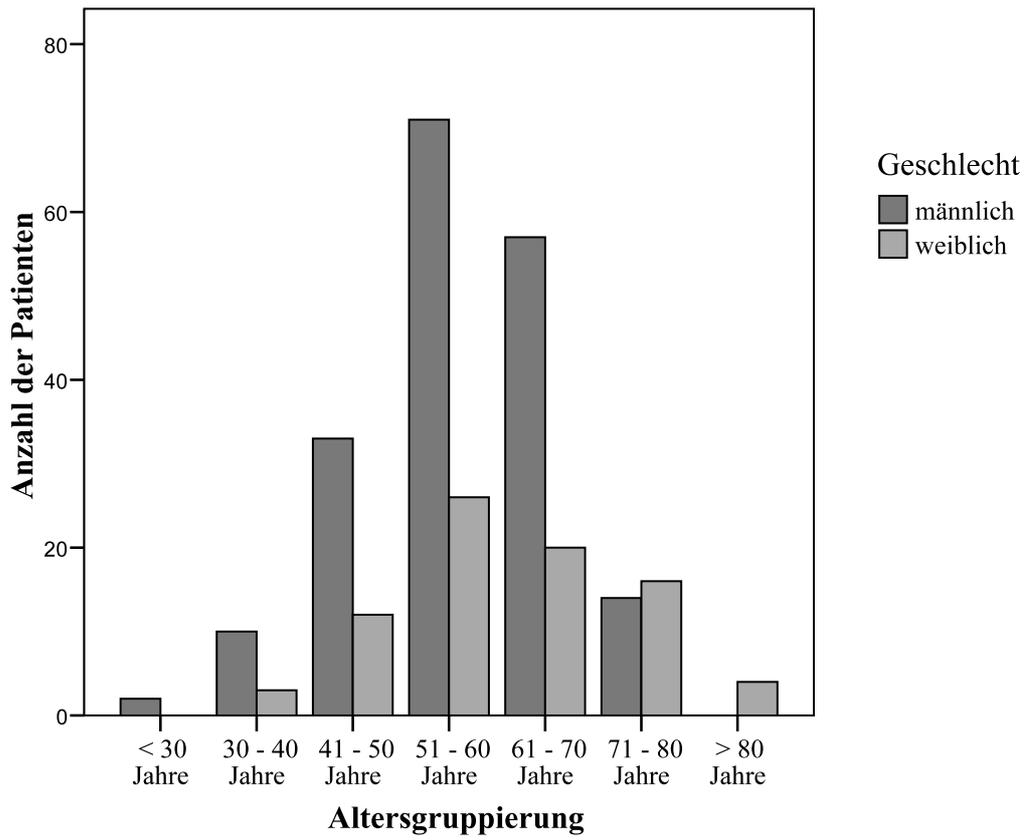


Abbildung 3: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht des gesamten Kollektivs

3.1.2 Altersverteilung der Einzelkollektive

Alter der Patienten in Jahren	Männer	Frauen	Gesamt	Geschlechterverhältnis
< 30 Jahre	2 (2,0%)	0	2 (1,5%)	k.D:
30 - 40 Jahre	5 (5,1%)	1 (3,0%%)	6 (4,6%)	5 : 1
41 - 50 Jahre	20 (20,4%)	5 (15,2%)	25 (19,1%)	4 : 1
51 - 60 Jahre	37 (37,8%)	13 (39,4%)	50 (38,1%)	2,8 : 1
61 - 70 Jahre	29 (29,6%)	10 (30,3%)	39 (29,8%)	2,9 : 1
71 - 80 Jahre	5 (5,1%)	4 (12,1%)	9 (6,9%)	1,3 : 1
Gesamt	98	33	131	3,0 : 1

Tabelle 5: Geschlechts- und Altersverteilung der 131 Patienten mit neoadjuvanter Therapie bei Diagnosestellung. (k.D. = keine Daten verfügbar)

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung betrug 56,3 Jahre, die Standardabweichung betrug 10,2. Der Altersmedian lag bei 57,0 Jahren. Bei den Männern betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung 55,5 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,0, der Medianwert lag bei 56,5 Jahren. Frauen wiesen bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 58,8 Jahren bei einer Standardabweichung von 10,5 und einem Medianwert von 58,0 Jahren auf.

Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 78 Jahre alt. Bei den Männern betrug die Spannweite des Alters 24 bis 75 Jahre, bei den Frauen 32 bis 78 Jahre. Der Altersgipfel lag wie beim Gesamtkollektiv zwischen 51-60 Jahren. Sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten fanden sich in diesem Alter die häufigsten Krankheitsfälle.

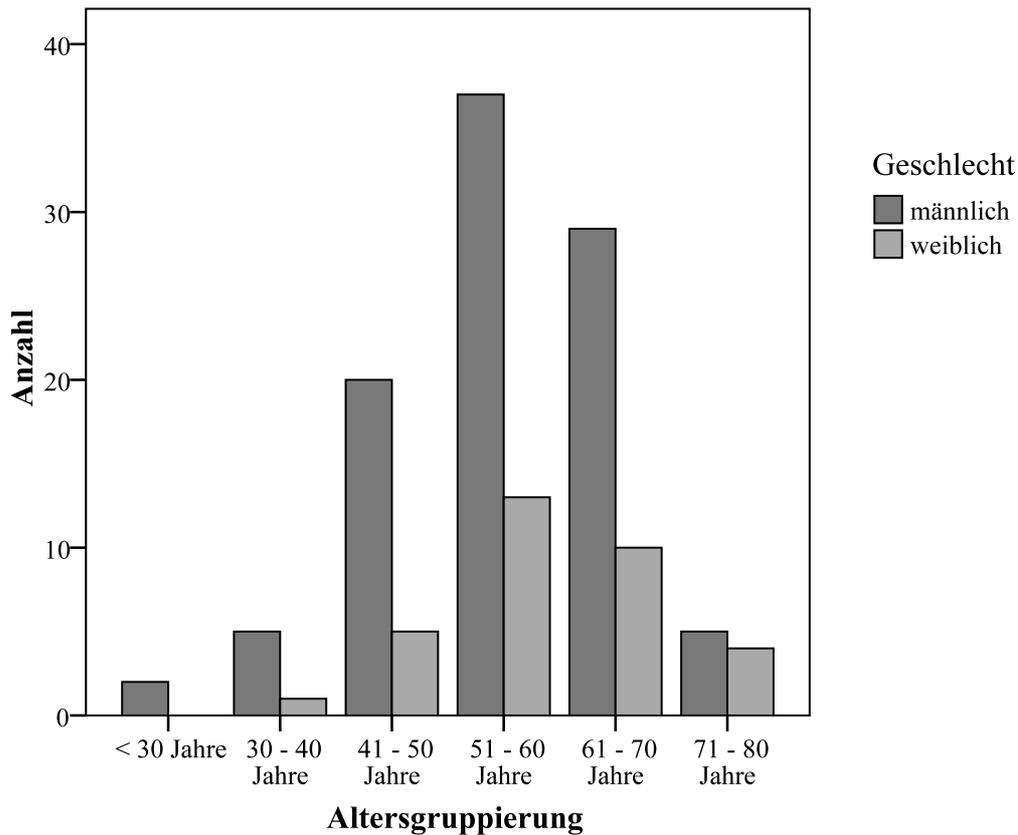


Abbildung 4: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der 131 neoadjuvant behandelten Patienten.

Alter der Patienten	Männer	Frauen	Gesamt	Geschlechterverhältnis
30 - 40 Jahre	5 (5,6%)	2 (4,2%)	7 (5,1%)	2,5 : 1
41 - 50 Jahre	13 (14,6%)	7 (14,6%)	20 (14,6%)	1,9 : 1
51 - 60 Jahre	34 (38,2%)	13 (27,1%)	47 (34,3%)	2,6 : 1
61 - 70 Jahre	28 (31,5%)	10 (20,8%)	38 (27,8%)	2,8 : 1
71 - 80 Jahre	9 (10,1%)	12 (25,0%)	21 (15,3%)	0,75 : 1
> 80 Jahre	0	4 (8,3%)	4 (2,9%)	k.D.
Gesamt	89	48	137	1,9 : 1

Tabelle 6: Geschlechts- und Altersverteilung der 137 primär operativ behandelten Patienten bei Diagnosestellung. (k.D. = keine Daten verfügbar)

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung betrug 60,1 Jahre, die Standardabweichung betrug 11,2. Der Altersmedian lag bei 60,0 Jahren. Bei den Männern betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung 58,6 Jahre bei einer Standardabweichung von 9,7, der Medianwert lag bei 59,0 Jahren. Frauen wiesen bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 62,7 Jahren bei einer Standardabweichung von 13,2 und einem Medianwert von 64,0 Jahren auf.

Der jüngste Patient war 30 Jahre alt, der älteste 88 Jahre alt. Bei den Männern betrug die Spannweite des Alters 30 bis 76 Jahre, bei den Frauen 35 bis 88 Jahre. Der Altersgipfel lag wie beim Gesamtkollektiv zwischen 51-60 Jahren. Sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten fanden sich in diesem Alter die häufigsten Krankheitsfälle.

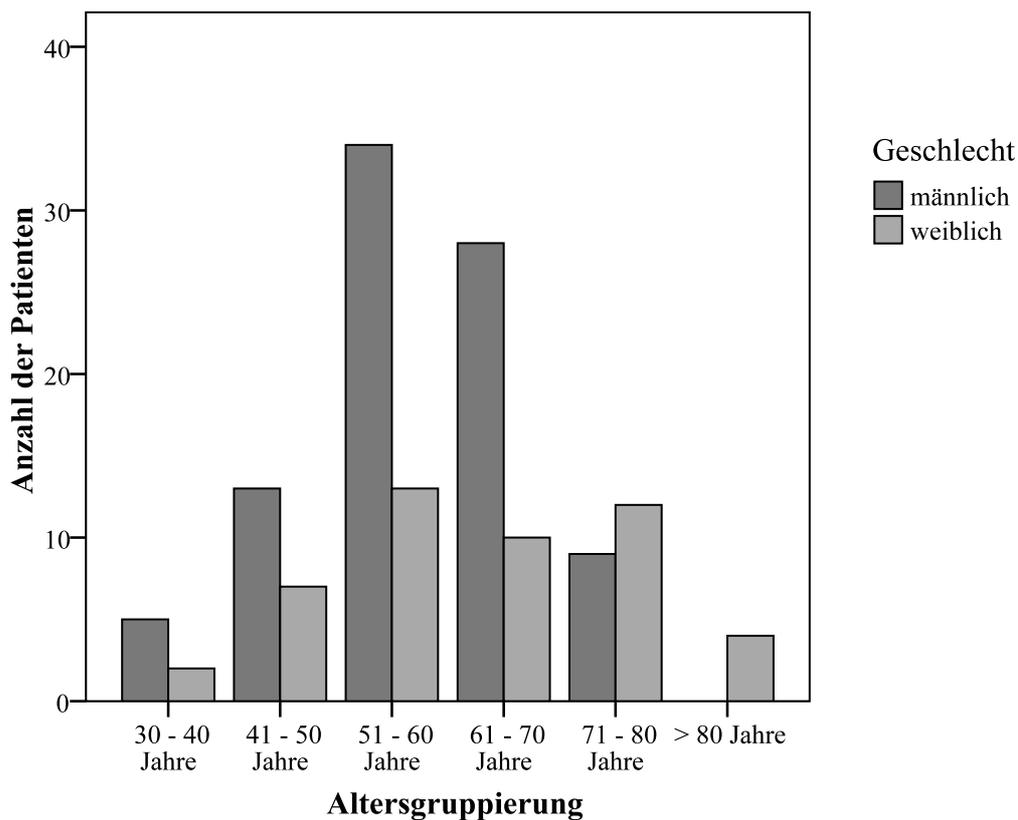


Abbildung 5: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der 137 primär operierten Patienten.

3.2 Lokalisation, Ausdehnung, Metastasierung und Stadien

Lokalisation	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Behandlung	Operation	
Mundboden	57 (43,5%)	45 (32,8%)	102 (38,1%)
Zunge	27 (20,6%)	30 (21,9%)	57 (21,3%)
Unterkiefer	26 (19,8%)	31 (22,6%)	57 (21,3%)
Oberkiefer/Hartgaumen	17 (13,0%)	12 (8,8%)	29 (10,8%)
Oropharynx	0	10 (7,3%)	10 (3,7%)
Wange	4 (3,1%)	9 (6,6%)	13 (4,9%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 7: Verteilung der Lokalisation der Tumoren

Am häufigsten fanden sich die Primärtumoren im Bereich des Mundbodens (38,1%), gefolgt von Zunge (21,3%) und Unterkiefer (21,3%). 10,8% der Tumoren entsprangen im Bereich des harten Gaumens. Mit 3,7% war der Oropharynx der seltenste Ursprungsort von Mundhöhlenkarzinomen. Tumoren, die primär im Bereich der Unterlippe oder Oberlippe entstanden sind, wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt.

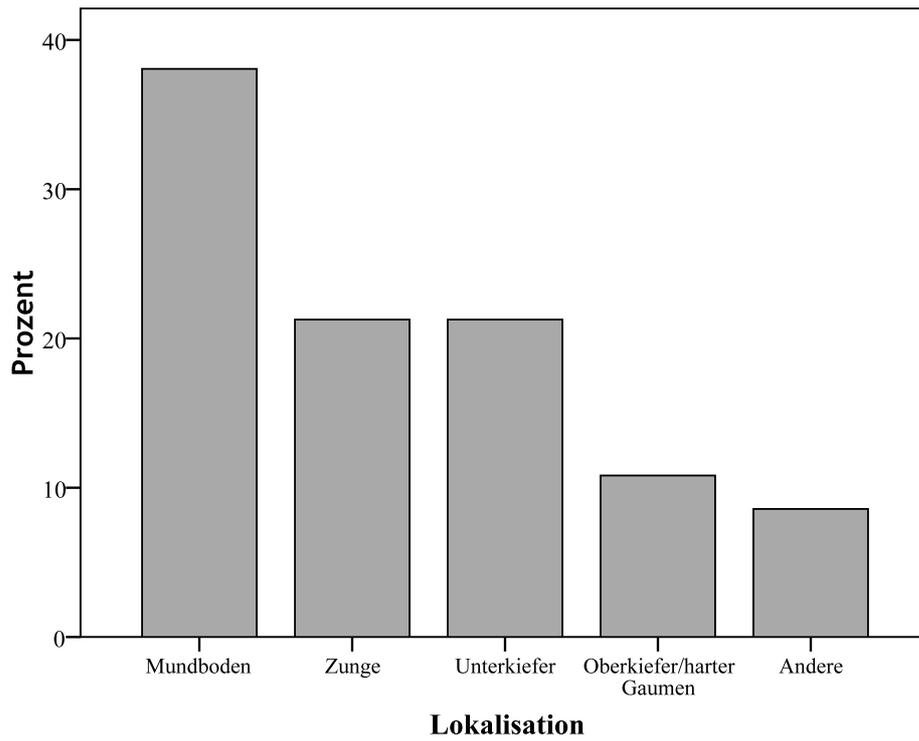


Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors im gesamten Patientenkollektiv. Lokalisationen mit einem Anteil von weniger als 5% wurden zur Gruppe „Andere“ zusammengefasst.

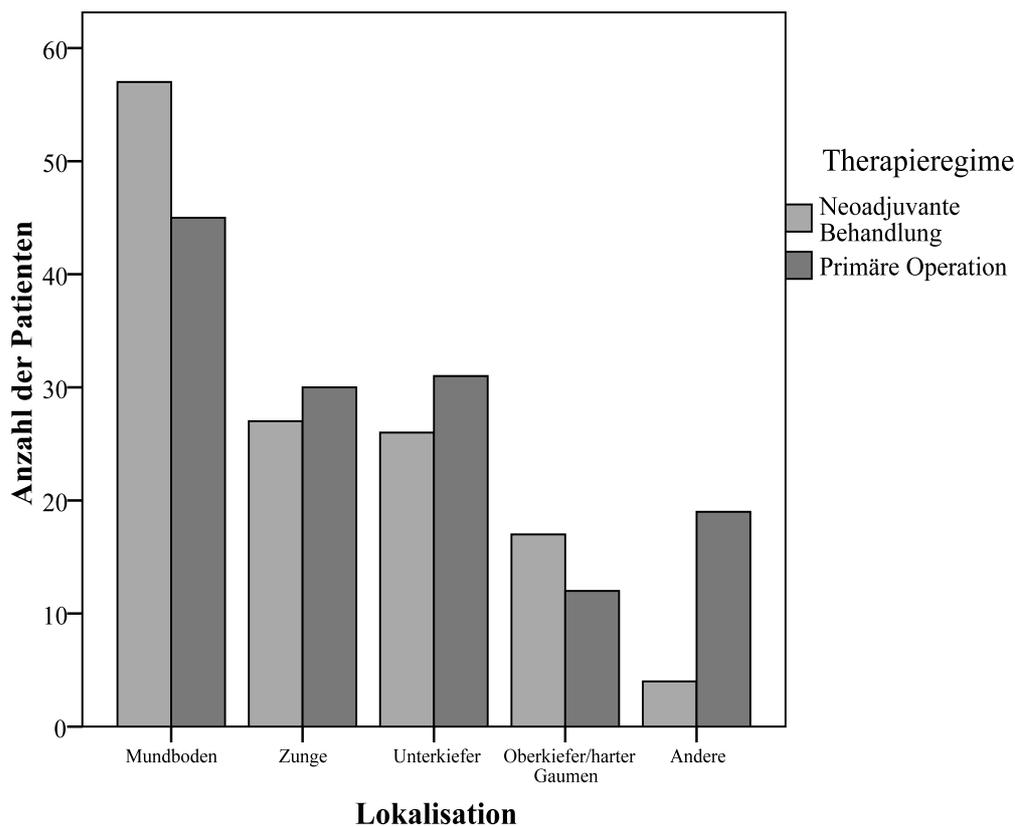


Abbildung 7: Lokalisation des Primärtumors in den beiden Einzelkollektiven. Lokalisationen mit einem Anteil von weniger als 5% wurden zur Gruppe „Andere“ zusammengefasst.

Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium des Primärtumors)	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Behandlung	Operation	
T2	55 (42,0%)	68 (49,6%)	123 (45,9%)
T3	18 (13,7%)	17 (12,4%)	35 (13,1%)
T4	58 (44,3%)	52 (38,0%)	110 (41,0%)
Gesamt	131	137	286

Tabelle 8: Ausbreitung des Primärtumors (T-Kategorie)

Die meisten Patienten des gesamten Kollektivs wiesen bei Diagnosestellung das Stadium T2 auf (45,9%), 41,0% der Patienten befanden sich im Stadium T4. Das Stadium T3 fand sich mit 13,1% am seltensten. Patienten mit dem Stadium T1 wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

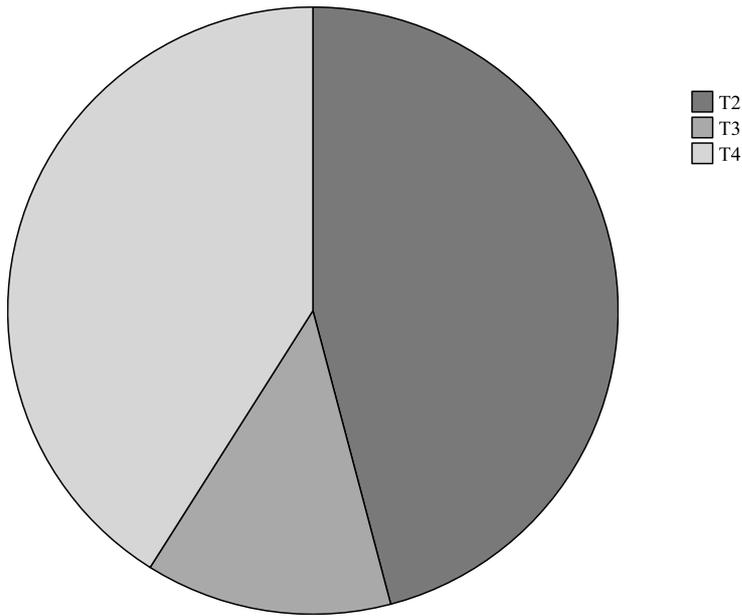


Abbildung 8: Ausbreitung des Primärtumors im Gesamtkollektiv

3.2.1 Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie)

N- Stadium des Lymphknotenbefalls	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Behandlung	Operation	
N0	23 (17,6%)	75 (54,7%)	98 (36,5%)
N1	22 (16,8%)	17 (12,4%)	39 (14,6%)
N2	86 (65,6%)	45 (32,9%)	131 (48,9%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 9: Häufigkeit der regionären Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie)

Nur bei etwas mehr als einem Drittel der Patienten fanden sich keine Lymphknotenmetastasen (36,5%). Am häufigsten lag das Stadium N2 vor (48,9%). Dabei wurden die Stadien N2a, N2b und N2c aus statistischen Gründen zusammengefasst.

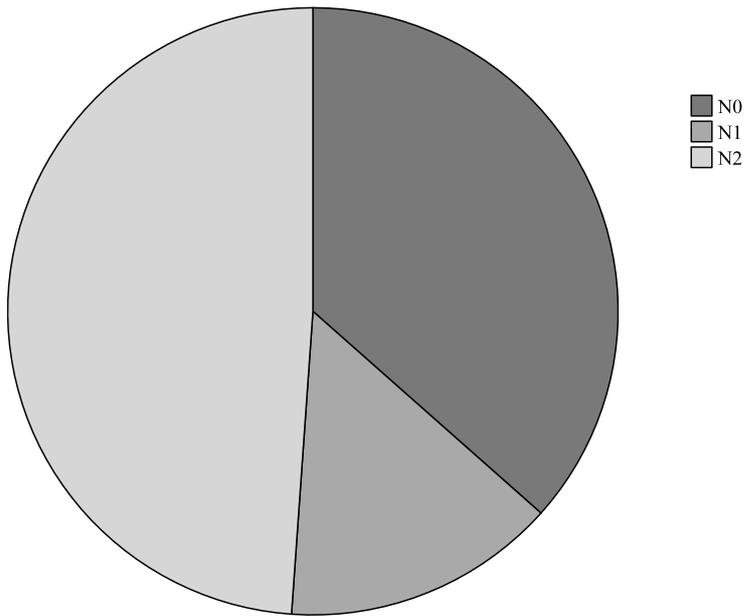


Abbildung 9: Häufigkeit der regionären Lymphknotenmetastasen. Die Stadien N2a, N2b und N2c wurden zu einem Stadium N2 zusammengefasst.

Anzahl der Kapseldurchbrüche	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Therapie	Operation	
0	95 (88,0%)	38 (61,3%)	133 (78,2%)
1	8 (7,4%)	12 (19,4%)	20 (11,8%)
2	2 (1,9%)	5 (8,1%)	7 (4,1%)
3	2 (1,9%)	3 (4,8%)	5 (2,9%)
4	0	3 (4,8%)	3 (1,8%)
5	1 (0,8%)	0	1 (0,6%)
12	0	1 (1,6%)	1 (0,6%)
Gesamt	108	62	170

Tabelle 10: Kapseldurchbruch des Tumors bei den 170 Patienten mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Bei 78,2% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen durchbrach der Tumor nicht die Kapsel der Lymphknoten. Nur bei 10,0% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen fand sich mehr als ein Lymphknoten mit Tumordurchbruch.

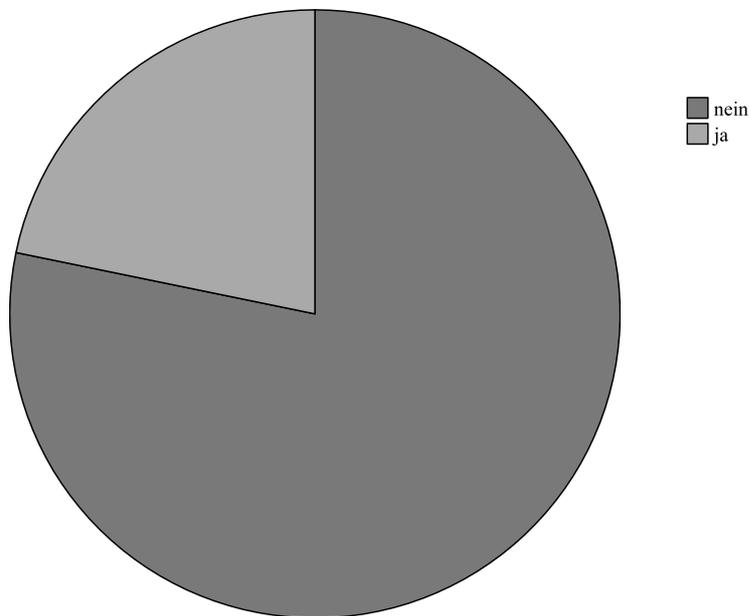


Abbildung 10: Anteil der Kapseldurchbrüche bei den 170 Patienten mit Lymphknotenmetastasen

T-Stadium vs N-Stadium	N0	N1	N2	Gesamt
T2	64 (65,3%)	18 (46,2%)	41 (31,3%)	123 (45,9%)
T3	9 (9,2%)	9 (23,1%)	17 (13,0%)	35 (13,1%)
T4	25 (25,5%)	12 (30,7%)	73 (55,7%)	110 (41,0%)
Gesamt	98	39	131	268

Tabelle 11: Ausbreitung des Primärtumors in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Patienten im Stadium T2 wiesen in 65% keine Lymphknotenmetastasen auf, während Patienten im Stadium T4 nur in 25,5% der Fälle bei Diagnosestellung frei von Lymphknotenmetastasen waren. Diese Patientengruppe zeigte in 55,7% eine ausgeprägte Metastasierung in Lymphknoten im Stadium N2, während sich eine solch ausgeprägte regionäre Metastasierung im Stadium T2 nur in 31,3% und im Stadium T3 nur in 13,0% fand.

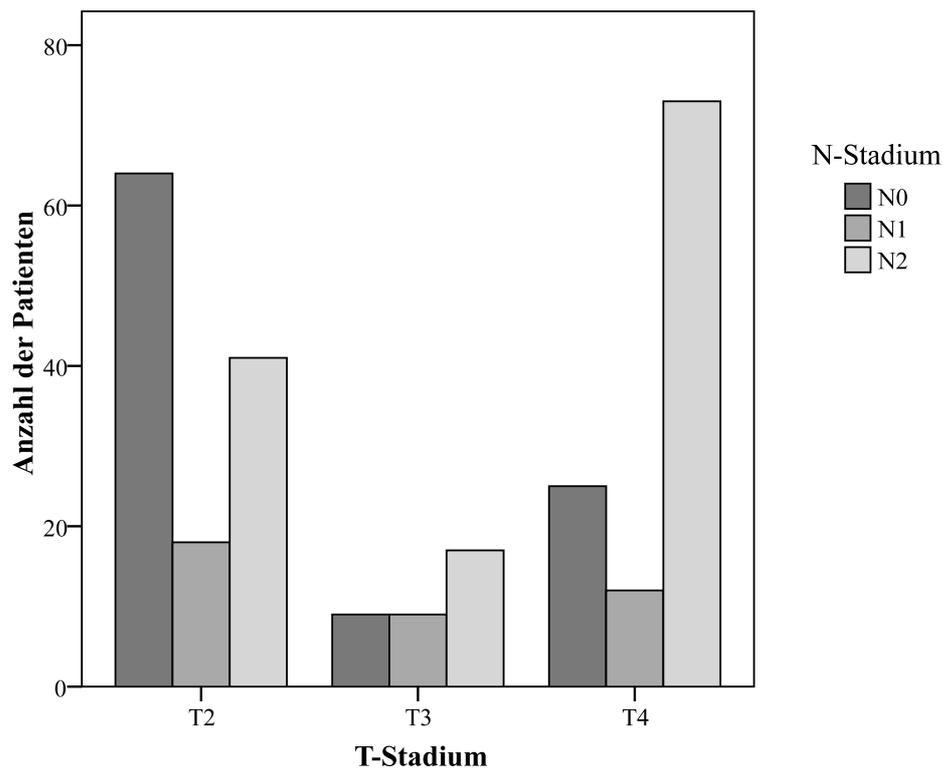


Abbildung 11: Ausbreitung des Primärtumors in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

3.2.3 Histopathologischer Differenzierungsgrad des Tumors (G-Kategorie)

Differenzierungsgrad (G-Kategorie)	Neoadjuvante		Gesamt
	Therapie	Primäre Operation	
gut differenziert (G1)	3 (2,3%)	7 (5,1%)	10 (3,7%)
mäßig differenziert (G2)	96 (73,3%)	103 (75,2%)	199 (74,3%)
schlecht differenziert (G3)	30 (22,9%)	27 (19,7%)	57 (21,3%)
Undifferenziert (G4)	2 (1,5%)	0	2 (0,7%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 12: Verteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades (G-Kategorie)

Die Tumoren waren überwiegend mäßig differenziert (74,3%). Bei 21,3% der Patienten war der Tumor schlecht differenziert, bei lediglich zwei Patienten fand sich ein undifferenzierter Tumor.

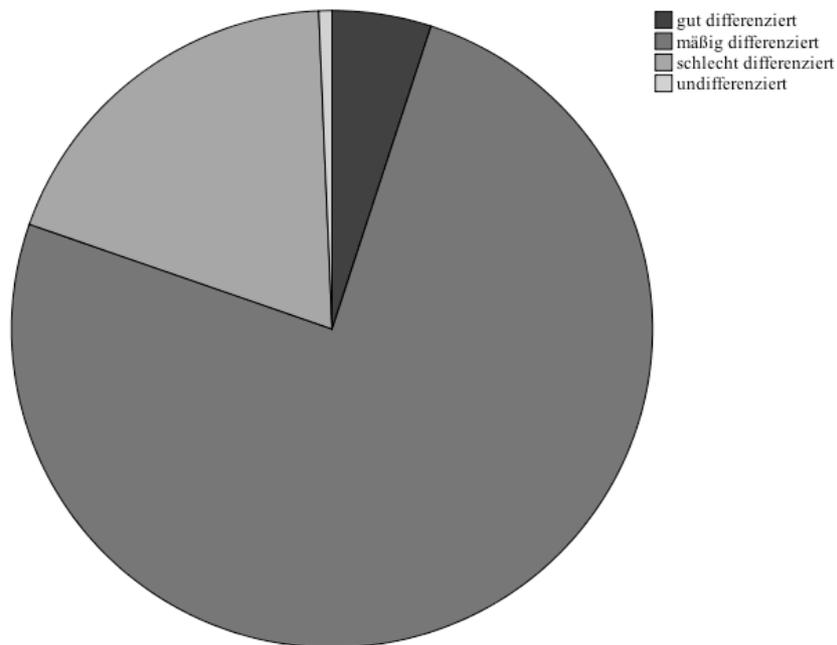


Abbildung 12: Histopathologischer Differenzierungsgrad des Tumors (G-Kategorie)

3.2.4 Einteilung der Stadien nach der UICC

UICC-Stadium	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Behandlung	Operation	
Stadium II	19 (14,5%)	46 (33,6%)	65 (24,3%)
Stadium III	18 (13,7%)	18 (13,1%)	36 (13,4%)
Stadium IV	94 (71,8%)	73 (53,3%)	167 (62,3%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 13: Verteilung der UICC Stadien

Bei 62,3% lag ein Tumor im Stadium IV vor, 24,3% der Patienten hatten einen Tumor im Stadium II und 13,4% der Patienten einen Tumor im Stadium III. Die Stadien IVa, IVb und IVc wurden zu einem Stadium IV zusammengefasst. Dies war nötig, um die Ergebnisse mit

der Literatur vergleichen zu können, da die meisten Autoren ebenfalls so verfahren.

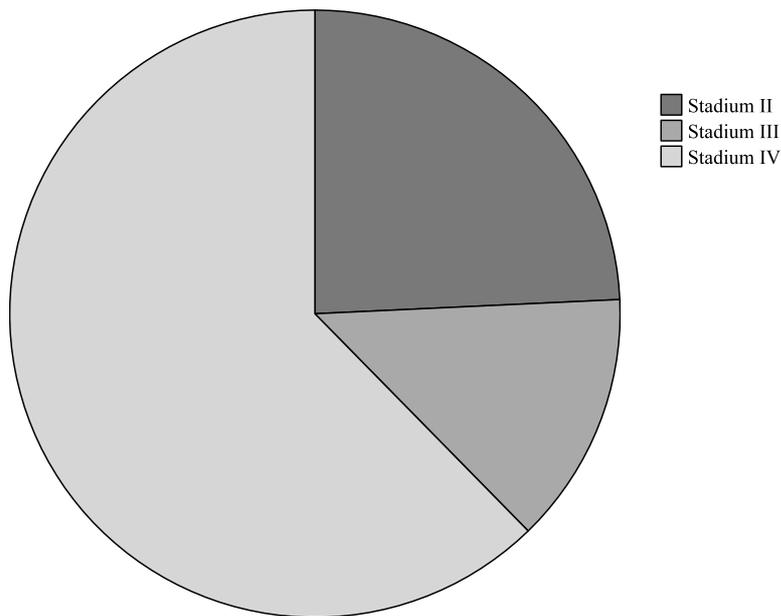


Abbildung 13: Verteilung der UICC-Stadien. Die Stadien IVa, IVb und IVc wurden zu einem Stadium IV zusammengefasst.

3.3 Resektionsränder

Resektionsränder	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Therapie	Operation	
R0	116 (88,6%)	100 (73,0%)	216 (80,6%)
R1	13 (9,9%)	37 (27,0%)	50 (18,7%)
R2	2 (1,5%)	0	2 (0,7%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 14: Tumorresektionsränder der 268 Patienten, aufgeteilt nach dem Therapieregime.

Bei 80,6% der Patienten konnte der Tumor komplett reseziert werden, so dass sich im histopathologischen Präparat tumorfreie Resektionsränder fanden. 18,7% wiesen nach der Operation im histologischen Präparat keine tumorfreie Resektionsgrenze auf. Bei 2 Patienten

blieben nach der Operation makroskopisch sichtbare Tumorreste zurück, die aus operationstechnischen Gründen nicht zu entfernen waren.

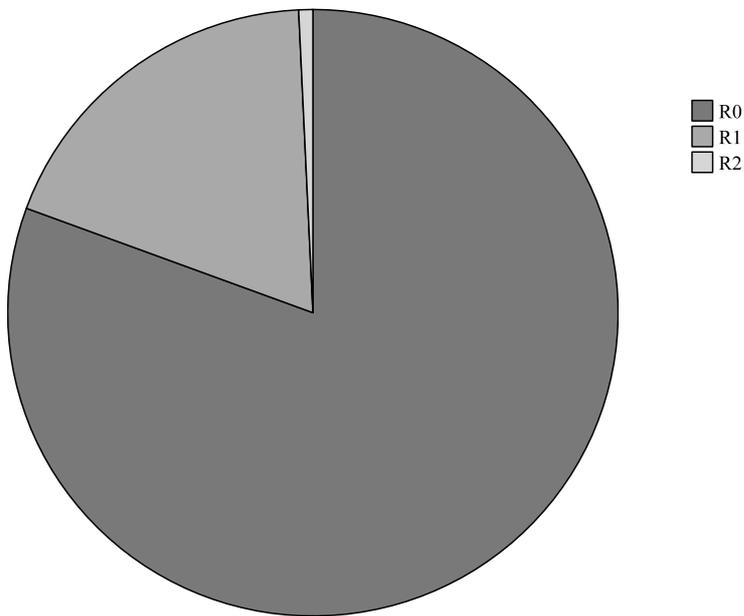


Abbildung 14: Tumorresektionsränder der 268 Patienten.

3.4 Lymphangiosis carcinomatosa

Lymphangiosis	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Therapie	Operation	
Nein	119 (90,8%)	106 (77,4%)	225 (84,0%)
Ja	12 (9,2%)	31 (22,6%)	43 (16,0%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 15: Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa

43 Patienten (16,0%) wiesen eine Lymphangiosis carcinomatosa auf. Der χ^2 -Test ergab einen signifikanten Unterschied für die Häufigkeit der Lymphangiosis carcinomatosa in den beiden Therapiegruppen ($p = 0,003$). Neoadjuvant behandelte Patienten wiesen mit 9,2% wesentlich

seltener eine Lymphangiosis carcinomatosa auf als Patienten, die vor der Operation keine Radiochemotherapie erhalten hatten.

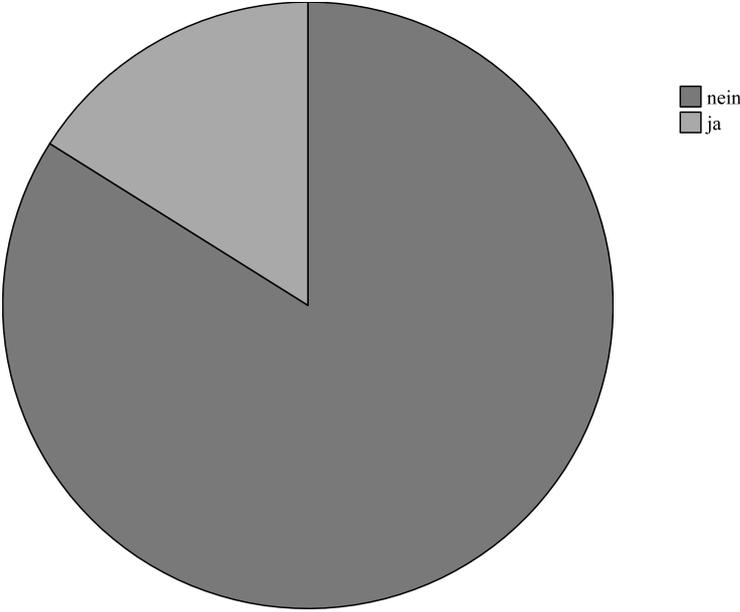


Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa

3.5 Spezielle Ergebnisse der neoadjuvant behandelten Patientengruppe

Onkologischer Parameter	Anzahl der Patienten
Response	
Response	83 (63,4%)
Non-response	48 (36,6%)
Gesamt	131
Regression	
Regression	53 (40,5%)
Non-Regression	78 (59,5%)
Gesamt	131
Komplette Regression	
komplette Regression	21 (16,0%)
keine komplette Regression	110 (84,0%)
Gesamt	131

Tabelle 16: Response (down staging), Regression (T1N0) und komplette Regression (TON0) bei den 131 Patienten, die neoadjuvant bestrahlt wurden.

In 63,4% der Fälle sprach der Tumor auf die neoadjuvante Bestrahlung an, so dass es zu einem Downstaging kam. Dabei wurde allerdings nur in 40,5% der Fälle eine Verkleinerung des Tumors bis zum Stadium T1N0 erreicht. In nur 16,0% kam es nach der Bestrahlung zu einer kompletten Regression des Tumors.

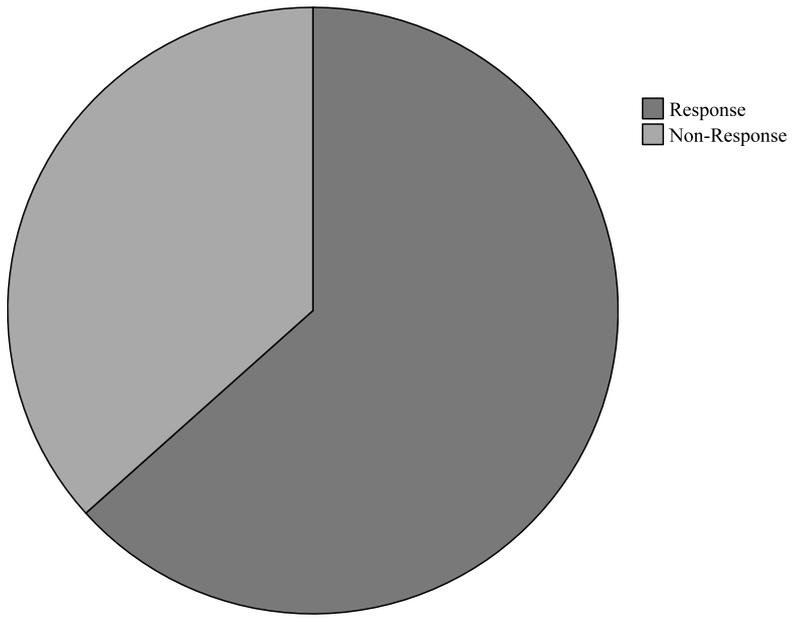


Abbildung 16: Response (tumor downstaging) bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten

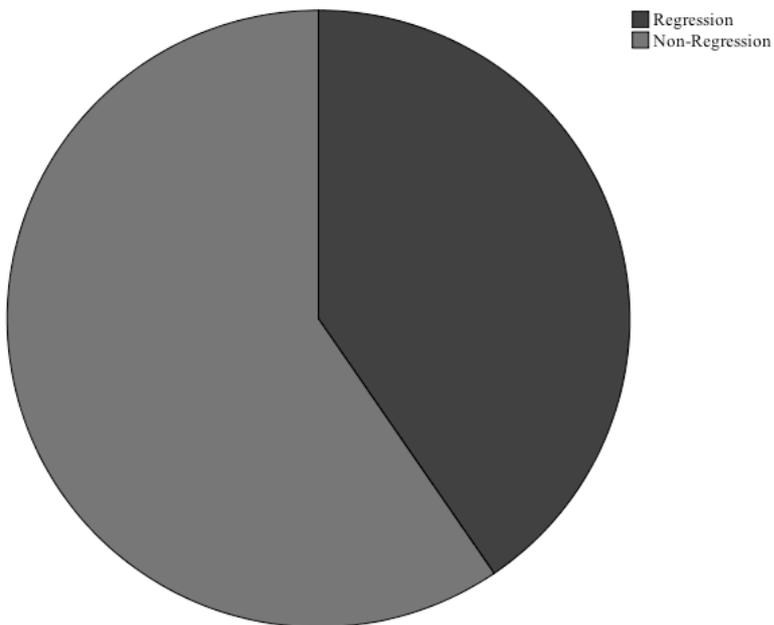


Abbildung 17: Regression (Stadium T1N0) bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten

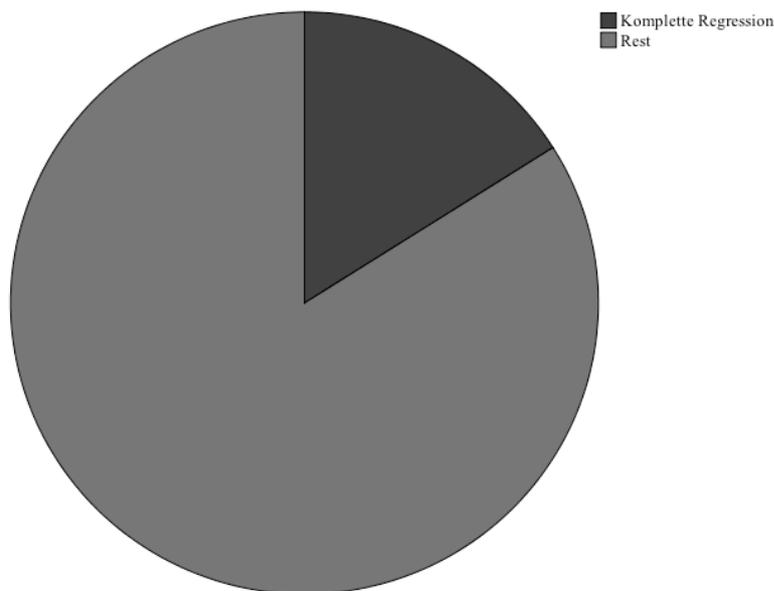


Abbildung 18: Komplette Regression bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten

Vitale Tumorzellen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

Vitale Tumorzellen	Anzahl der Patienten
Nein	21 (16,0%)
Ja	110 (84,0%)
Gesamt	131

Tabelle 17: Patienten, bei denen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie noch vitale Tumorzellen im Resektat gefunden wurden.

Bei 21 Patienten fanden sich nach der neoadjuvanten Behandlung keine vitalen Tumorzellen im Resektat. Dies entspricht dem Anteil der Patienten, bei denen sich durch die neoadjuvante Therapie eine komplette Remission erzielen ließ.

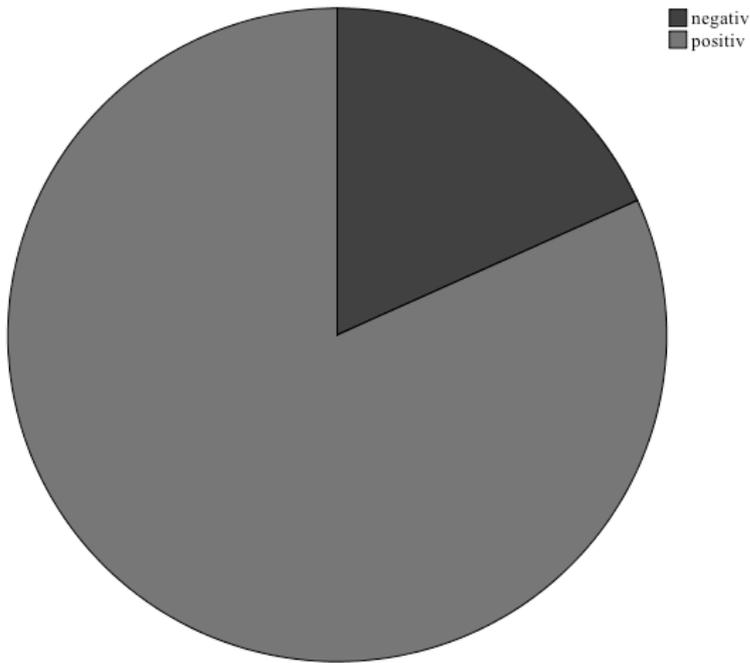


Abbildung 19: Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Therapie, der nach Resektion im Präparat noch vitale Tumorzellen aufwies.

Onkologischer Parameter	Anzahl der Patienten	
	cT vor neoadjuvanter RCT	ypT nach neoadjuvanter RCT
T-Stadium		
T0	0	21 (16,0%)
T1	0	48 (36,7%)
T2	55 (42,0%)	24 (18,3%)
T3	18 (13,7%)	7 (5,3%)
T4	58 (44,3%)	31 (23,7%)
Gesamt	131	131
N-Stadium	cN vor neoadjuvanter RCT	ypN nach neoadjuvanter RCT
N0	23 (17,6%)	80 (61,1%)
N1	22 (16,8%)	24 (18,3%)
N2	86 (65,6%)	27 (20,6%)
Gesamt	131	131
UICC-Stadium	cUICC vor neoadjuvanter RCT	ypUICC nach neoadjuvanter RCT
Stadium 0	0	19 (14,5%)
Stadium I	0	31 (23,6%)
Stadium II	19 (14,5%)	9 (6,9%)
Stadium III	18 (13,7%)	19 (14,5%)
Stadium IV	94 (71,8%)	53 (40,5%)
Gesamt	131	131

Tabelle 18: Klinisches und histopathologisches T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Resektion

Während vor Beginn der neoadjuvanten Therapie noch 44,3% der Patienten das Stadium T4 aufwiesen, lag nach der neoadjuvanten nur noch bei 23,7% das Stadium T4 vor. Bei Diagnosestellung fand man bei 82,4% der Patienten Lymphknotenmetastasen im Halsbereich, nach Radiatio beziehungsweise Radiochemotherapie waren dies nur noch 38,9%.

Um zu überprüfen, ob es durch die neoadjuvante Therapie zu einer signifikanten Verkleinerung der drei obengenannten onkologischen Parameter kam, wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Sowohl für das T-Stadium, als auch das N-Stadium und das UICC-

Stadium konnte im Wilcoxon-Test eine signifikante Reduktion der Stadien festgestellt werden ($p < 0,001$ für alle drei Parameter).

3.6 Rezidive bei Mundhöhlenkarzinomen

Art des Rezidivs	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Behandlung	Operation	
Kein Rezidiv	93 (71,0%)	115 (83,9%)	208 (77,6%)
Lokalrezidiv	30 (22,9%)	18 (13,2%)	48 (17,9%)
Metastasenrezidiv	8 (6,1%)	4 (2,9%)	12 (4,5%)
Gesamt	131	137	268

Tabelle 19: Rezidivhäufigkeit der verschiedenen Patientenkollektive

Patienten mit neoadjuvanter Behandlung entwickelten in 29% ein Rezidiv, während sich bei primär operierten Patienten mit adjuvanter Radiatio oder Radiochemotherapie nur in 16,1% ein Rezidiv fand. Im U-Test nach Mann & Whitney ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,011$).

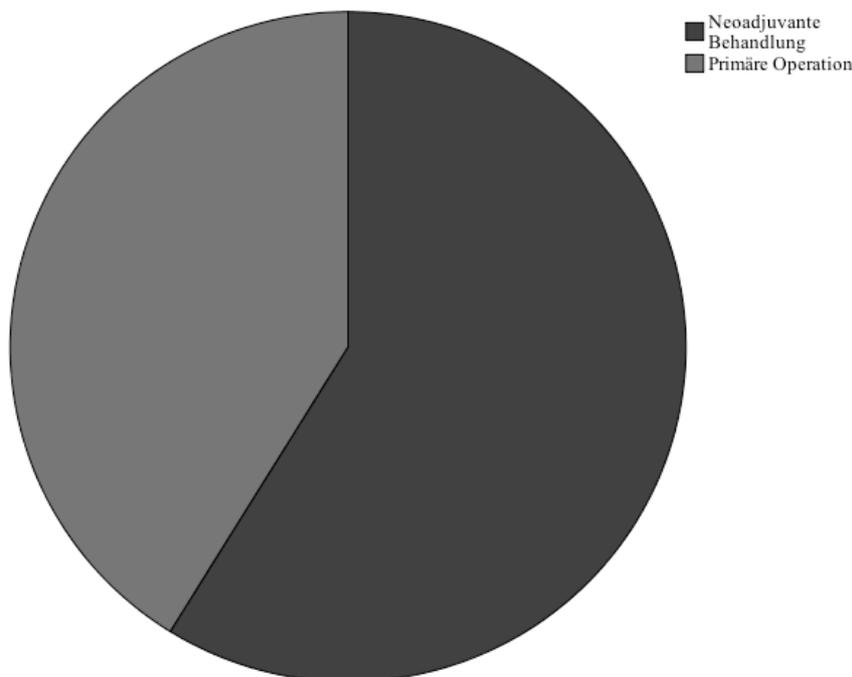


Abbildung 20: Verteilung der Rezidivhäufigkeit der beiden Patientenkollektive

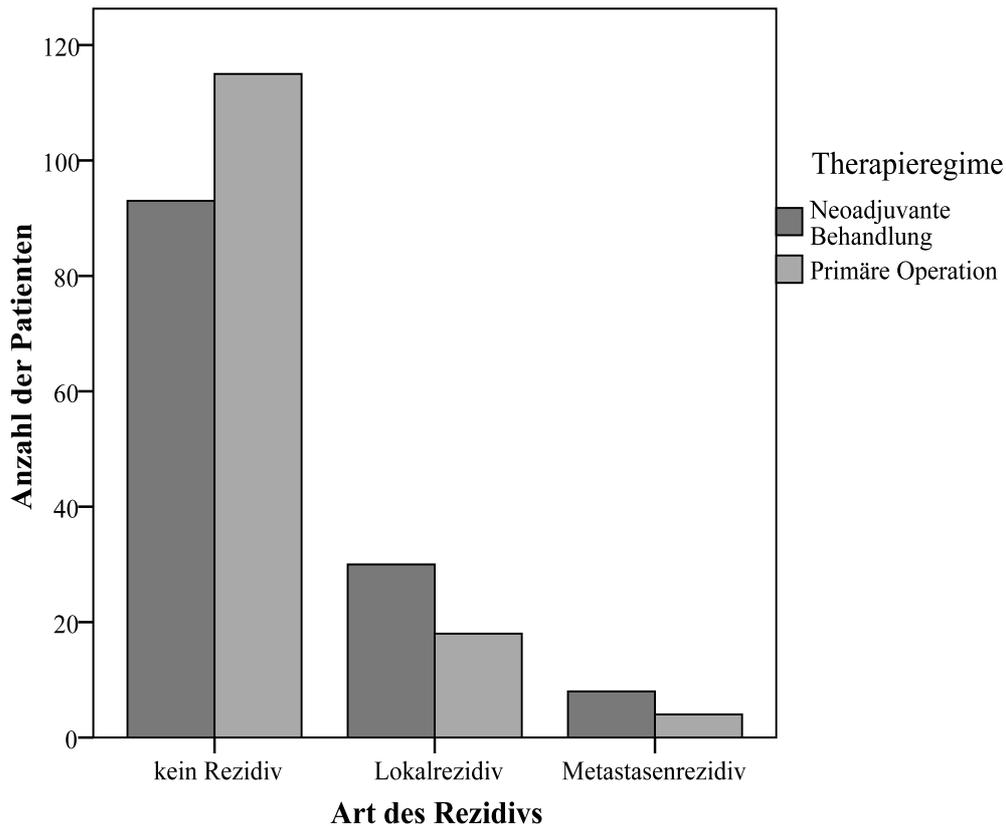


Abbildung 21: Verteilung der Rezidivarten in den beiden Patientenkollektiven

Zeitpunkt des Rezidivs	Neoadjuvante	Primäre	Gesamt
	Behandlung	Operation	
1.-6. Monat	14 (36,8%)	7 (31,8%)	21 (35,0%)
7.-12. Monat	12 (31,6%)	2 (9,1%)	14 (23,3%)
13.-24. Monat	6 (15,8%)	8 (36,4%)	14 (23,3%)
> 24 Monate	6 (15,8%)	5 (22,7%)	11 (18,4%)
Gesamt	38	22	60

Tabelle 20: Zeitpunkt der Rezidive in Abhängigkeit vom Therapieregime

Insgesamt traten 58,3% der Rezidive innerhalb eines Jahres auf, 81,6% innerhalb von zwei Jahren. Im χ^2 -Test zeigte sich für das Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunkts eines Rezidivs ($p = 0,001$) im dem Sinne, dass mehr Rezidive in den ersten 6 Monaten der Nachbeobachtungszeit auftraten als zu einem späteren Zeitpunkt.

Zwischen den beiden Therapiegruppen zeigten sich Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Rezidivs, die statistisch jedoch nicht signifikant waren (U-Test nach Mann & Whitney $p = 0,094$, Kolmogorov-Smirnov-Test $p = 0,354$). Bei den neoadjuvant behandelten Patienten traten bereits innerhalb eines Jahres 68,4% der Rezidive auf, während es bei den primär operierten Patienten in diesem Zeitraum nur 58,3% waren.

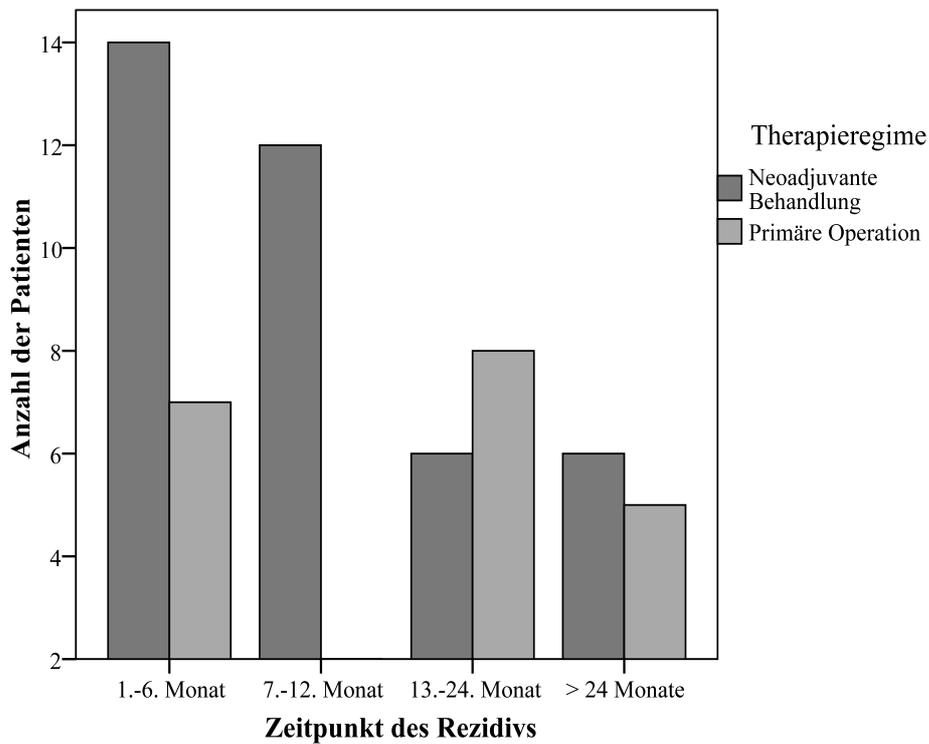


Abbildung 22: Zeitpunkt der Rezidive in Abhängigkeit vom Therapieregime

Onkologischer Parameter	Lokalrezidiv	Metastasenrezidiv	Gesamt
T-Stadium			
T2	18 (37,5%)	2 (16,7%)	20 (33,3%)
T3	5 (10,4%)	2 (16,7%)	7 (11,7%)
T4	25 (52,1%)	8 (66,6%)	33 (55,0%)
Gesamt	48	12	60
N-Stadium			
N0	12 (25,0%)	1 (8,3%)	13 (21,7%)
N1	4 (8,3%)	2 (16,7%)	6 (10%)
N2	32 (66,7%)	9 (75%)	41 (68,3%)
Gesamt	48	12	60
UICC-Stadium			
Stadium II	7 (14,6%)	1 (8,3%)	8 (13,3%)
Stadium III	3 (6,3%)	1 (8,3%)	4 (6,7%)
Stadium IV	38 (79,1%)	10 (83,4%)	48 (80,0%)
Gesamt	48	12	60

Tabelle 21: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium der 60 Patienten mit Rezidiven.

Es zeigte sich eine deutliche Assoziation zwischen dem T-Stadium und dem Auftreten von Rezidiven, die sich im χ^2 -Test auch statistisch nachweisen ließ ($p = 0,04$), während im Kolmogorov-Smirnov-Test die Signifikanz knapp verfehlt wurde ($p = 0,098$). 55% der Rezidive traten bei Patienten auf, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium T4 befanden, nur 33% der Rezidive traten bei Patienten mit einem initialen Stadium T2 auf.

Ein sehr starker Zusammenhang bestand zwischen dem Auftreten von Rezidiven und dem Stadium der regionären Lymphknotenmetastasierung. Je höher das N-Stadium, desto mehr Rezidive traten auf. Dies ließ sich statistisch durch den Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = 0,006$) bestätigen. 68,3% aller Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im Stadium N2. Regionäre Rezidive in den Lymphknoten traten fast ausschließlich bei Patienten auf, die vorher schon Lymphknotenmetastasen aufwiesen (91,7%). Bei Patienten mit Lokalrezidiven hatten 75% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen. Zwischen dem UICC-Stadium und dem Auftreten von Rezidiven bestand ebenfalls ein starker Zusammenhang, der

sich statistisch durch den χ^2 -Test ($p = 0,006$) und den Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = 0,016$) verifizieren ließ. Insgesamt wiesen 48 von 60 Patienten (80%), die ein Rezidiv ausbildeten, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits das UICC-Stadium IV auf. 13,3% der Patienten mit Tumorrezidiven befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im UICC-Stadium II, 6,7% im UICC-Stadium IV.

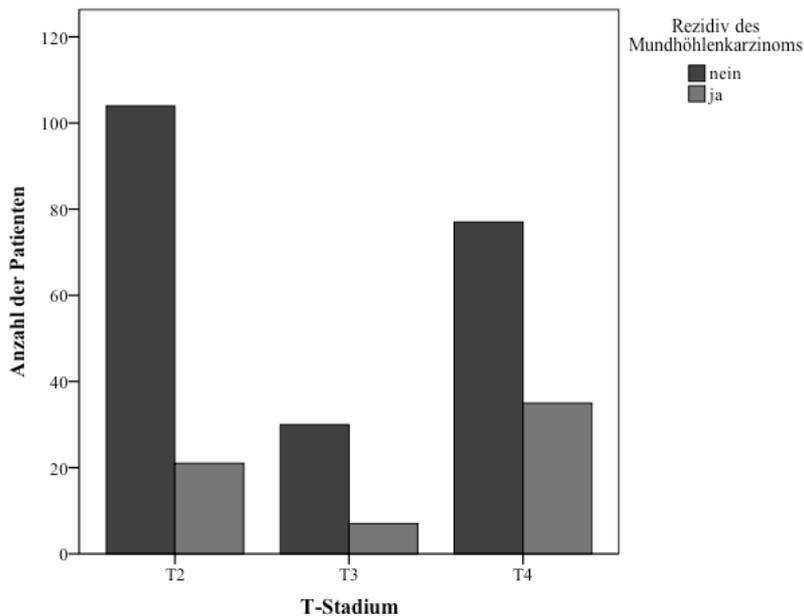


Abbildung 23: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium

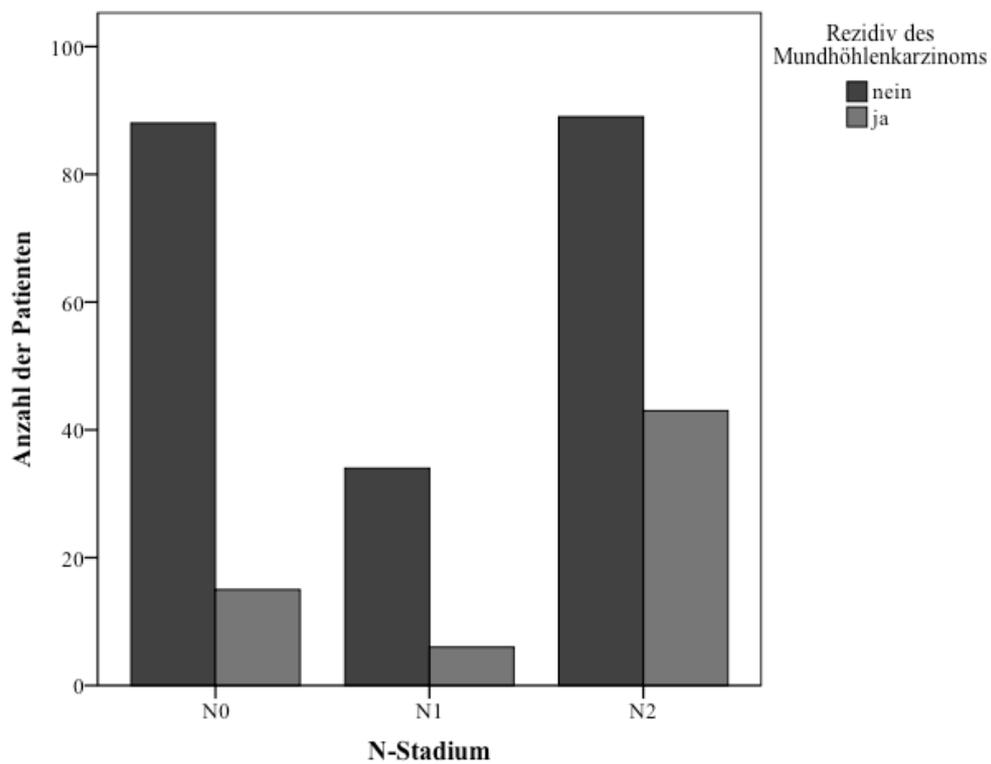


Abbildung 24: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom N-Stadium

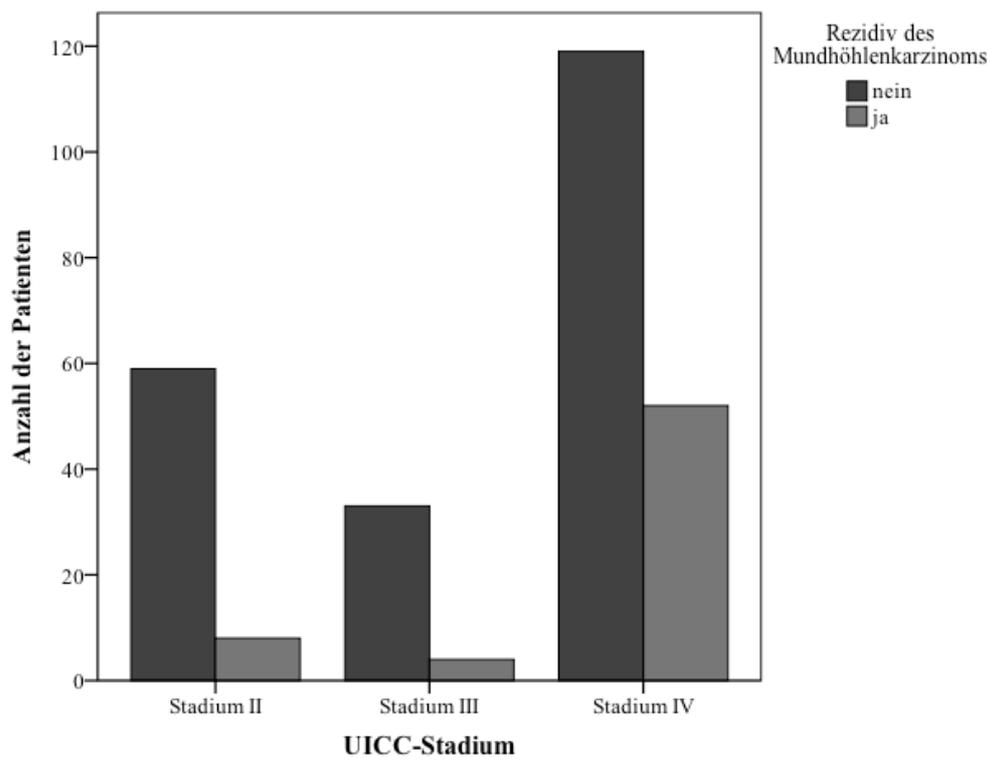


Abbildung 25: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

3.7 Onkologische Ergebnisse

3.7.1 Onkologische Ergebnisse der einzelnen Patientenkollektive

Unkorrigiertes Überleben	Anzahl	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten	268	81,9%	67,9%	47,8%
Neoadjuvante RCT	131	77,5%	65,1%	45,5%
Primäre Operation	137	83,7%	70,4%	49,5%
Krankheitsfreies Überleben	Anzahl	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten	268	73,1%	60,2%	44,7%
Neoadjuvante RCT	131	65,9%	58,2%	42,5%
Primäre Operation	137	81,5%	61,9%	47,1%
Lokoregionäre Kontrolle	Anzahl	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten	268	84,1%	77,6%	75,9%
Neoadjuvante RCT	131	74,9%	71,3%	68,2%
Primäre Operation	137	92,2%	83,4%	78,9%
Krankheitsspezifisches Überleben	Anzahl	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten	268	82,6%	73,2%	59,8%
Neoadjuvante RCT	131	81,0%	71,2%	58,2%
Primäre Operation	137	84,2%	74,9%	56,3%

Tabelle 22: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben der einzelnen Patientenkollektive.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums waren insgesamt 134 Patienten (50,0%) des Gesamtkollektivs verstorben. In der neoadjuvant behandelten Gruppe waren bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt 80 Patienten (61,1%), in der primär operativ behandelten Gruppe 54 Patienten (39,4%) verstorben. Das unkorrigierte Überleben des gesamten Kollektivs betrug nach einem Jahr 81,9%, nach 2 Jahren 67,9% und nach 5 Jahren 47,8%. Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhielten, wiesen nach 1, 2 und Jahren geringere Überlebensraten auf als Patienten, die primär operiert wurden und postoperativ eine Radiochemotherapie

erhielten. Allerdings ließ sich in der univariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen ($p = 0,501$).

Die Überlebensraten für das krankheitsfreie Überleben des gesamten Kollektivs lagen nach einem Jahr bei 74,0%, nach zwei Jahren bei 61,6% und nach fünf Jahren bei 47,0%. Auch hier zeigte sich der bereits für das unkorrigierte Überleben beschriebene Trend, dass die Patienten, die primär operiert wurden, eine günstigere Überlebensrate aufwiesen als die Patienten, die neoadjuvant behandelt wurden. Nach einem Jahr betrug das krankheitsfreie Überleben für die primär operierten Patienten 81,5%, während es bei den neoadjuvant behandelten Patienten nur bei 65,1% lag. Im Log-Rank-Test zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven ($p = 0,285$).

Für die lokoregionäre Kontrolle fand sich in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ($p = 0,016$). Nach zwei Jahren fand sich für die neoadjuvant behandelten Patienten eine lokoregionäre Kontrolle von 71,3%. Die primär operierten Patienten wiesen jedoch mit 83,4% einen wesentlich besseren Wert nach zwei Jahren auf.

Die 2-Jahresüberlebensrate für das krankheitsspezifische Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten betrug 71,2%, für das primär operierte Kollektiv lag sie bei 74,9%. Nach fünf Jahren jedoch fand sich für das neoadjuvant behandelte Kollektiv mit 58,2% eine geringfügig bessere Überlebensrate als für die primär operierten Patienten (56,3%). In der univariaten Analyse ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für das krankheitsspezifische Überleben nachweisen ($p = 0,954$).

3.7.2 Onkologische Ergebnisse in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Unkorrigiertes Überleben

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Mundboden (102)	80,0%	64,2%	44,4%
Zunge (57)	78,6%	67,7%	46,6%
Unterkiefer (57)	76,7%	71,0%	47,8%
Hartgaumen (29)	89,3%	75,0%	56,7%
Oropharynx (10)	78,8%	67,5%	40,5%
Wange (13)	61,5%	40,4%	40,4%

Tabelle 23: Unkorrigiertes Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.

Die besten Überlebensraten für das unkorrigierte Überleben nach 1, 2 und 5 Jahren fanden sich für Tumoren im Bereich des Hartgaumens und Oberkiefers (89,3%, 75,0% und 56,7%). Die zweithöchste Überlebensrate nach einem Jahr wiesen mit 80,0% Tumoren im Bereich des Mundbodens auf. Die 5-Jahresüberlebensrate für Mundbodenkarzinome lag jedoch mit 44,4% geringfügig niedriger als für Karzinome im Bereich der Zunge (46,8%) und des Unterkiefers (47,8%). Die geringsten Überlebensraten hatten Karzinome, die im Bereich der Wange lokalisiert waren. In der univariaten Analyse fand sich jedoch für die Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Lokalisationen der Tumoren ($p = 0,995$).

Krankheitsfreies Überleben

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Mundboden (102)	71,4%	57,2%	44,8%
Zunge (57)	75,1%	60,4%	46,6%
Unterkiefer (57)	71,3%	61,8%	43,4%
Hartgaumen (29)	78,6%	75,0%	54,6%
Wange (13)	61,5%	46,2%	34,6%

Tabelle 24: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors. Für den Oropharynx ließen sich aufgrund einer zu geringen Fallzahl keine Überlebensraten errechnen.

Das krankheitsfreie Überleben für Mundbodenkarzinome lag nach einem Jahr bei 71,4%, nach 2 Jahren bei 57,2% und nach 5 Jahren bei 44,8%. Diese Überlebensraten waren schlechter als für Tumoren, die im Bereich der Zunge und des Hartgaumens entsprangen. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug für Zungenkarzinome 46,6%, für Tumoren im Bereich des Unterkiefers 43,4% und für Tumoren am Hartgaumen- und Oberkieferbereich 54,6%. Die schlechteste Prognose hatten Tumoren, die im Bereich der Wange entstanden. Die 5-Jahresüberlebensrate für diese Tumoren betrug 34,6%. Statistisch ließ sich in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test kein signifikanter Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das krankheitsfreie Überleben nachweisen ($p = 0,769$).

Lokoregionäre Kontrolle

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Mundboden (102)	81,4%	76,3%	76,3%
Zunge (57)	81,3%	75,2%	75,2%
Unterkiefer (57)	85,3%	76,8%	75,2%
Hartgaumen (29)	85,3%	76,8%	72,5%
Wange (13)	72,9%	62,5%	46,9%

Tabelle 25: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors. Für den Oropharynx ließen sich aufgrund einer zu geringer Fallzahl keine Überlebensraten errechnen.

Die Werte für die lokoregionäre Kontrolle unterschieden sich nach 5 Jahren für Karzinome im Bereich des Mundbodens (76,3%), der Zunge (75,2%), des Unterkiefers (75,2%) und des Hartgaumen-Oberkiefer-Bereichs (72,5%) nur unwesentlich. Lediglich für Tumoren im Bereich der Wange fand nach 5 Jahren mit 46,9% eine wesentlich schlechtere lokoregionäre Kontrolle. Statistisch fand sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,476$).

Krankheitsspezifisches Überleben

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Mundboden (102)	84,9%	72,0%	62,5%
Zunge (57)	81,9%	77,7%	64,2%
Unterkiefer (57)	79,7%	73,7%	61,2%
Hartgaumen (29)	89,3%	78,6%	62,8%
Oropharynx (10)	78,8%	67,5%	40,5%
Wange (13)	61,5%	46,2%	34,6%

Tabelle 26: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.

Die höchste 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsspezifische Überleben ergab sich für Zungenkarzinome (64,2%). Sie war allerdings nur geringfügig günstiger als für Mundbodenkarzinome (62,5%), Unterkieferkarzinome (61,2%) und Karzinome im Bereich des Hartgaumens (62,8%). Tumoren im Bereich des Oropharynx und der Wange wiesen mit 40,5% beziehungsweise 34,6% die ungünstigsten 5-Jahresüberlebensraten für das krankheitsspezifische Überleben auf. Die univariate Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das krankheitsspezifische Überleben zeigen ($p = 0,096$).

3.7.3 Onkologische Ergebnisse in Bezug auf die lokale Tumorausbreitung und die regionäre Metastasierung

Unkorrigiertes Überleben

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
T2 N0	95,3%	88,8%	73,7%
T3 N0	88,9%	66,7%	53,3%
T4 N0	91,7%	73,9%	57,6%
T2 N1	83,3%	77,4%	59,5%
T3 N1	71,4%	53,6%	35,7%
T4 N1	66,7%	50,0%	41,7%
T2 N2	75,2%	57,7%	34,8%
T3 N2	70,6%	52,9%	39,2%
T4 N2	68,5%	53,2%	34,8%
T2 alle N	88,6%	76,7%	56,5%
T3 alle N	82,0%	60,7%	42,3%
T4 alle N	73,4%	60,2%	39,4%
Alle T N0	92,8%	84,2%	67,7%
Alle T N1	75,7%	70,2%	49,3%
Alle T N2	70,8%	55,3%	35,5%
Alle T N>0	71,9%	58,6%	41,6%

Tabelle 27: Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium).

Im Stadium N0 betrug die 5-Jahresüberlebensrate 67,7%. Durch Metastasierung in die regionären Lymphknoten sank die 5-Jahresüberlebensrate deutlich, im Stadium N1 auf 49,3% und im Stadium N2 auf 35,5%. Nach Zusammenfassen der Stadien N1 und N2 ergab sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 41,6%. In der univariaten Analyse im Log-Rank-Test stellte sich der Befall der regionären Lymphknoten als prognostisch sehr starker Parameter für das unkorrigierte Überleben dar ($p < 0,001$). Ebenso konnte das T-Stadium als prognostisch relevanter Parameter für das unkorrigierte Überleben identifiziert werden ($p = 0,033$). Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T2, unabhängig vom Lymphknotenbefall, betrug 56,5%. Im Stadium T3 sank sie auf 42,3%, im Stadium T4 auf 39,4%.

Unkorrigiertes Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
T2	88,6%	76,7%	56,5%
T3	82,0%	60,7%	42,3%
T4	73,4%	60,2%	39,4%
Neoadjuvante Therapie (131)			
T2	85,5%	72,7%	47,2%
T3	63,0%	56,7%	44,1%
T4	74,1%	60,3%	44,1%
Primäre Operation (137)			
T2	88,1%	80,0%	72,8%
T3	82,4%	64,7%	38,8%
T4	72,5%	60,1%	34,7%

Tabelle 28: Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime

In der univariaten Analyse im Log-Rank-Test konnte das T-Stadium als prognostisch relevanter Parameter für das unkorrigierte Überleben des gesamten Patientenkollektivs identifiziert werden ($p = 0,033$). Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T2 betrug 56,5%, im Stadium T3 nur 42,3%. Für Patienten im Stadium T4 sank sie auf 39,4%. Dieser Trend ließ sich schon nach einem Jahr und nach zwei Jahren in der Nachbeobachtungsphase erkennen. Für das Patientenkollektiv, das neoadjuvant behandelt wurde, zeigte sich im Log-Rank-Test keine prognostische Signifikanz für das T-Stadium ($p = 0,824$). Patienten im Stadium T4 wiesen sowohl nach einem Jahr (74,1% gegenüber 63,0%) als auch nach zwei Jahren (60,3% gegenüber 56,7%) günstigere Überlebensraten auf als Patienten im Stadium T3. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug für beide Stadien jeweils 44,1%. Für die Untergruppe mit den 137 Patienten, die primär operiert wurden, stellte sich das T-Stadium im Log-Rank-Test als prognostisch hochrelevanter Parameter dar ($p = 0,003$). Patienten im Stadium T2 wiesen nach einem, nach zwei und nach fünf Jahren wesentlich bessere Überlebensraten auf als Patienten in den Stadien T3 und T4. Nach zwei Jahren betrug der Abstand zwischen den Stadien T2 und T4 20% (T2 80,0%, T4 60,1%). Nach fünf Jahren vergrößerte sich der Abstand zwischen den

Überlebensraten massiv auf 38%, wobei die 5-Jahresüberlebensraten im Stadium T2 72,8% und im Stadium T4 34,7% betragen.

Unkorrigiertes Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
N0	92,8%	84,2%	67,7%
N1	75,7%	70,2%	49,3%
N2	70,8%	55,3%	35,5%
Neoadjuvante Therapie (131)			
N0	87,0%	78,3%	52,2%
N1	80,0%	75,0%	55,0%
N2	74,4%	59,3%	41,5%
Primäre Operation (137)			
N0	95,6%	85,9%	72,6%
N1	70,6%	64,2%	44,0%
N2	63,9%	47,3%	22,1%

Tabelle 29: Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime

Das N-Stadium war in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test der Parameter mit dem höchsten prognostischen Wert für das unkorrigierte Überleben des Gesamtkollektivs ($p < 0,001$). Während die Patienten im Stadium N0 nach einem Jahr eine hervorragende Überlebensrate von 92,8% aufwiesen, sank das unkorrigierte Überleben nach einem Jahr bei Lymphknotenbefall im Stadium N1 auf 75,7% und im Stadium N2 auf 70,8% ab. Dieser Trend verdeutlichte sich nach zwei Jahren und nach fünf Jahren. Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium N0 war mit 67,7% fast doppelt so hoch wie im Stadium N2 mit 35,5%. In der Untergruppe der 131 neoadjuvant behandelten Patienten führte ein Lymphknotenbefall zwar zu einer Verschlechterung der Überlebensraten, allerdings war diese Verschlechterung im Log-Rank-Test in der univariaten Analyse statistisch nicht signifikant ($p = 0,156$). Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium N0 betrug 52,2%, im Stadium N1 lag sie jedoch mit 55,0% leicht besser als im Stadium N0. Bei Lymphknotenbefall im Stadium N2 fiel die 5-

Jahresüberlebensrate auf 41,5% ab. Für die Gruppe der primär operativ behandelten Patienten war das Stadium des Lymphknotenbefalls ein statistisch hochsignifikanter prognostischer Parameter ($p < 0,001$). Patienten im Stadium N0 wiesen mit 72,6% eine gute 5-Jahresüberlebensrate auf, während die Überlebensrate im Stadium N1 auf 44,0% absank und im Stadium N2 nur noch 22,1% betrug, so dass nach fünf Jahren 4 von 5 Patienten, die bei Diagnosestellung das Stadium N2 aufwiesen, verstorben waren.

Krankheitsfreies Überleben

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
T2 N0	93,7%	80,2%	66,8%
T3 N0	88,9%	66,7%	53,3%
T4 N0	87,5%	61,3%	55,1%
T2 N1	83,3%	77,4%	59,5%
T3 N1	71,4%	57,1%	38,1%
T4 N1	58,3%	50,0%	50,0%
T2 N2	66,9%	56,3%	31,5%
T3 N2	70,6%	45,8%	45,8%
T4 N2	55,7%	49,8%	34,5%
T2 alle N	82,8%	70,9%	52,9%
T3 alle N	75,9%	51,6%	40,6%
T4 alle N	61,5%	51,1%	37,6%
Alle T N0	91,7%	74,4%	63,0%
Alle T N1	73,0%	64,6%	53,5%
Alle T N2	59,3%	48,4%	32,4%
Alle T N>0	63,8%	54,3%	40,4%

Tabelle 30: Krankheitsfreies Überleben der Patienten, in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium).

Die 2-Jahresüberlebensrate für das krankheitsfreie Überleben betrug bei Patienten im Stadium T2 70,9%, im Stadium T3 51,6% und im Stadium T4 52,9%. Nach 5 Jahren zeigte sich ein geringfügig verändertes Bild, da die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T4 mit 37,6% etwas günstiger als im Stadium T3 (40,6%) war. In der univariaten Analyse ließ sich statistisch ein

signifikanter Einfluss des Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben nachweisen ($p = 0,013$). Lymphknotenbefall wirkte sich negativ auf das krankheitsfreie Überleben aus. Im Stadium N0 betrug die 5-Jahresüberlebensrate, unabhängig vom T-Stadium, 63,0%. Lagen Lymphknotenmetastasen vor ($N>0$), so sank die 5-Jahresüberlebensrate auf 40,4%. Im Stadium N1 betrug sie 53,5%, im Stadium N2 32,4%. In der univariaten Analyse erreichte das N-Stadium statistische Signifikanz ($p < 0,001$).

Krankheitsfreies Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
T2	82,8%	70,9%	52,9%
T3	75,9%	51,6%	40,6%
T4	61,5%	51,1%	37,6%
Neoadjuvante Therapie (131)			
T2	78,2%	67,3%	43,6%
T3	63,0%	50,4%	44,1%
T4	55,2%	51,7%	40,9%
Primäre Operation (137)			
T2	86,7%	73,7%	68,3%
T3	82,4%	52,9%	34,7%
T4	68,6%	49,9%	34,5%

Tabelle 31: Krankheitsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime

Für das gesamte Patientenkollektiv betrug die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T2 52,9%, im Stadium T3 40,6% und im Stadium T4 37,6%. Dabei war das T-Stadium in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test ein statistisch signifikanter Prognoseparameter ($p = 0,013$). Für die Untergruppe der mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelten Patienten war das T-Stadium kein statistisch signifikanter prognostischer Parameter ($p = 0,584$). Nach zwei Jahren wiesen Patienten im Stadium T2 mit 67,3% zwar eine bessere Überlebensrate auf als Patienten im Stadium T3 (50,4%), jedoch fand sich hier im Stadium T4 mit 51,7% eine höhere 2-Jahresüberlebensrate. Die günstigste 5-Jahresüberlebensrate in dieser Gruppe ergab

sich für Patienten im Stadium T3 mit 44,1%. Patienten im Stadium T2 (43,6%) und Patienten im Stadium T4 (40,9%) hatten geringfügig ungünstigere 5-Jahresüberlebensraten. Für das Kollektiv der primär operierten Patienten hingegen war das T-Stadium in der univariaten Analyse ein starker prognostischer Parameter ($p = 0,007$) für das krankheitsfreie Überleben. Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T2 lag bei 68,3%. In den Stadien T3 (34,7%) und T4 (34,5%) fanden sich nach fünf Jahren nur sehr geringe Unterschiede in den Überlebensraten.

Krankheitsfreies Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
N0	91,7%	74,4%	63,0%
N1	73,0%	64,6%	53,5%
N2	59,3%	48,4%	32,4%
Neoadjuvante Therapie (131)			
N0	82,6%	69,6%	47,8%
N1	75,0%	70,0%	55,0%
N2	58,1%	52,3%	38,2%
Primäre Operation (137)			
N0	93,2%	75,9%	69,3%
N1	70,6%	64,2%	44,0%
N2	59,5%	40,4%	18,9%

Tabelle 32: Krankheitsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime

Das N-Stadium war in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test der stärkste prognostische Parameter für das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,001$). Nach einem Jahr lag die Überlebensrate des Gesamtkollektivs im Stadium N0 bei 93,2%, im Stadium N1 hingegen nur bei 70,6% und im Stadium N2 nur noch bei 59,5%. Dieser Trend verstärkte sich und schlug sich auch in den 5-Jahresüberlebensraten nieder. Die 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsfreie Überleben des gesamten Kollektivs betrug im Stadium N0 63,0%, im Stadium N1 53,5% und im Stadium N2 32,4%. Für das Unterkollektiv der neoadjuvant behandelten Patienten war das N-Stadium jedoch kein prognostisch relevanter Parameter ($p = 0,100$).

Nach fünf Jahren wiesen die Patienten im Stadium N1 mit 55,0% wesentlich bessere Überlebensraten auf als die Patienten im Stadium N0 (47,8%) und im Stadium N2 (38,2%). Für das Kollektiv der primär operierten Patienten hingegen war das N-Stadium der prognostisch stärkste Parameter für das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium N2 ergab 18,9% gegenüber 69,3% für die Patienten im Stadium N0, die bei Diagnosestellung keine Lymphknotenmetastasen hatten.

Lokoregionäre Kontrolle

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
T2 N0	96,8%	89,4%	87,3%
T4 N0	95,8%	79,5%	71,6%
T2 N2	75,9%	72,9%	64,8%
T4 N2	67,3%	65,6%	61,6%
T2 alle N	89,8%	84,9%	81,4%
T3 alle N	90,6%	83,4%	76,1%
T4 alle N	75,4%	69,3%	65,0%
Alle T N0	96,8%	87,0%	83,1%
Alle T N1	88,9%	82,2%	82,2%
Alle T N2	72,7%	68,8%	64,1%
Alle T N>0	76,3%	71,8%	68,2%

Tabelle 33: Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium).

Nach 2 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrolle im Stadium T2 84,9%, im Stadium T3 83,4% und im Stadium T4 69,3%. Der gleiche Trend zeigte sich nach 5 Jahren, allerdings sank die lokoregionäre Kontrolle zwischen zwei und fünf Jahren nicht so stark ab wie zwischen dem ersten und zweiten Jahr nach Beginn der Therapie. Nach 5 Jahren zeigten sich in der lokoregionäre Kontrolle kaum Unterschiede zwischen den Stadien N0 (83,1%) und N1 (82,2%). Im Stadium N2 war die lokoregionäre Kontrolle allerdings mit 64,1% erheblich schlechter. In der univariaten Analyse waren T-Stadium ($p = 0,004$) und N-Stadium ($p < 0,001$) prognostisch relevante Parameter für die lokoregionäre Kontrolle.

Lokoregionäre Kontrolle

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
T2	89,8%	84,9%	81,4%
T3	90,6%	83,4%	76,1%
T4	75,4%	69,3%	65,0%
Neoadjuvante Therapie (131)			
T2	83,3%	79,3%	74,2%
T3	80,0%	72,0%	72,0%
T4	65,0%	63,0%	60,9%
Primäre Operation (137)			
T2	95,4%	89,6%	87,4%
T3	100%	80,0%	80,0%
T4	87,7%	75,8%	67,4%

Tabelle 34: Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime

Im Log-Rank-Test konnte das T-Stadium als prognostisch relevanter Parameter für die lokoregionäre Kontrolle identifiziert werden ($p = 0,004$). Patienten mit dem initialen Tumorstadium T2 wiesen nach fünf Jahren eine wesentlich günstigere lokoregionäre Kontrolle auf als die Patienten mit den Stadien T3 (76,1%) und T4 (65,0%). Für die Gruppe der 131 neoadjuvant behandelten Patienten ließ sich im Log-Rank-Test jedoch knapp keine statistische Signifikanz für das T-Stadium als Prognoseparameter nachweisen ($p = 0,083$). Nach 2 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrolle im Stadium T2 79,3%, im Stadium T3 72,0% und im Stadium T4 63,0%. Nach fünf Jahren fanden sich geringe bis gar keine Veränderungen der lokoregionäre Kontrolle. Für die Gruppe der primär operativ behandelten Patienten war das T-Stadium bei Diagnosestellung ein äußerst starker Prognosefaktor ($p = 0,027$ im Log-Rank-Test). Jedoch fanden sich auch hier nach zwei Jahren nur noch geringe Veränderungen der lokoregionäre Kontrolle. Im Stadium T2 lag die lokoregionäre Kontrolle nach einem Jahr bei 95,4%, nach 2 Jahren war sie auf 89,6% gefallen. Nach dem 5. Jahr war die Veränderung nur noch sehr gering, die lokoregionäre Kontrolle betrug 87,4%. Bei den primär operierten Patienten trat nach dem zweiten Jahr kein weiteres lokoregionäres Rezidiv

auf, so dass die lokoregionäre Kontrolle sowohl nach zwei Jahren als auch nach fünf Jahren bei 80,0% lag.

Lokoregionäre Kontrolle			
Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
N0	96,8%	87,0%	83,1%
N1	88,9%	82,2%	82,2%
N2	72,7%	68,8%	64,1%
Neoadjuvante Therapie (131)			
N0	91,1%	85,7%	85,7%
N1	85,0%	79,3%	79,3%
N2	67,8%	65,2%	60,6%
Primäre Operation (137)			
N0	98,6%	87,5%	81,8%
N1	93,8%	85,2%	85,2%
N2	83,3%	76,4%	71,3%

Tabelle 35: Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime

Das N-Stadium war für die lokoregionäre Kontrolle des gesamten Patientenkollektivs ein sehr starker Prognoseparameter ($p < 0,001$). Während sich nach fünf Jahren die Werte für die lokoregionäre Kontrolle in den Stadien N0 (85,7%) und N1 (82,2%) kaum unterschieden, war die lokoregionäre Kontrolle für Patienten im Stadium T4 mit 64,1% wesentlich ungünstiger. Für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten erwies sich das N-Stadium als starker Prognoseparameter ($p = 0,015$). Sowohl nach einem Jahr, nach zwei Jahren als auch nach fünf Jahren fand sich eine deutliche Abnahme der lokoregionäre Kontrolle mit steigendem Stadium der Lymphknotenmetastasierung. Für die Gruppe der primär operierten Patienten erreichte das N-Stadium in der univariaten Analyse knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,048$). Nach zwei Jahren fand sich im Stadium N0 eine lokoregionäre Kontrolle von 87,5%, in den Stadien N1 und N2 betrug sie 85,2% beziehungsweise 76,4%. Nach fünf Jahren wiesen

die primär operierten Patienten im Stadium N1 mit 85,2% eine günstigere lokoregionäre Kontrolle auf als die Patienten in den Stadien N0 (81,8%) und N2 (71,3%).

Krankheitsspezifisches Überleben

Alle Patienten (268)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
T2 N0	98,4%	91,6%	83,2%
T3 N0	77,8%	66,7%	53,3%
T4 N0	91,7%	82,9%	71,1%
T4 N1	74,1%	64,8%	46,3%
T2 N2	77,2%	66,1%	48,3%
T3 N2	80,8%	67,3%	49,9%
T4 N2	70,9%	59,3%	46,2%
T2 alle N	90,0%	84,7%	71,8%
T3 alle N	77,8%	68,1%	50,7%
T4 alle N	75,8%	64,1%	48,6%
Alle T N0	94,7%	87,0%	77,4%
Alle T N1	80,7%	77,8%	65,6%
Alle T N2	74,1%	61,6%	47,5%
Alle T N>0	75,6%	65,2%	51,4%

Tabelle 36: Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten, in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium).

Für das krankheitsspezifische Überleben zeigte sich mit zunehmendem T-Stadium ein stetiger Abfall der Jahresüberlebensraten, sowohl nach einem Jahr, als auch nach zwei und fünf Jahren. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen im Stadium T2 bei 71,8%, im Stadium T3 bei 50,7% und im Stadium T4 bei 48,6%. Im Log-Rank-Test erreichte das T-Stadium statistische Signifikanz als prognostischer Parameter für das krankheitsspezifische Überleben. Der gleiche Trend zeigte sich auf für den Lymphknotenbefall. Nach 5 Jahren betragen die Überlebensraten im Stadium N0 77,4%, im Stadium N1 65,6% und im Stadium N2 47,5%. Das N-Stadium konnte in der univariaten Analyse als prognostisch starker Parameter für das krankheitsspezifische Überleben identifiziert werden ($p < 0,001$).

Krankheitsspezifisches Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
T2	90,0%	84,7%	71,8%
T3	77,8%	68,1%	50,7%
T4	75,8%	64,1%	48,6%
Neoadjuvante Therapie (131)			
T2	88,9%	81,3%	66,3%
T3	72,2%	62,3%	63,2%
T4	75,7%	63,4%	54,9%
Primäre Operation (137)			
T2	90,9%	85,6%	77,8%
T3	82,4%	64,7%	38,8%
T4	76,0%	65,0%	44,5%

Tabelle 37: Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime

Das T-Stadium war für das krankheitsspezifische Überleben des gesamten Patientenkollektivs ein sehr relevanter Prognoseparameter ($p = 0,004$). Die 5-Jahresüberlebensrate war für Patienten im Stadium T2 mit 71,8% erheblich günstiger als für Patienten mit den Stadien T3 (50,7%) und T4 (48,6%). Für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten konnte im Log-Rank-Test keine statistische Signifikanz für das T-Stadium als Prognoseparameter nachgewiesen werden ($p = 0,176$). Die 5-Jahresüberlebensraten für das krankheitsspezifische Überleben unterschieden sich in den Stadien T2 (66,3%) und T3 (63,2%) nur sehr gering. Für die Gruppe der primär operierten Patienten hingegen erwies sich das T-Stadium in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test als guter Prognoseparameter ($p = 0,006$). Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T2 lag mit 77,8% deutlich höher als bei den Patienten in den Stadien T3 (38,8%) und T4 (44,5%), wobei auffällig war, dass die Patienten im Stadium T4 eine günstigere 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsspezifische aufwiesen als die Patienten im Stadium T3.

Krankheitsspezifisches Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
N0	94,7%	87,0%	77,4%
N1	80,7%	77,8%	65,6%
N2	74,1%	61,6%	47,5%
Neoadjuvante Therapie (131)			
N0	87,0%	78,3%	64,1%
N1	84,7%	79,4%	73,3%
N2	78,5%	67,3%	57,0%
Primäre Operation (137)			
N0	97%	89,7%	80,7%
N1	76,0%	76,0%	52,1%
N2	65,6%	50,5%	26,1%

Tabelle 38: Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime

Das N-Stadium war in der univariaten Analyse einer der stärksten Prognoseparameter für das krankheitsspezifische Überleben des gesamten Patientenkollektivs ($p < 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate zeigte mit steigendem N-Stadium eine deutliche Verschlechterung des krankheitsspezifischen Überlebens (N0: 80,7%, N1: 65,6%, N2: 47,5%). Diese Trends ließen sich bereits nach einem Jahr und nach zwei Jahren in der Nachbeobachtungsphase erkennen. Für die Untergruppe der 131 neoadjuvant therapierten Patienten war das N-Stadium kein prognostisch relevanter Parameter für das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,313$). Patienten, die sich bei Diagnosestellung im Stadium N1 befanden, wiesen mit 73,3% günstigere 5-Jahresüberlebensraten auf als Patienten in den Stadien N0 (64,1%) und N2 (57,0%). Für die Gruppe der primär operativ behandelten Patienten war das N-Stadium der stärkste Prognosefaktor in der univariaten Analyse ($p < 0,001$). Die schon nach einem Jahr und zwei Jahren Nachbeobachtungszeit deutlichen Unterschiede im krankheitsspezifischen Überleben wurden nach fünf Jahren noch klarer ersichtlich. Patienten mit dem Stadium N0 hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 80,7%, während das krankheitsspezifische Überleben nach fünf Jahren in den Stadien N1 und N2 nur 52,1% beziehungsweise 26,1% betrug.

3.7.4 Onkologische Ergebnisse in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Unkorrigiertes Überleben			
Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
II	95,4%	89,0%	74,3%
III	79,4%	73,3%	52,6%
IV	73,4%	58,6%	38,3%
Neoadjuvante Therapie (131)			
II	89,5%	84,2%	52,6%
III	75,0%	68,8%	50,0%
IV	74,5%	59,6%	43,3%
Primäre Operation (137)			
II	95,7%	90,9%	88,2%
III	83,3%	71,4%	64,3%
IV	71,9%	57,2%	30,2%

Tabelle 39: Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime

Die Stadieneinteilung der UICC, die sich aus den T-, N- und M-Stadien zusammensetzt, war ein sehr starker Prognoseparameter für das unkorrigierte Überleben der 268 Patienten des gesamten Patientenkollektivs ($p < 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensraten fielen mit steigendem UICC-Stadium deutlich ab (II: 74,3%, III: 52,6%, IV: 38,3%). Für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten war das UICC-Stadium kein statistisch signifikanter Prognoseparameter ($p = 0,217$), obwohl ein entsprechender Trend, ein Abfall der 5-Jahresüberlebensrate mit steigendem UICC-Stadium, zu erkennen war. Für die Gruppe der 137 primär operativ therapierten Patienten war das UICC-Stadium ein sehr starker Prognoseparameter in der univariaten Analyse ($p < 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben betrug im Stadium II 88,2%, während sie im Stadium III auf 64,3% und im Stadium IV auf 30,2% fiel.

Krankheitsfreies Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
II	93,8%	79,2%	66,3%
III	82,4%	70,4%	53,9%
IV	63,1%	50,7%	36,3%
Neoadjuvante Therapie (131)			
II	89,5%	73,7%	47,4%
III	75,0%	68,8%	50,0%
IV	58,5%	53,2%	40,3%
Primäre Operation (137)			
II	95,7%	81,4%	78,7%
III	88,9%	71,4%	64,3%
IV	67,7%	47,1%	29,5%

Tabelle 40: Krankheitsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime

Für das krankheitsfreie Überleben des gesamten Patientenkollektivs war das UICC-Stadium im Log-Rank-Test ein äußerst aussagekräftiger Prognoseparameter ($p < 0,001$). Nach einem, zwei und fünf Jahren fand sich jeweils eine deutliche Verschlechterung der Überlebensraten für das krankheitsfreie Überleben bei steigendem UICC-Stadium. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien waren zu diesen drei Zeitpunkten sehr ähnlich ausgeprägt. Für die Gruppe der 131 neoadjuvant behandelten Patienten erreichte das UICC-Stadium in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz als Prognosefaktor. Patienten im Stadium II hatten mit 47,4% eine geringfügig schlechtere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten mit dem Stadium III (50,0%). Die schlechteste 5-Jahresüberlebensrate wiesen die Patienten im Stadium IV mit 40,3% auf. Für die Gruppe der primär operativ behandelten Patienten war das UICC-Stadium ein sehr guter Prognoseparameter für das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,001$). Für Patienten im UICC-Stadium IV ergab sich mit 29,5% eine wesentlich schlechtere 5-Jahresüberlebensrate als für Patienten in den Stadien II (78,7%) und III (64,3%).

Lokoregionäre Kontrolle

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
II	97,6%	89,8%	86,8%
III	94,4%	88,5%	88,5%
IV	88,2%	77,5%	71,0%
Neoadjuvante Therapie (131)			
II	89,5%	83,5%	83,5%
III	93,8%	85,9%	85,9%
IV	68,4%	65,9%	61,8%
Primäre Operation (137)			
II	100%	89,8%	86,8%
III	94,4%	88,5%	88,5%
IV	88,2%	77,5%	71,0%

Tabelle 41: Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime

Im Log-Rank-Test stellte sich das UICC-Stadium als sehr starker prognostischer Faktor für die lokoregionäre Kontrolle des gesamten Patientenkollektivs dar ($p = 0,001$). Patienten im Stadium IV hatten nach fünf Jahren eine schlechtere lokoregionäre Kontrolle als Patienten in den Stadien II (86,8%) und III (88,5%). Für die 131 mit neoadjuvanter Behandlung war das UICC-Stadium ein statistisch signifikanter Prognoseparameter ($p = 0,027$). Patienten in den Stadien II und III wiesen nach zwei Jahren eine günstigere lokoregionäre Kontrolle auf (83,5% und 85,9%) als Patienten mit dem Stadium IV (65,9%). In der Gruppe der primär operierten Patienten erreichte das UICC-Stadium im Log-Rank-Test äußerst knapp keine statistische Signifikanz ($p = 0,051$). Patienten im Stadium III hatten nach fünf Jahren eine leicht bessere lokoregionäre Kontrolle (88,5%) als Patienten im Stadium II (86,8%). Für Patienten mit dem UICC-Stadium hingegen ergab sich nach fünf Jahren mit 71,0% eine deutlich schlechtere lokoregionäre Kontrolle.

Krankheitsspezifisches Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
II	98,4%	91,7%	83,6%
III	82,1%	78,9%	69,8%
IV	76,5%	64,7%	50,4%
Neoadjuvante Therapie (131)			
II	94,7%	84,2%	66,9%
III	80,4%	80,4%	72,3%
IV	78,2%	66,9%	57,7%
Primäre Operation (137)			
II	100%	94,9%	92,0%
III	83,3%	77,4%	69,6%
IV	74,3%	61,7%	37,0%

Tabelle 42: Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime

Für das UICC-Stadium konnte in der univariaten Analyse eine hohe prognostische Aussagekraft für das krankheitsspezifische Überleben der 268 Patienten festgestellt werden ($p < 0,001$). Patienten mit dem Stadium II wiesen mit 83,6% eine ausgezeichnete 5-Jahresüberlebensrate auf, während diese im Stadium IV nur bei 50,4% lag. Für die neoadjuvant behandelten Patienten ließ sich im Log-Rank-Test kein statistisch signifikanter Einfluss der UICC-Stadieneinteilung auf das krankheitsspezifische Überleben nachweisen ($p = 0,256$). Patienten mit dem Stadium III hatten mit 72,3% eine bessere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten mit dem Stadium II (66,9%), für Patienten im Stadium IV lag die 5-Jahresüberlebensrate jedoch lediglich bei 57,7%. Der Log-Rank-Test zeigte einen hohen prognostischen Wert für das UICC-Stadium bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens der 137 primär operativ therapierten Patienten ($p < 0,001$). Die 1-Jahresüberlebensrate im Stadium II betrug 100%, die 5-Jahresüberlebensrate für diese Patienten war mit 92,0% exzellent. Bei Vorliegen des UICC-Stadiums IV waren nach einem Jahr bereits 25% der Patienten an den Folgen des Tumorleidens verstorben, die 1-Jahresüberlebensrate betrug 74,3%. Nach fünf Jahren lag sie bei lediglich 37,0%.

3.7.5 Kapseldurchbruch bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Kapseldurchbruch	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
positiv	64,1%	39,0%	22,5%
negativ	77,1%	64,0%	43,1%
Krankheitsfreies Überleben			
positiv	47,6%	33,6%	30,8%
negativ	66,4%	57,1%	40,1%
Lokoregionäre Kontrolle			
positiv	71,9%	67,9%	61,7%
negativ	81,5%	76,9%	67,7%
Krankheitsspezifisches Überleben			
positiv	70,5%	48,9%	28,2%
negativ	80,0%	69,5%	57,3%

Tabelle 43: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 170 Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Für das unkorrigierte Überleben war der Kapseldurchbruch des Plattenepithelkarzinoms beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen von prognostischer Bedeutung ($p = 0,005$). Die 5-Jahresüberlebensrate verschlechterte sich bei Durchbruch von 43,1% auf 22,5% deutlich. Für das krankheitsfreie Überleben ließ sich statistisch im Log-Rank-Test äußerst knapp kein prognostischer Einfluss nachweisen ($p = 0,055$). Trotzdem hatten die Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch mit 40,1% ein besseres krankheitsfreies Überleben nach fünf Jahren als die Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch (30,8%). Die lokoregionäre Kontrolle wurde vom Lymphknotendurchbruch beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen statistisch nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,327$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen ohne Kapseldurchbruch (67,7%) und mit Kapseldurchbruch (61,7%) waren nach fünf Jahren für die lokoregionäre Kontrolle wesentlich geringer als für die übrigen onkologischen Parameter. Für das krankheitsspezifische Überleben jedoch ergab sich statistisch eine starke Assoziation mit dem Kapseldurchbruch bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ($p = 0,004$). Mit 57,3% hatten die Patienten ohne Kapseldurchbruch doch eine recht respektable 5-

Jahresüberlebensrate, während diese für die Patienten mit Kapseldurchbruch deutlich schlechter ausfiel (28,2%).

3.7.6 Onkologische Ergebnisse in Abhängigkeit vom histopathologischen Differenzierungsgrad des Tumors

Differenzierungsgrad (G-Kategorie)	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
G1	90,0%	78,8%	52,5%
G2	79,0%	68,6%	48,5%
G3	78,9%	64,0%	43,2%
Krankheitsfreies Überleben			
G1	80,0%	80,0%	53,3%
G2	72,3%	58,9%	46,2%
G3	75,4%	58,5%	39,6%
G3	75,4%	58,5%	39,6%
Lokoregionäre Kontrolle			
G2	85,6%	78,7%	70,8%
G3	86,8%	82,1%	76,2%
Krankheitsspezifisches Überleben			
G1	90,0%	78,8%	52,5%
G2	82,2%	74,0%	61,4%
G3	81,9%	70,1%	54,9%

Tabelle 44: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Differenzierungsgrad des Tumors.

In der univariaten Analyse im Log-Rank-Test ließ sich kein signifikanter Einfluss auf einen der vier onkologischen Parameter nachweisen ($p > 0,05$). Beim unkorrigierten Überleben und beim krankheitsfreien Überleben verringerte sich zwar die 5-Jahresüberlebensrate bei abnehmendem Differenzierungsgrad des Tumors, allerdings war der Unterschied zwischen den verschiedenen Differenzierungskategorien nicht signifikant. Die lokoregionäre Kontrolle

nach fünf Jahren war bei gering differenzierten Tumoren (76,2%) sogar besser als bei mäßig differenzierten Tumoren (70,8%). Für das krankheitsspezifische Überleben zeigte sich nach fünf Jahren kein statistischer Zusammenhang mit dem histopathologischen Differenzierungsgrad des Tumors.

3.7.7 Onkologische Ergebnisse in Abhängigkeit von den Resektionsrändern

Unkorrigiertes Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
R0	83,1%	72,9%	50,0%
R1	65,5%	46,8%	34,0%
Neoadjuvante Therapie (131)			
R0	80,7%	71,1%	49,8%
R1	53,8%	15,4%	7,7%
Primäre Operation (137)			
R0	85,5%	74,9%	49,9%
R1	69,7%	58,3%	43,6%

Tabelle 45: Unkorrigiertes Überleben der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorresektionsrändern.

Das Vorliegen einer R0-Resektion hatte in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das unkorrigierte Überleben des gesamten Patientenkollektivs ($p = 0,005$). Patienten mit einer R1-Resektion wiesen mit 34% eine wesentlich schlechtere 5-Jahresüberlebensrate auf als Patienten mit R0-Resektion. Auch in der neoadjuvant behandelten Gruppe hatte die Tumorfreiheit der Resektionsränder im histopathologischen Präparat einen starken Einfluss auf das unkorrigierte Überleben ($p = 0,003$). Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit einer R0-Resektion betrug immerhin noch 49,8%, während sie bei Patienten mit R1-Resektion nur bei 7,7% lag. In der Gruppe der primär operierten Patienten hingegen ließ sich kein signifikanter Einfluss der Tumorresektionsränder auf das unkorrigierte Überleben nachweisen ($p = 0,172$). Zwar war die 5-Jahresüberlebensrate

für die Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern mit 49,9% günstiger als beim Vorliegen einer R1-Resektion (43,6%), aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Krankheitsfreies Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
R0	78,4%	66,3%	48,1%
R1	51,3%	34,9%	34,9%
Neoadjuvante Therapie (131)			
R0	69,3%	64,0%	46,3%
R1	15,4%	7,7%	7,7%
Primäre Operation (137)			
R0	85,8%	68,4%	49,7%
R1	64,3%	44,7%	37,3%

Tabelle 46: Krankheitsfreies Überleben der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorresektionsrändern.

Die Tumorresektionsränder konnten im Log-Rank-Test als bedeutender prognostischer Faktor für das krankheitsfreie Überleben identifiziert werden ($p = 0,002$). Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern zeigten eine wesentlich bessere 5-Jahresüberlebensrate (48,1%) als Patienten mit Residuen des Tumors im Randbereich des histopathologischen Präparates (34,9%). Eine sehr starke statistische Assoziation fand sich zwischen dem krankheitsfreien Überleben der 131 neoadjuvant behandelten Patienten und den Tumorresektionsrändern ($p = 0,006$). Bei tumorfreien Resektionsrändern betrug die 1-Jahresüberlebensrate 69,3%, bei einer R1-Resektion sank die Überlebensrate schon innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Primärtherapie dramatisch stark ab auf 15,4%. Die 5-Jahresüberlebensrate für diese Gruppe betrug 7,7%, während Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern eine wesentlich höhere 5-Jahresüberlebensrate aufwiesen (46,3%). Auch für die Gruppe der primär operativ behandelten Patienten fand sich in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,033$). Bei R1-Resektionen war die 5-Jahresüberlebensrate niedriger (37,3%) als bei Patienten mit R0-Resektionen (49,7%).

Lokoregionäre Kontrolle

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
R0	89,2%	84,2%	76,5%
R1	72,0%	57,5%	53,4%
Neoadjuvante Therapie (131)			
R0	81,7%	76,8%	71,1%
R1	50,8%	38,1%	19,0%
Primäre Operation (137)			
R0	97,9%	92,9%	82,6%
R1	79,8%	64,4%	64,4%

Tabelle 47: Lokoregionäre Kontrolle der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorsektionsrändern.

Im Log-Rank-Test ließen sich die Tumorsektionsränder als starker prognostischer Faktor für die lokoregionäre Kontrolle des Gesamtkollektivs identifizieren ($p = 0,002$). Nach 2 Jahren betrug die lokale Kontrolle für Patienten mit R0-Resektionen 84,2%, bei Patienten mit R1-Resektionen 57,5%. Dieser Trend blieb auch nach fünf Jahren bestehen; dort lag die lokoregionäre Kontrolle für Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern bei 76,5% und für Patienten mit R1-Resektionen bei 53,4%. Das krankheitsfreie Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten wurde ebenfalls signifikant von den Tumorsektionsrändern beeinflusst ($p = 0,039$). Tumoresiduen im Randbereich des Resektats führten zu einer starken Verschlechterung der lokoregionäre Kontrolle nach fünf Jahren (19,0%) gegenüber Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern (71,1%). Tumorfreie Resektionsränder waren auch für die lokoregionäre Kontrolle in der Gruppe der primär operativ behandelten Patienten ein bedeutender prognostischer Faktor ($p = 0,003$). R0-Resektionen führten nach fünf Jahren zu einer deutlich besseren lokoregionäre Kontrolle (82,6%) als R1-Resektionen (64,4%).

Krankheitsspezifisches Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Alle Patienten (268)			
R0	86,5%	78,8%	63,9%
R1	67,7%	50,7%	42,4%
Neoadjuvante Therapie (131)			
R0	83,9%	76,5%	66,0%
R1	61,5%	26,4%	13,2%
Primäre Operation (137)			
R0	89,6%	81,2%	56,0%
R1	69,7%	58,6%	51,3%

Tabelle 48: Krankheitsspezifisches Überleben der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorresektionsrändern.

Neben dem Lymphknotenbefall (N-Stadium) waren tumorfreie Resektionsränder der wichtigste prognostische Faktor für das krankheitsspezifische Überleben des Gesamtkollektivs ($p < 0,001$). Schon nach einem Jahr zeigten sich deutliche Unterschiede in den Überlebensraten, nach zwei Jahren betrug das krankheitsspezifische Überleben für die Patienten mit R0-Resektionen 63,9%, für Patienten mit R1-Resektionen jedoch lediglich 42,4%. Auch in der Untergruppe der neoadjuvant behandelten Patienten wurde das krankheitsspezifische Überleben signifikant durch die Tumorresektionsränder beeinflusst ($p = 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit R0-Resektionen lag bei 66,0%, während Patienten mit R1-Resektionen mit 13,2% einen wesentlich schlechteren Wert aufwiesen. Patienten, die primär operativ therapiert wurden zeigten bei tumorfreien Resektionsrändern zwar nach fünf Jahren eine höhere Überlebensrate für das krankheitsspezifische Überleben (56,0%) als Patienten mit Tumorresten im Randbereich des Resektats (51,3%), jedoch war der Unterschied in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test nicht signifikant ($p = 0,092$).

3.7.8 Onkologische Ergebnisse bei Lymphangiosis carcinomatosa

Lymphangiosis carcinomatosa	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
positiv	67,4%	50,2%	32,0%
negativ	81,9%	71,3%	55,2%
Krankheitsfreies Überleben			
positiv	62,8%	43,1%	27,5%
negativ	75,1%	63,5%	48,0%
Lokoregionäre Kontrolle			
positiv	75,9%	67,1%	58,7%
negativ	85,7%	79,6%	76,9%
Krankheitsspezifisches Überleben			
positiv	71,4%	55,5%	35,4%
negativ	84,4%	76,6%	64,4%

Tabelle 49: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs

Das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa hatte signifikanten prognostischen Einfluss auf alle vier onkologischen Parameter. Das unkorrigierte Überleben ($p = 0,005$) verschlechterte sich nach fünf Jahren deutlich (32,0%) bei Vorliegen einer Lymphangiosis gegenüber den Patienten ohne Lymphangiosis (55,2%). Noch etwas größer war der prognostische Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,003$). Die 2-Jahresüberlebensrate betrug ohne Lymphangiosis carcinomatosa 63,5% gegenüber 43,1% bei einer Lymphangiosis. Ein ähnlicher Trend zeigte sich bei der lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,009$). Den stärksten Einfluss hatte eine Lymphangiosis carcinomatosa jedoch auf das krankheitsspezifische Überleben ($p < 0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate ohne Lymphangiosis betrug 64,4% während sie bei Vorliegen der Lymphangiosis auf 35,4% fiel.

3.7.9 Onkologische Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung

Unkorrigiertes Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
≤ 58 Jahre (134)	84,0%	71,6%	54,8%
> 58 Jahre (134)	75,2%	64,2%	38,5%
≤ 50 Jahre (49)	89,4%	76,3%	60,4%
> 50 Jahre (219)	77,4%	66,0%	44,1%

Krankheitsfreies Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
≤ 58 Jahre (134)	74,8%	64,7%	51,0%
> 58 Jahre (134)	71,5%	55,8%	38,1%
≤ 50 Jahre (49)	76,6%	68,8%	59,1%
> 50 Jahre (219)	71,9%	57,8%	40,4%

Lokoregionäre Kontrolle

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
≤ 58 Jahre (134)	83,4%	79,1%	75,7%
> 58 Jahre (134)	88,9%	80,0%	68,1%
≤ 50 Jahre (49)	82,7%	79,1%	76,3%
> 50 Jahre (219)	87,1%	79,7%	71,2%

Krankheitsspezifisches Überleben

Patientenkollektive	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
≤ 58 Jahre (134)	89,6%	82,3%	69,0%
> 58 Jahre (134)	79,8%	68,9%	52,0%
≤ 50 Jahre (49)	89,6%	82,3%	69,0%
> 50 Jahre (219)	80,6%	70,6%	57,3%

Tabelle 50: Abhängigkeit des unkorrigierten Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der lokoregionären Kontrolle und des krankheitsspezifischen Überlebens vom Alter, für 50 Jahre als Trennlinie und für den Medianwert (58 Jahre).

In der univariaten Analyse fanden sich signifikante Unterschiede für 50 Jahre als Trennlinie für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,032$) und für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,018$). Für die lokoregionäre Kontrolle und für das krankheitsspezifische Überleben fanden sich

keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Für den Median als Trennlinie fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich der Prognose für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,016$), für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,049$) und für das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,029$). Die lokoregionäre Kontrolle erreichte keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

3.8 Spezielle onkologische Ergebnisse bei neoadjuvant behandelten Patienten

3.8.1 Vitale Tumorzellen nach präoperativer Radiochemotherapie (RCT)

Vitale Zellen nach RCT	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
positiv	75,2%	60,6%	41,1%
negativ	90,0%	85,0%	69,3%
Krankheitsfreies Überleben			
positiv	62,4%	53,2%	37,4%
negativ	90,0%	85,0%	69,3%
Lokoregionäre Kontrolle			
positiv	72,3%	67,9%	64,0%
negativ	89,5%	89,5%	89,5%
Krankheitsspezifisches Überleben			
positiv	78,5%	67,0%	57,1%
negativ	94,7%	92,1%	92,1%

Tabelle 51: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen im Resektat nach Radiochemotherapie

Vitale Tumorzellen im Resektat nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie führten zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose. In der univariaten Analyse im Log-Rank-Test fand sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Prognose für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,033$), das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,019$), die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,037$) und für das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,021$). So lag die 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsspezifische Überleben bei Patienten ohne vitale

Tumorzellen im Resektat bei 92,1% gegenüber 57,1% bei Patienten, bei denen nach einer Radiochemotherapie noch vitale Zellen im Resektat übrig waren.

3.9.2 Response des Tumors als Reaktion auf die neoadjuvante Radiochemotherapie

Response to Treatment	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
positiv	84,0%	74,1%	50,2%
negativ	66,7%	50,0%	37,5%
Krankheitsfreies Überleben			
positiv	76,6%	67,9%	46,6%
negativ	47,9%	41,7%	35,4%
Lokoregionäre Kontrolle			
positiv	81,1%	78,4%	75,3%
negativ	64,0%	58,5%	55,4%
Krankheitsspezifisches Überleben			
positiv	86,2%	79,9%	69,1%
negativ	72,1%	56,2%	46,6%

Tabelle 52: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Radiochemotherapie

Ein Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Behandlung, das zum Downstaging führte, wirkte sich prognostisch günstig auf das unkorrigierte Überleben aus ($p = 0,039$). Die 2-Jahresüberlebensrate für Patienten, die auf die neoadjuvante Behandlung mit einem Downstaging reagierten, betrug 74,1% gegenüber 50,0% bei Patienten, bei denen der Tumor keine Reaktion auf die Behandlung zeigte. Der Log-Rank-Test zeigte auch einen prognostisch günstigen Einfluss eines Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,036$) und die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,016$). Die größte prognostische Bedeutung hatte die Response aber auf das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,004$). Bei Ansprechen mit entsprechendem Downstaging lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 69,1% gegenüber 46,6% bei Nichtansprechen auf die neoadjuvante Tumorthherapie.

3.9.3 Regression des Tumors als Reaktion auf die neoadjuvante Radiochemotherapie

Regression	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
positiv	94,1%	88,2%	61,8%
negativ	66,7%	50,0%	34,6%
Krankheitsfreies Überleben			
positiv	86,3%	82,4%	56,2%
negativ	52,6%	42,3%	33,3%
Lokoregionäre Kontrolle			
positiv	90,0%	90,0%	85,1%
negativ	64,8%	58,4%	56,6%
Krankheitsspezifisches Überleben			
positiv	98,0%	91,9%	82,1%
negativ	69,9%	57,6%	46,8%

Tabelle 53: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Radiochemotherapie

Eine Regression des Tumors als Antwort auf die neoadjuvante Radiochemotherapie, gleichbedeutend mit einer Verkleinerung des Stadiums auf die Größe T1N0, hatte in der univariaten Analyse einen prognostisch äußerst günstigen Einfluss auf das unkorrigierte Überleben ($p = 0,001$), auf das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,002$), auf die lokoregionäre Kontrolle ($p < 0,001$) und auf das krankheitsspezifische Überleben ($p < 0,001$). Das krankheitsspezifische Überleben nach fünf Jahren betrug bei einer entsprechenden Reduktion des Tumorstadiums 82,1% gegenüber 46,8% für die Patienten, bei denen es im Zuge der neoadjuvanten Behandlung nicht zu einer Regression des Tumors kam.

3.9.4 Komplette Regression des Tumors als Reaktion auf die neoadjuvante Radiochemotherapie

Komplette Regression	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
positiv	90,0%	90,0%	64,0%
negativ	75,2%	60,6%	42,0%
Krankheitsfreies Überleben			
positiv	85,0%	85,0%	64,3%
negativ	62,4%	53,2%	38,4%
Lokoregionäre Kontrolle			
positiv	94,7%	94,7%	94,7%
negativ	71,3%	67,0%	63,2%
Krankheitsspezifisches Überleben			
positiv	100%	100,0%	93,2%
negativ	77,7%	62,2%	56,5%

Tabelle 54: Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der kompletten Regression auf die Radiochemotherapie

Bei einer kompletten Regression wurde der Tumor durch die neoadjuvante Radiochemotherapie bereits komplett vernichtet. Dies wirkte sich sehr stark positiv auf die Prognose der Patienten aus; im Log-Rank-Test fand sich ein statistisch signifikanter Einfluss einer kompletten Regression auf das unkorrigierte Überleben ($p = 0,034$) auf das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,019$), auf die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,011$) und auf das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,008$). Kam es zu einer kompletten Regression, so wurde nach fünf Jahren eine lokoregionäre Kontrolle von 94,7% erreicht. Das krankheitsspezifische Überleben war exzellent, nach zwei Jahre betrug es 100%, nach fünf Jahren 93,2%. Die Patientengruppe, die nach der neoadjuvanten Behandlung keine komplette Regression aufwies, erreichte eine 5-Jahresüberlebensrate von 56,5% für das krankheitsspezifische Überleben.

3.9.5 ypT-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

ypT-Stadium	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
ypT0	95,0%	95,0%	69,1%
ypT1	91,5%	78,7%	52,7%
ypT2	54,2%	41,7%	29,2%
ypT3	28,6%	14,3%	14,3%
ypT4	74,2%	54,8%	38,7%
Krankheitsfreies Überleben			
ypT0	95,0%	95,0%	69,3%
ypT1	80,9%	70,2%	46,2%
ypT2	50,0%	41,7%	29,2%
ypT3	28,6%	14,3%	14,3%
ypT4	48,4%	41,9%	35,5%
Lokoregionäre Kontrolle			
ypT0	94,7%	94,7%	94,7%
ypT1	84,8%	80,2%	71,8%
ypT2	58,3%	53,5%	48,1%
ypT3	50,0%	50,0%	50,0%
ypT4	81,8%	68,9%	59,1%
Krankheitsspezifisches Überleben			
ypT0	100%	100%	87,1%
ypT1	91,5%	80,9%	68,9%
ypT2	57,8%	48,5%	43,6%
ypT3	50,0%	50,0%	50,0%
ypT4	77,2%	60,4%	49,2%

Tabelle 55: ypT-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Radiochemotherapie

Das histopathologisch bestimmte T-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie stellte sich im Log-Rank-Test als prognostisch äußerst aussagekräftiger Parameter für das unkorrigierte Überleben ($p < 0,001$), das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre

Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben (jeweils $p = 0,002$) dar. Patienten, bei denen nach der Radiochemotherapie der Primärtumor vollständig zerstört war (ypT0) hatten für das unkorrigierte Überleben eine 5-Jahresüberlebensrate von 69,1%. Selbst bei einem lediglich kleinen Residualtumor nach Radiochemotherapie (ypT1) sank die 5-Jahresüberlebensrate bereits deutlich auf 52,7% ab. Patienten mit größeren Residualtumoren in den Stadien T2, T3 und T4 wiesen deutlich schlechtere 5-Jahresüberlebensraten für das unkorrigierte Überleben auf (29,2%, 14,3% und 38,7%). Wurde der Primärtumor durch die neoadjuvante Radiochemotherapie komplett zerstört, so betrug das krankheitsspezifische Überleben nach 1 und 2 Jahren 100%. Nach 5 Jahren sank die Überlebensrate in dieser Kategorie auf 87,1% ab. Das schlechteste krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren wiesen Patienten mit dem Stadium ypT2 (43,6%) nach Radiochemotherapie auf.

3.9.6 ypN-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

ypN-Stadium	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
ypN0	87,2%	79,5%	59,8%
ypN1	70,8%	58,3%	33,3%
ypN2	55,6%	29,6%	14,8%
Krankheitsfreies Überleben			
ypN0	76,9%	73,1%	56,1%
ypN1	62,5%	50,0%	33,3%
ypN2	37,0%	22,2%	11,1%
Lokoregionäre Kontrolle			
ypN0	86,8%	85,3%	80,4%
ypN1	82,6%	68,0%	68,0%
ypN2	52,6%	42,1%	27,7%
Krankheitsspezifisches Überleben			
ypN0	89,6%	83,0%	73,9%
ypN1	77,8%	68,3%	53,7%
ypN2	59,0%	39,0%	27,3%

Tabelle 56: ypN-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Radiochemotherapie

Für alle 4 onkologischen Parameter, die in unserer Studie untersucht wurden, zeigte sich das histologisch bestimmte ypN-Stadium nach Radiochemotherapie für die neoadjuvant behandelten Patienten als prognostisch wichtigster Faktor im Log-Rank-Test in der univariaten Analyse (jeweils $p < 0,001$). Mit steigendem ypN-Stadium kam es zu einem ausgeprägten Abfall der Überlebensraten. Während die 1-Jahresüberlebensrate für das krankheitsfreie Überleben für Patienten mit dem Stadium ypN0 76,9% nach Radiochemotherapie betrug, fiel sie für Patienten mit dem Stadium ypN2 direkt auf 37,0% ab. Die 5-Jahresüberlebensrate für die ypN2-Patienten lag bei lediglich 11,1%. Die lokoregionäre Kontrolle wurde stark vom ypN-Stadium beeinflusst. Lag sie bei einem ypN0-Stadium nach Radiochemotherapie bei 80,4%, fiel sie bei einem ypN2-Stadium auf 27,7% ab. Für das krankheitsspezifische Überleben zeigte sich ebenfalls ein starker Abfall der 5-

Jahresüberlebensrate bei steigendem N-Stadium. Im Stadium ypN0 betrug die 5-Jahresüberlebensrate 73,9%, im Stadium ypN1 53,7% und im Stadium ypN2 nur noch 27,3%.

3.4.7 ypUICC-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

ypUICC-Stadium	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Unkorrigiertes Überleben			
ypUICC 0	94,4%	94,4%	77,0%
ypUICC I	96,7%	86,7%	62,2%
ypUICC II	77,8%	66,7%	44,4%
ypUICC III	68,4%	63,2%	36,8%
ypUICC IV	64,2%	43,4%	28,3%
Krankheitsfreies Überleben			
ypUICC 0	88,9%	88,9%	77,4%
ypUICC I	86,7%	80,0%	52,0%
ypUICC II	77,8%	66,7%	36,8%
ypUICC III	68,4%	57,9%	36,8%
ypUICC IV	43,4%	34,0%	26,4%
Lokoregionäre Kontrolle			
ypUICC 0	94,1%	94,1%	94,1%
ypUICC I	90,0%	86,4%	77,8%
ypUICC II	77,8%	77,8%	77,8%
ypUICC III	77,8%	65,8%	65,8%
ypUICC IV	67,6%	60,1%	47,7%
Krankheitsspezifisches Überleben			
ypUICC 0	100%	100%	86,7%
ypUICC I	96,7%	86,7%	79,4%
ypUICC II	77,8%	77,8%	77,8%
ypUICC III	77,0%	77,1%	59,3%
ypUICC IV	67,6%	51,6%	39,6%

Tabelle 57: ypUICC-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Radiochemotherapie

Mit steigendem ypUICC-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kam es in der univariaten Analyse zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung des unkorrigierten Überlebens ($p = 0,002$). Bei Tumorfreiheit nach Radiochemotherapie (ypUICC 0) betrug die 5-Jahresüberlebensrate 77,0%. Die 5-Jahresüberlebensrate fiel bis zum Stadium ypUICC IV auf 28,3% ab. Auch für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,002$) und die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,007$) wurde univariat ein statistisch signifikanter Einfluss des ypUICC-Stadiums auf die Prognose nachgewiesen. Am stärksten wurde das krankheitsspezifische Überleben vom ypUICC-Stadium beeinflusst ($p < 0,001$). Im Stadium yp0 lag die 5-Jahresüberlebensrate hier bei 86,7%, bis zum Stadium II fiel sie auf 77,8%. Danach kam es für das Stadium III zu einem Abfall um 18% auf 59,3% und für das Stadium IV zu einem weiteren Abfall um 20% auf 39,6%.

3.10 Prognostische Faktoren in der univariaten Analyse

Variable	OS	DFS	Locreg	DSS
Geschlecht	0,971	0,901	0,365	0,512
Alter	0,009	0,024	0,399	0,022
Lokalisation	0,995	0,986	0,476	0,096
Therapieregime	0,501	0,285	0,032	0,954
T-Stadium	0,033	0,013	0,004	0,004
T2 vs T3	0,223	0,219	0,497	0,081
T2 vs T4	0,032	0,014	0,006	0,004
T3 vs T4	0,898	0,684	0,272	0,770
N-Stadium	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
N0 vs N1	0,070	0,247	0,718	0,117
N0 vs N2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
N1 vs N2	0,119	0,031	0,054	0,1
UICC Stadium	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001
II vs III	0,036	0,165	0,889	0,085
II vs IV	< 0,001	< 0,001	0,004	< 0,001
III vs IV	0,155	0,06	0,028	0,095
Grading (G- Kategorie)	0,124	0,253	0,886	0,342
Kapseldurchbruch	0,005	0,055	0,327	0,004
Anzahl der positiven Lymphknoten (1 vs >1)	0,021	0,007	0,06	0,008
Resektionsränder	0,005	0,002	0,002	< 0,001
Lymphangiosis	0,005	0,003	0,009	< 0,001

Tabelle 58: p-Werte des Log-Rank-Tests: Prognosefaktoren für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle des gesamten Patientenkollektivs in Bezug auf unkorrigierte Überleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), lokoregionäre Kontrolle (locreg) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS); die p-Werte von 0,05 oder kleiner sind fettgedruckt.

Variable	OS	DFS	Locreg	DSS
T2	0,045	0,05	0,067	0,241
T3	0,901	0,909	0,619	0,348
T4	0,287	0,628	0,324	0,479
N0	0,038	0,065	0,953	0,044
N1	0,335	0,769	0,770	0,264
N2	0,024	0,063	0,388	0,003
UICC II	0,007	0,031	0,576	0,017
UICC III	0,782	0,607	0,944	0,727
UICC IV	0,139	0,347	0,155	0,063

Tabelle 59: p-Werte des Log-Rank-Tests: Einfluss der beiden Therapieregime auf das unkorrigierte Überleben (OS), das krankheitsfreies Überleben (DFS), die lokoregionäre Kontrolle (locreg) und das krankheitsspezifisches Überleben (DSS) in Abhängigkeit von T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium

Variable	OS	DFS	Locreg	DSS
Alter	0,019	0,026	0,273	0,028
Geschlecht	0,892	0,715	0,282	0,521
Lokalisation	0,654	0,808	0,733	0,339
T-Stadium vor RCT	0,824	0,584	0,083	0,176
N-Stadium vor RCT	0,156	0,1	0,015	0,313
UICC Stadium vor RCT	0,217	0,17	0,027	0,256
Grading (G-Kategorie)	0,826	0,799	0,597	0,587
Kapseldurchbruch	0,007	0,012	0,009	0,003
Anzahl der positiven Lymphknoten (1 vs >1)	0,028	0,017	0,023	0,021
Resektionsränder	0,003	0,006	0,039	0,001
Lymphangiosis	0,847	0,475	0,025	0,357
Response	0,039	0,036	0,016	0,004
Regression	0,001	0,002	< 0,001	< 0,001
komplette Regression	0,034	0,019	0,011	0,008
ypT-Stadium nach RCT	< 0,001	0,002	0,002	0,002
ypN-Stadium nach RCT	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ypUICC-Stadium nach RCT	0,002	0,002	0,007	< 0,001

Tabelle 60: p-Werte des Log-Rank-Tests: Prognosefaktoren für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle der 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Bezug auf unkorrigiertes Überleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), lokoregionäre Kontrolle (locreg) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS); die p-Werte von 0,05 oder kleiner sind fettgedruckt.

Variable	OS	DFS	Locreg	DSS
Alter	0,176	0,226	0,53	0,276
Geschlecht	0,782	0,408	0,47	0,674
Lokalisation	0,646	0,615	0,598	0,369
T-Stadium	0,003	0,002	0,027	0,006
N-Stadium	< 0,001	< 0,001	0,048	< 0,001
UICC Stadium	< 0,001	< 0,001	0,051	< 0,001
Grading (G-Kategorie)	0,148	0,15	0,414	0,092
Kapseldurchbruch	< 0,001	0,003	0,268	0,001
Anzahl der positiven Lymphknoten (1 vs >1)	0,276	0,110	0,292	0,187
Resektionsränder	0,172	0,033	0,003	0,092
Lymphangiosis	< 0,001	< 0,001	0,019	< 0,001

Tabelle 61: p-Werte des Log-Rank-Tests: Prognosefaktoren für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle der 137 primär operativ behandelten Patienten in Bezug auf unkorrigiertes Überleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), lokoregionäre Kontrolle (locreg) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS); p-Werte von 0,05 oder kleiner sind fettgedruckt.

3.11 Multivariate Analyse mit dem Regressionsmodell nach Cox

Variable	Kategorien	p-Wert	RR	95% KI
Geschlecht	weiblich vs männlich	0,417	0,849	0,57-1,26
Alter	≤ 58 Jahre vs > 58 Jahre	0,006	0,594	0,41-0,86
Therapieregime	Neoadjuvante RCT vs primäre OP	0,378	1,235	0,77-1,97
T-Stadium		0,679		
	T2 vs T4	0,523	0,869	0,57-1,34
	T3 vs T4	0,775	1,086	0,62-1,91
N-Stadium		0,011		
	N0 vs N2	0,220	0,668	0,35-1,27
	N1 vs N2	0,167	1,461	0,85-2,50
G-Kategorie	G1/G2 vs G3/G4	0,775	0,941	0,62-1,43
Resektionsränder	R0 vs R1	0,020	0,579	0,37-0,92
Lymphangiosis	Ja vs Nein	0,413	1,235	0,75-2,05
Kapseldurchbruch bei Lymphknoten	Ja vs Nein	0,074	1,592	0,96-2,65
Lokalisation		0,250		
	Zunge vs Mundboden	0,714	0,913	0,56-1,49
	Unterkiefer vs Mundboden	0,115	0,664	0,40-1,10
	Hartgaumen vs Mundboden	0,055	0,527	0,27-1,02
	Oropharynx vs Mundboden	0,985	1,007	0,51-2,00

Tabelle 62: Multivariate Analyse für das unkorrigierte Überleben; RR = Hazard Ratio (Relatives Risiko), KI = Konfidenzintervall, RCT = Radiochemotherapie; p-Werte von ≤ 0,05 wurden als signifikant betrachtet und sind fettgedruckt.

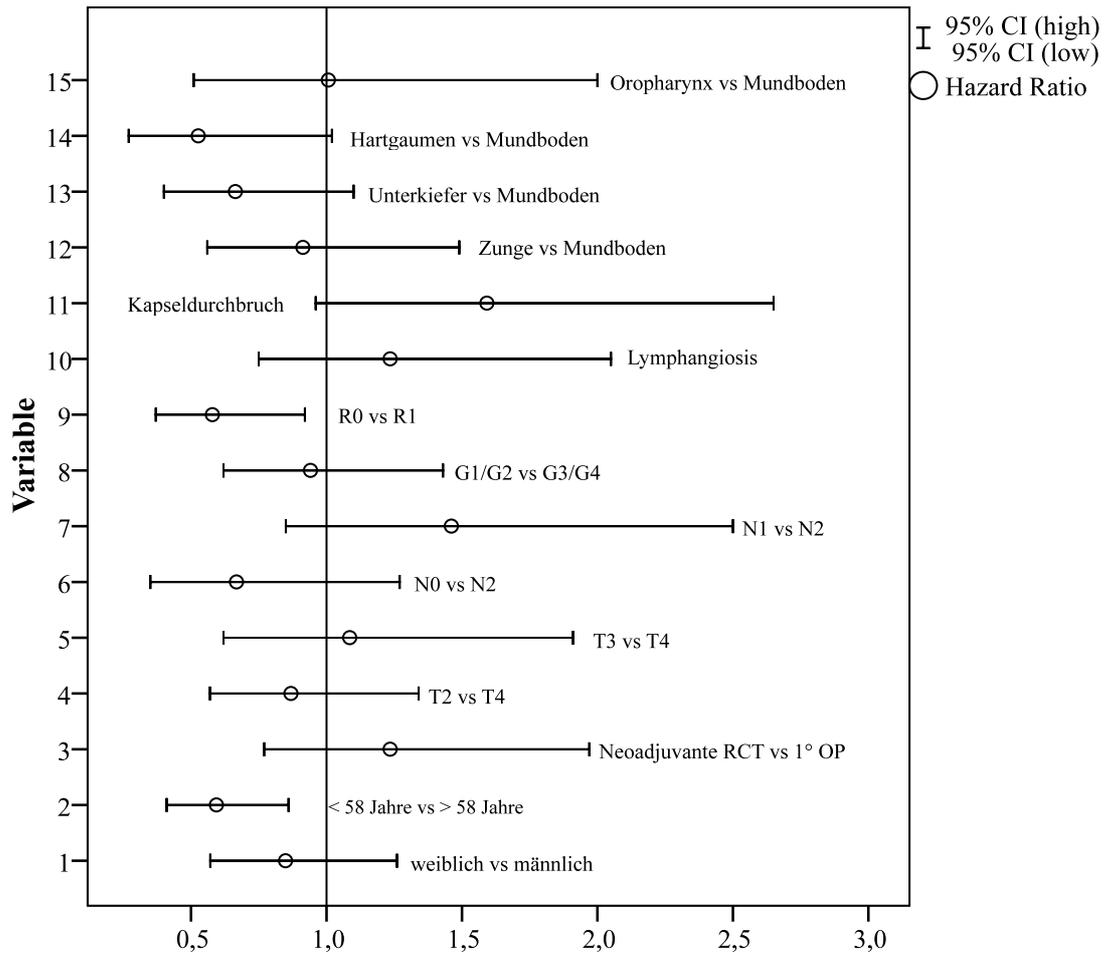


Abbildung 26: Hazard-Ratio mit 95% Konfidenzintervall für das unkorrigierte Überleben mit T- und N-Stadien

Variable	Kategorien	p-Wert	RR	95% KI
Geschlecht	weiblich vs männlich	0,477	0,865	0,58-1,29
Alter	≤ 58 Jahre vs > 58 Jahre	0,008	0,601	0,41-0,87
Therapieregime	Neoadjuvante RCT vs primäre OP	0,130	1,394	0,91-2,14
UICC-Stadium		0,002		
	II vs IV	0,001	0,361	0,20-0,65
	III vs IV	0,169	0,667	0,37-1,19
G-Kategorie	G1/G2 vs G3/G4	0,859	0,963	0,64-1,46
Resektionsränder	R0 vs R1	0,035	0,617	0,39-0,97
Lymphangiosis	Ja vs Nein	0,230	1,355	0,83-2,23
Kapseldurchbruch bei Lymphknoten	Ja vs Nein	0,042	1,66	1,018-2,71
Lokalisation		0,141		
	Zunge vs Mundboden	0,763	0,926	0,56-1,52
	Unterkiefer vs Mundboden	0,081	0,647	0,40-1,06
	Hartgaumen vs Mundboden	0,042	0,509	0,27-0,98
	Oropharynx vs Mundboden	0,701	1,141	0,58-2,24

Tabelle 63: Multivariate Analyse für das unkorrigierte Überleben; RR = Hazard Ratio (Relatives Risiko), KI = Konfidenzintervall, RCT = Radiochemotherapie; p-Werte von $\leq 0,05$ wurden als signifikant betrachtet und sind fettgedruckt.

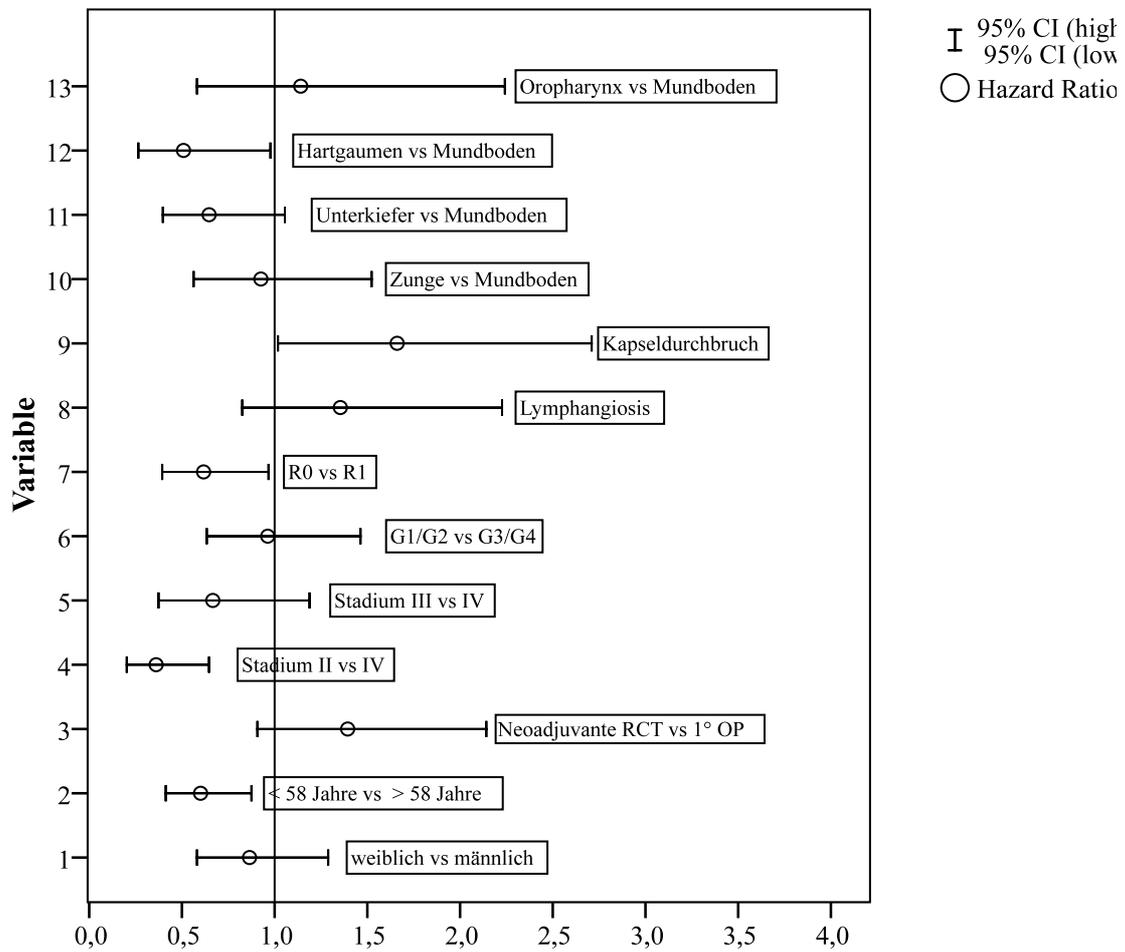


Abbildung 27: Hazard-Ratio mit 95% Konfidenzintervall für das unkorrigierte Überleben mit UICC-Stadien

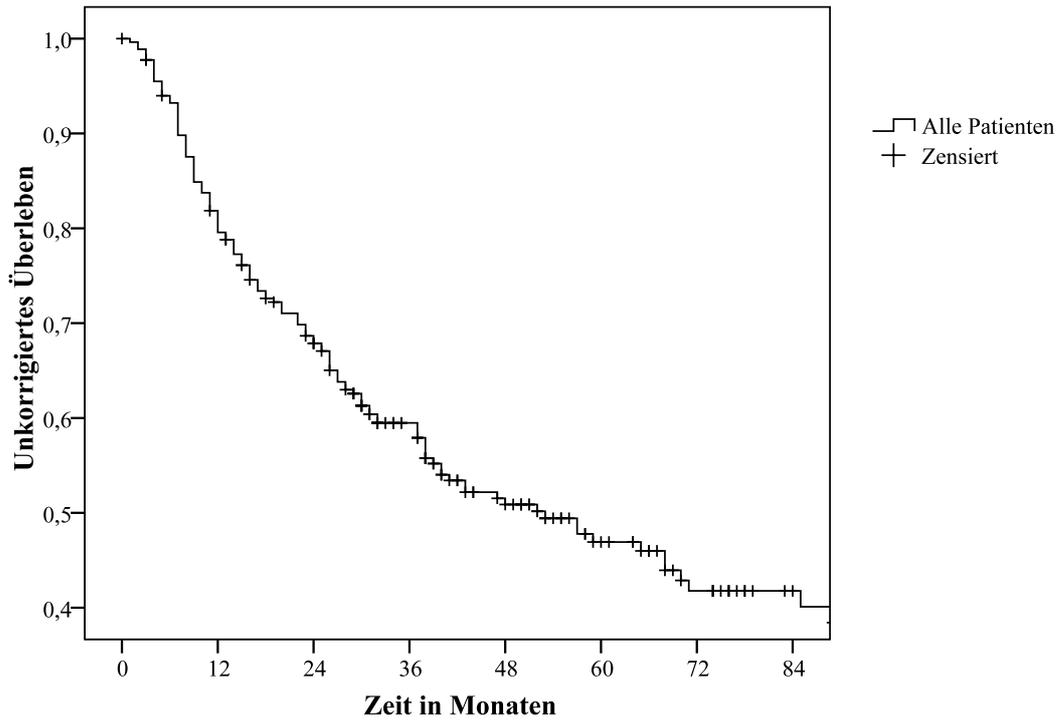


Abbildung 28: Unkorrigiertes Überleben des gesamten Patientenkollektivs

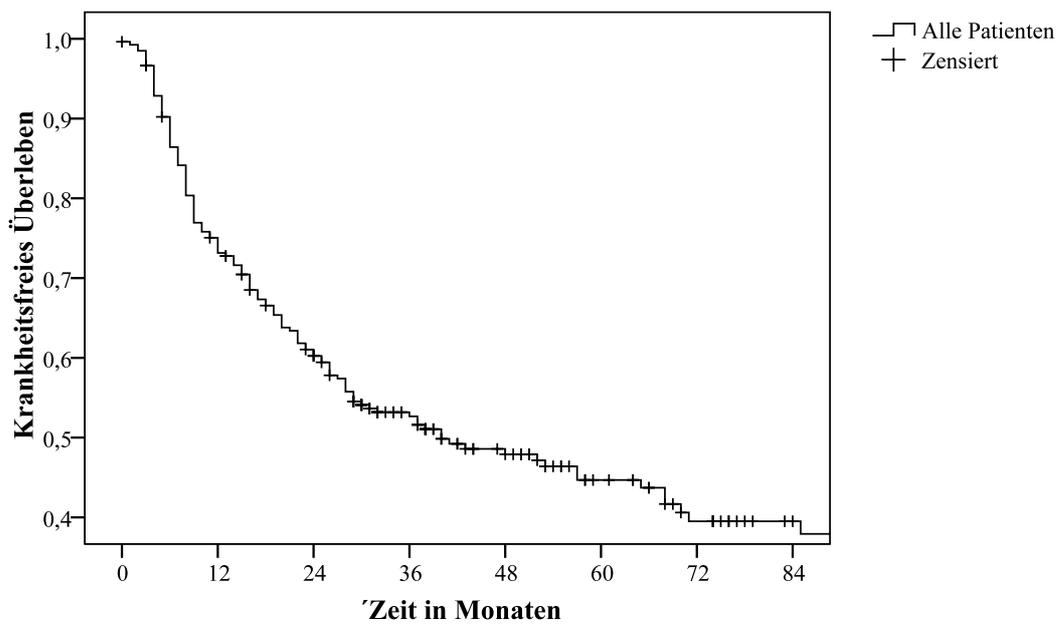


Abbildung 29: Krankheitsfreies Überleben des gesamten Patientenkollektivs

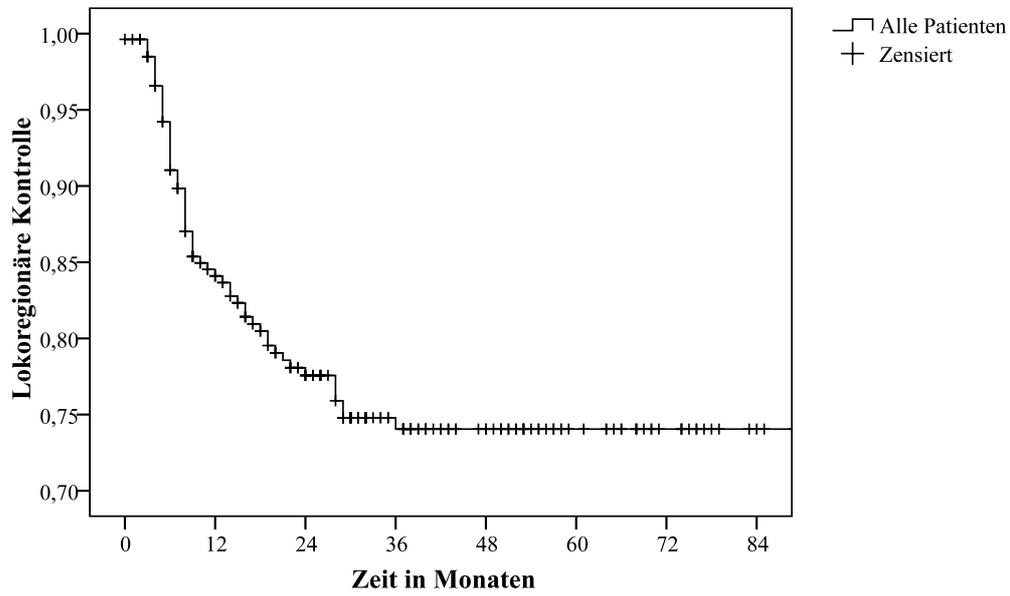


Abbildung 30: Lokoregionäre Kontrolle des gesamten Patientenkollektivs

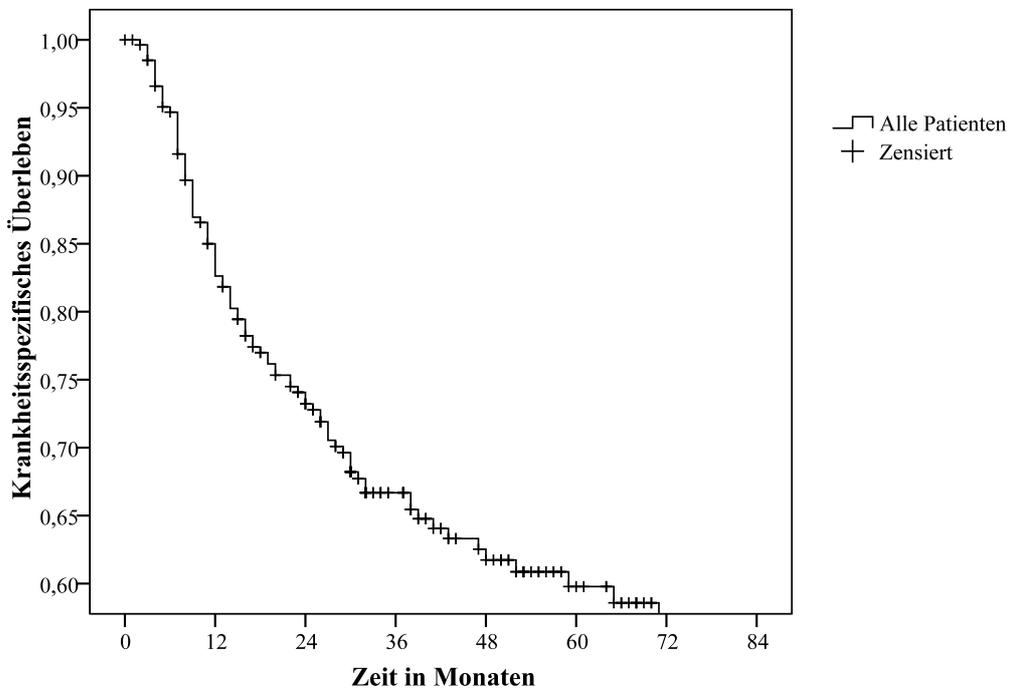


Abbildung 31: Krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs

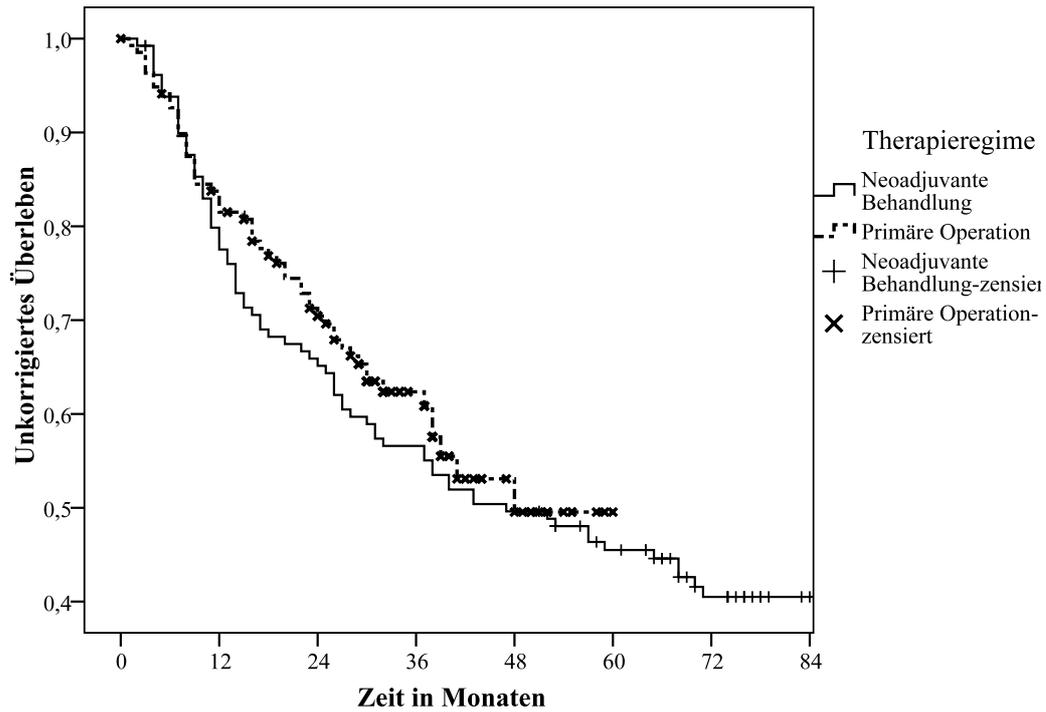


Abbildung 32: Unkorrigiertes Überleben der einzelnen Patientenkollektive

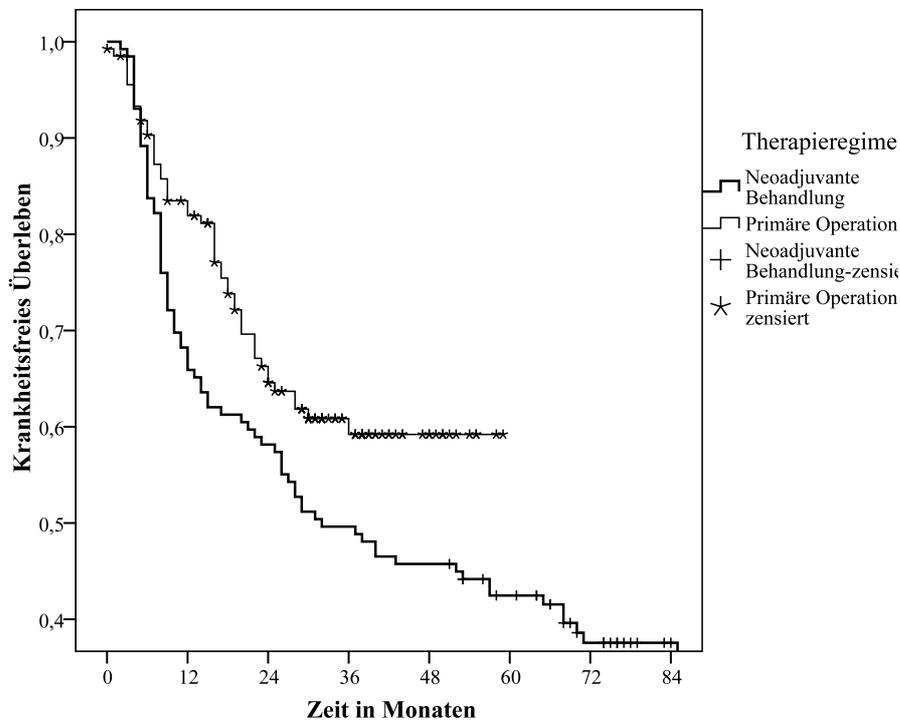


Abbildung 33: Krankheitsfreies Überleben der einzelnen Patientenkollektive

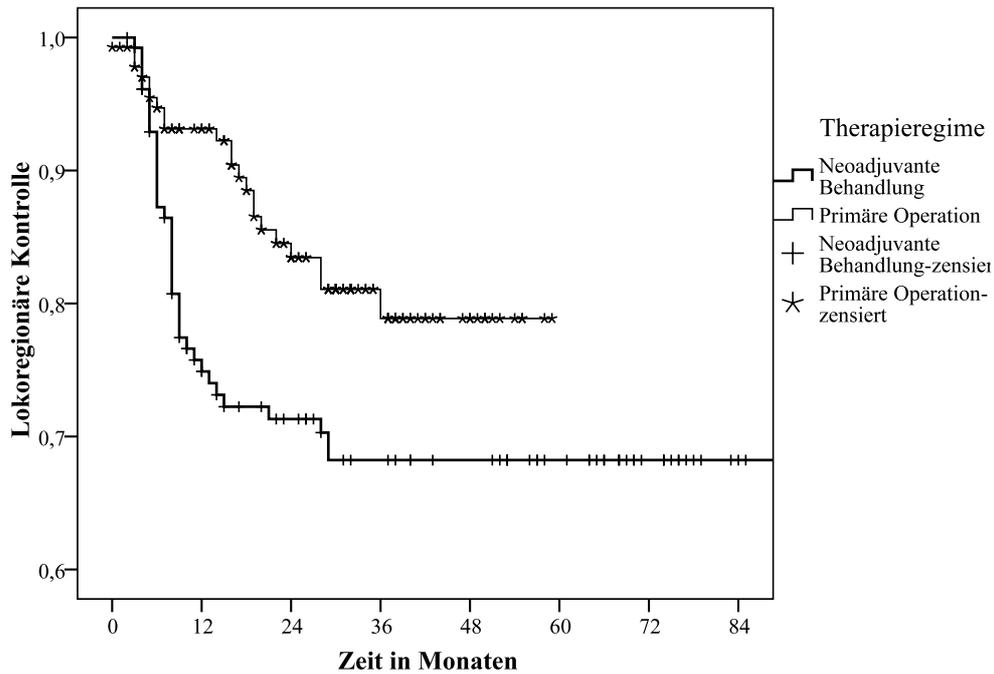


Abbildung 34: Lokoregionäre Kontrolle der einzelnen Patientenkollektive

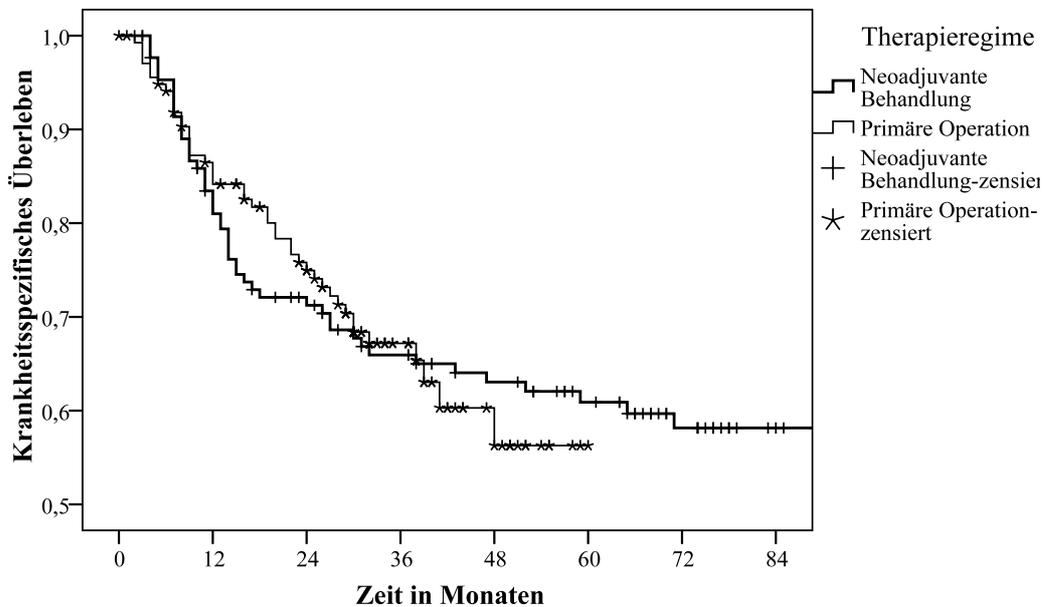


Abbildung 35: Krankheitsspezifisches Überleben der einzelnen Patientenkollektive

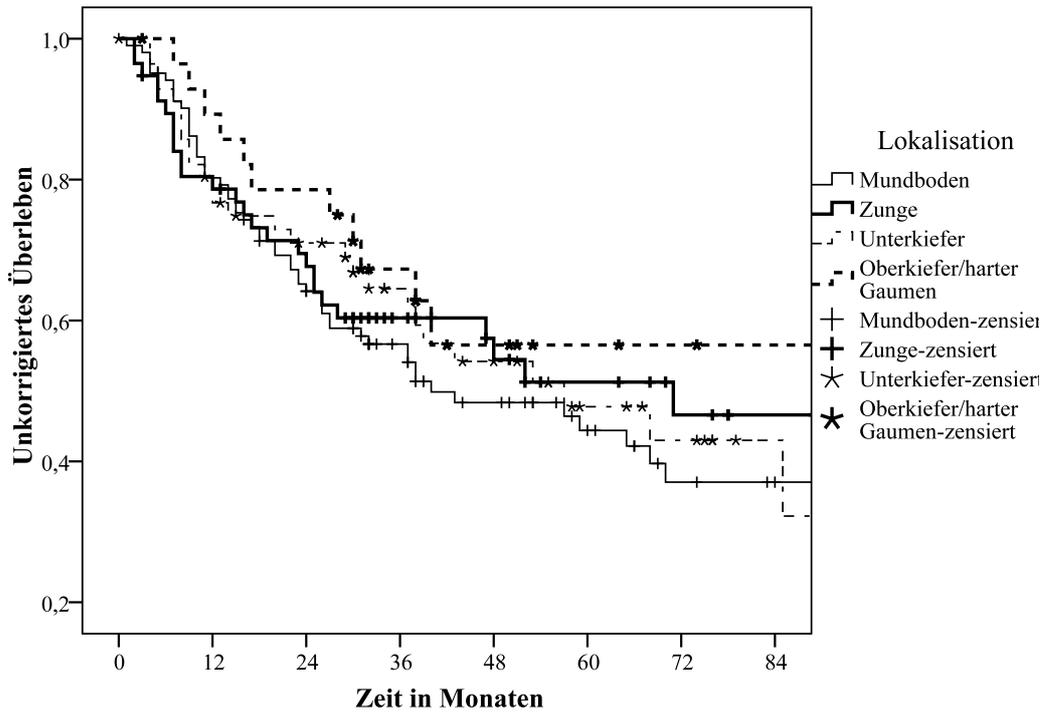


Abbildung 36: Unkorrigiertes Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.

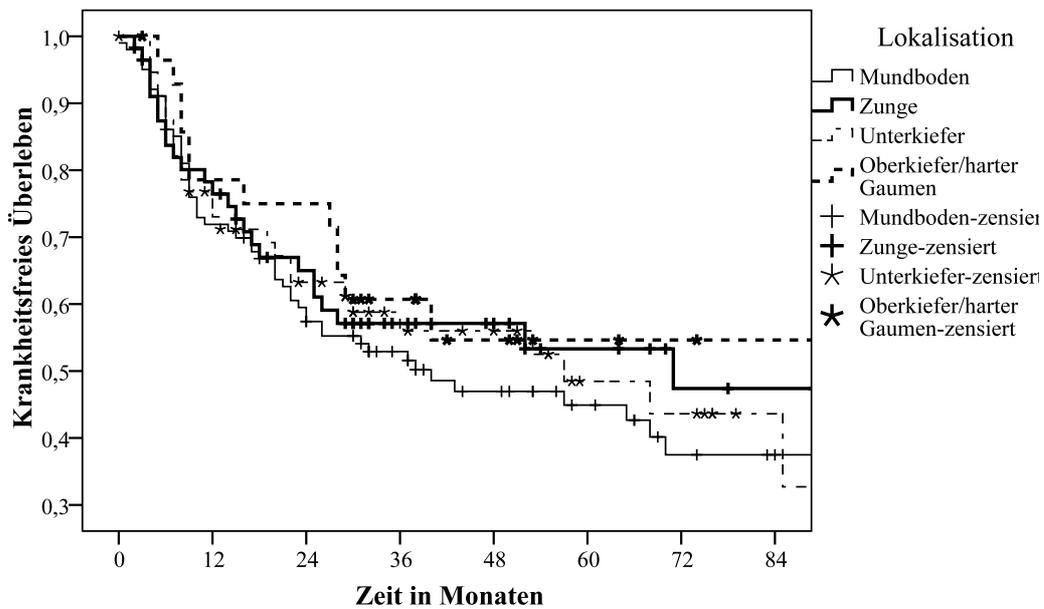


Abbildung 37: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.

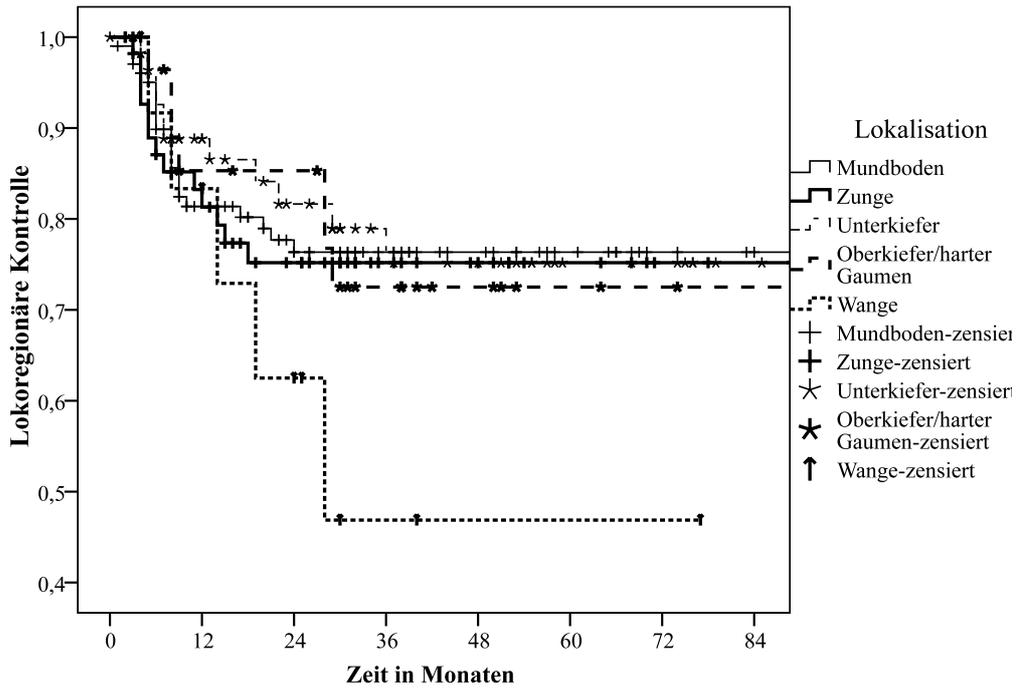


Abbildung 38: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.

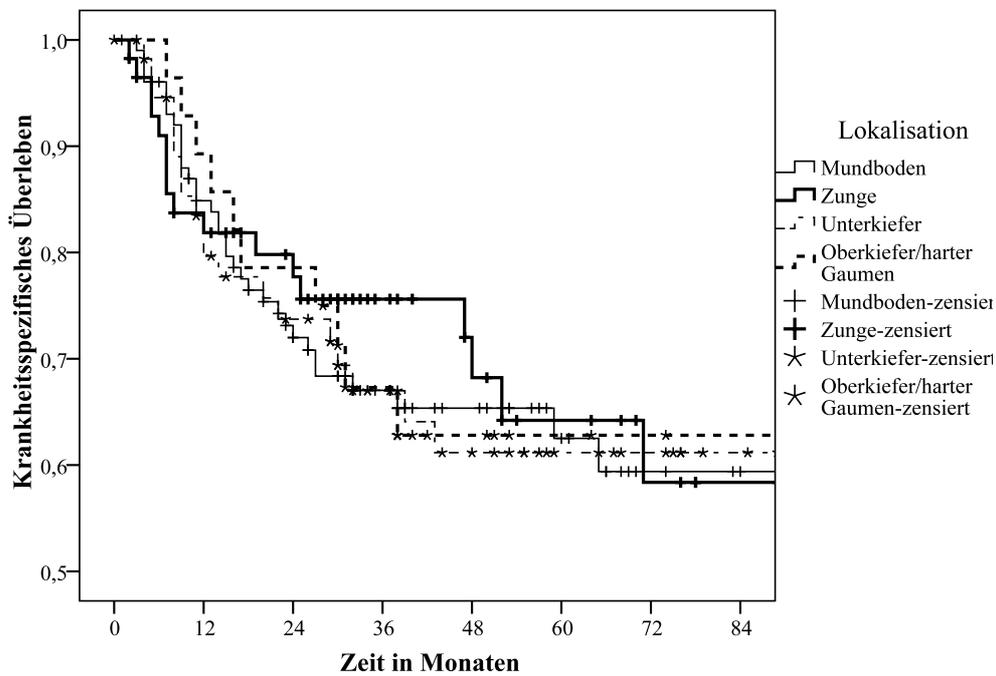


Abbildung 39: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.

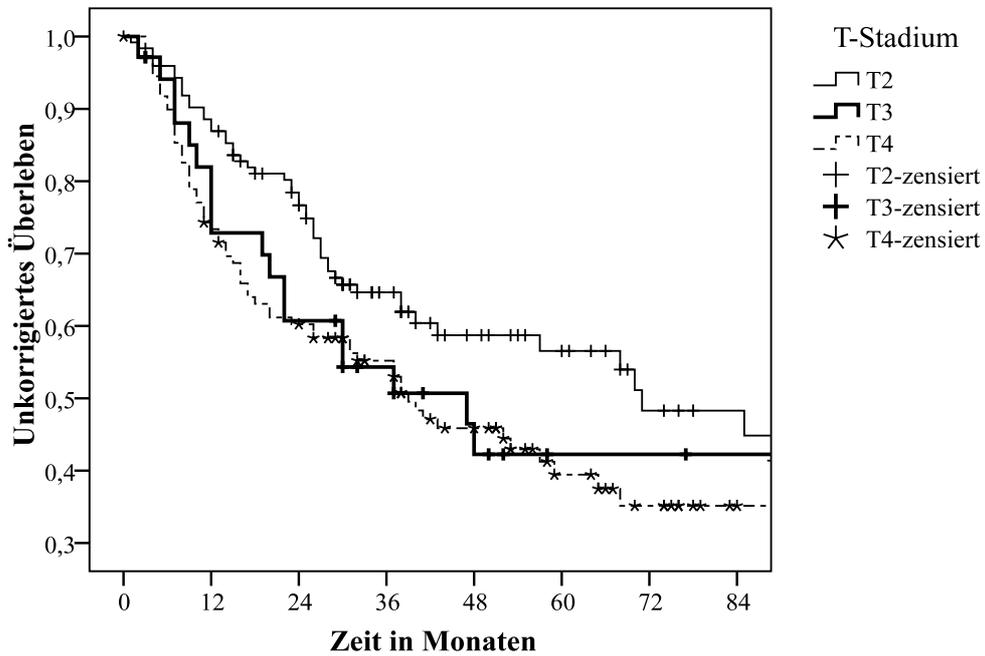


Abbildung 40: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium.

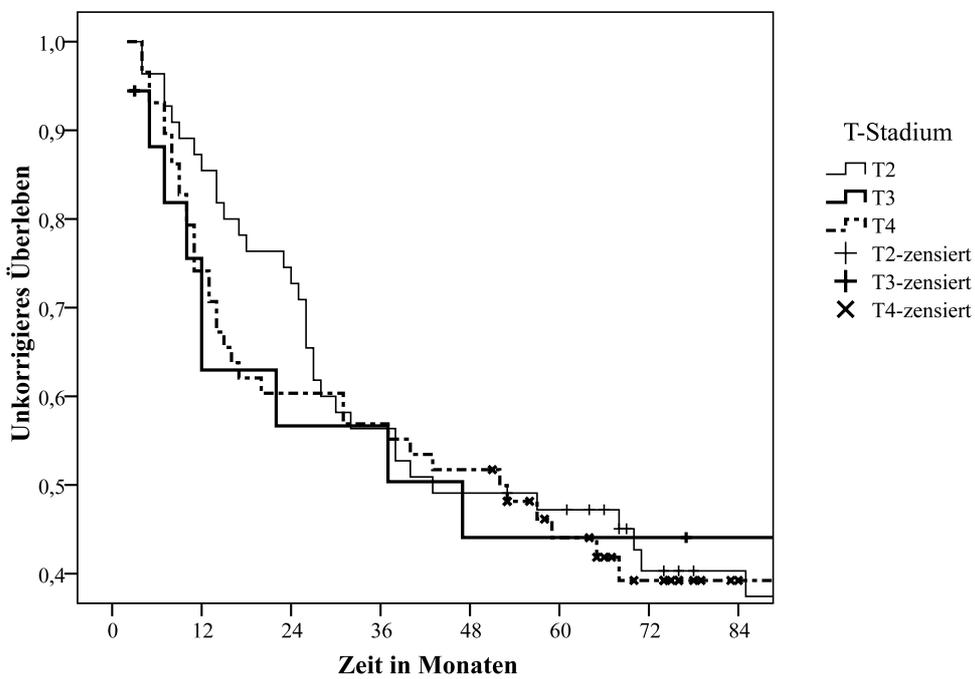


Abbildung 41: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium.

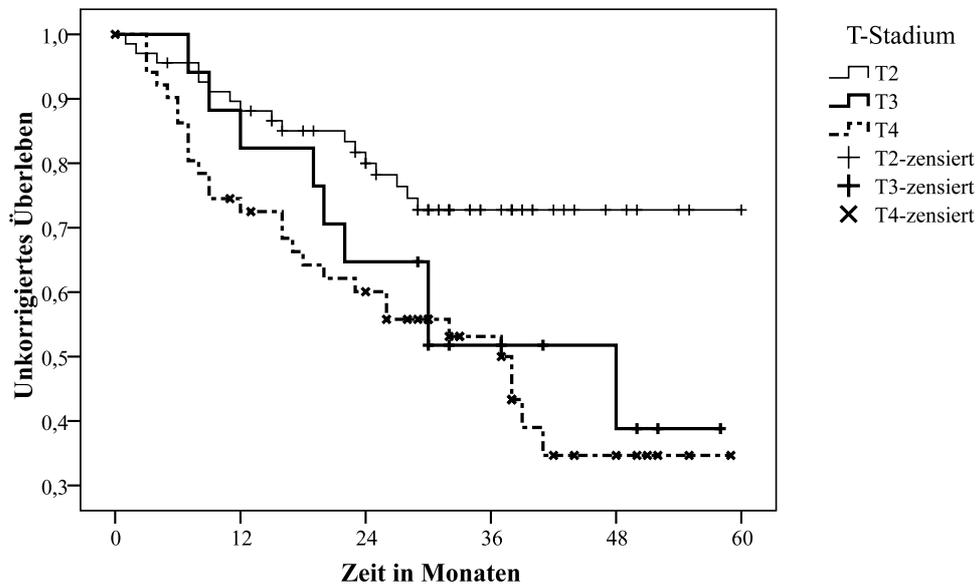


Abbildung 42: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium.

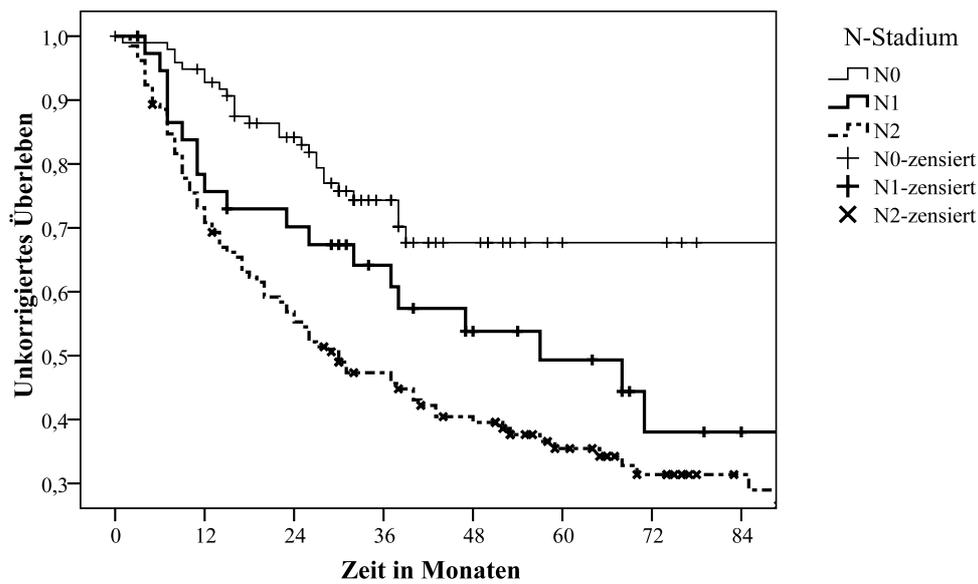


Abbildung 43: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

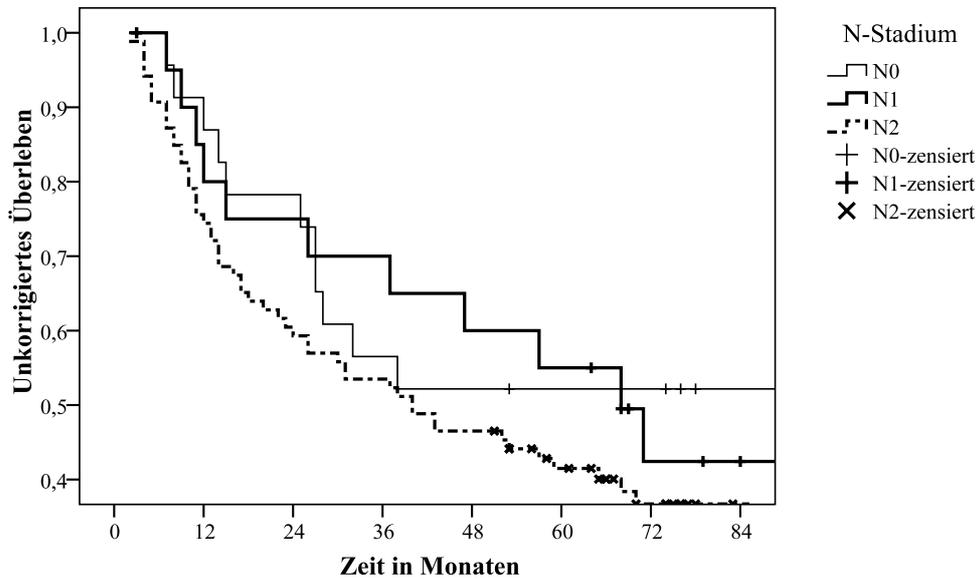


Abbildung 44: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

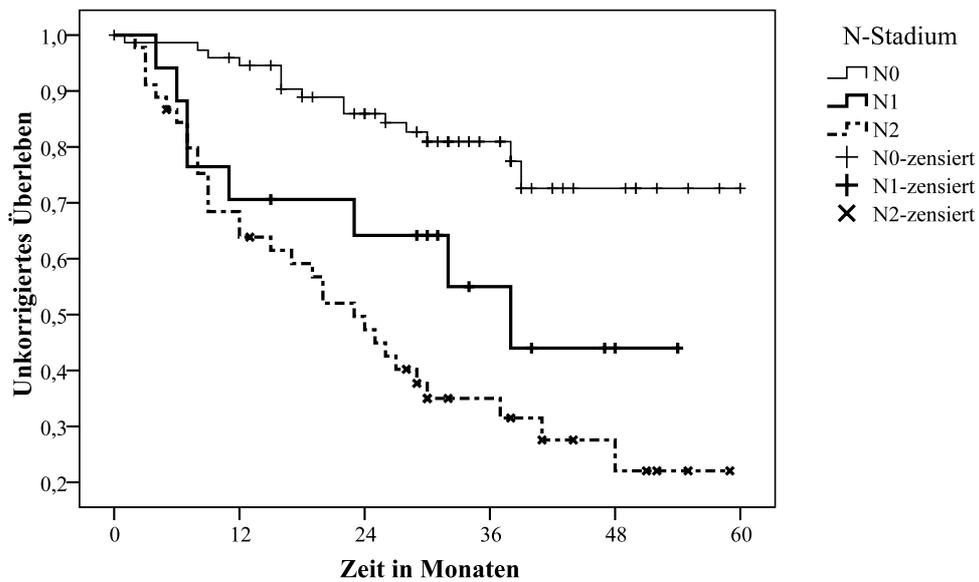


Abbildung 45: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

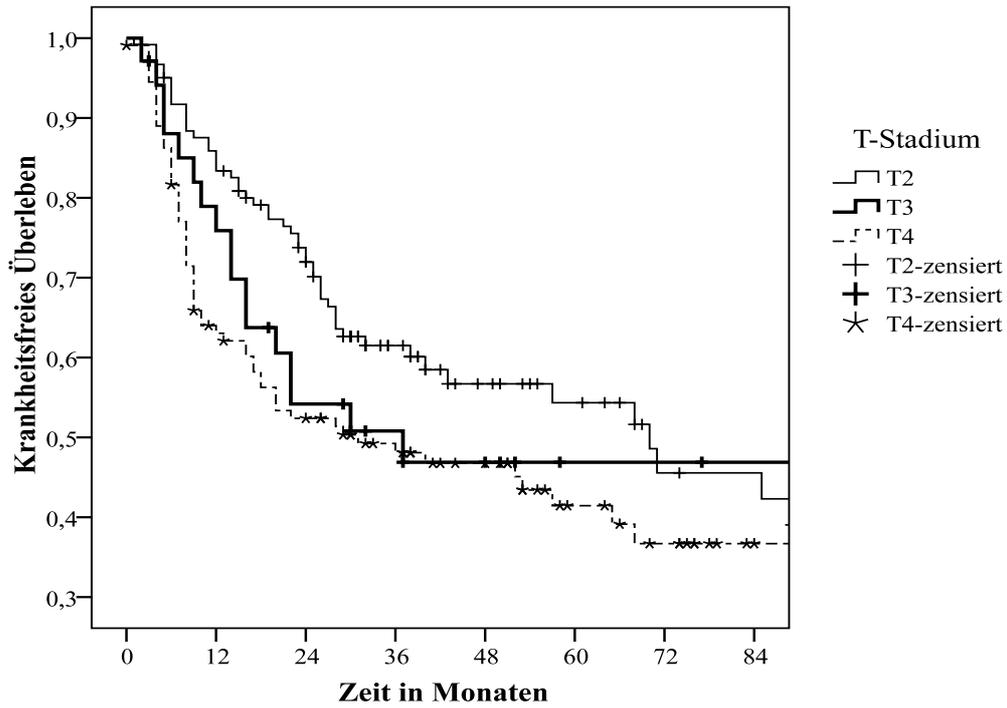


Abbildung 46: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

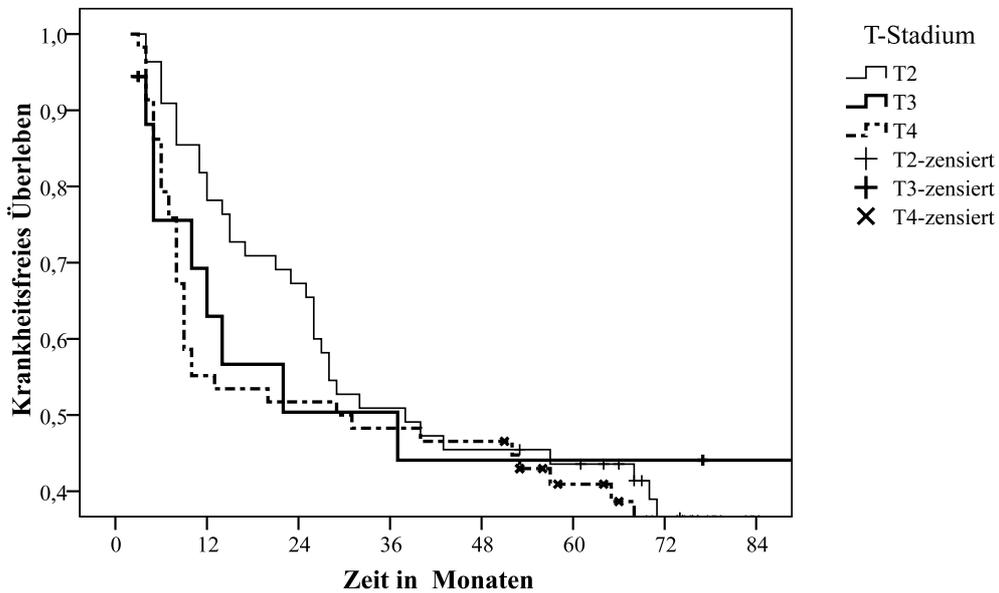


Abbildung 47: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium.

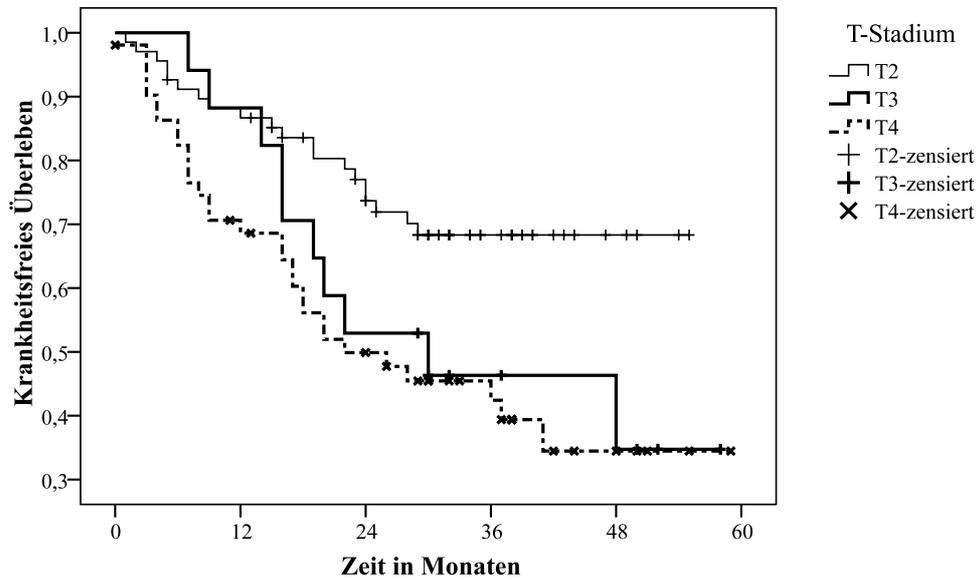


Abbildung 48: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium.

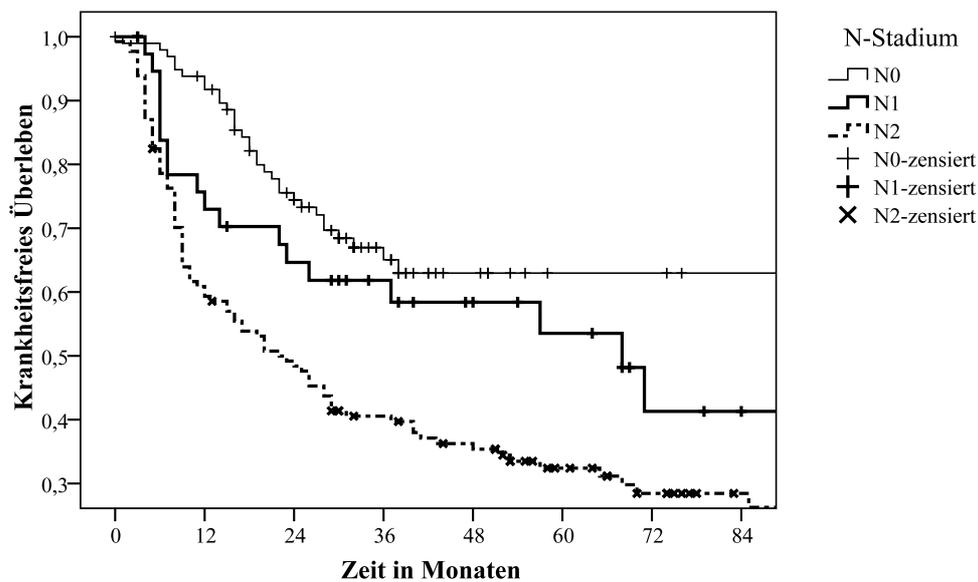


Abbildung 49: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

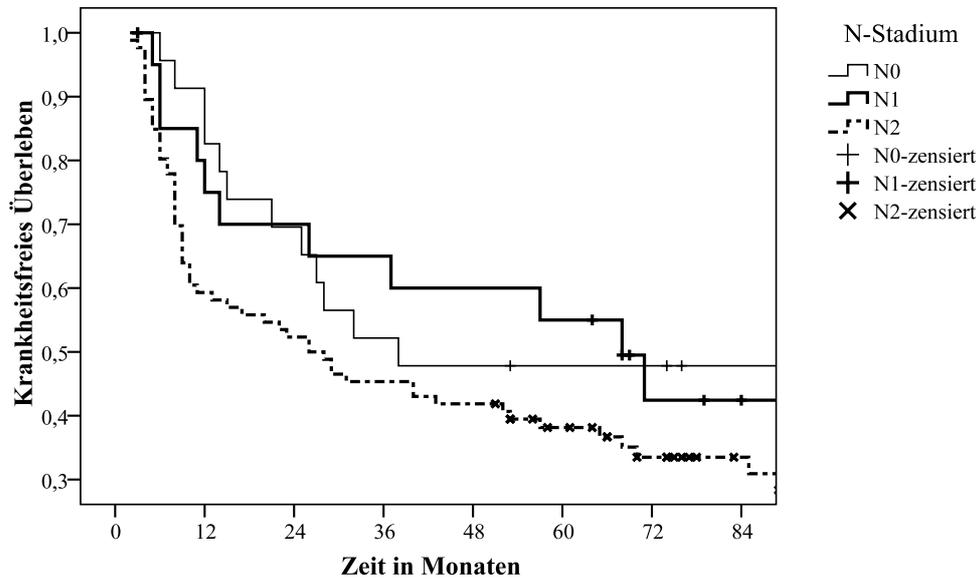


Abbildung 50: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

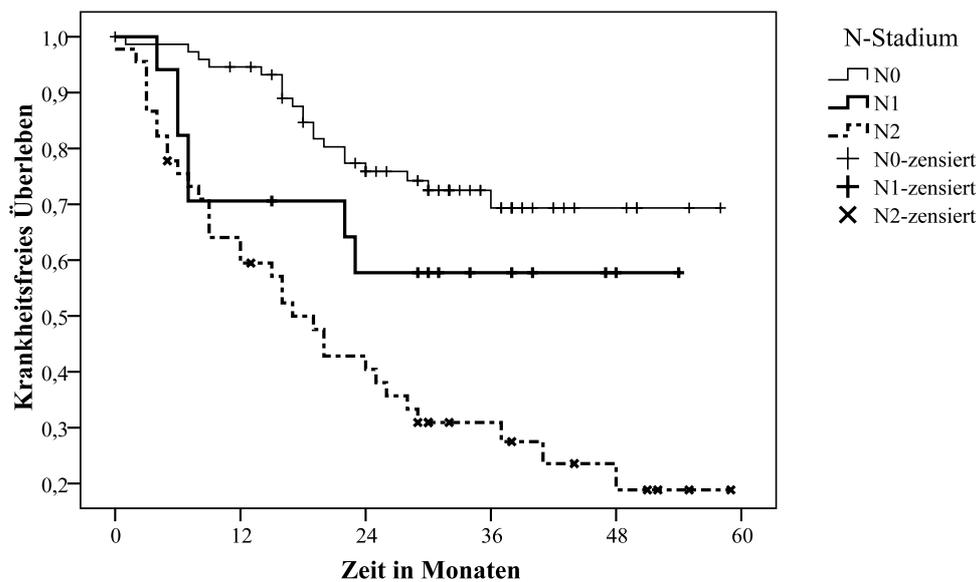


Abbildung 51: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

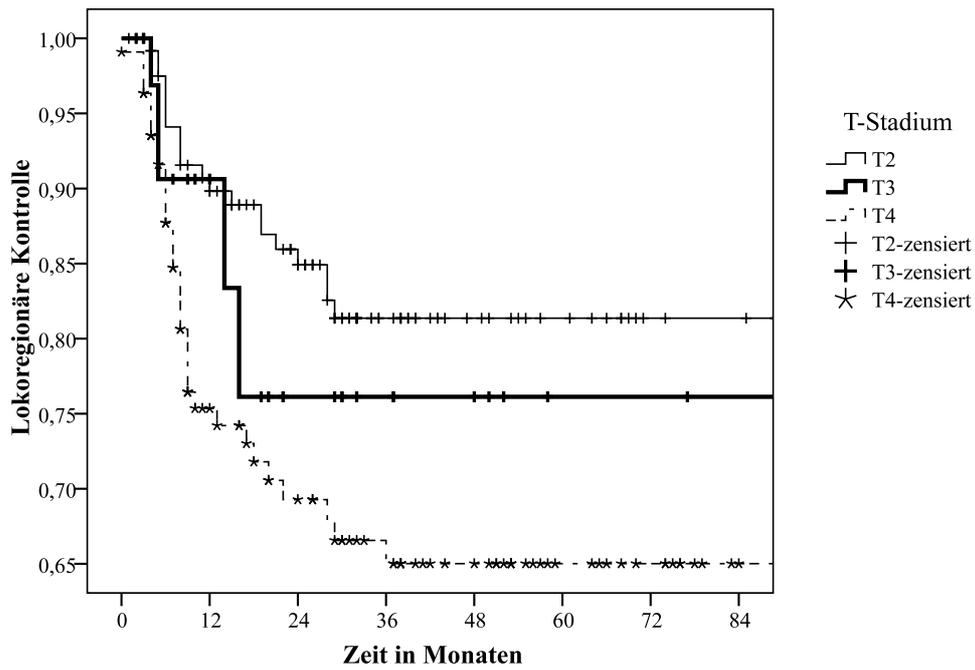


Abbildung 52: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

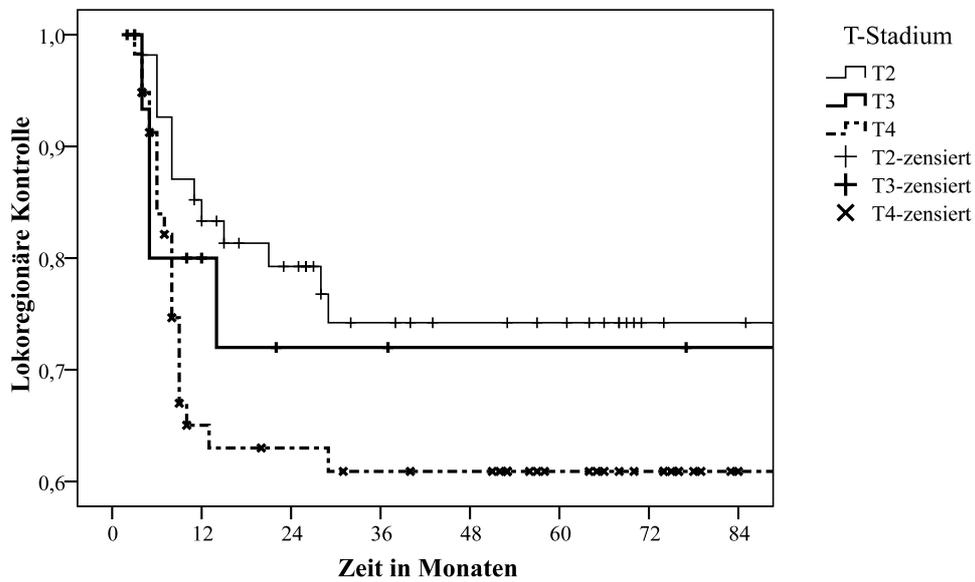


Abbildung 53: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

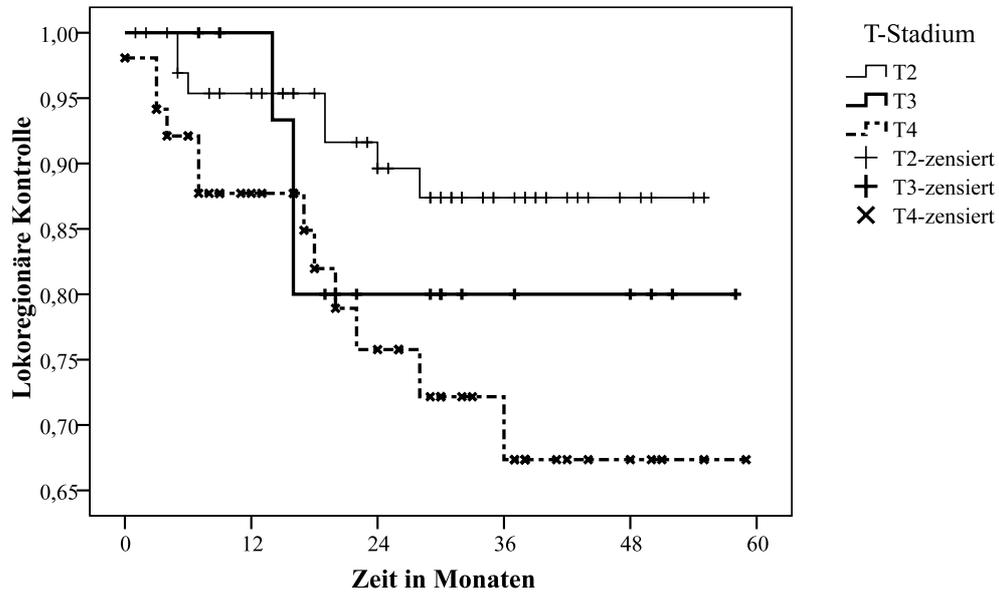


Abbildung 54: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

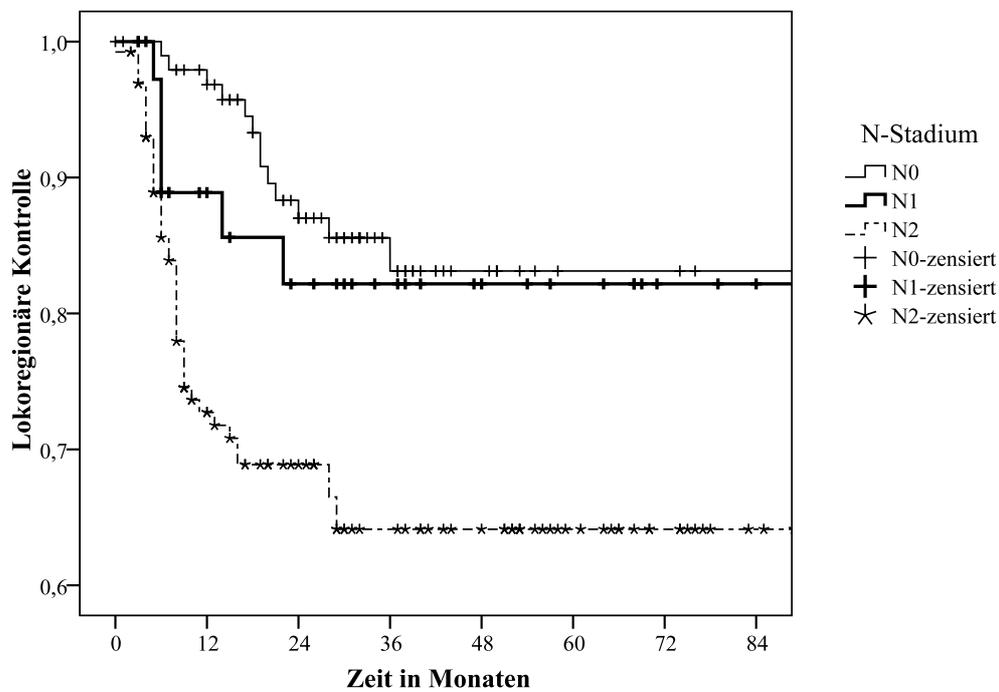


Abbildung 55: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

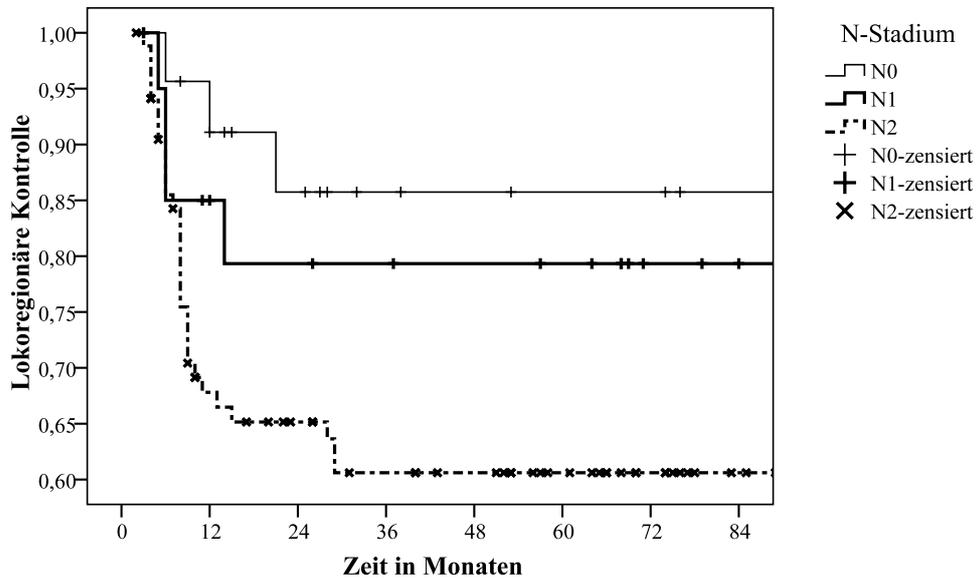


Abbildung 56: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

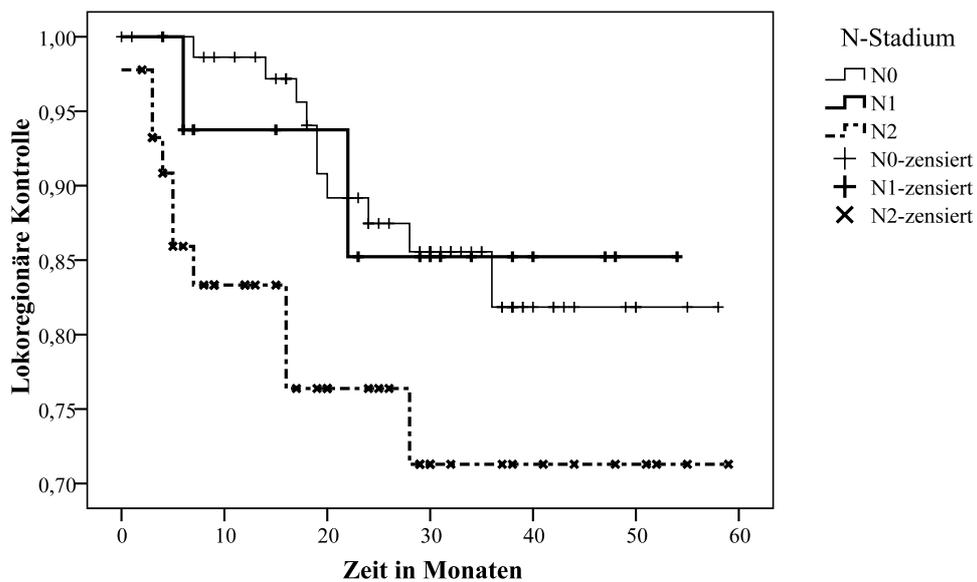


Abbildung 57: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

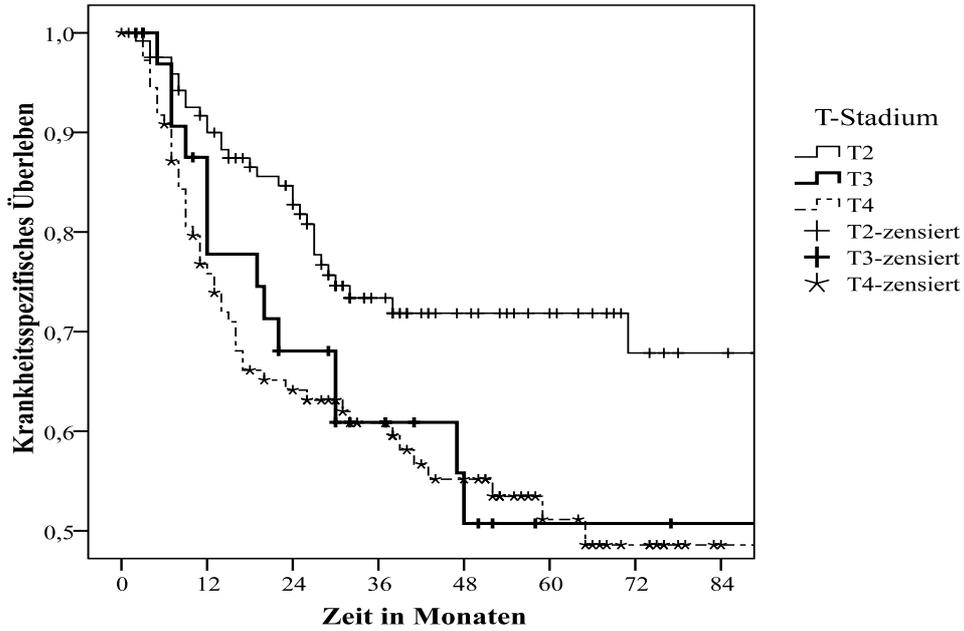


Abbildung 58: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

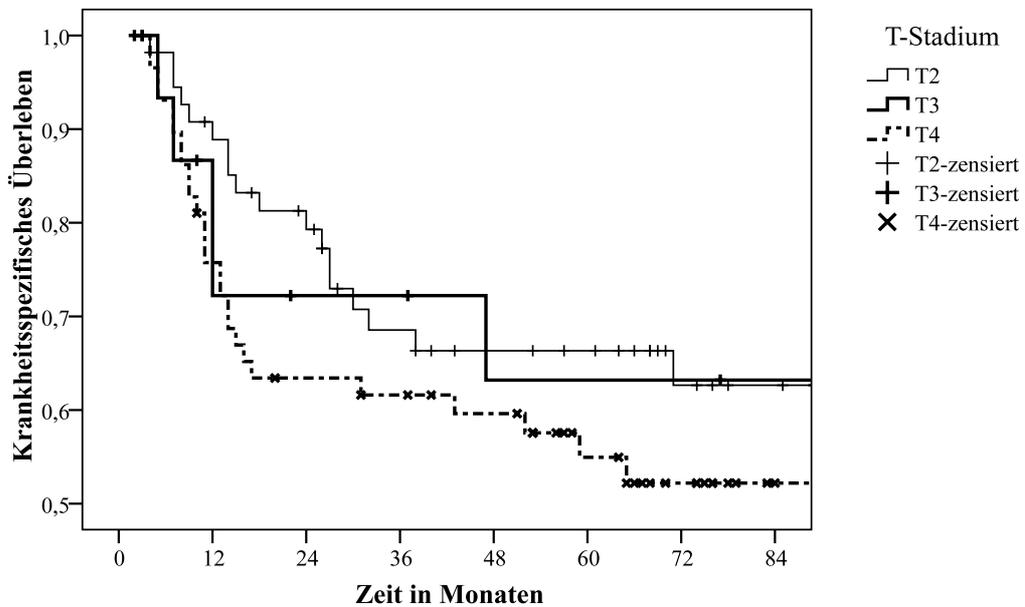


Abbildung 59: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

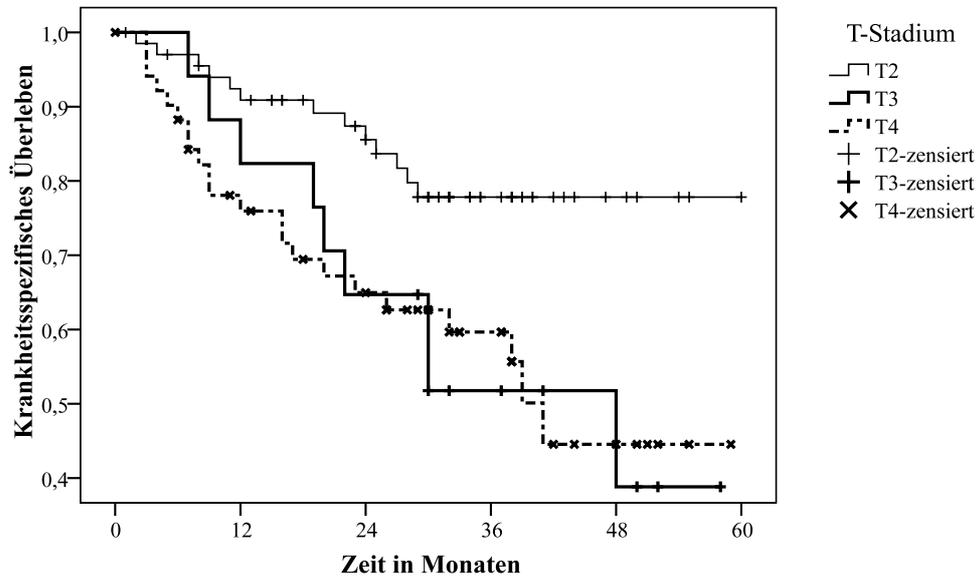


Abbildung 60: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium

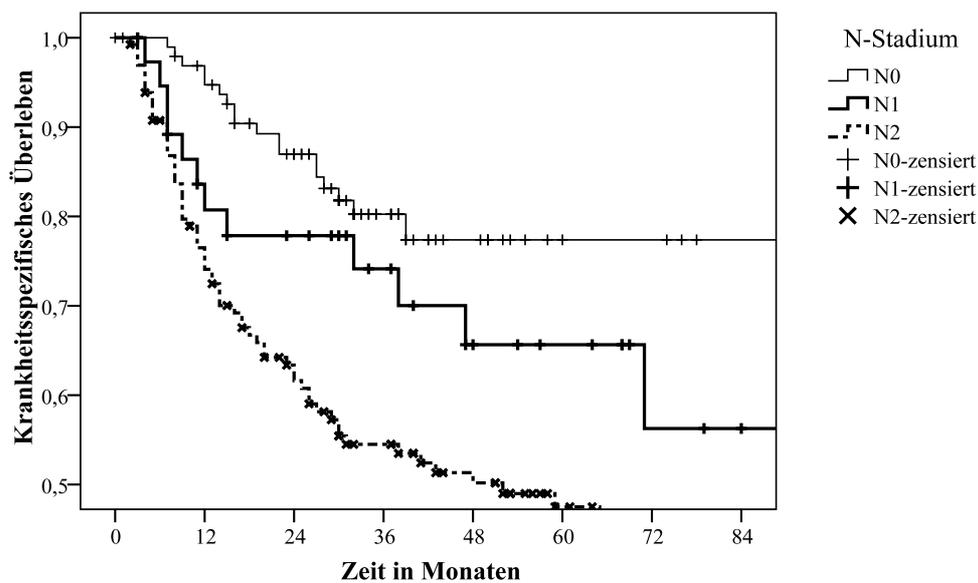


Abbildung 61: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

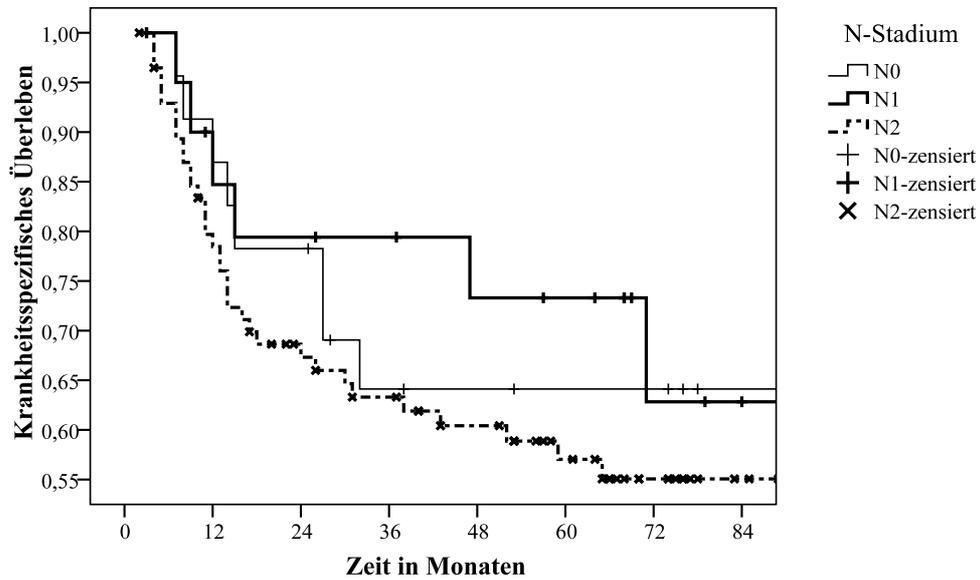


Abbildung 62: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

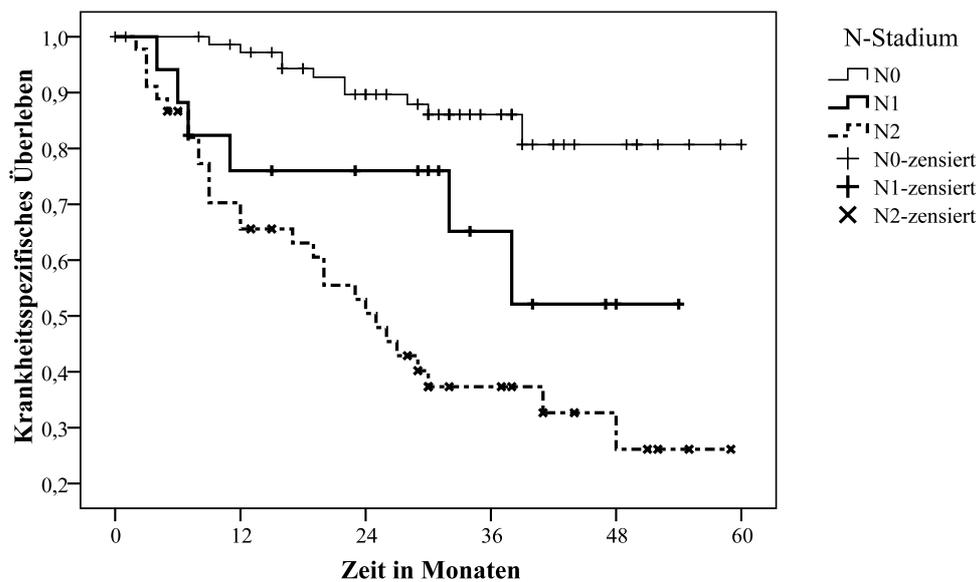


Abbildung 63: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium

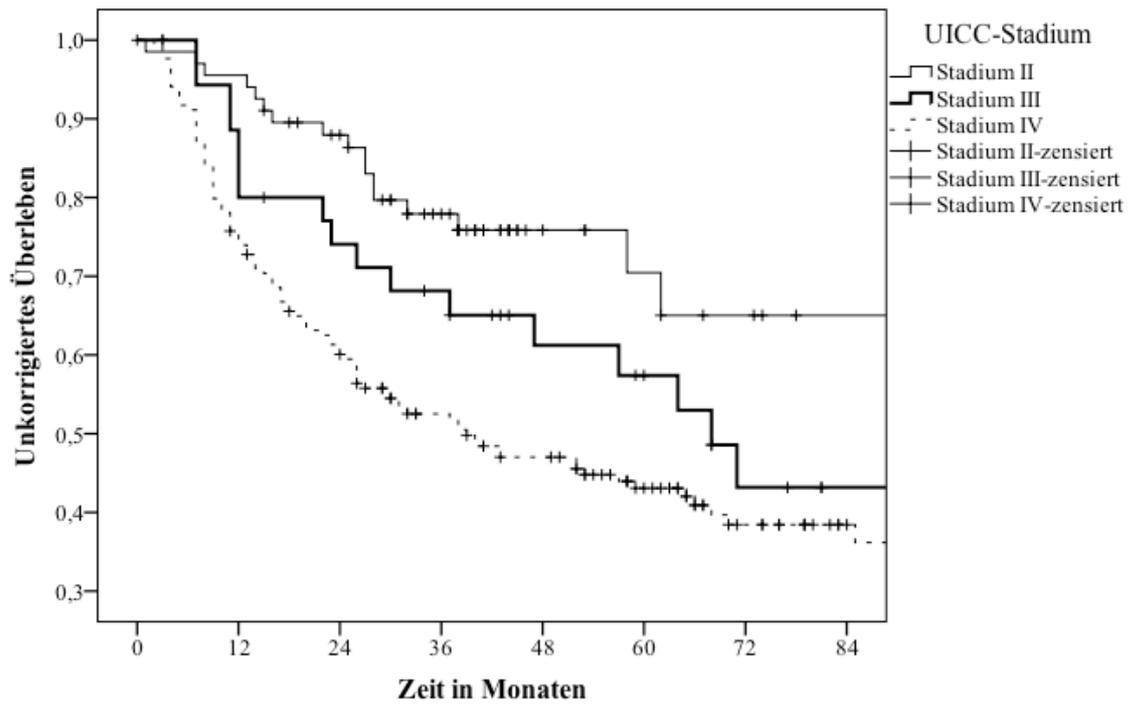


Abbildung 64: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

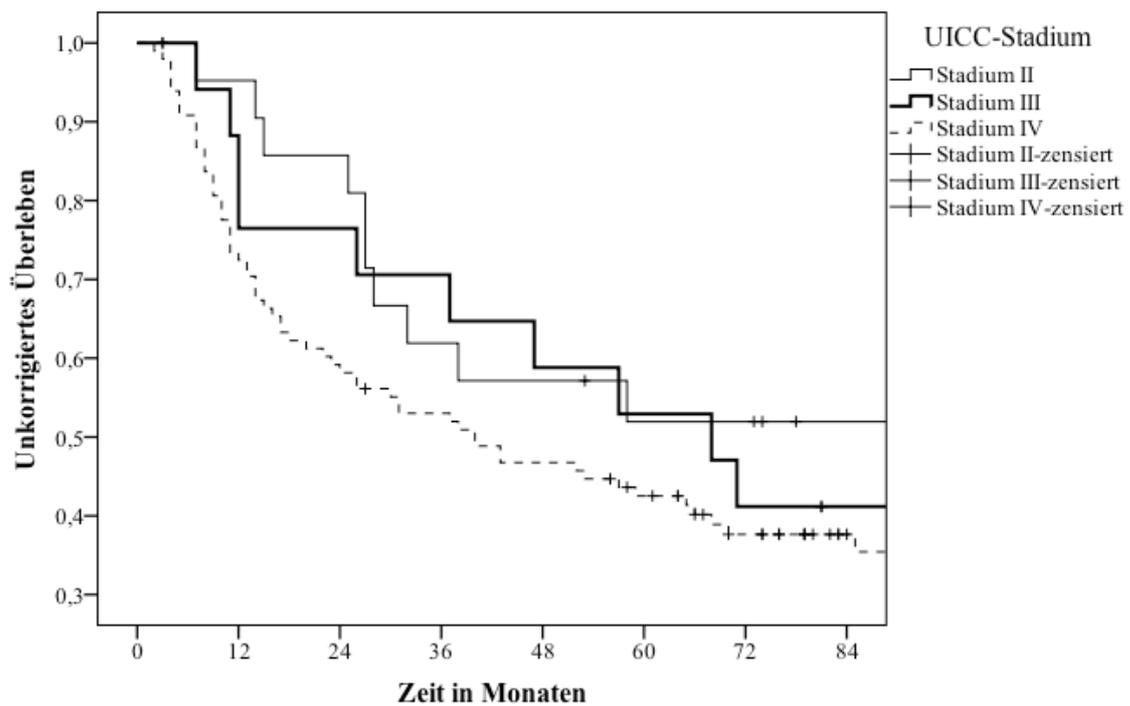


Abbildung 65: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

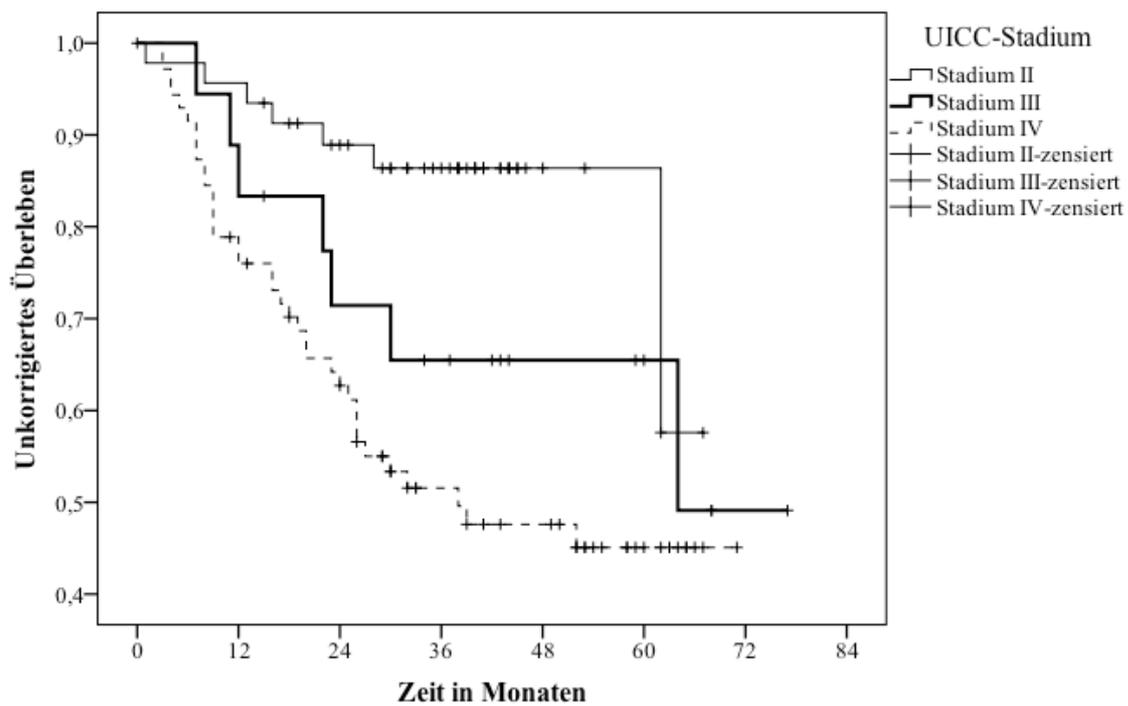


Abbildung 66: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

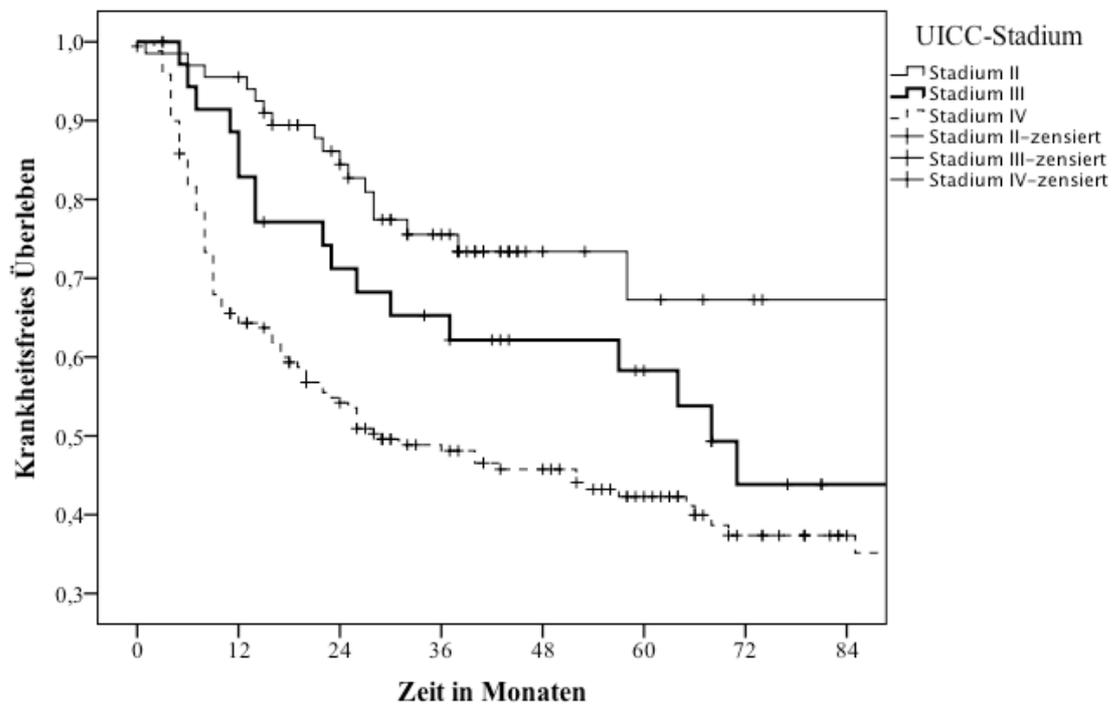


Abbildung 67: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

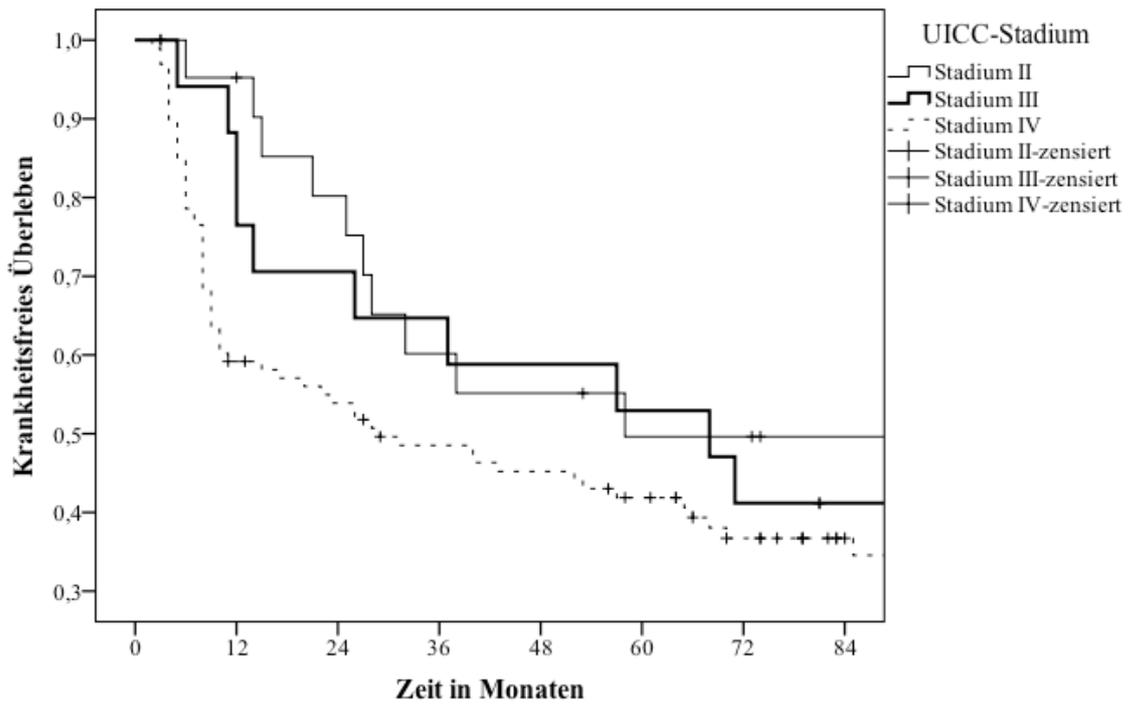


Abbildung 68: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

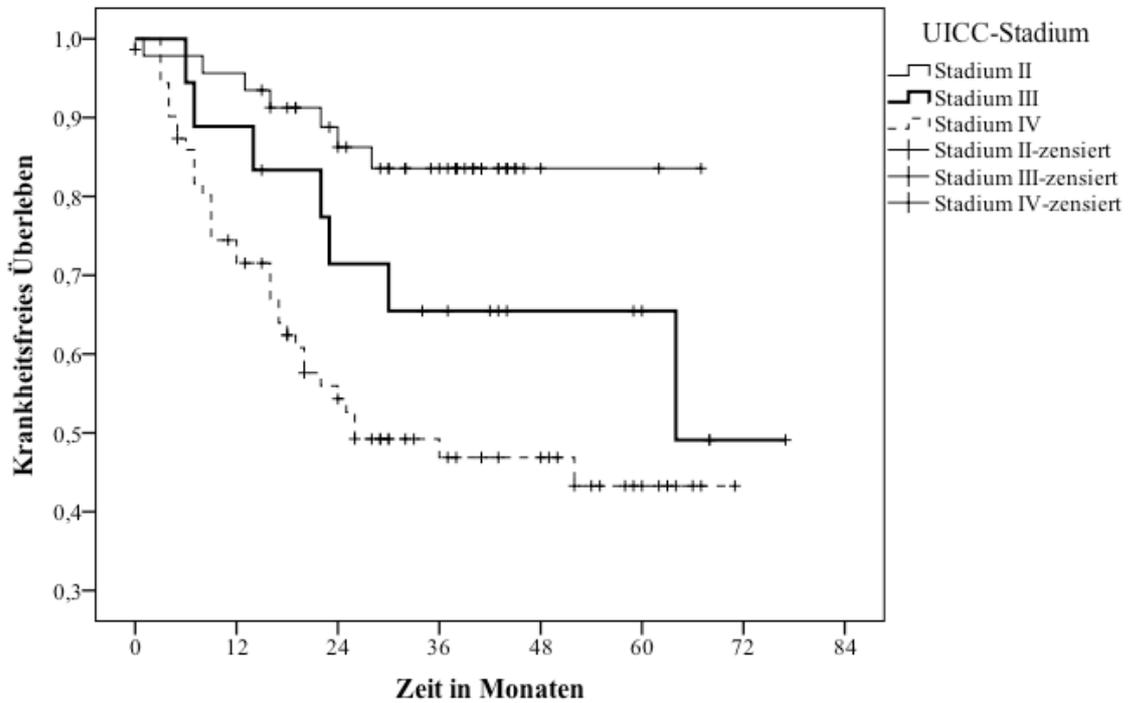


Abbildung 69: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

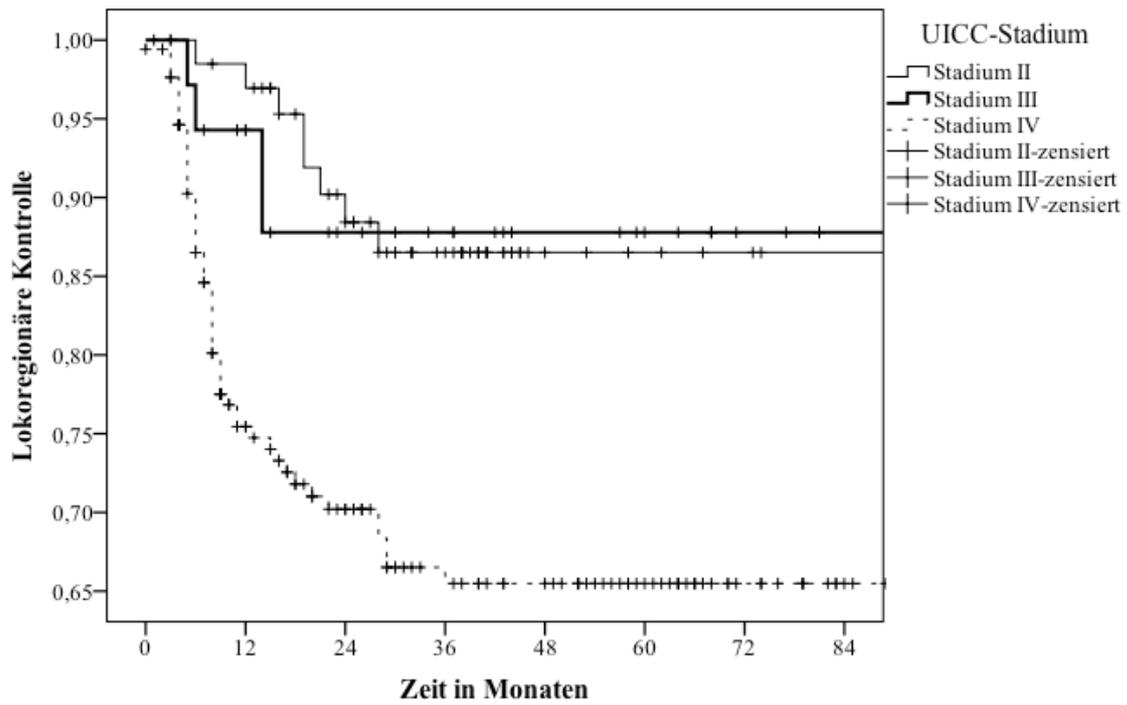


Abbildung 70: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

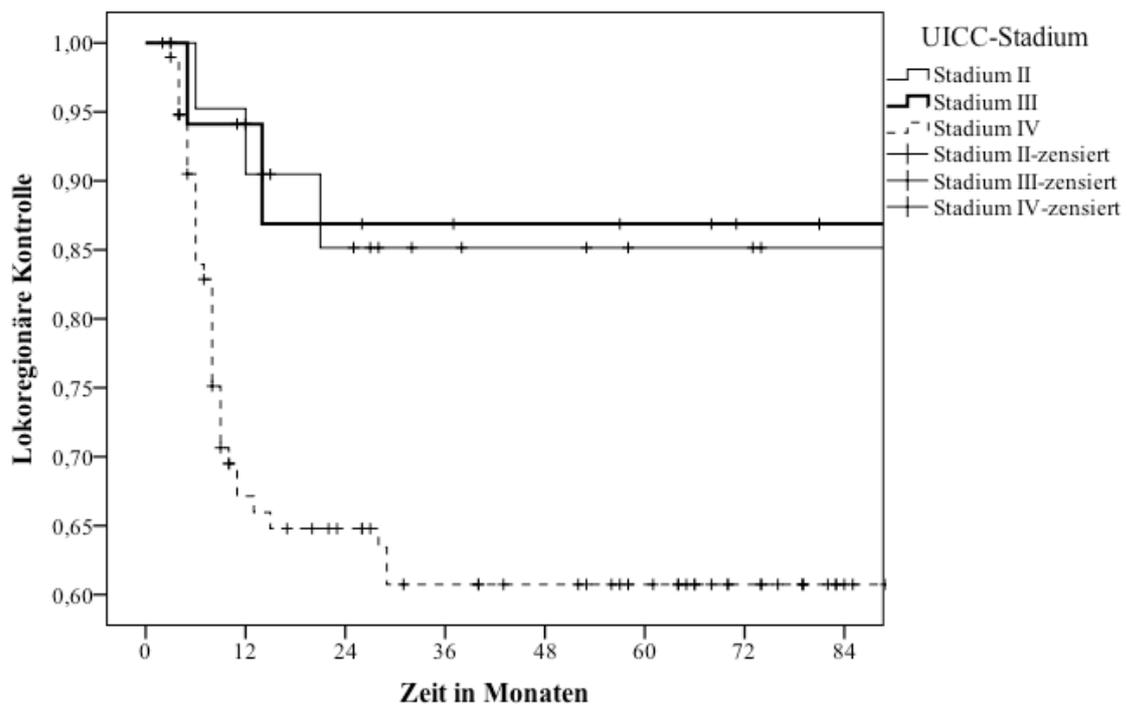


Abbildung 71: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

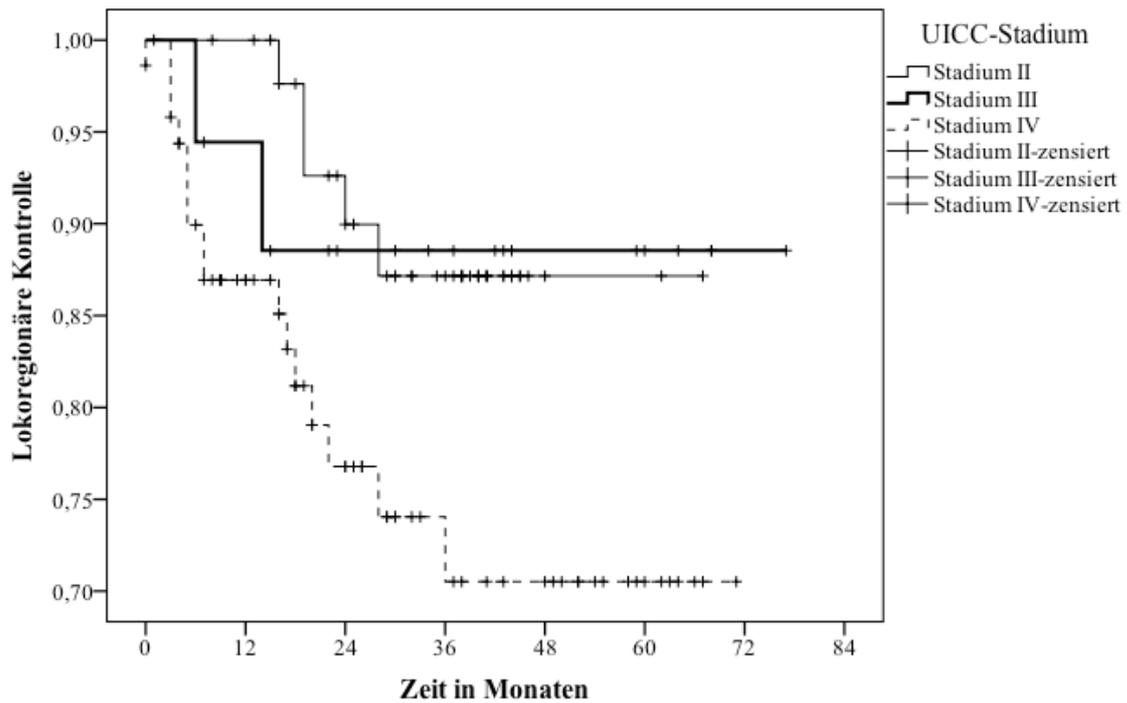


Abbildung 72: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

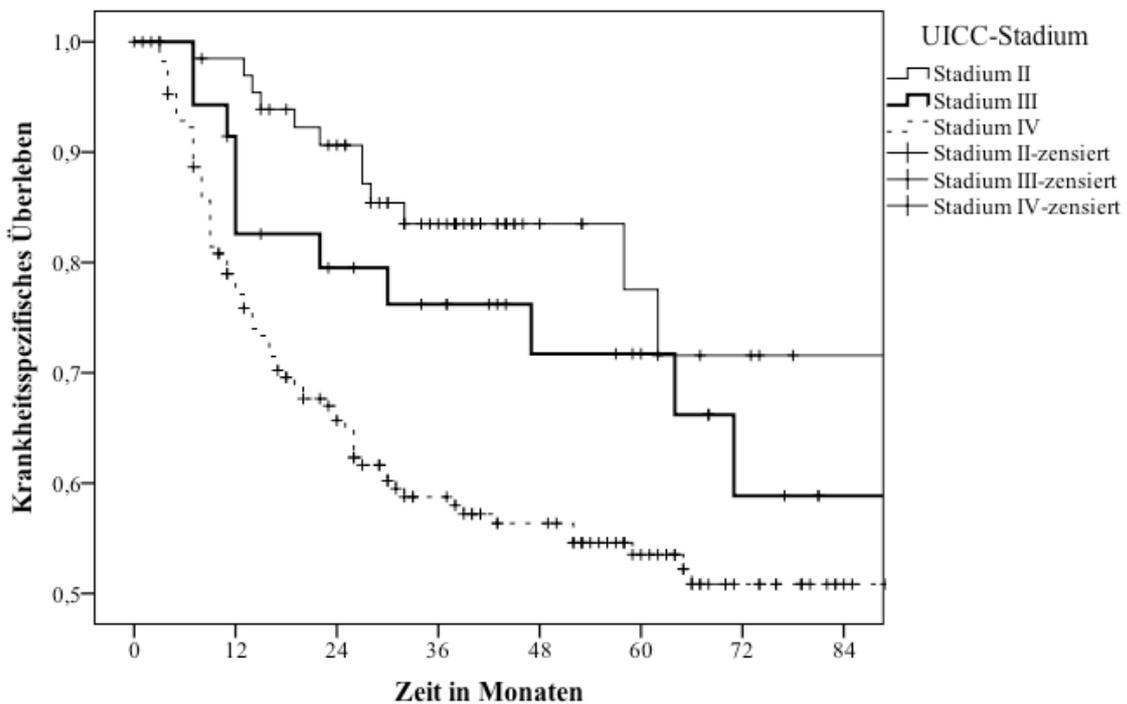


Abbildung 73: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

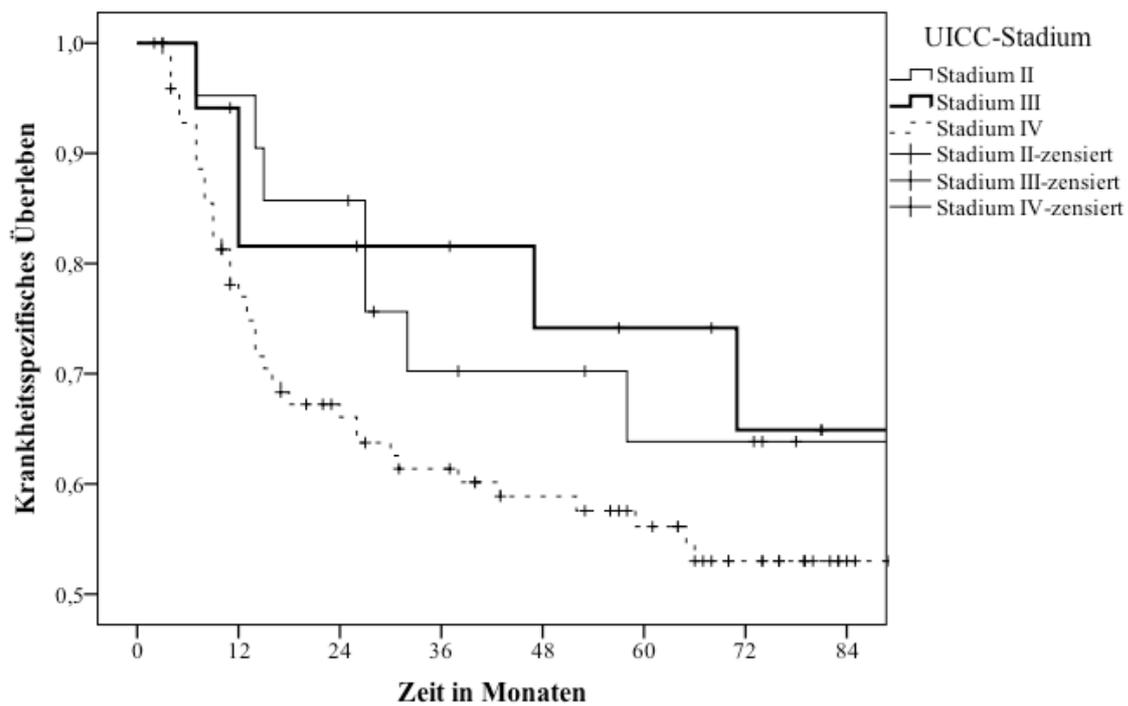


Abbildung 74: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

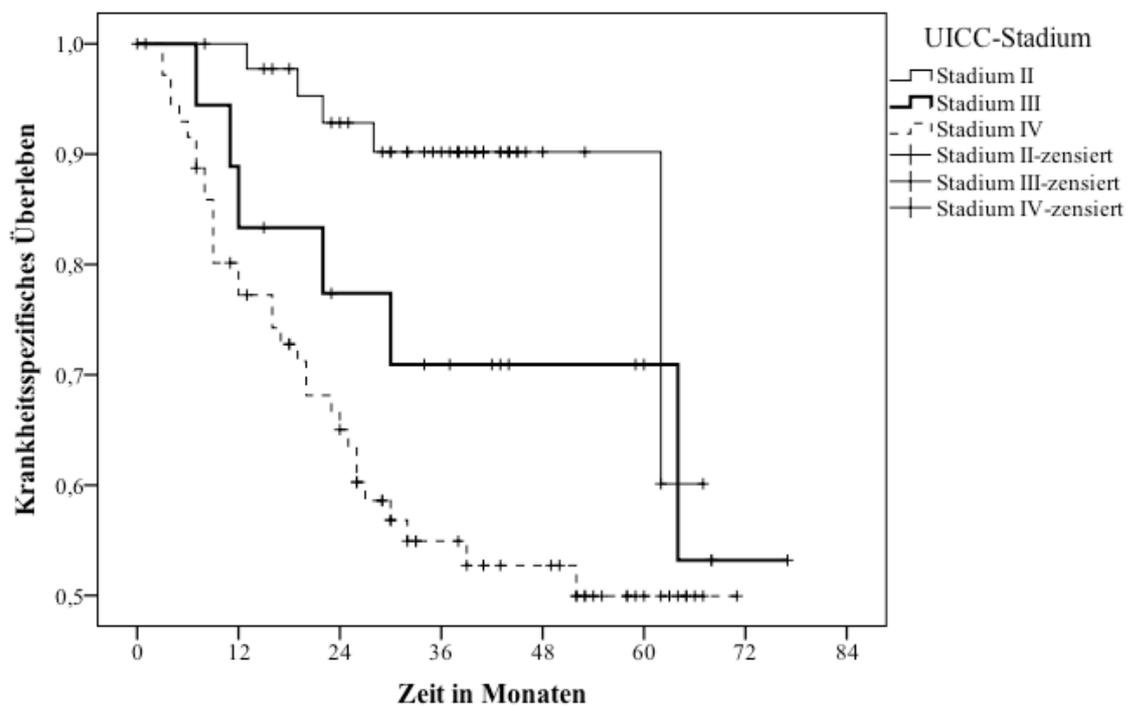


Abbildung 75: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

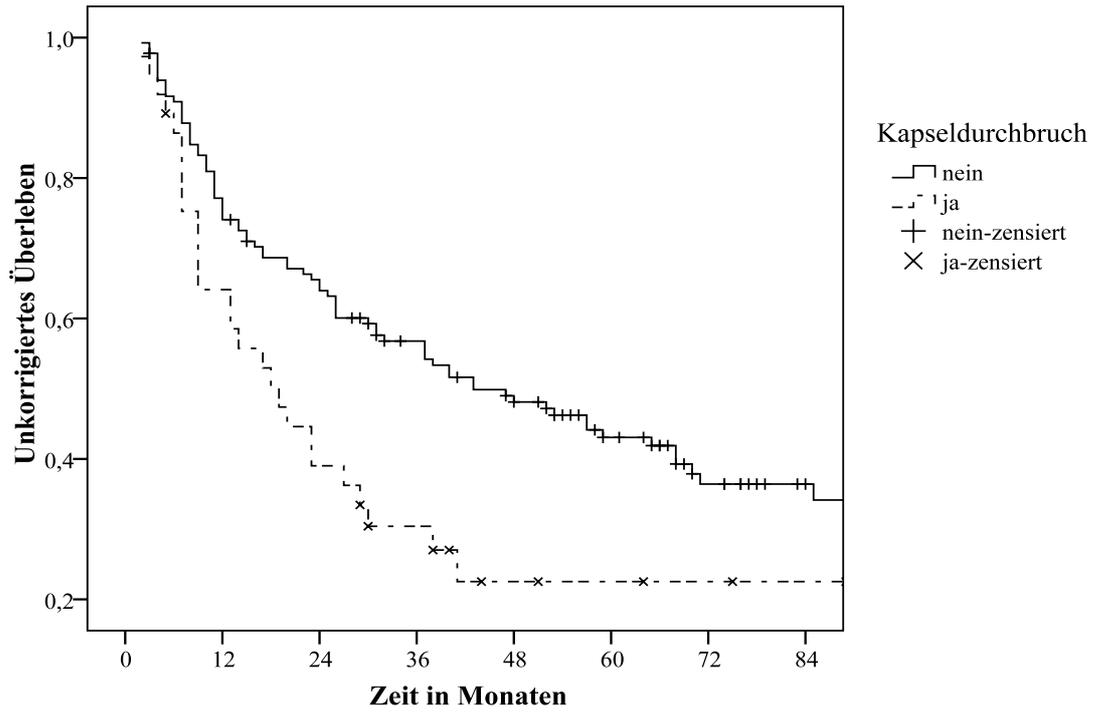


Abbildung 76: Unkorrigiertes Überleben bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten

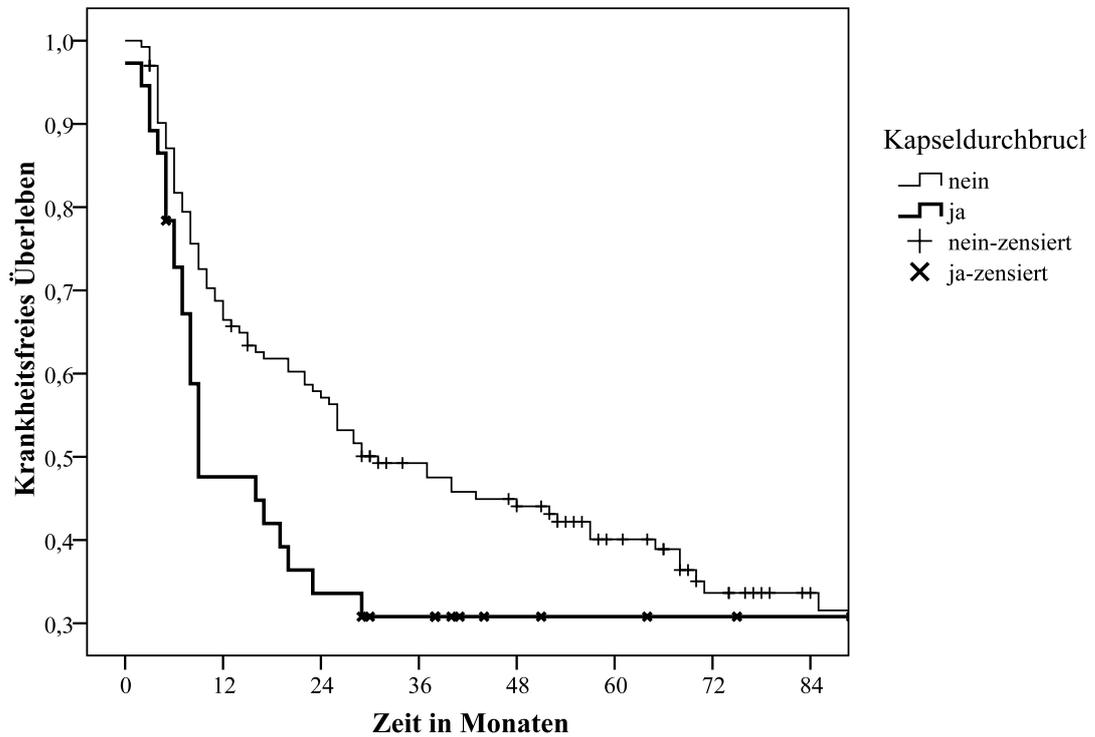


Abbildung 77: Krankheitsfreies Überleben bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten

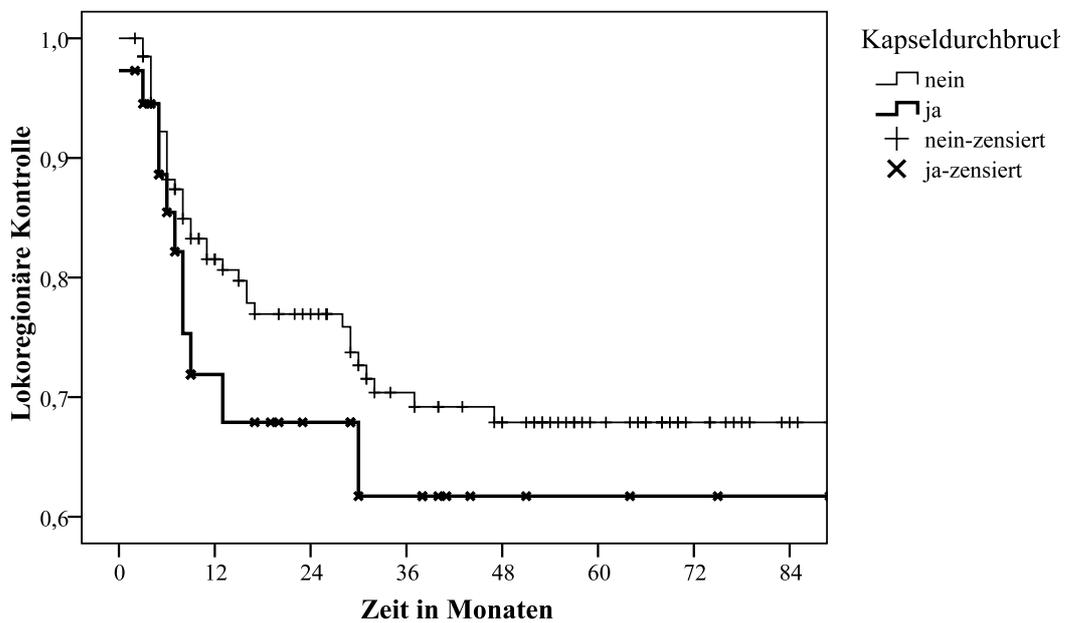


Abbildung 78: Lokoregionäre Kontrolle bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten

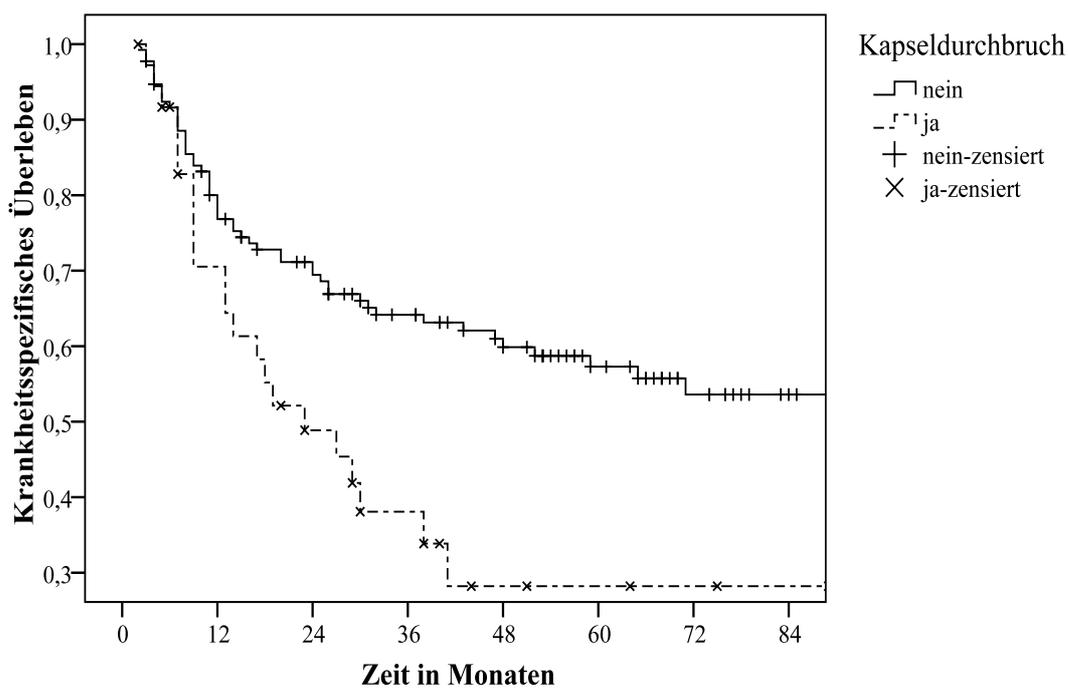


Abbildung 79: Krankheitsspezifisches Überleben bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten

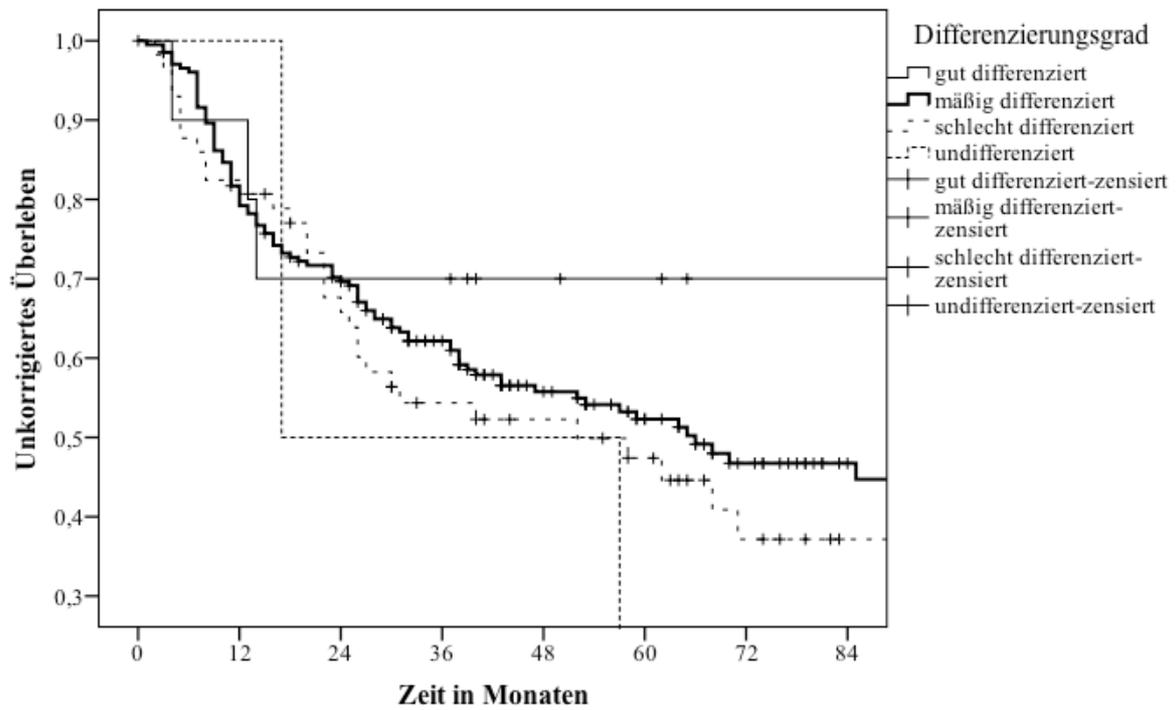


Abbildung 80: Unkorrigiertes Überleben in Abhängigkeit von der G-Kategorie

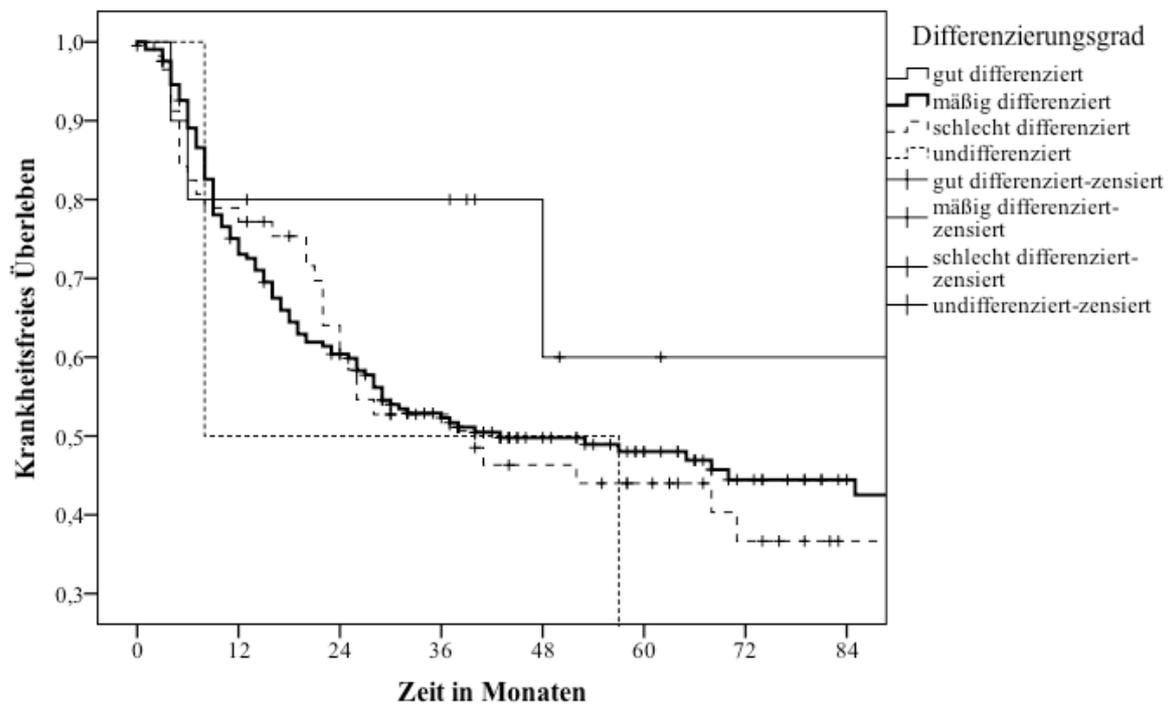


Abbildung 81: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der G-Kategorie

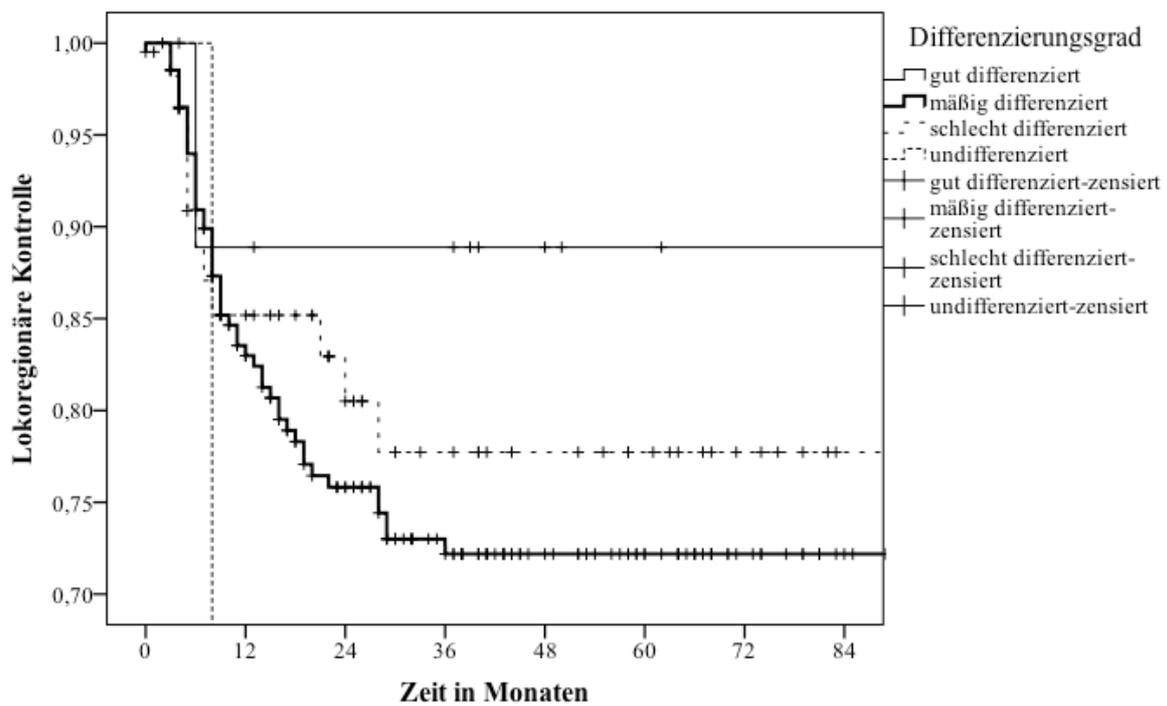


Abbildung 82: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der G-Kategorie

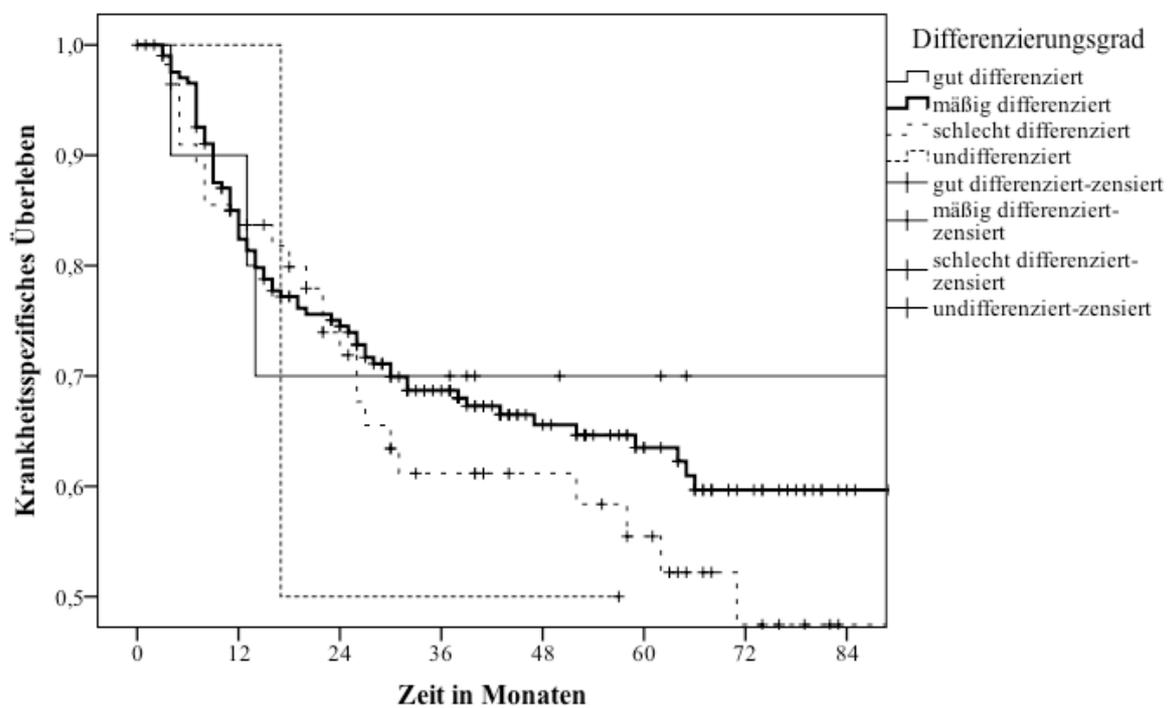


Abbildung 83: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der G-Kategorie

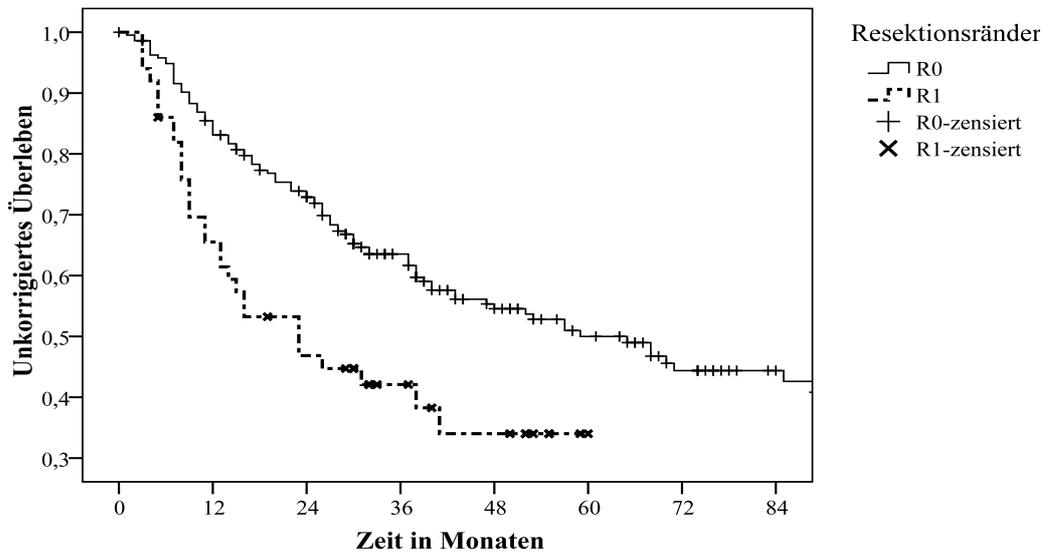


Abbildung 84: Unkorrigiertes Überleben des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen

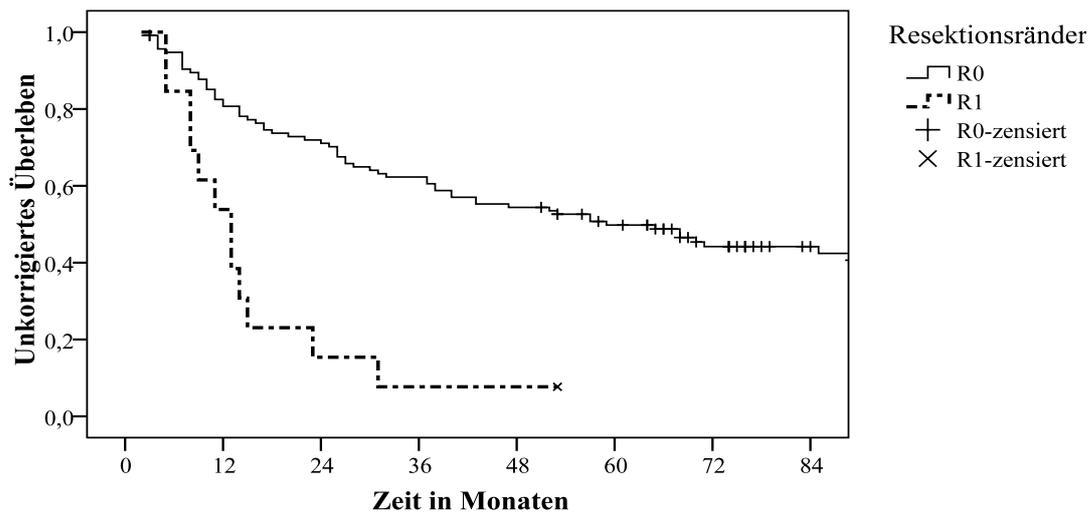


Abbildung 85: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

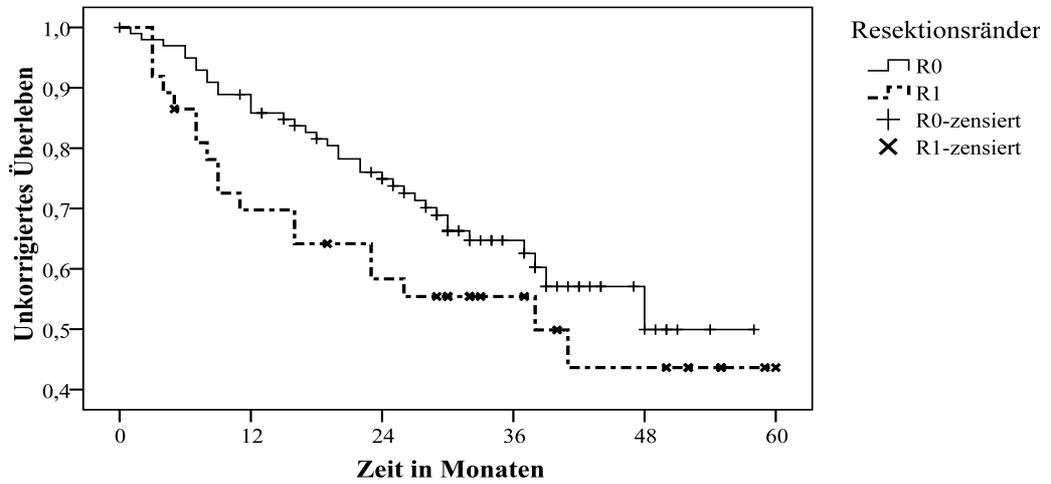


Abbildung 86: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

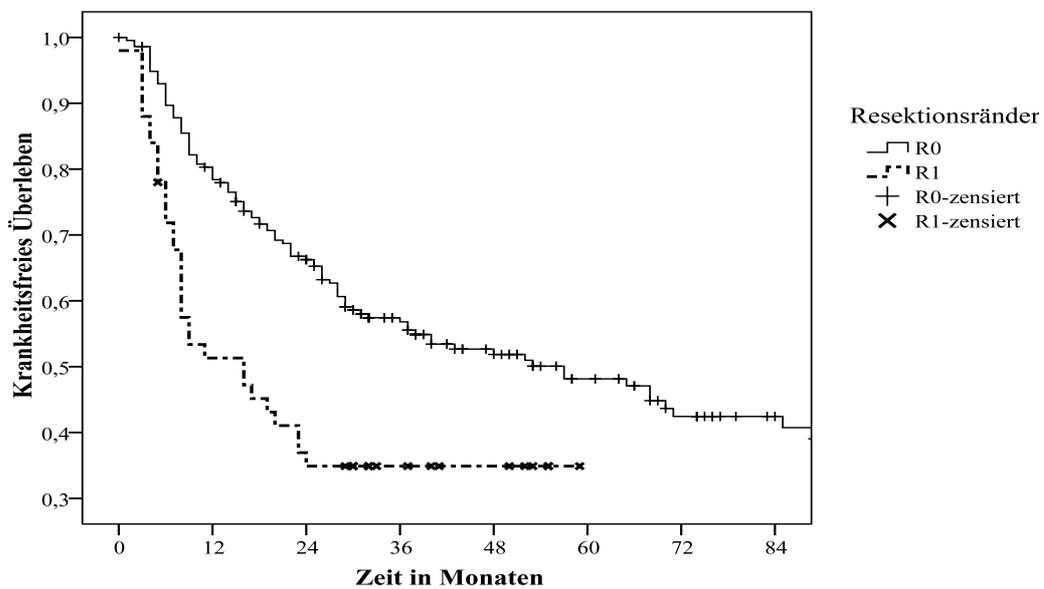


Abbildung 87: Krankheitsfreies Überleben des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen

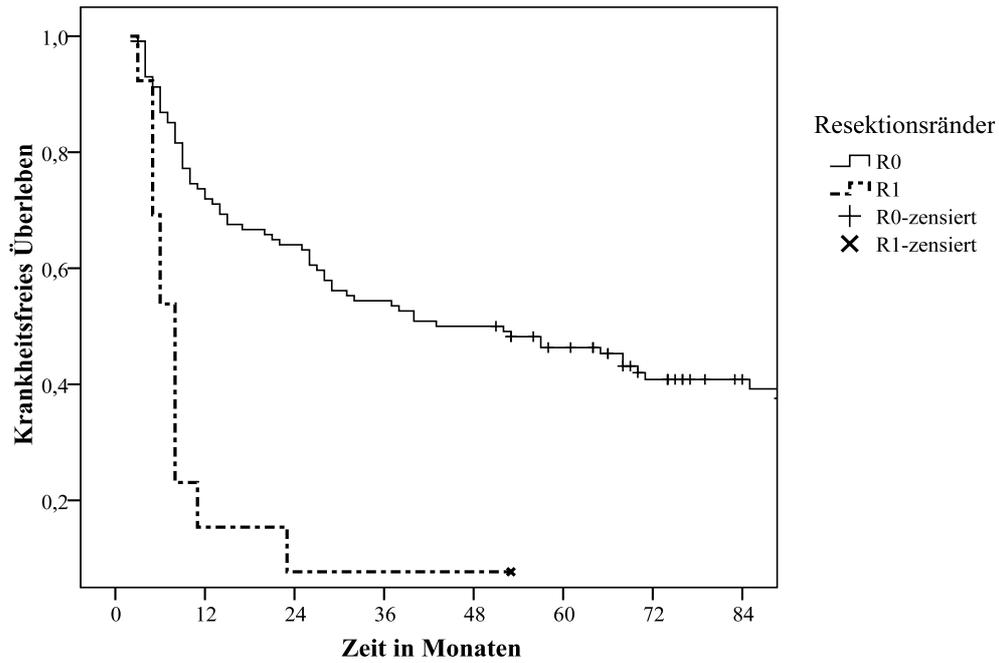


Abbildung 88: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

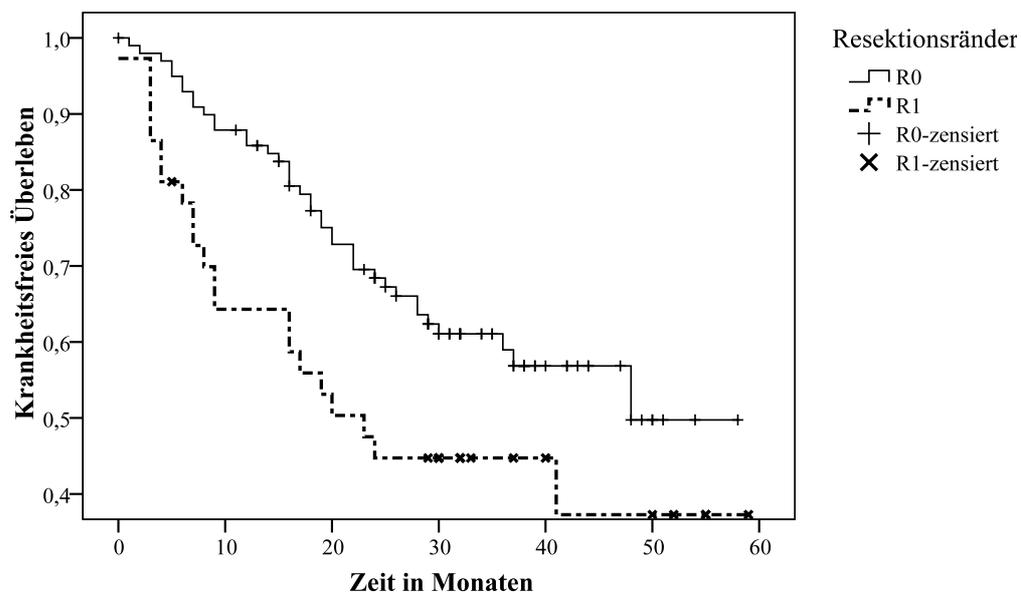


Abbildung 89: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

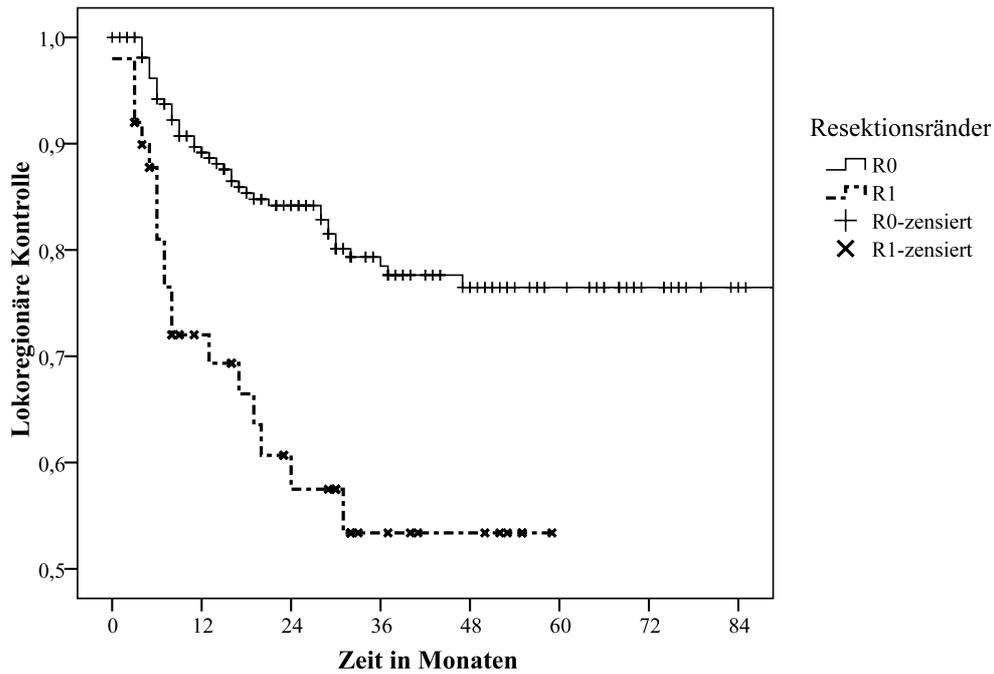


Abbildung 90: Lokoregionäre Kontrolle des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen

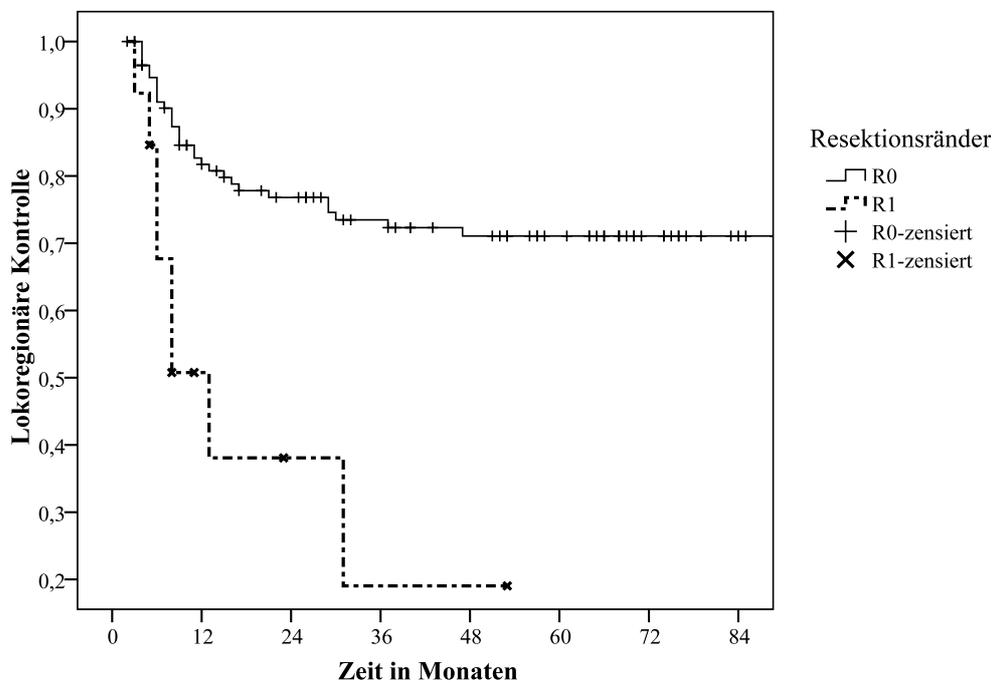


Abbildung 91: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

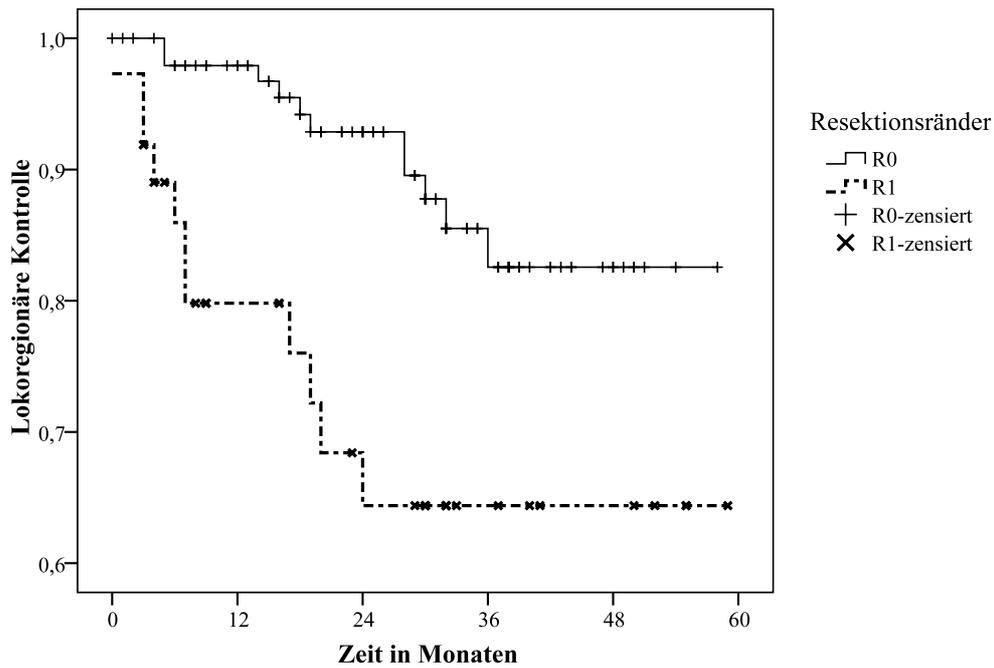


Abbildung 92: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

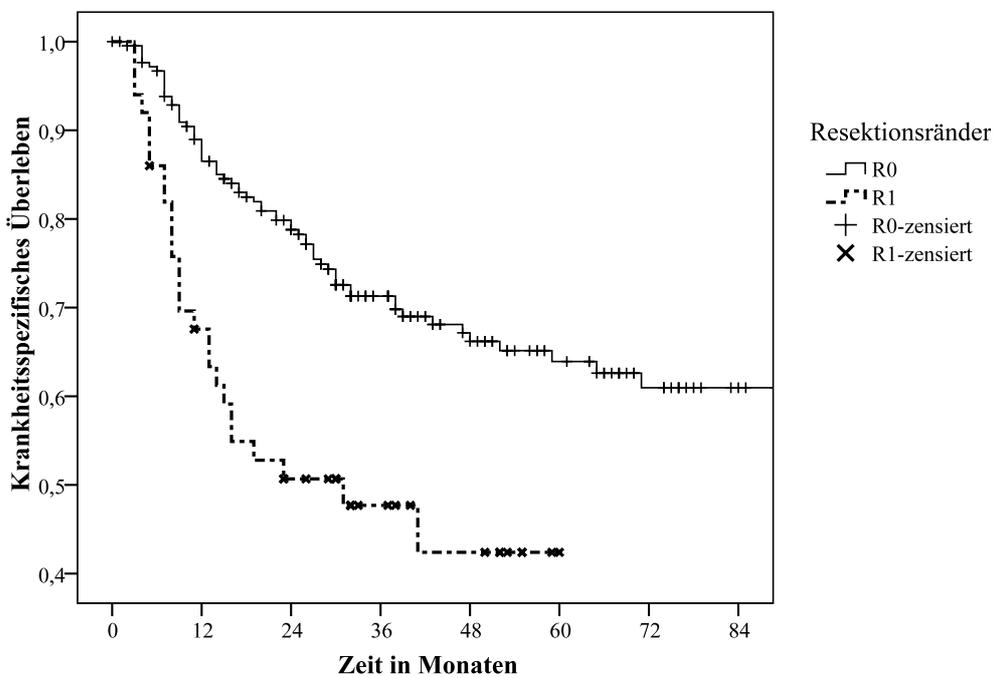


Abbildung 93: Krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen

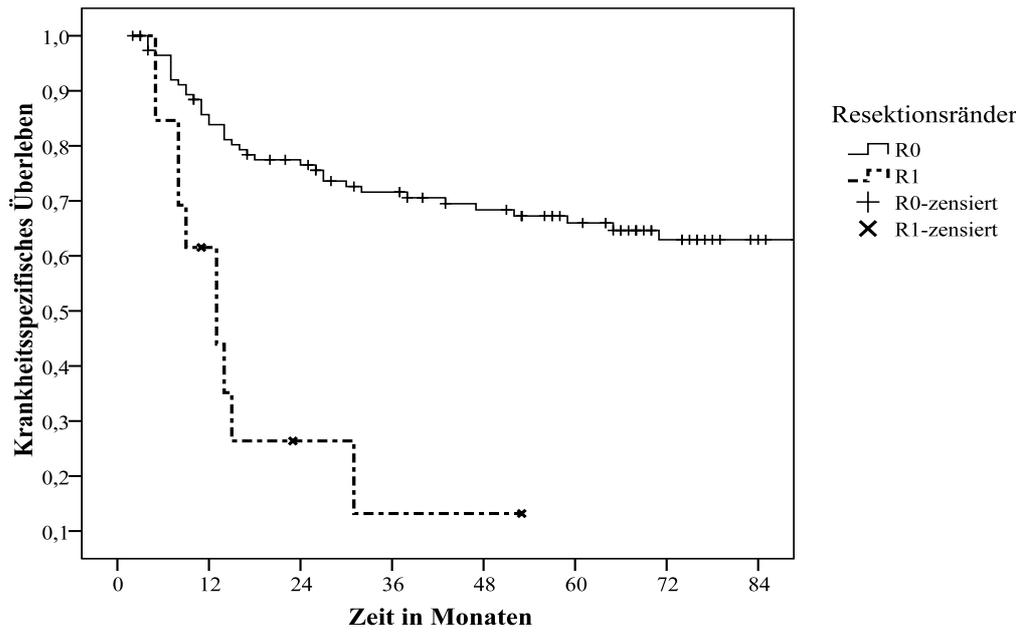


Abbildung 94: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

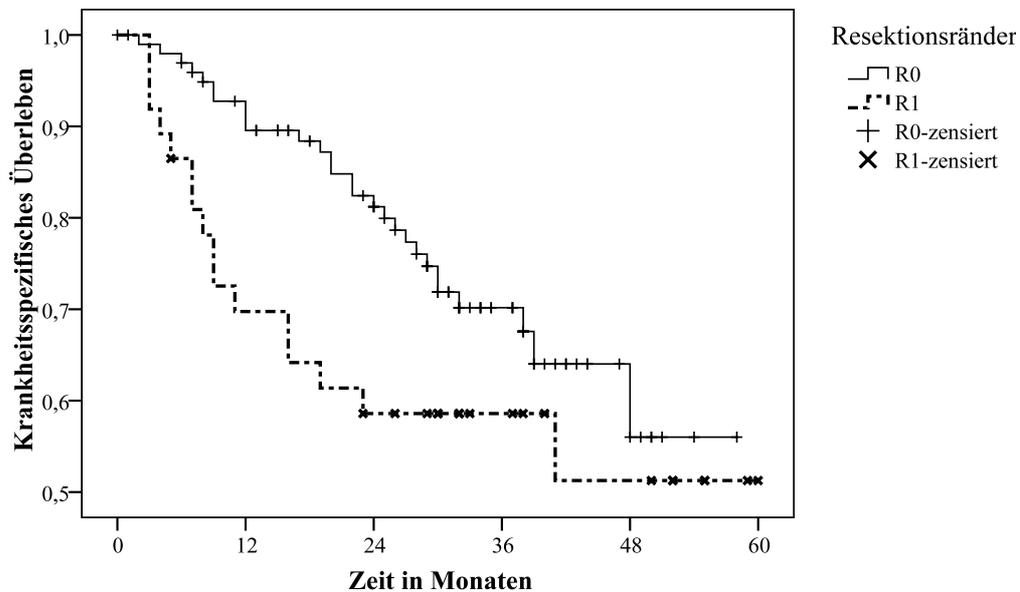


Abbildung 95: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen

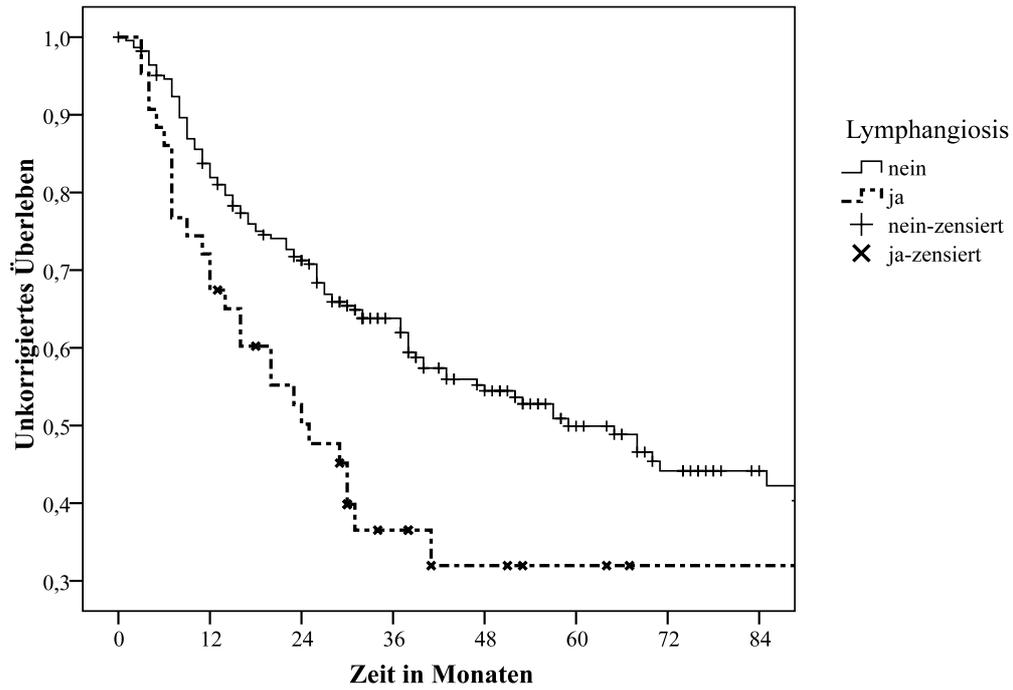


Abbildung 96: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa

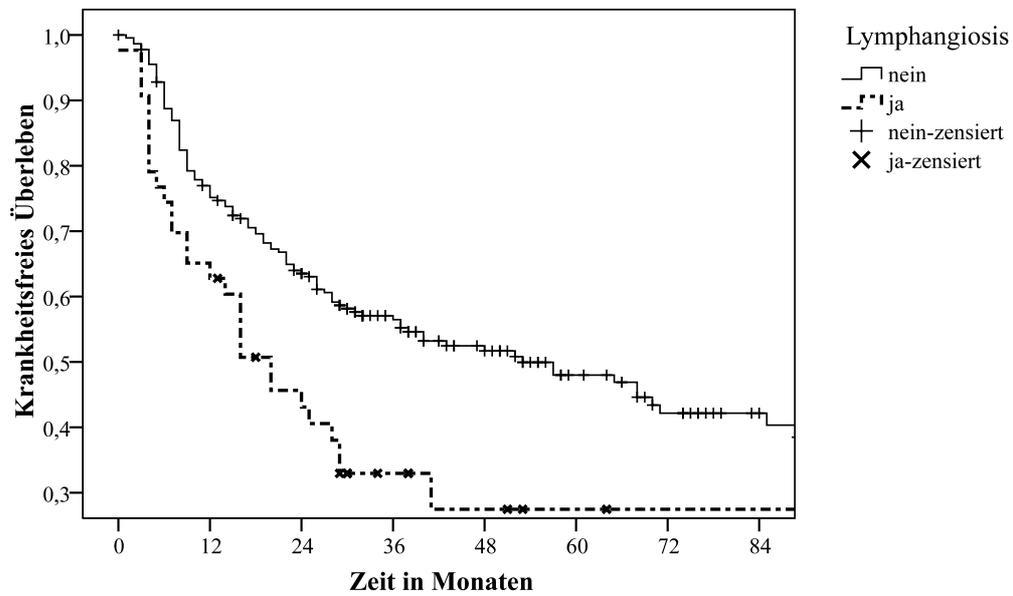


Abbildung 97: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa

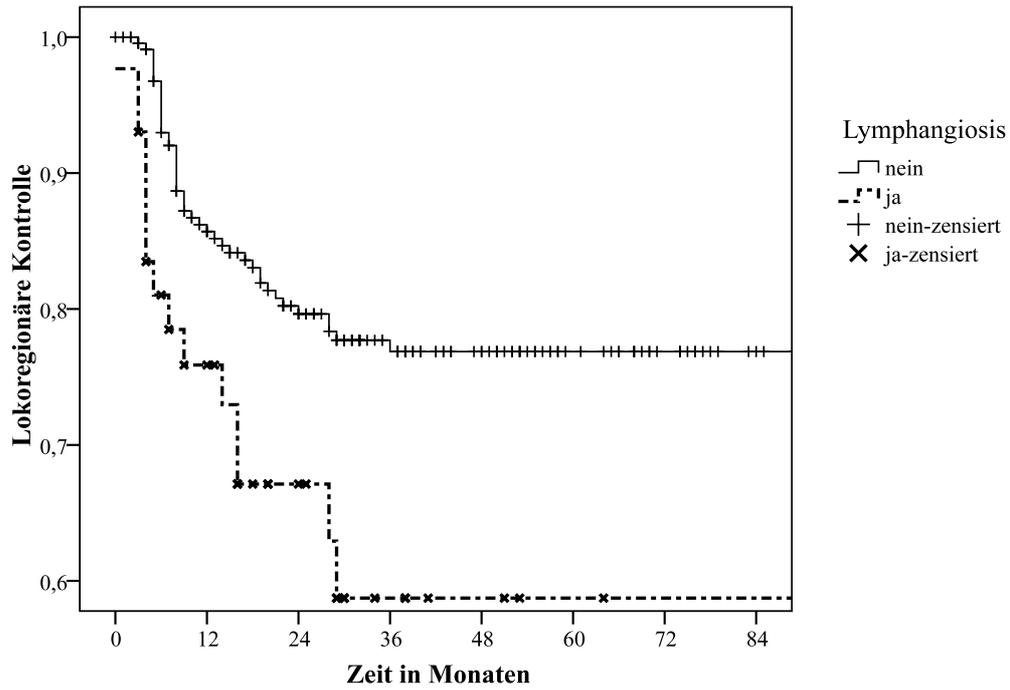


Abbildung 98: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa

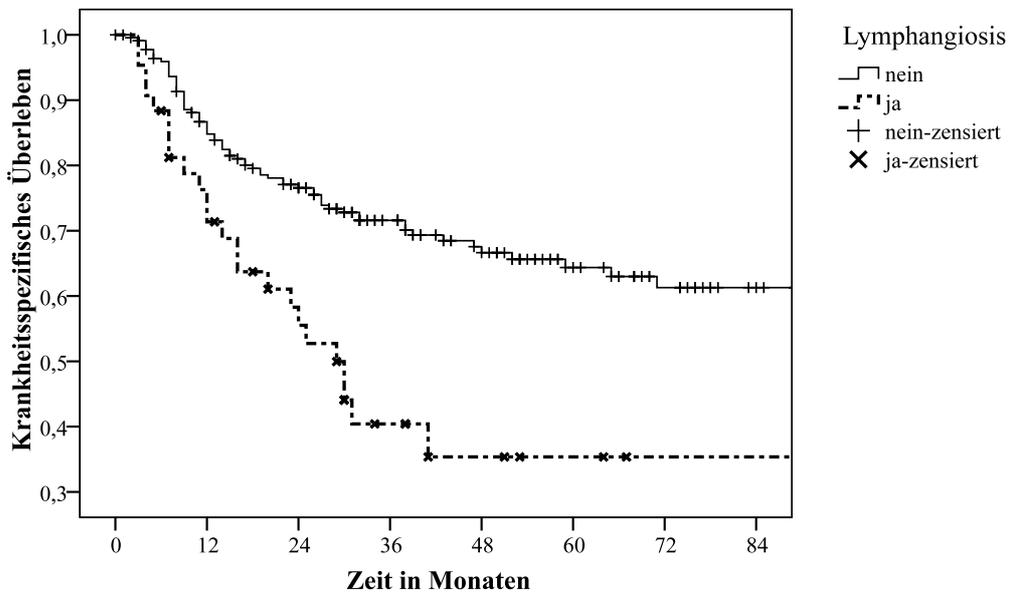


Abbildung 99: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa

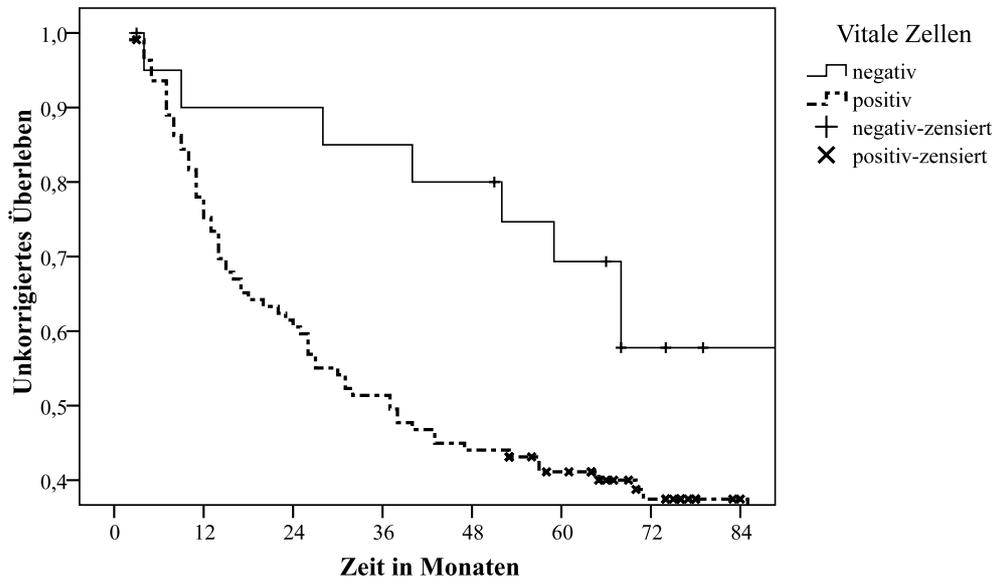


Abbildung 100: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio

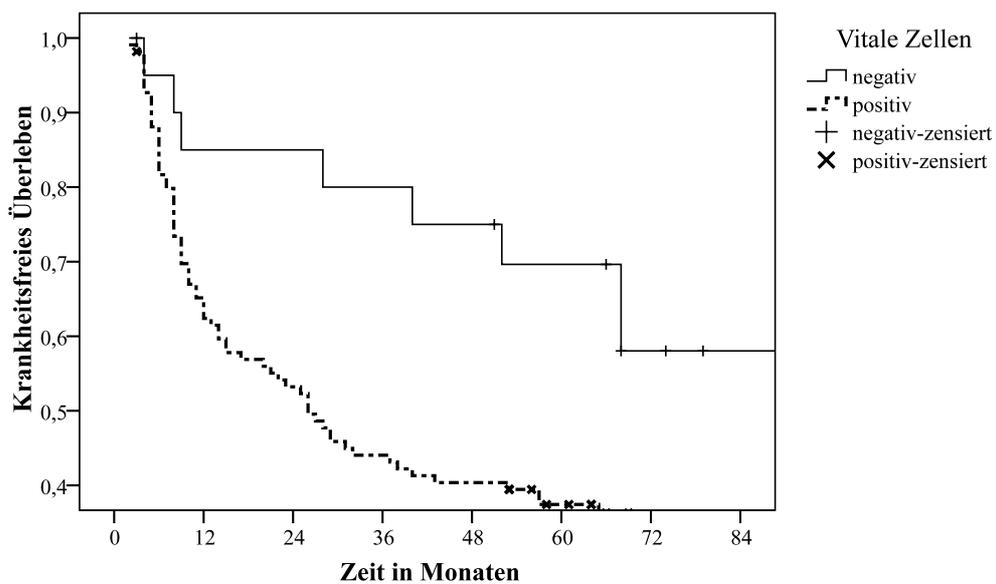


Abbildung 101: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio

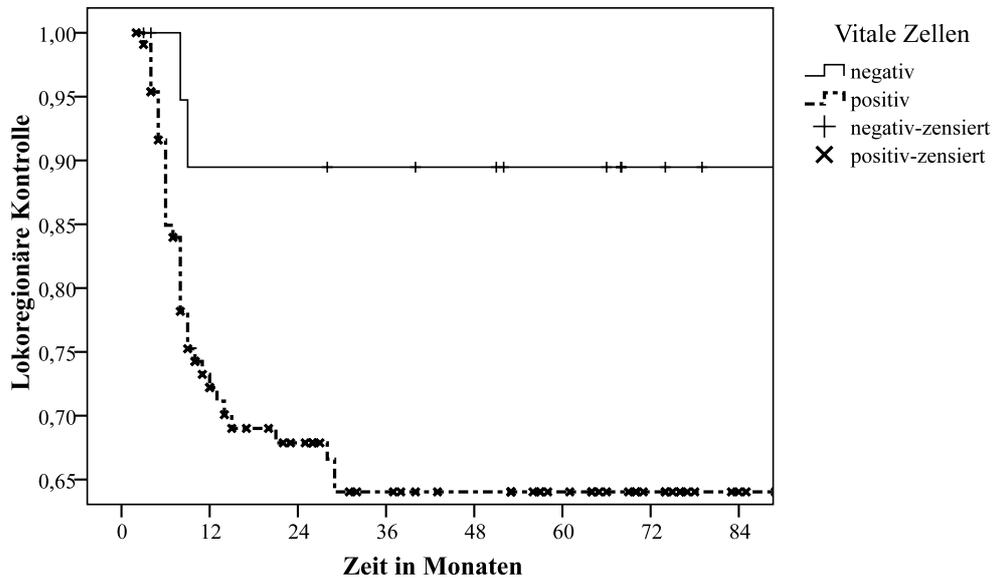


Abbildung 102: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio

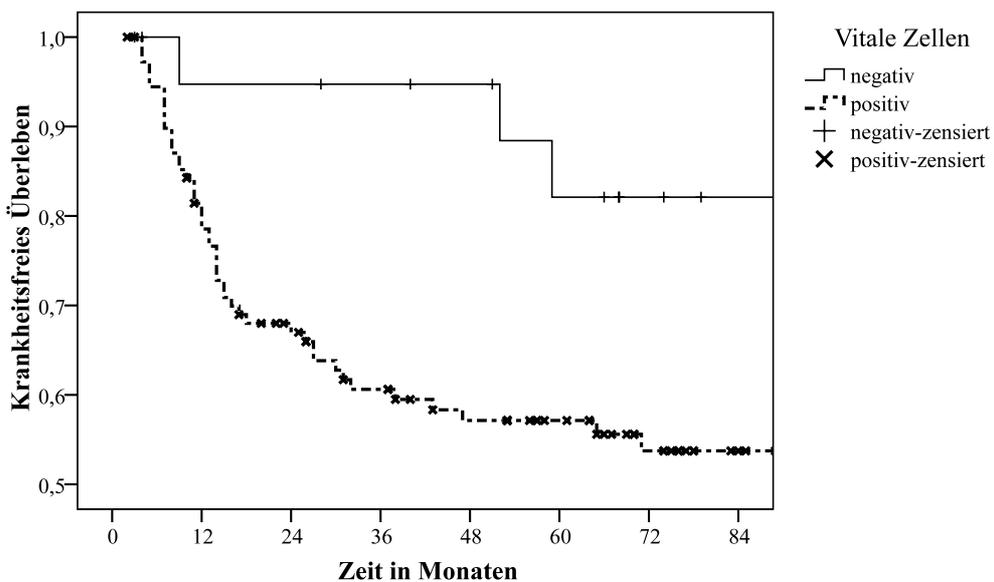


Abbildung 103: Krankheitspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio

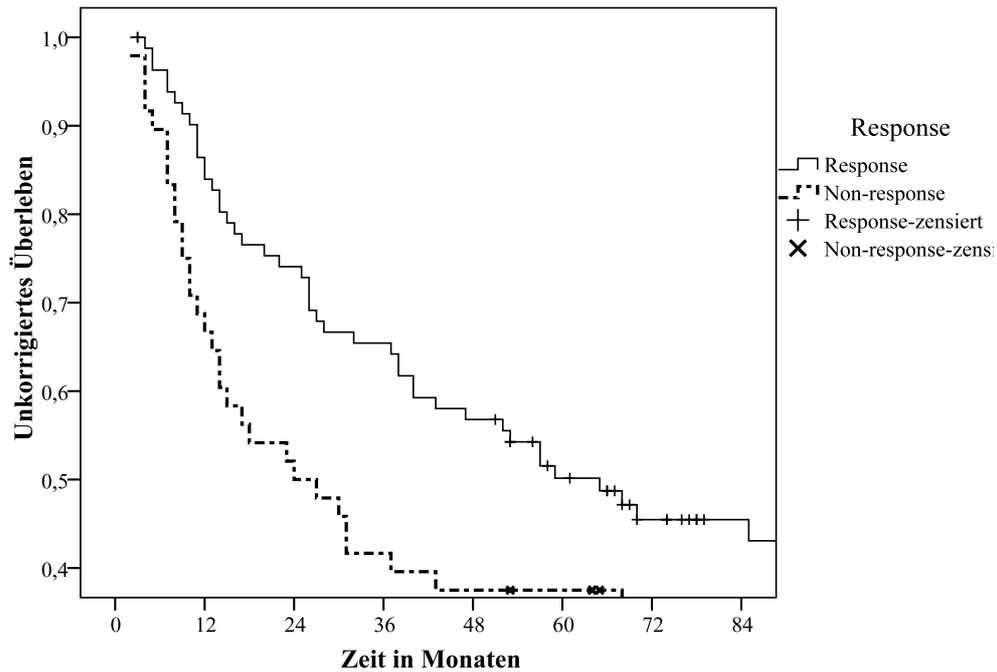


Abbildung 104: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio

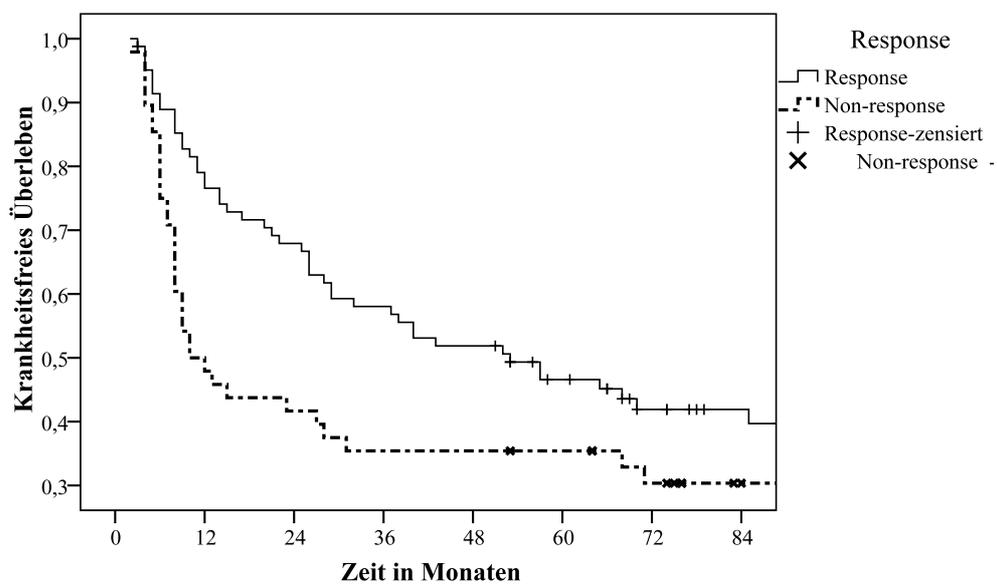


Abbildung 105: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio

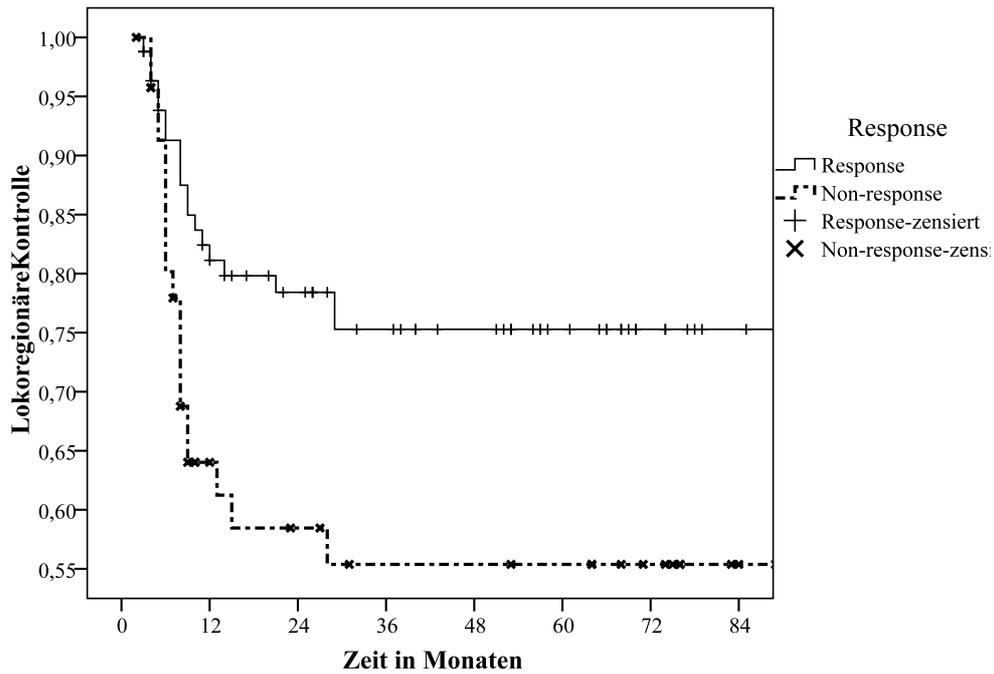


Abbildung 106: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio

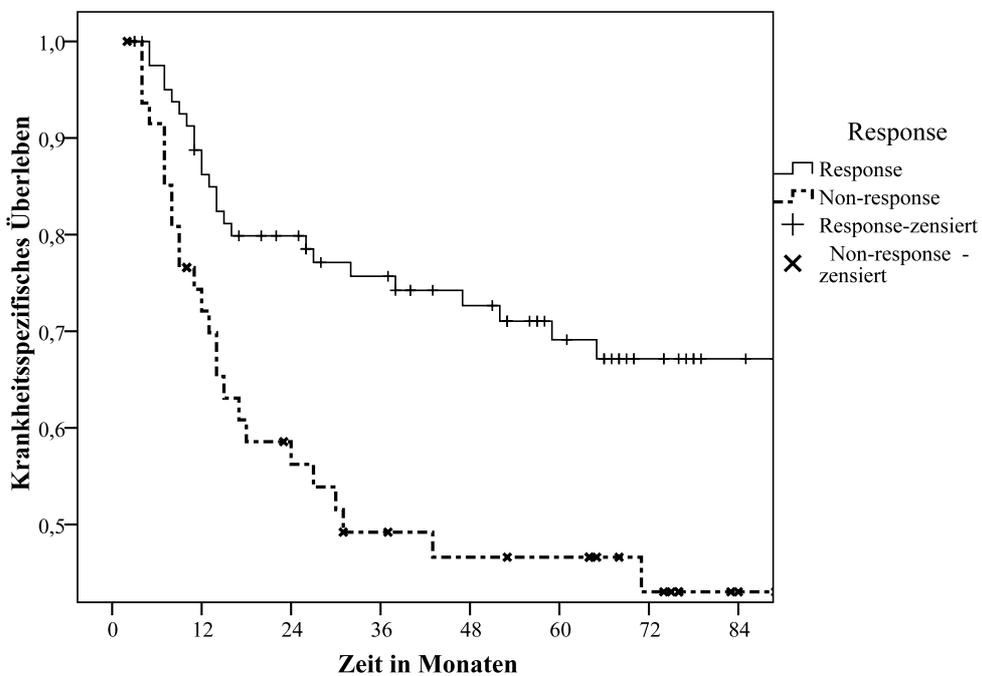


Abbildung 107: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio

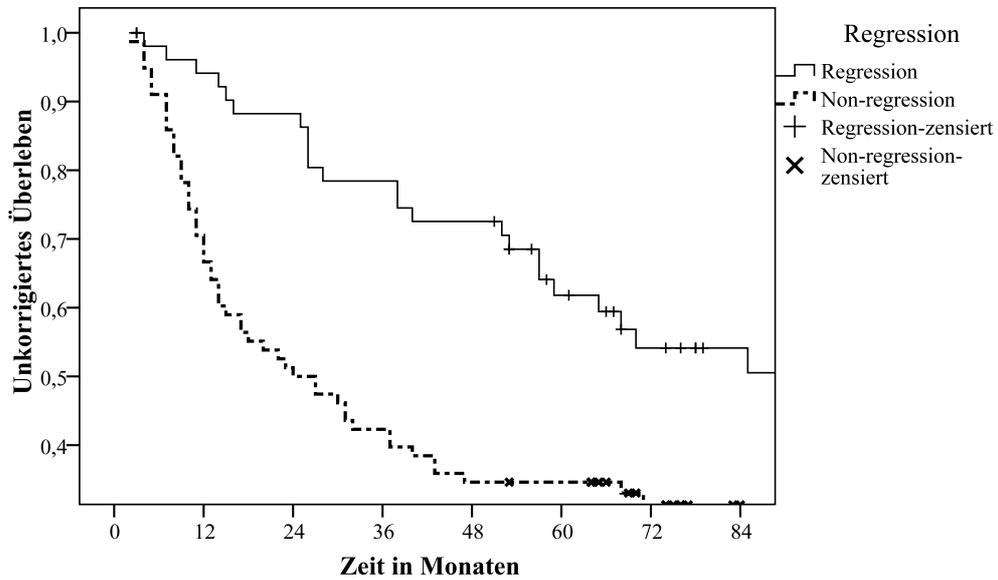


Abbildung 108: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio

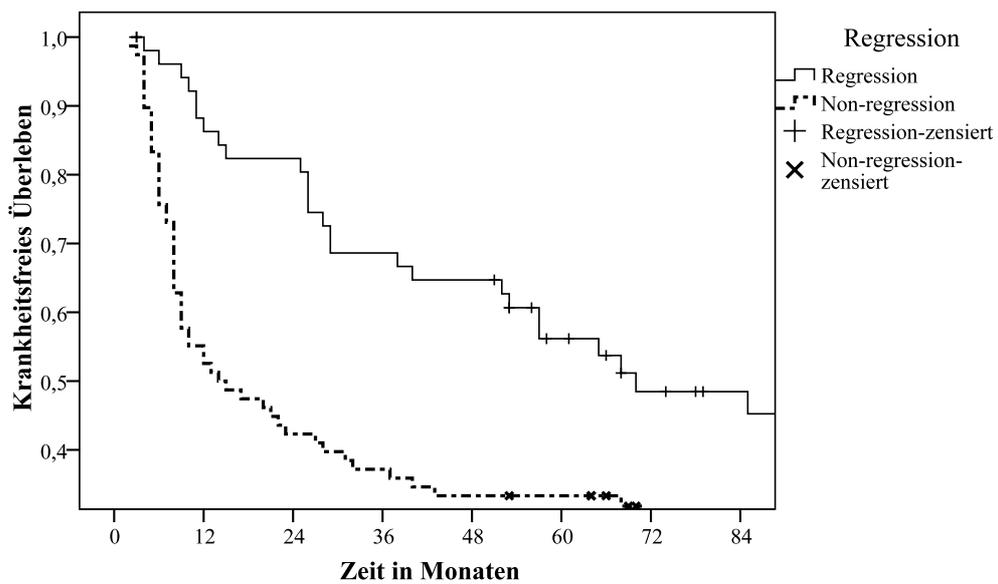


Abbildung 109: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio

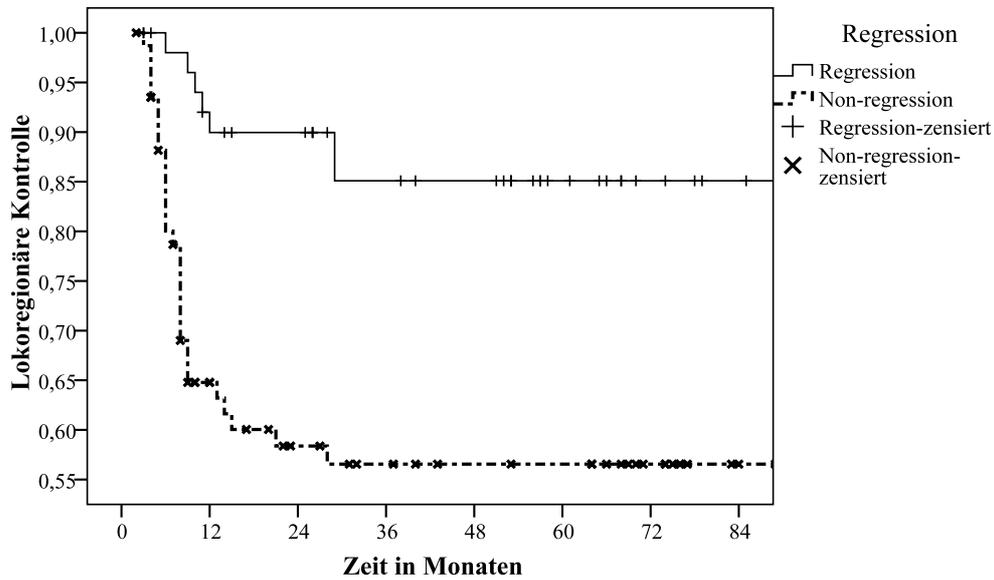


Abbildung 110: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio

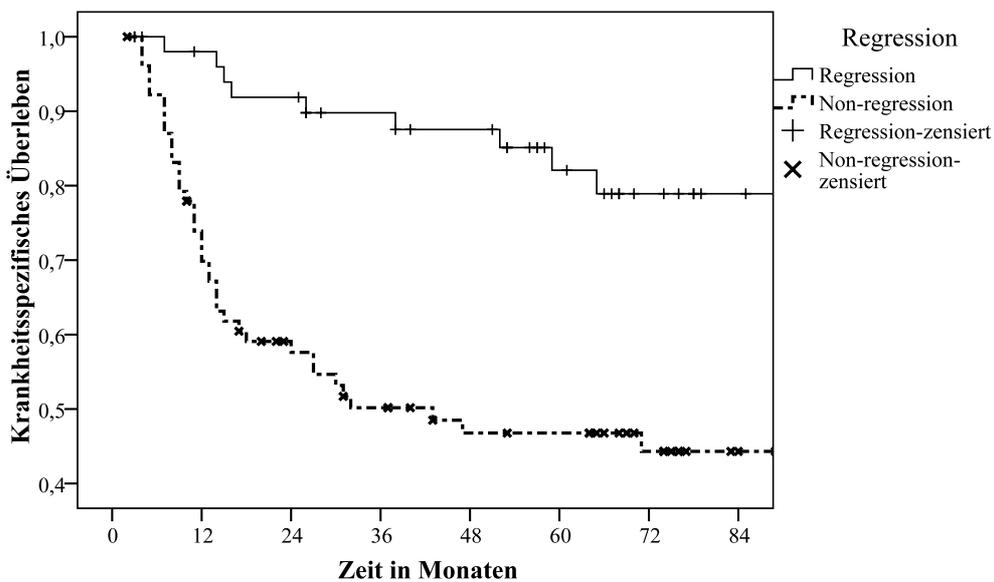


Abbildung 111: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio

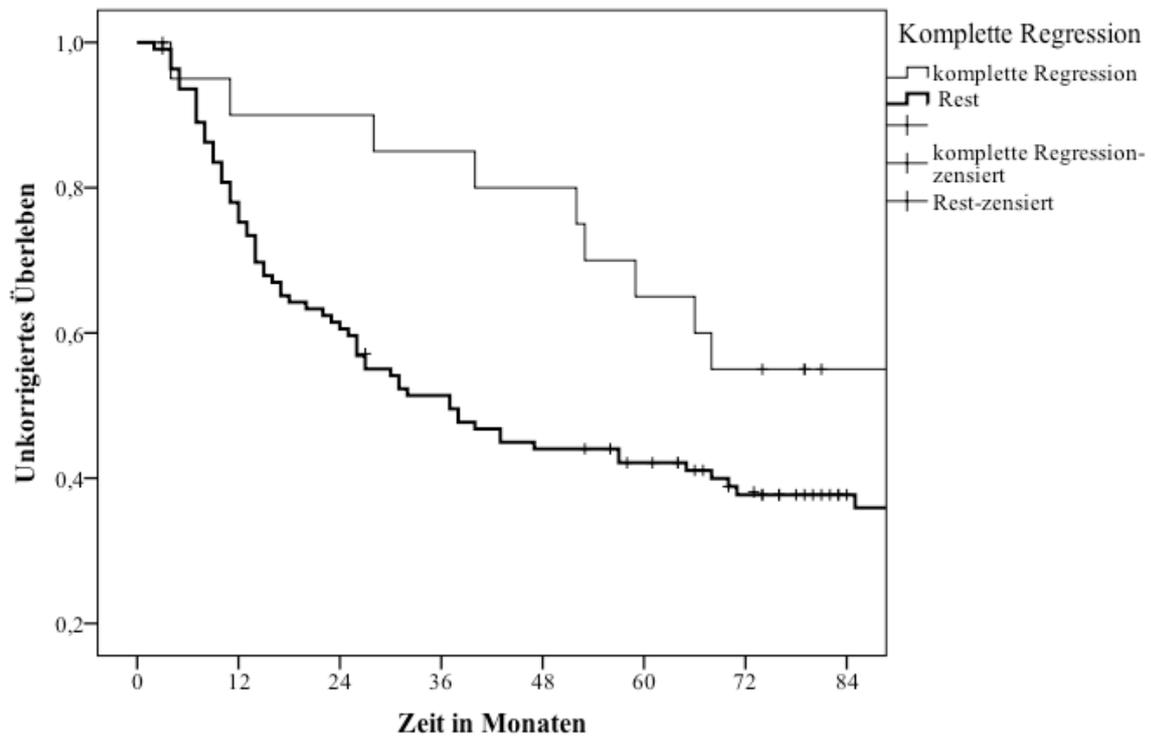


Abbildung 112: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der kompletten Regression auf die Chemoradiatio

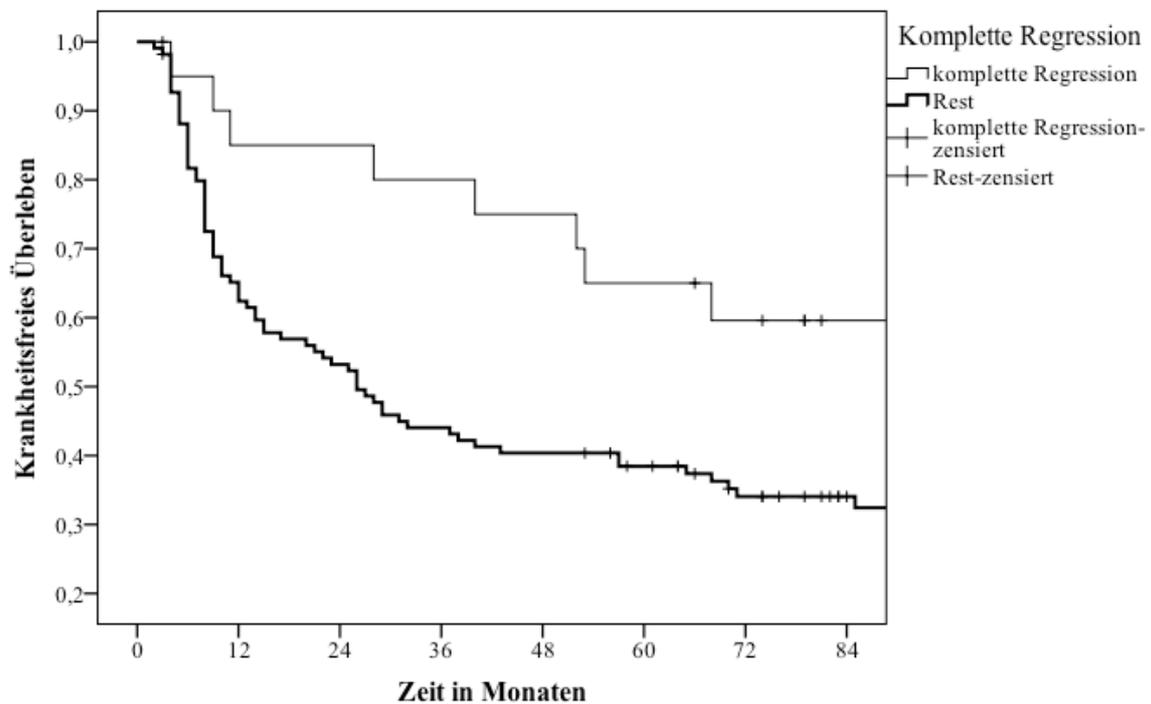


Abbildung 113: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der kompletten Regression auf die Chemoradiatio

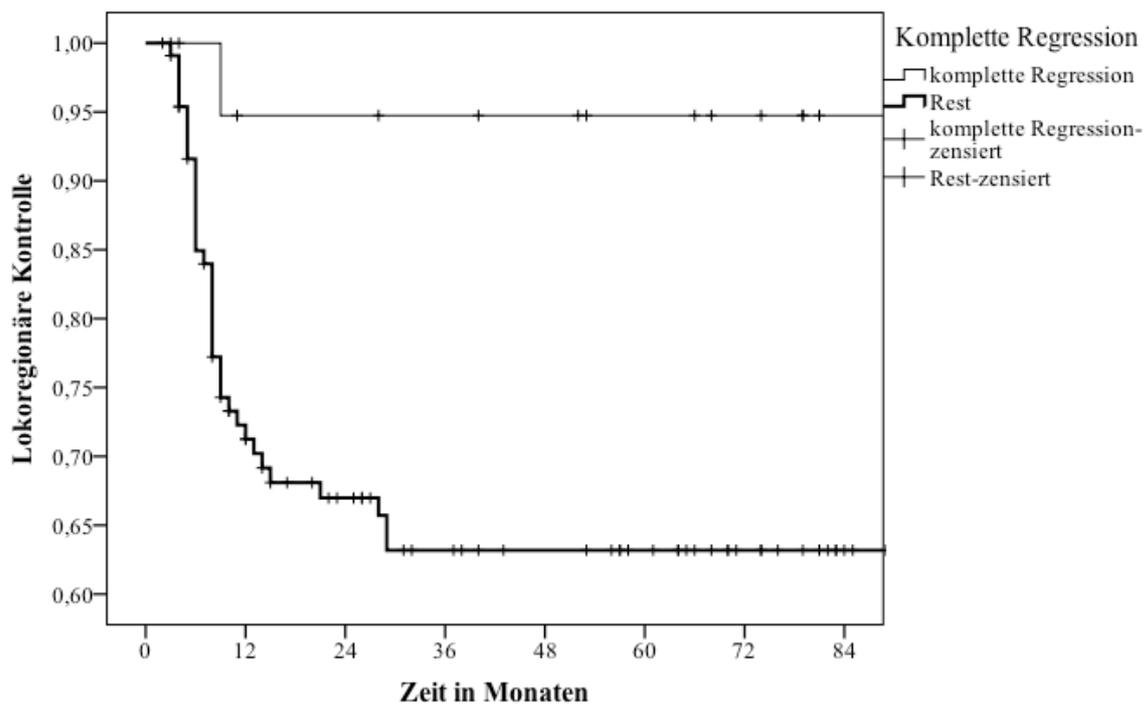


Abbildung 114: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der kompletten Regression auf die Chemoradiatio

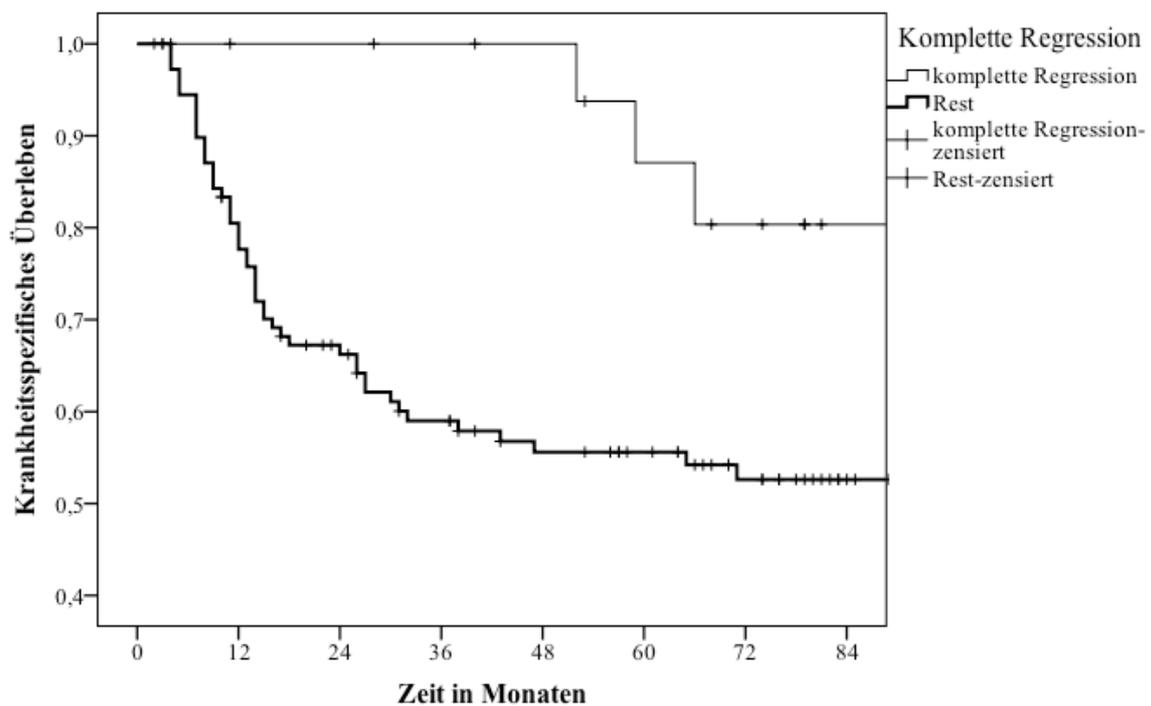


Abbildung 115: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der kompletten Regression auf die Chemoradiatio

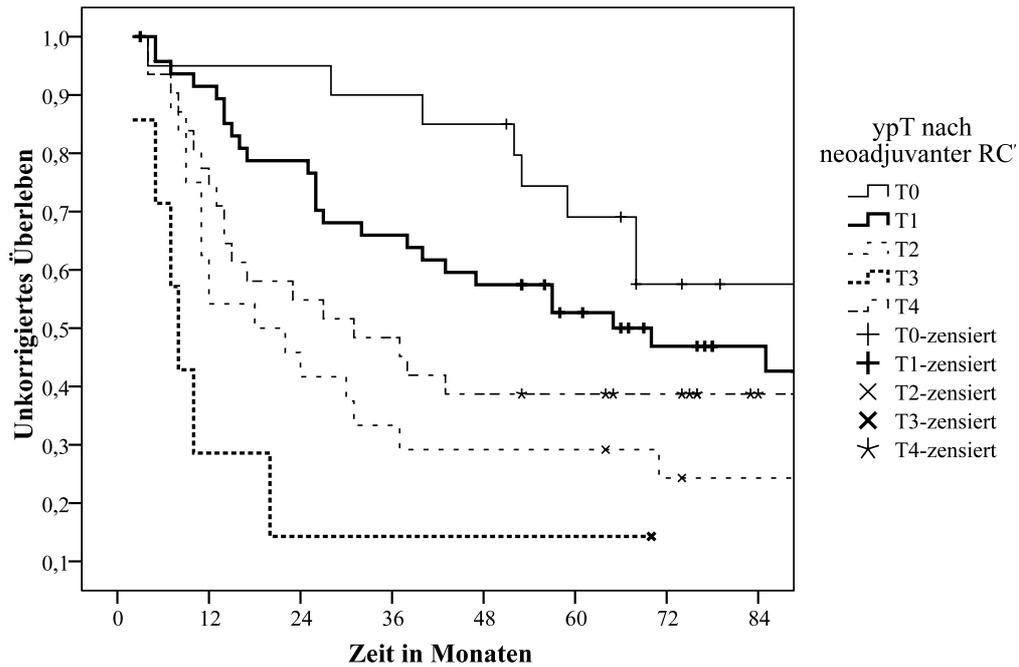


Abbildung 116: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium

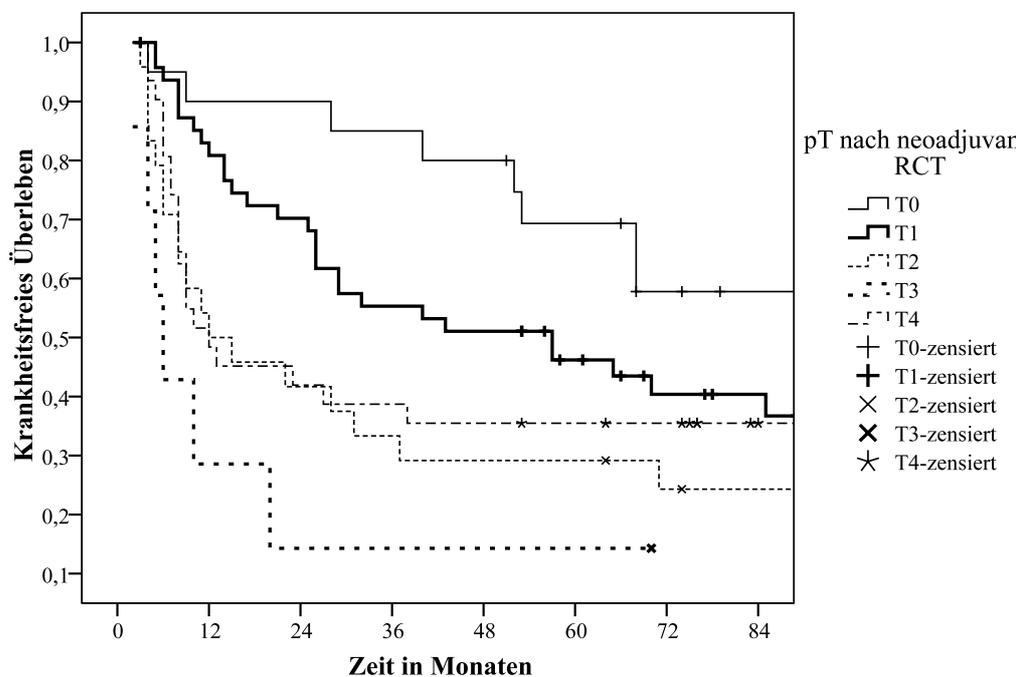


Abbildung 117: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium

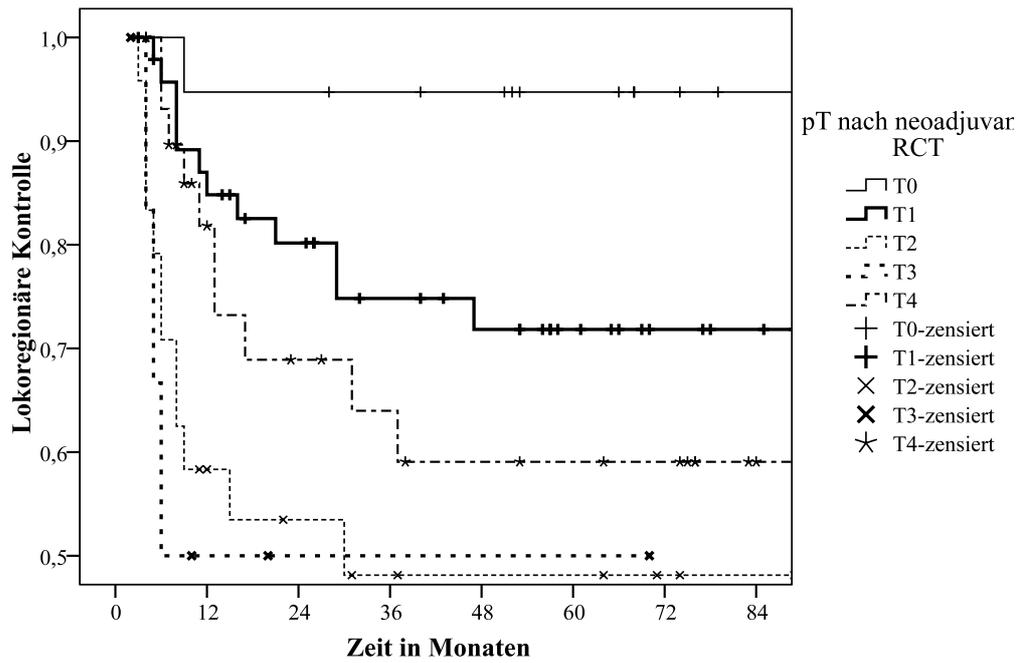


Abbildung 118: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium

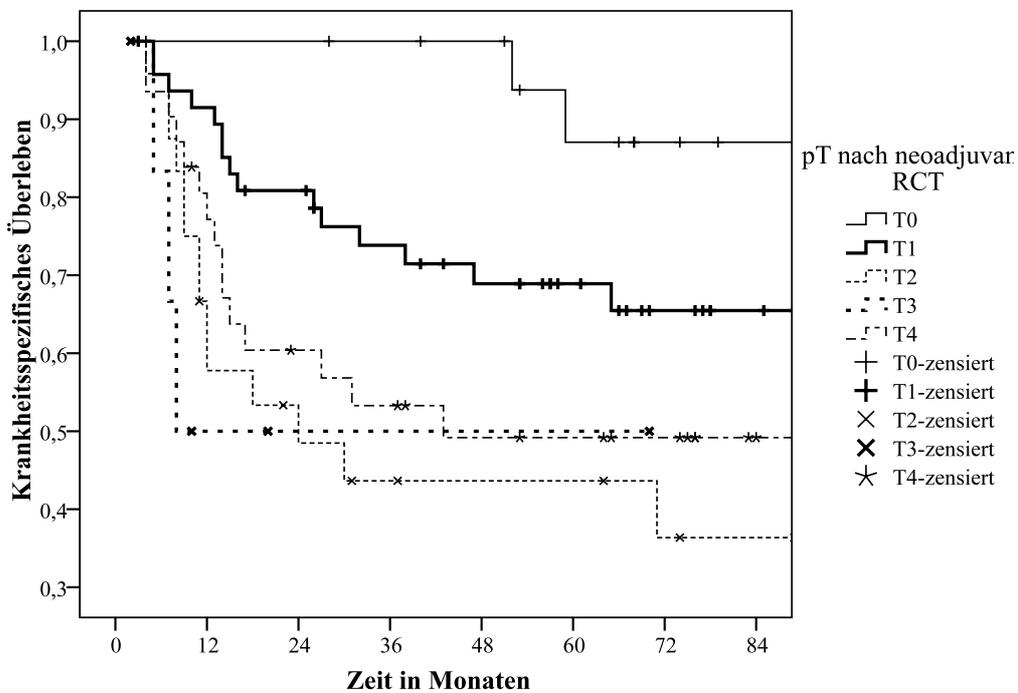


Abbildung 119: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium

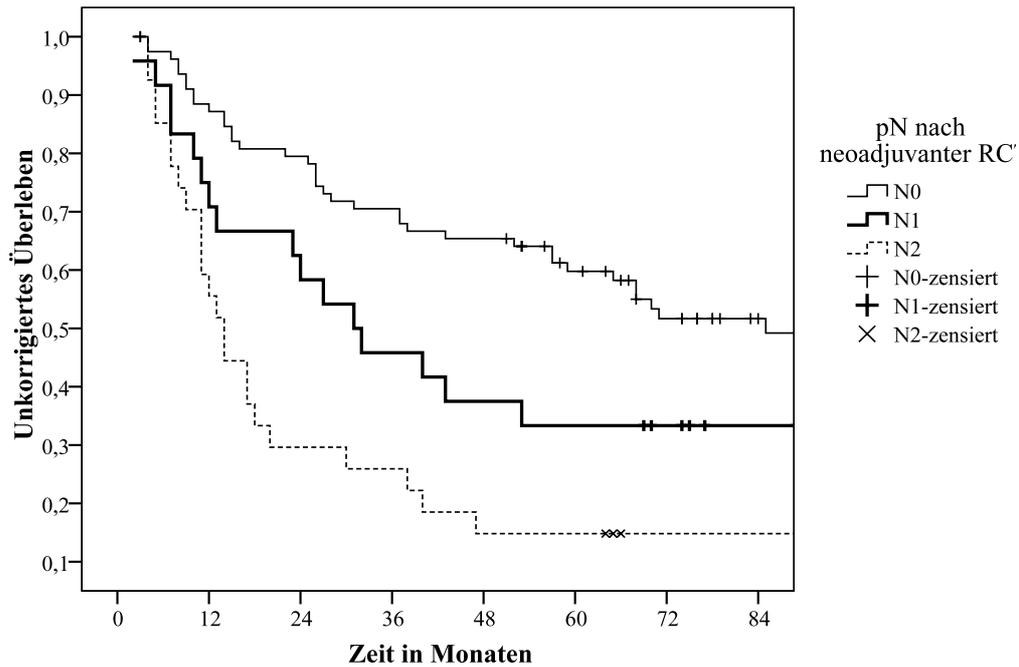


Abbildung 120: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium

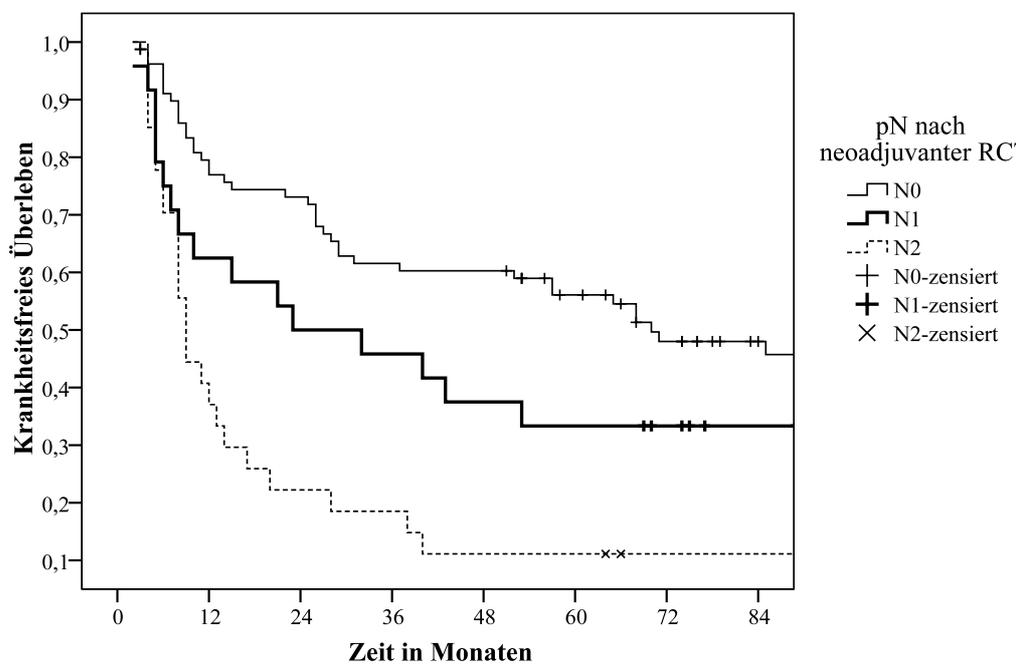


Abbildung 121: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium

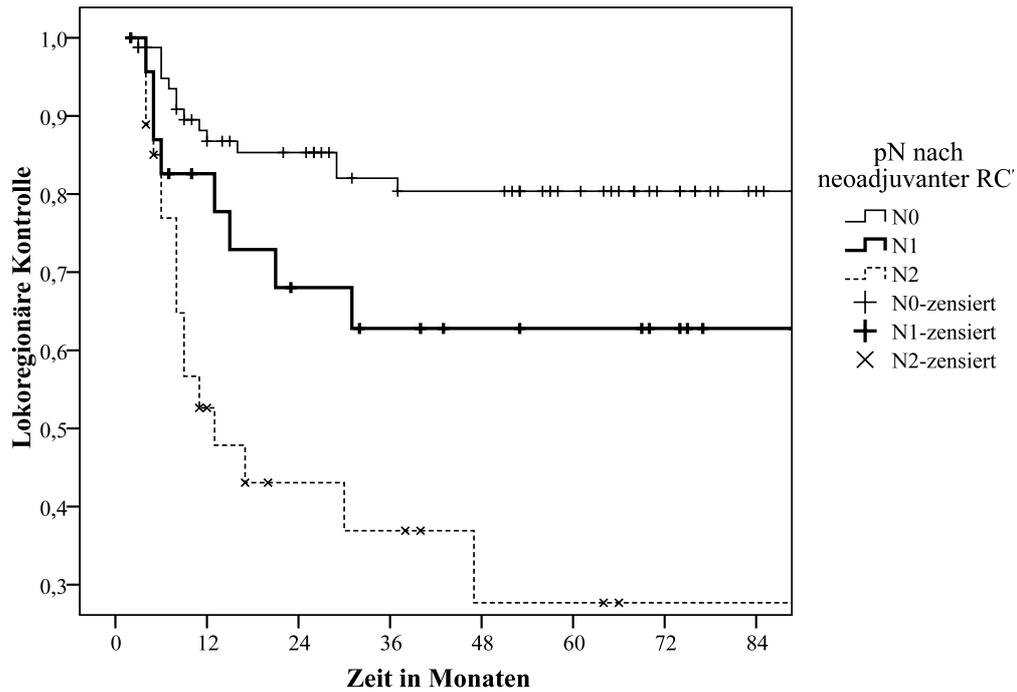


Abbildung 122: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium

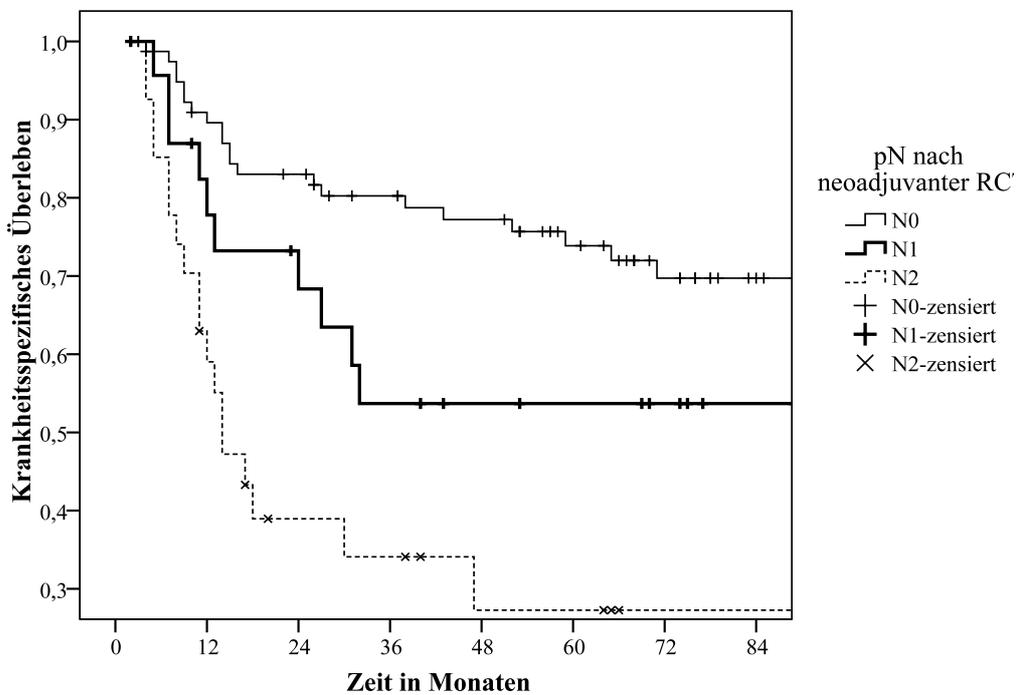


Abbildung 123: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium

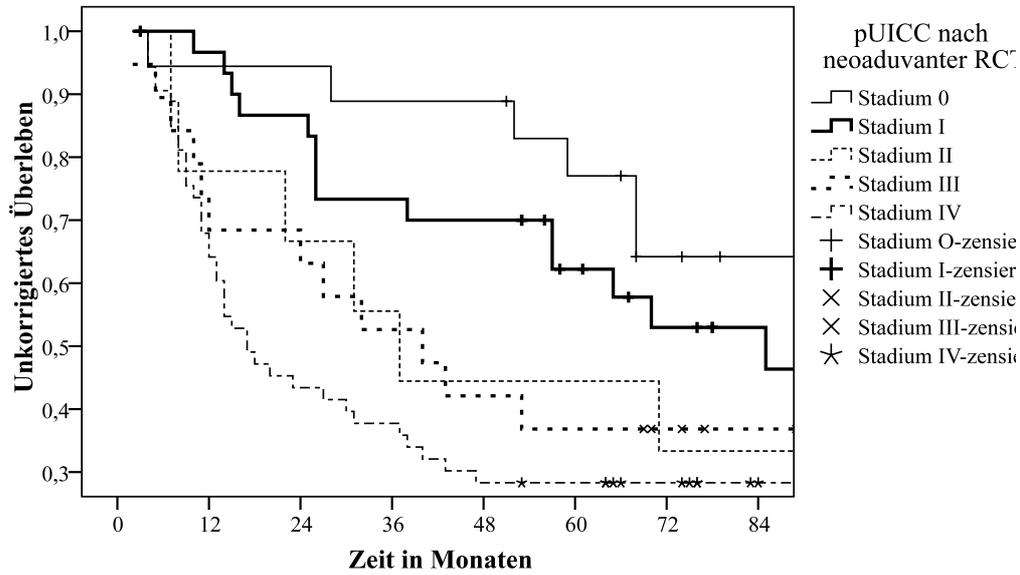


Abbildung 124: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium

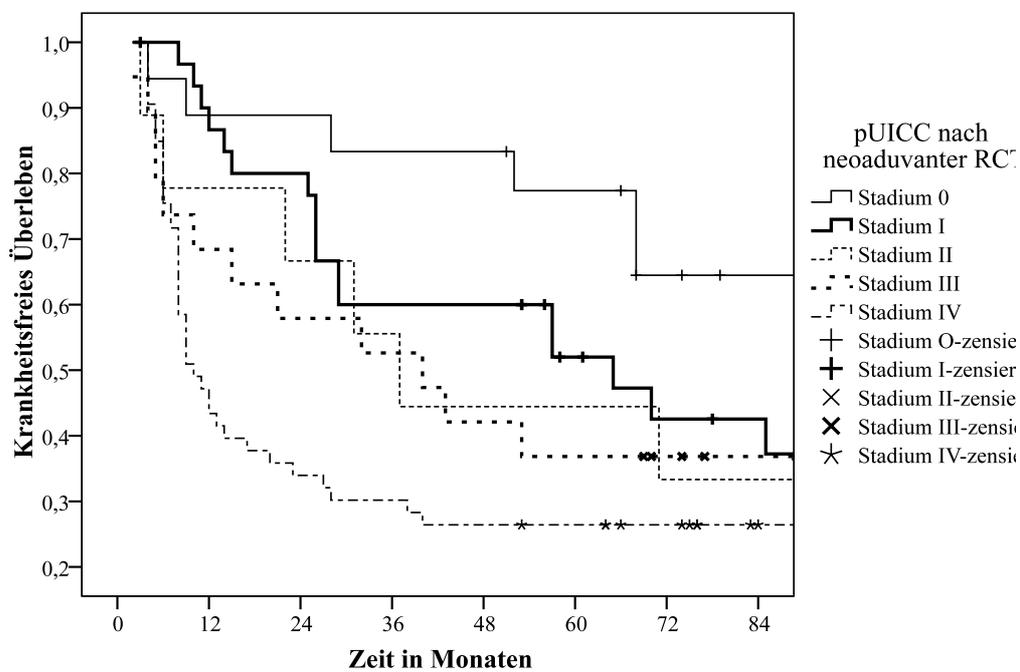


Abbildung 125: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium

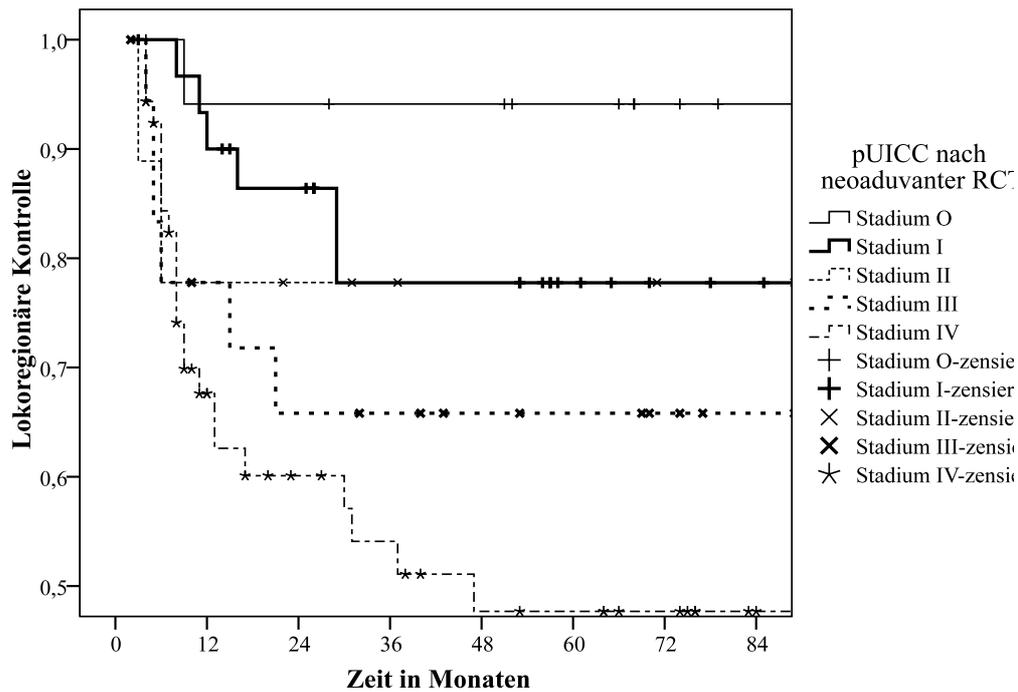


Abbildung 126: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium

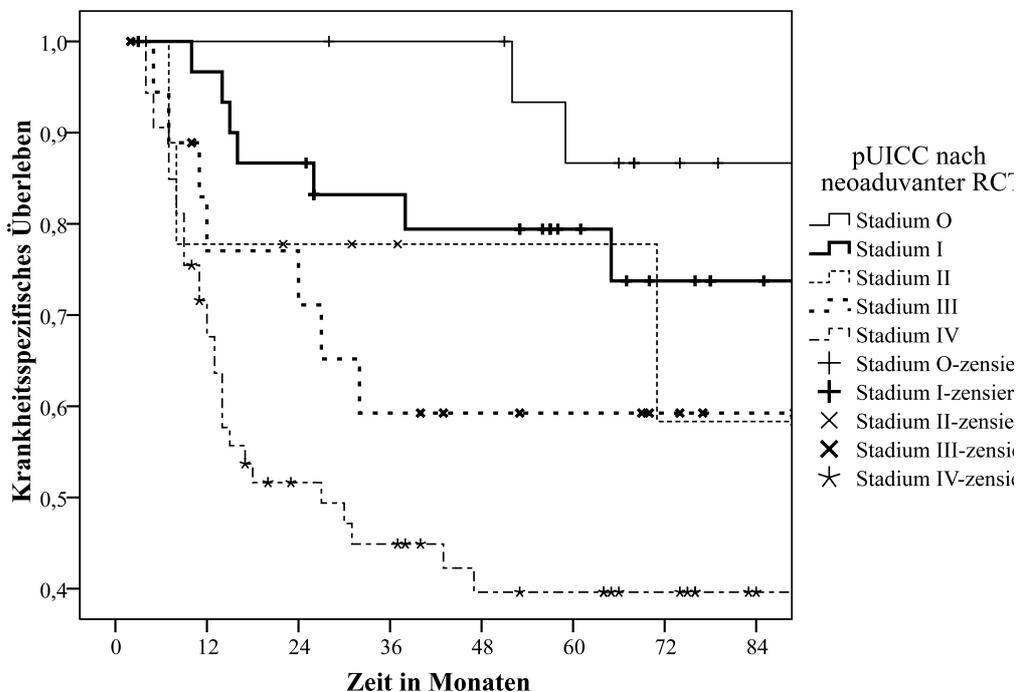


Abbildung 127: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium

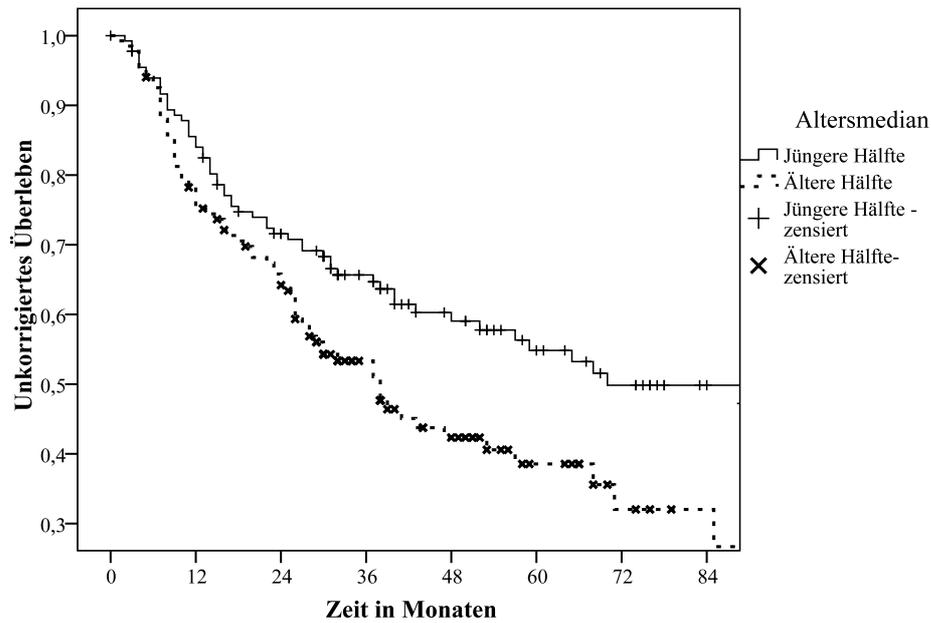


Abbildung 128: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian

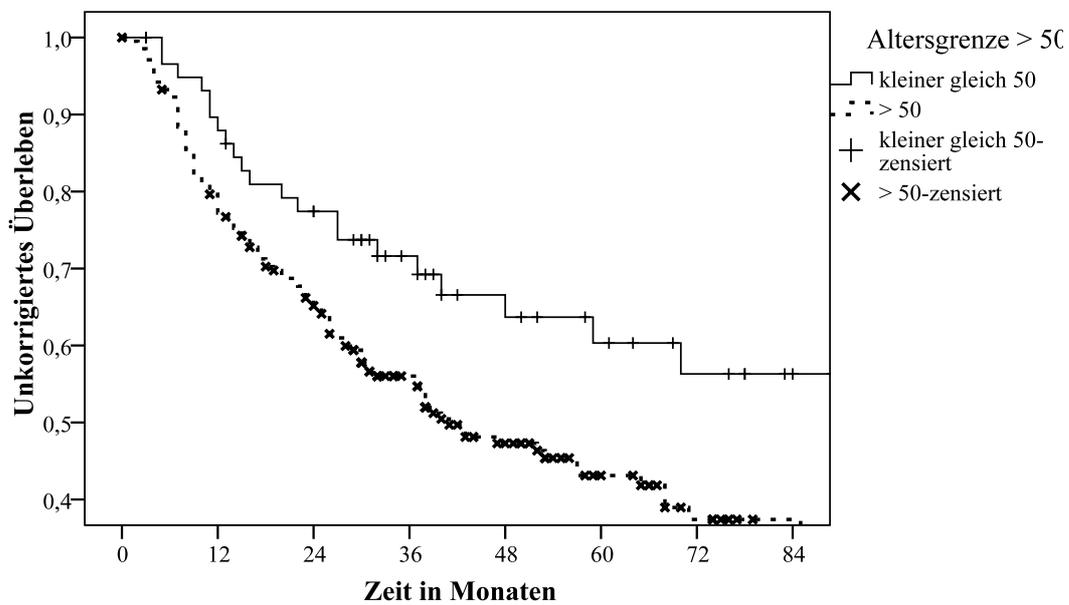


Abbildung 129: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre

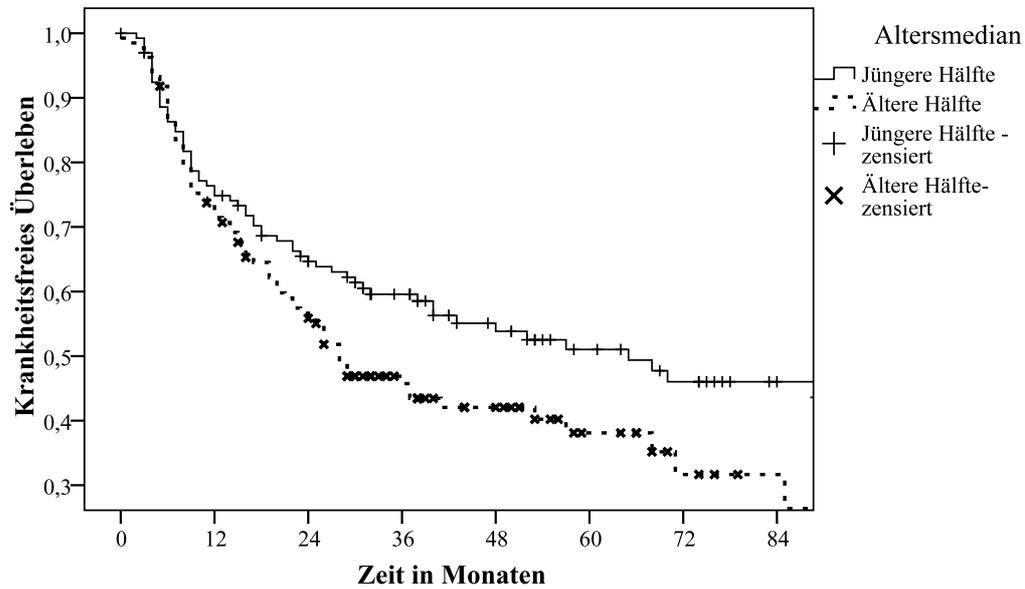


Abbildung 130: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian

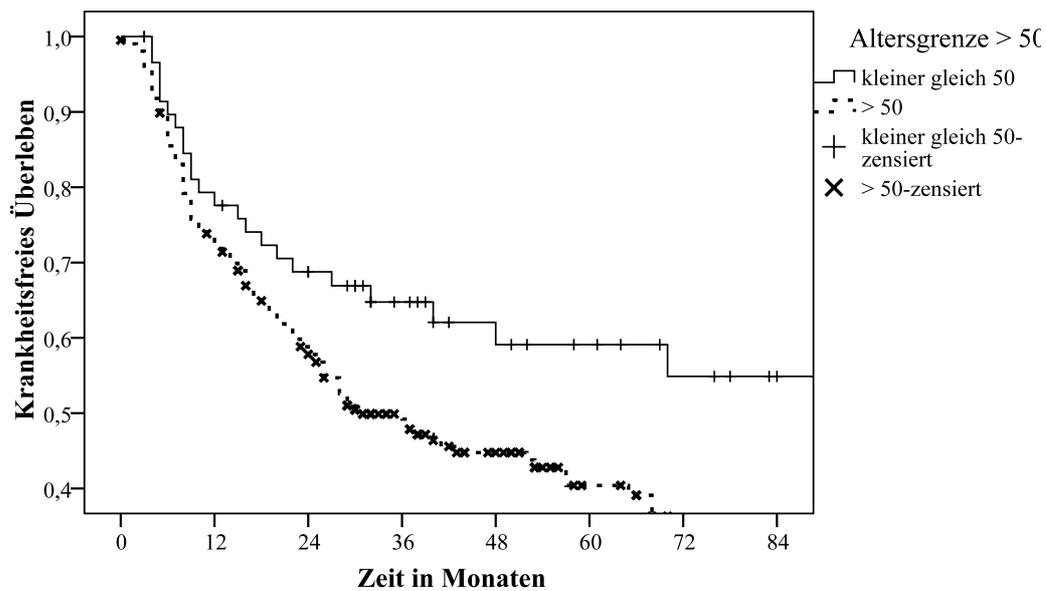


Abbildung 131: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre

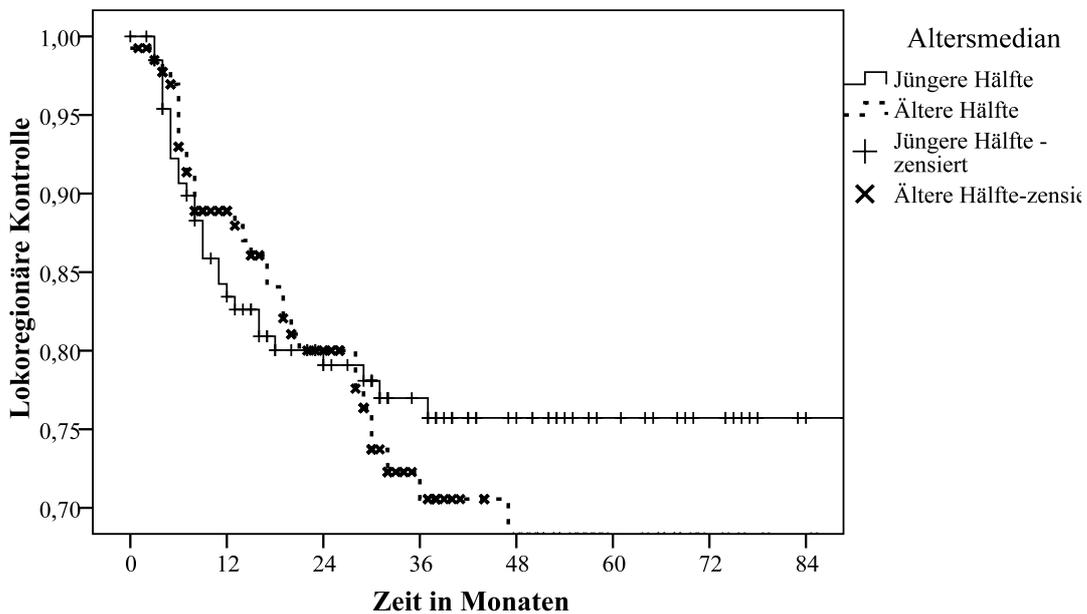


Abbildung 132: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian

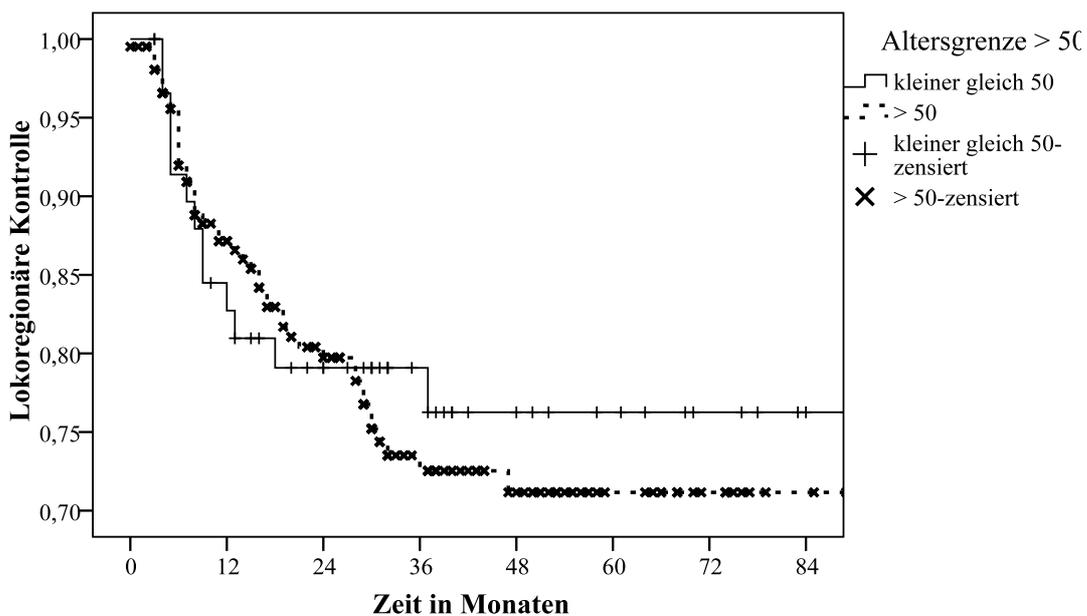


Abbildung 133: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre

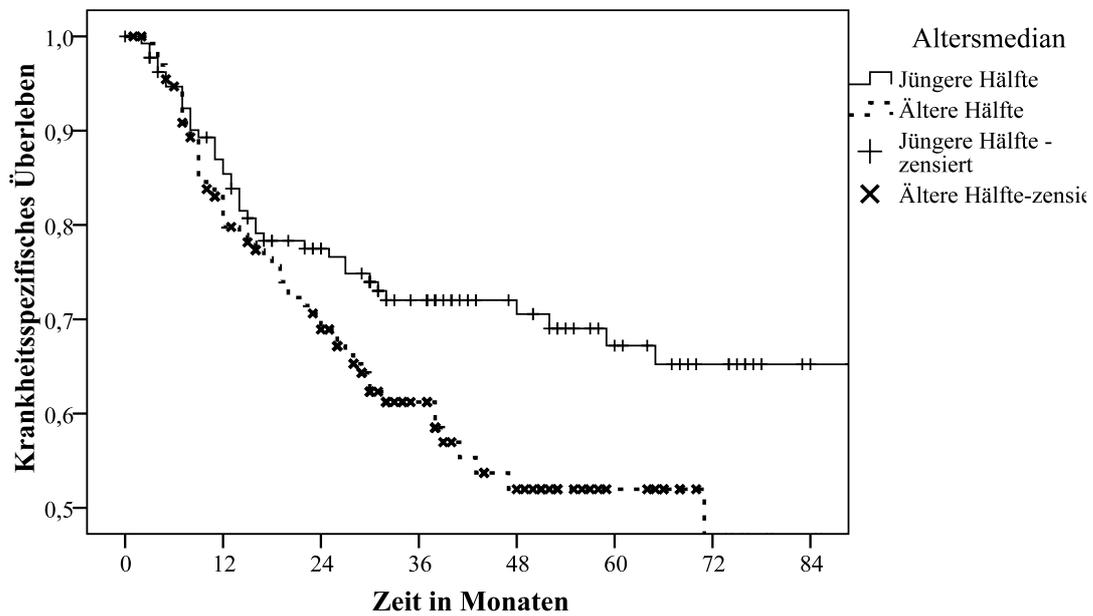


Abbildung 134: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Altersmedian

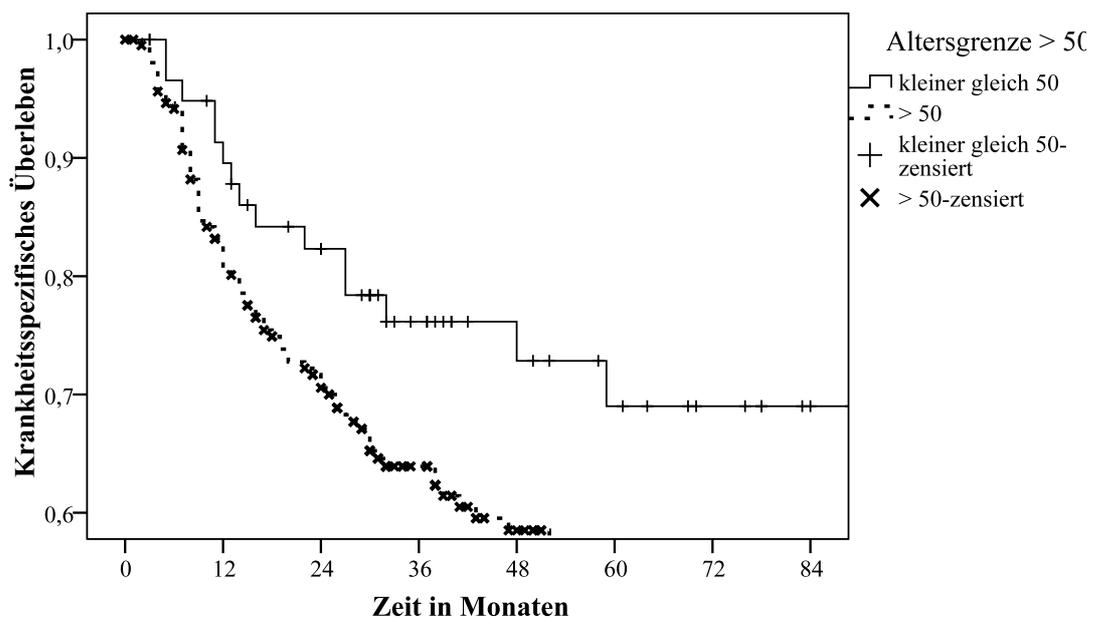


Abbildung 135: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische Daten

Gemäß den zuvor dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnten aus den Jahren 1995 bis 2005 insgesamt 268 Patientenfälle ermittelt und in die vorliegende Studie aufgenommen werden. 131 Patienten wurden mit einer neoadjuvanten Radiatio/Radiochemotherapie und anschließender radikaler Tumoroperation behandelt, 137 wurden primär operiert und erhielten postoperativ eine Radiochemotherapie.

Hinsichtlich des Nachbeobachtungszeitraums findet sich eine deutliche Ungleichheit zwischen beiden Gruppen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der neoadjuvanten Gruppe lag bei 83,9 Monaten, während sie bei den primär operierten Patienten nur 34,4 Monate betrug. Grund dafür ist der sequentielle Aufbau der Studie, so dass die neoadjuvant behandelten Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden konnten. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv betrug 53,8 Monate. Da durch den sequentiellen Aufbau der Studie ein Bias im Sinne einer Zuordnung von Patienten mit einer durch ein niedriges Alter oder Tumorstadium per se besseren Prognose vermieden wurde, ist die unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit als geringeres Übel im Studienaufbau anzusehen.

Von den 268 Patienten waren 187 männlich und 81 weiblich. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 2,3: 1. Dieser Wert ähnelt den Werten vergleichbarer Studien aus der Weltliteratur. Dort wird das Geschlechterverhältnis zwischen 1,2:1 bis 4,3:1 angegeben (7,26,36,63,77,134,226,283). Eine einzelne Studie kam zu dem Ergebnis, dass Männer elfmal häufiger an Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle erkranken als Frauen (88). Es ist deutlich zu erkennen, dass das männliche Geschlecht häufiger erkrankt. Dies rührt zu einem wesentlichen Teil aus einem gesellschaftlich geschlechtsspezifischen Lebenswandel, bei dem Männer häufiger Noxen wie Alkohol und Nikotin ausgesetzt sind (8). Jedoch gibt es in den letzten 20 Jahren den Trend, dass dieses Verhältnis kleiner wird, da auch Frauen vermehrt Tabakprodukte konsumieren (7).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten im Durchschnitt 58 Jahre alt, die Standardabweichung betrug 10,8. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste Patient 88 Jahre alt.

Bei den männlichen Patienten in dieser Studie entsprach das Alter von 57,0 Jahren dem von der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland für diese

Erkrankung angegebenen Durchschnitt, die weiblichen Patienten in unserer Studie waren mit einem durchschnittlichen Alter von 61,0 Jahren bei Diagnosestellung jünger (63 Jahre im Krebsregister) (1). In der Literatur wird durchgehend davon berichtet, dass weibliche Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter sind als männliche Patienten (7,38,119). Durchschnittsalter und Altersgipfel stimmen weitgehend mit den Werten aus aktuellen Studien überein (58,130,218,226). Das von Kokemüller et al. (130) untersuchte Kollektiv wies ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 56,0 Jahren auf, das von Eckardt et al. (58) ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 57 Jahren. Während Studien aus den Jahren 1970-1979 den Erkrankungsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt ermittelten (145), findet sich in neueren Arbeiten ein Trend zu einer Verlagerung des Altersgipfels in jüngere Jahre (146,199,283). Zidan et al. (283) ermittelten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 49 Jahren bei Diagnosestellung.

Zu vermuten ist, dass gerade bei den männlichen Patienten aufgrund eines erheblicheren Alkohol- und Tabakkonsums das Auftreten der Erkrankung in jüngerem Lebensalter gefördert wird (233). Zudem muss stets berücksichtigt werden, dass die vorliegende Studie ausschließlich Patienten beinhaltet, bei denen eine Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation oder eine primäre Operation mit nachfolgender Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Nicht eingeschlossen sind hierbei beispielsweise Patienten, bei denen nach Risikoeinschätzung aufgrund von Begleiterkrankungen, hohem Alter oder Inoperabilität eine solche Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden konnte.

Für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,009$), das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,024$) und das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,022$) konnte durch die univariate Analyse im Log Rank Test ein Einfluss des Alters auf die Prognose festgestellt werden. Nimmt man den Medianwert für das Alter als Trennlinie zeigte sich, dass die Patienten, die jünger als 59 Jahre waren, nach 5 Jahren signifikant bessere Überlebensraten für das unkorrigierte Überleben (54,8% gegenüber 38,5%, $p = 0,016$), für das krankheitsfreie Überleben (51,0% gegenüber 38,1%, $p = 0,049$) und für das krankheitsspezifische Überleben (69,0% gegenüber 52,0%, $p = 0,029$) aufwiesen. Mohr et al. fanden hingegen für jüngere Patienten eine nicht signifikant schlechtere Überlebensrate als für ältere Patienten (186).

Das Geschlecht der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Prognose ($p > 0,05$). Über den prognostischen Wert dieser beiden Faktoren herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Einige Autoren kamen zu den selben Ergebnissen wie wir, dass das Alter aber nicht das Geschlecht prognostisch relevante Faktoren seien (7,23,58,174,192). Kovacs et al. ermittelte in einer großen Einzelstudie mit mehr als 1000 Patienten eine prognostische Relevanz für Alter und

Geschlecht für das unkorrigierte Überleben (134). In einer Studie aus Spanien wurden beide Parameter ebenfalls als prognostisch relevante Faktoren gewertet (88). Andere Autoren konnten für keinen der beiden Parameter eine prognostische Signifikanz nachweisen (119,186,187,192).

4.2 Lokalisation des Primärtumors

Die häufigsten Ursprungsorte der Mundhöhlenkarzinome in der vorliegenden Studie waren der Mundboden bei 102 (38,1%) und die Zunge sowie der Unterkiefer bei jeweils 57 (21,3%) Patienten. Der Mundboden war somit fast doppelt so häufig betroffen wie die Zunge. Ähnliche Angaben finden sich auch in Studien aus dem deutschsprachigen Raum (63,256). Mit 80,7% machen diese 3 Lokalisationen mehr als 80% der Lokalisationen der Tumoren aus. Wange (4,9%) und Oberkiefer (10,8%) waren wesentlich seltener Ursprung des Primärtumors. Dies wird durch Angaben in der Literatur durchgehend bestätigt (25,34,63,100,113,129,130,218,257). Für alle 4 onkologischen Parameter ließ sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Unterschied nachweisen. Patienten mit einem Primärtumor am Hartgaumen wiesen mit 56,7% für das unkorrigierte Überleben die günstigste, Patienten mit Tumorsitz in der Wange mit 40,4% die ungünstigste 5-Jahresüberlebensrate auf. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Literatur, die für die verschiedenen intraoralen Tumorlokalisationen keine signifikanten prognostischen Unterschiede zeigen (75,76,218). Arduino et al. hingegen beschreibt die Tumorlokalisation als einen der wichtigsten prognostischen Faktoren für das unkorrigierte Überleben (7). Ein posteriorer Sitz des Primärtumors soll mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein als eine anteriore Tumorlokalisation. Kovacs et al. (134) konnte eine Abhängigkeit des Überlebens von der Tumorlokalisation nur für Patienten, die rein operativ behandelt wurden, feststellen. Für Patienten, die mit einer multimodalen Therapie behandelt wurden, konnte er keine Abhängigkeit des Überlebens von der Tumorlokalisation nachweisen ($p = 0,9154$). Patienten mit einer präcaninen Tumorlokalisation hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 44,2% gegenüber einer nur geringfügig schlechteren 5-Jahresüberlebensrate von 43,1% bei postmolarem Tumorsitz.

Die in unserer Studie nicht untersuchten Lippenkarzinome haben bessere Überlebensraten als intraorale Tumoren (12,74,257). Zwei Erklärungen hierfür sind größere Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Diagnose und die besseren Möglichkeiten einer radikalen Operation (12).

4.3 Klassifikation und Staging

4.3.1 T-Stadium

In der vorliegenden Untersuchung wiesen 145 (54,1%) Patienten in unserer Studie, davon 35 (13,1%) im Stadium T3 und 110 (41,0%) im Stadium T4, bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Bei 123 Patienten (45,9%) lag das Tumorstadium T2 vor. Diese Ergebnisse decken sich größtenteils nicht mit den Literaturangaben. In einigen Studien lag der Anteil an Patienten in den Stadien T3 und T4 noch höher als bei uns. So waren bei Klug et al. (129) Reuther et al. (218) und Kessler et al. (122) Angaben von 66,7%, 65,1% beziehungsweise 60,9% für die Stadien T3 und T4 zu finden, die so den Anteil der Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien im Vergleich zu unserer Studie übertrafen. Andere Studien fanden einen erheblich höheren Anteil von Patienten in den Stadien T1 und T2. Bei Brandwein-Gensler et al. (25), Hicks et al. (107) und Kokemüller et al. (130) betrug der Anteil der Patienten in den Stadien T1 und T2 61,7%, 65,0% beziehungsweise 63,2%. Je nach Aufbau der Studie variiert der Anteil der Patienten in den jeweiligen Stadien. In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Köln werden Patienten mit T1-Tumoren ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen primär operiert, ohne dass eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung durchgeführt wurde. Diese Patienten wurden von unserer Studie ausgeschlossen, was dazu führt, dass der relative Anteil der Patienten in den beiden fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 ansteigt. In den Studien mit einem höheren Anteil an Patienten mit T1 und T2 Tumoren wurden auch Patienten berücksichtigt, die keine prä- oder postoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie erhielten (25,107,130). Aufgrund der diversen Auswahlkriterien für die Patienten eignen sich die meisten Studien deshalb nicht, die Verteilung der Häufigkeit der verschiedenen Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnose zu beurteilen.

Die 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben betrug im Stadium T2 56,5%, im Stadium T3 42,3% und im Stadium T4 39,4%. Reuther et al. (218) fanden für das Stadium T2 eine 5-Jahresüberlebensrate von 58,6%. Für das Stadium T3 wurde in dieser Studie jedoch eine bessere 5-Jahresüberlebensrate von 57,1% ermittelt. Im Stadium T4 war die 5-Jahresüberlebensrate jedoch mit 37,2% geringfügig niedriger als in unserer Studie.

In der vorliegenden Studie stellte sich im Log Rank Test in der univariaten Analyse das T-Stadium als statistisch signifikanter Parameter für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,033$), für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,013$), für die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,004$) und für

das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,004$) dar. Der Trend, dass ein steigendes T-Stadium mit einer signifikant schlechteren Prognose für das unkorrigierte Überleben assoziiert ist, wird durch fast alle Studien bestätigt (7,25,60,63,129,134,218). Mohr et. al. konnten 1994 keine statistische Signifikanz für das T-Stadium als prognostischen Parameter für das unkorrigierte Überleben nachweisen (185). Reich et. al. berichtete mit 78% und 55% von besseren 5-Jahresüberlebensraten für die Stadien T2 und T3. Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten im Stadium T4 war mit 28% jedoch erheblich schlechter als bei uns (216).

Die 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsfreie Überleben verschlechterte sich vom Stadium T2 mit 52,9% über 40,6% im Stadium T3 auf 37,6% im Stadium T4. Der gleiche Trend zeigte sich für die lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren, die für Patienten im Stadium T2 81,4% gegenüber Patienten im Stadium T4 lediglich 65,0% betrug. Ähnliche Beobachtungen wurden 2005 von Brandwein-Gensler et. al. (25) veröffentlicht, die das T-Stadium als einen starken prognostischen Indikator für das krankheitsfreie Überleben und die lokale Kontrolle betrachteten.

Berücksichtigt man den hohen prognostischen Wert der T-Klassifikation für alle vier onkologischen Parameter und die große Anzahl von Patienten, bei denen der Tumor erst im Stadium T4 diagnostiziert wird, so ist eine frühzeitige Diagnose als einer der wichtigsten Faktoren in der Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen anzusehen. Bedauerlicherweise werden Mundhöhlenkarzinome nach wie vor hauptsächlich in späten, prognostisch ungünstigen Stadien diagnostiziert (123). Nach Kowalski et al. (140) sind die Hauptrisikofaktoren für die späte Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms männliches Geschlecht des Patienten, Dysphagie beziehungsweise Odynophagie und iatrogene Verschleppung der Diagnose durch den Hausarzt oder Zahnarzt.

4.3.2 N-Stadium

In einer Kreuztabelle (Tabelle 11) sind die Verteilungen der T-Kategorien und der N-Kategorien dargestellt. In unserer Studie zeigten insgesamt 63,4% der Patienten einen Befall mit zervikalen Lymphknotenmetastasen. Kokemüller et. al. (130) fanden in ihrem Kollektiv von 371 Patienten bei 66,7% der Patienten Lymphknotenmetastasen. In den Studien wird die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Tumorstadium zwischen 1% und 75% angegeben (187,192,216,218). Die große Spannweite der Ergebnisse ist jedoch zu einem nicht unerheblichen Anteil auf die unterschiedlichen Auswahlkriterien der Patienten für die

jeweiligen Studien zurückzuführen. So findet sich in Studien wie der vorliegenden ein relativ höherer Anteil an Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen als in Studien, die einen großen Anteil an Patienten in den Stadien T1 und T2 aufweisen (218). Die Daten zeigen deutlich, dass die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen mit der Ausdehnung des Primärtumors ansteigt. Während im Stadium T2 nur 24,7% Lymphknotenmetastasen aufwiesen, waren es im Stadium T4 74,5%. Diese positive Korrelation zwischen dem Stadium des Primärtumors und der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (36,74,139,174,192,257). Als ein weiterer wichtiger Risikofaktor für eine lymphogene Metastasierung wird der histopathologische Differenzierungsgrad des Tumors (G-Kategorie) beschrieben (83).

In der vorliegenden Studie war das N-Stadium für das unkorrigierte Überleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben ein statistisch hochgradig signifikanter prognostischer Parameter, sowohl in der univariaten Analyse (p jeweils $< 0,001$) als auch in der multivariaten Analyse ($p = 0,011$).

Diese Beobachtungen werden durch eine Vielzahl von bedeutenden Studien der internationalen Literatur gestützt (7,60,83,128,129,134,184,192,216,218,257,283).

Es zeigte sich ein deutlicher Abfall des unkorrigierten Überlebens in Abhängigkeit vom N-Stadium. Schon nach einem Jahr zeigten sich deutliche Unterschiede: Für Patienten im Stadium N0 lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 92,8%, bei Patienten im Stadium N2 sank sie direkt auf 70,8% ab. Für das Stadium N0 betrug die 5-Jahresüberlebensrate 67,7%, im Stadium N1 49,3% und im Stadium N2 35,5%. Noch größere Unterschiede für das unkorrigierte Überleben fand Arduino et. al. (7). Für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen betrug die 5-Jahresüberlebensrate 87,1%, im Stadium N1 fiel sie auf 70,9% und im Stadium N2 sogar auf 29,7%. Klug et al. (129) berichtete für Patienten im Stadium N0 von einer ähnlichen 5-Jahresüberlebensrate wie in unserem Kollektiv (69,5%). Für die Stadien N1 (57,5%) und N2 (57,6%) wurden in dieser Studie bessere Ergebnisse als bei uns ermittelt, wobei auffällig ist, dass sich die Ergebnisse für die Patienten in den Stadien N1 und N2 nicht unterscheiden.

Jedoch spielen nicht nur das Stadium, sondern auch andere Parameter des Lymphknotenfalls eine wichtige prognostische Rolle für das Überleben. Reuther et. al. (218) berichtete bei Patienten im Stadium N0 von einer 5-Jahresüberlebensrate von 59,9%, die Patienten im Stadium N1 hingegen wiesen nur eine 5-Jahresüberlebensrate von 32,1% auf.

Über die Anzahl der befallenen Lymphknoten als prognostischen Faktor gibt es kontroverse Angaben. Laut Kokemüller et. al. (130) nimmt die Anzahl der tumorinfiltrierten

Lymphknoten am Hals eine dominierende Stellung bezüglich der Prognose und der Rezidivfreiheit ein (130). Leemans et. al. (155) beobachtete eine Zunahme der Rezidive am Hals mit steigender Zahl der Lymphknotenmetastasen. Kalnins et. al. (120) bestätigte eine Korrelation zwischen der Anzahl der tumorinfiltrierten zervikalen Lymphknoten und einer Verschlechterung des Überlebens. Eine mögliche Erklärung für ausgedehnte Lymphknotenbeteiligung ist eine aggressive Tumorbiologie des Primärtumors. Verschiedene Autoren begründen so auch die erhöhte Inzidenz von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen, die häufig mit einer großen Anzahl von tumorinfiltrierten Lymphknoten korrelieren (153,154). In unserer Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl der tumorinfiltrierten Lymphknoten auf das unkorrigierte Überleben ($p = 0,021$), auf das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,007$) und auf das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,008$). Für die lokoregionäre Kontrolle wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p = 0,06$). Die Größe der Lymphknotenmetastasen konnte retrospektiv für unsere Auswertungen nicht ermittelt werden. In der Literatur wird ein Einfluss auf das Überleben und die lokoregionäre Kontrolle verneint (234,244).

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist die extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors. Schon vor mehr als 30 Jahren wurde beschrieben, dass eine extrakapsuläre Tumorausbreitung zu einer Verschlechterung des Überlebens und der lokoregionären Kontrolle führt, und dass es vermehrt zur Ausbildung von Fernmetastasen kommt (91,244).

Der Mechanismus des Kapseldurchbruchs ist nach wie vor nicht geklärt (130). Einerseits geht man von einer mechanischen Ruptur der Kapsel durch expandierende Tumormassen aus. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass man Kapseldurchbrüche häufiger bei Lymphknoten mit massiver tumoröser Infiltration findet als bei gering befallenen Lymphknoten (35). Andererseits werden auch Tumorzellen, welche in Kapselnähe lokalisiert sind und die Fähigkeit zur Kollagenasebildung besitzen als Ursache für das extrakapsuläre Tumorwachstum angesehen (35).

In unserer Studie konnten wir im Log-Rank-Test einen signifikanten Einfluss des Kapseldurchbruchs bei Lymphknoten auf das unkorrigierte Überleben ($p = 0,005$) und das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,004$) ermitteln. Für das krankheitsfreie Überleben wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p = 0,055$). In der Literatur wird der Abfall der 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben zwischen 29% und 60% angegeben (174). Bei unseren Patienten war das unkorrigierte Überleben nach 5 Jahren mit 22,5% bei Patienten mit Kapseldurchbruch um 20,6% schlechter gegenüber den Patienten, die keinen Kapseldurchbruch aufwiesen (43,1%). Beim krankheitsspezifischen Überleben war der Abfall

mit 29,1% noch stärker ausgeprägt. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug für die Patienten mit Kapseldurchbruch 28,2% gegenüber den Patienten ohne Kapseldurchbruch (57,3%). Dabei scheint es keinen Unterschied zu machen, ob der Kapseldurchbruch makroskopisch oder nur mikroskopisch im histologischen Präparat sichtbar ist. Woolgar et. al. (272) berichtete von einer 3-Jahresüberlebensrate von 36% bei Patienten mit mikroskopisch sichtbarem Kapseldurchbruch und 33% bei makroskopisch sichtbarem Kapseldurchbruch. Dem gegenüber steht eine 3-Jahresüberlebensrate von 72% bei Patienten mit rein intranodal gelagerten zervikalen Lymphknotenmetastasen. Eine weitere aktuelle Studie ergab eine 5-Jahresüberlebensrate für das krankheitsspezifische Überleben von 65% für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und eine 5-Jahresüberlebensrate von 48% für Patienten mit Lymphknotenmetastasen und Kapseldurchbruch (92).

4.3.3 UICC-Stadium

Bei 5 Kategorien von T, 4 von N und 2 von M stehen 40 TNM-Kategorien zur Verfügung. Bei kleinen Patientenkollektiven ist es nötig, diese Kategorien zu einer günstigeren Anzahl von Stadien zusammenzufassen. Diese Stadiengruppierung soll so gut wie möglich sicherstellen, dass jede Gruppe in sich in Bezug auf die Überlebensrate homogen ist, und dass sich für die verschiedenen Tumorlokalisationen die Überlebensraten der unterschiedlichen Gruppen unterscheiden (270). Bei 65 Patienten (24,3%) lag das Stadium II, bei 36 Patienten (13,4%) das Stadium III und bei 167 Patienten (62,3%) das Stadium IV vor. In unserer Studie betrug das unkorrigierte Überleben nach 5 Jahren 74,3% im Stadium II, 52,6% im Stadium III und 38,3% im Stadium IV. Bei Reuther et. al. (218) lag bei 11,6% das Stadium II, bei 14,0% das Stadium III und bei 72,9% das Stadium IV vor. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug im Stadium II 68,8%, im Stadium III 56,4% und im Stadium IV 39,9%. Diese Ergebnisse weisen große Ähnlichkeit mit den Ergebnissen unserer Studie auf, im Stadium II ergab sich in unserer Studie eine günstigere 5-Jahresüberlebensrate. Hemprich et. al. (102) publizierte ähnliche Ergebnisse, nur im Stadium IV wurde mit 26,1% eine deutlich schlechtere 5-Jahresüberlebensrate ermittelt. Das krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren lag im Stadium II bei 83,6%, im Stadium III bei 69,8% und im Stadium IV bei 50,4%. Hick et. al. berichtete von sehr ähnlichen Ergebnissen (86% im Stadium II, 52% im Stadium IV). Lediglich im Stadium III lag die 5-Jahresüberlebensrate mit 86% deutlich höher als in unserer Studie. Kovacs et. al. beschrieb das UICC-Stadium als einen äußerst wichtigen

prognostischen Faktor für das unkorrigierte Überleben ($p < 0,001$). Im Stadium II betrug die 5-Jahresüberlebensrate 62,7%, im Stadium III 56,7%, für Patienten im Stadium IV sank sie deutlich auf 32,1% ab. Klug et. al. (129) fand in seiner Studie, dass das krankheitsspezifische Überleben zwischen den Stadien II und IV in der univariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede zeigte ($p = 0,013$).

Bei der Gegenüberstellung von Ergebnissen sind jedoch immer Unterschiede in der Therapieform, der Kollektivgröße und dem Beobachtungszeitraum zu beachten, die die Vergleichbarkeit der Resultate einschränken.

In der univariaten Analyse konnte das UICC-Stadium als statistisch äußerst signifikanter Prognoseparameter für das unkorrigierte Überleben ($p < 0,001$), für das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,001$), für die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,001$) und das krankheitsspezifische Überleben ($p < 0,001$) identifiziert werden. Zum selben Ergebnis kommen diverse Publikationen (88,102,107,119,128,134,174,218). Eich et. al. (63) hingegen kam zu dem Ergebnis, dass das UICC-Stadium kein statistisch signifikanter Parameter für das unkorrigierte Überleben ist.

4.3.4 Zur Problematik des TNM-Systems

Die meisten Autoren betrachten das TNM-System und die UICC-Stadieneinteilung zwar als einen wichtigen prognostischen Faktor, jedoch weisen viele Autoren auf die offensichtlichen Schwächen der derzeit gültigen Einteilung hin (112,113,142,174,254). Das Stadium T3 kam in unserer Studie sehr selten vor, das Stadium IV hingegen sehr häufig, das Stadium N3 des Lymphknotenbefalls gar nicht. Zu den gleichen Ergebnissen kam Howaldt et. al. (113), dessen Arbeit die Ergebnisse des gesamten DÖSAK-Tumorregisters beinhaltet, das die größte Zahl von homogen dokumentierten Mundhöhlenkarzinomen enthält, die nach einem einheitlichen Dokumentationsstandard gespeichert wurden. Um diese Probleme zu lösen, gab es einen Vorschlag zur Modifikation der aktuellen TNM-Klassifikation für Mundhöhlenkarzinome.

Grund für die hohe Anzahl an Tumoren im Stadium T4 ist, dass kleine Karzinome, die die Nachbarstrukturen infiltrieren, als T4-Tumoren eingestuft werden, so zum Beispiel kleine Karzinome des Alveolarkamms mit minimaler Osteolyse oder kleine Mundbodenkarzinome, die den Musculus mylohyoideus infiltrieren. Neben der Infiltration von Nachbarstrukturen gilt aber auch die tatsächliche Dicke des Tumors als Kriterium für die vertikale Ausdehnung des

Tumors. So sollte sowohl für die klinische als auch für die histopathologische T-Kategorie neben dem Tumordurchmesser auch die Tumordicke berücksichtigt werden. Mehrere Autoren beschrieben die Tumordicke als einen prognostisch wichtigen Faktor, der auch mit dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung korreliert (7,134,172,207,231). Mit den heutigen Möglichkeiten der Bildgebung wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie kann die Tumordicke exakt bestimmt werden (222,259).

Nach der aktuellen Klassifikation für Lymphknotenmetastasen wird das Stadium N3 in weniger als 1% der Fälle diagnostiziert. Der Grund dafür ist, dass ein Lymphknoten für die Diagnose des Stadiums N3 einen Durchmesser von mindestens 6 cm besitzen muss, was jedoch nur sehr selten der Fall ist (112).

Ein weiteres Problem der aktuellen Klassifikation für das N-Stadium ist die Differenzierung zwischen ipsilateralen und kontralateralen Lymphknoten und zwischen solitären und multiplen Lymphknoten. Beide Faktoren scheinen keinen Einfluss auf die Prognose des Patienten zu haben. Nach der aktuellen Klassifikation wird jeder Patient mit dem Verdacht auf eine kontralaterale Lymphknotenmetastase direkt in das Stadium N2c eingeordnet. Allerdings ist bekannt, dass das Stadium N2c eine große Zahl von falsch-positiven Diagnosen enthält, was dazu führt, dass sich prognostisch kein Unterschied zwischen den Stadien N1 und N2c ergibt (112). Für den Lymphknotenbefall wurde eine Differenzierung zwischen klinischem und histopathologischem N-Stadium vorgeschlagen. Das klinische N-Stadium berücksichtigt neben dem Lymphknotendurchmesser auch den Fixationsgrad der Lymphknoten, im histopathologischen N-Stadium ist hingegen nur die Anzahl der befallenen Lymphknoten berücksichtigt.

Durch diese Verteilung wurde eine verbesserte Verteilung auf die Stadien und eine größere Spreizung der stratifizierten Überlebenskurven erreicht. Durch die Verbesserungen der T- und der N-Kategorie ergeben sich automatisch auch Verbesserungen für die UICC-Stadieneinteilung (112,142).

Neben den oben erwähnten Verbesserungsvorschlägen zur Verbesserung der TNM-Klassifizierung gibt es auch Stimmen, die neue Stagingssysteme fordern, die andere Parameter beinhalten und so eine bessere prognostische Aussagekraft besitzen sollen (30,34,104). Insbesondere die Identifikation nicht tumorassoziierter Faktoren wie BMI, Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Mundhygiene hat hierbei eine große Bedeutung (30,104). Zusätzlich konnten in den letzten Jahren auch einige Biomarker mit prognostischer Bedeutung identifiziert werden. Einer der vielversprechendsten Marker scheint Podoplanin zu sein, das

für das Überleben und die lymphogene Metastasierung eine enorme prognostische Bedeutung hat (143,276).

4.4 Histologische Tumordifferenzierung (G-Kategorie)

Der Einfluss des histopathologischen Differenzierungsgrads des Tumors wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die 199 Patienten mit dem Differenzierungsgrad G2 wiesen mit 48,5% zwar ein günstigeres unkorrigiertes Überleben nach 5 Jahren auf als die 57 Patienten mit dem Differenzierungsgrad G3 (43,2%), jedoch ließ sich in der univariaten Analyse im Log Rank Test kein signifikanter Einfluss auf die Prognose nachweisen ($p = 0,124$). Auch für das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,253$), die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,886$) und das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,342$) zeigte sich kein signifikanter Einfluss. Arduino et. al. (7) kam zwar zum Schluss, dass der Tumordifferenzierungsgrad Effekte auf das Überleben habe, diese aber statistisch nicht signifikant seien.

Während viele Autoren dem Differenzierungsgrad keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung beimessen (160,171,186,218), wird von einigen Autoren ein Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Differenzierungsgrad und der Prognose postuliert. Beltrami et. al. (12) beschrieb den Differenzierungsgrad als unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, wobei Patienten mit einem niedrigeren Differenzierungsgrad eine schlechtere Prognose haben. Henk et. al. (103) beschrieb einen starken Einfluss der Tumordifferenzierung auf die Prognose. Patienten mit dem Differenzierungsgrad G1 hatten mit 40% eine deutlich günstigere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten mit den Differenzierungsgraden G2 (26%) und G3 (12%). Einige Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen und dem Differenzierungsgrad des Tumors fest (74,83,106). Gut differenzierte Tumoren wiesen in diesen Studien eine geringere Metastasierungshäufigkeit auf als schlecht differenzierte Tumoren. Giacomarra et. al. (83) fand heraus, dass höher differenzierte Tumoren der Kategorien G1 und G2 signifikant weniger okkulte zervikale Lymphknotenmetastasen im histologischen Präparat aufwiesen als Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren der Kategorien G3 und G4. Zudem wiesen signifikant mehr Patienten (87,5%) mit Kapseldurchbrüchen bei zervikalen Lymphknotenmetastasen eine niedrigere geringere Tumordifferenzierung auf (G3 und G4) auf. Nur bei 12,5% der Patienten mit Kapseldurchbrüchen lagen höher differenzierte Tumoren (G1 und G2) vor.

4.5 Resektionsränder

In unserer Studie konnte der Zustand der Resektionsränder als ein statistisch signifikanter prognostischer Faktor für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,005$), das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,002$), die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,002$) und das krankheitsspezifische Überleben ($p < 0,001$) des gesamten Patientenkollektivs identifiziert werden.

Bei 80,6% aller Patienten konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden. Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten wesentlich mehr R0-Resektionen durchgeführt werden konnten (88,6%) als in der Gruppe der primär operativ behandelten Patienten (73,0%).

Patienten mit R0-Resektionen zeigten für das unkorrigierte Überleben mit 50,0% eine wesentliche günstigere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten mit R1- und R2 Resektionen (34,0%). Diese Zahlen stehen im Einklang mit den Ergebnissen der internationalen Literatur, die den Zustand der Resektionsränder als einen wichtigen Prognosefaktor betrachtet (63,88,134,172,174,236,272). Schultze et. al. (236) fand nach R0-Resektionen bei 9,8% der Patienten Lokalrezidive. Bei Patienten mit R1- und R2 Resektionen lag das Risiko der Progression der Krankheit bei 40-50%. Einige Autoren hingegen verneinen einen prognostischen Effekt des Zustands der Resektionsränder (25,119). Ein möglicher Grund hierfür ist die Applikation einer postoperativen Radiatio oder Radiochemotherapie (25). In unserer Studie zeigten sich deutlich Unterschiede zwischen den neoadjuvant und den adjuvant behandelten Patienten. Für das unkorrigierte Überleben nach 5 Jahren bei Patienten mit R0-Resektion fanden sich kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (49,8% bei neoadjuvanter Behandlung und 49,9% bei adjuvanter Behandlung). Lag eine R1-oder eine R2 Resektion vor, so verschlechterte sich die 5-Jahresüberlebensrate in der neoadjuvant behandelten Gruppe deutlich auf 7,7%, während sie in der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten nur gering auf 43,6% abfiel. In der univariaten Analyse war der Zustand der Resektionsränder bei neoadjuvant behandelten Patienten ein wichtiger prognostischer Parameter für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,002$), während sich bei den adjuvant behandelten Patienten zeigte, dass der Zustand der Resektionsränder keinen signifikanten Einfluss auf das unkorrigierte Überleben hatte. ($p = 0,172$). Grau et. al. (88) hingegen fand bei Patienten, die eine postoperative Radiotherapie erhielten, einen Einfluss der Resektionsränder auf das unkorrigierte Überleben ($p = 0,001$).

4.6 Behandlungskonzepte

Für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle werden in verschiedenen Zentren eine Reihe unterschiedlicher Behandlungsprotokolle eingesetzt. Die Vielfalt dieser Konzepte wurde in einem Bericht des DÖSAK dokumentiert (113). Dabei zeigte sich, dass 52% der Patienten nur durch eine alleinige radikale Operation behandelt wurden. Dies steht im Gegensatz zum heute allgemein akzeptierten Behandlungsstandard, nach dem Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle ab dem Stadium T2 beziehungsweise den UICC-Stadium II durch eine multimodale interdisziplinäre Kombinationsbehandlung therapiert werden (3,5,14,45,60,89,97,116,123,135,136,148,159,169,176,185,200,240,243,277). Vor allem Therapiekonzepte unter Einschluss einer Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie haben sich bewährt (14,24,29,61,63,89,123,129,176,188,206,236,250,275). In der bis dato bedeutensten prospektiven randomisierten Studie (185), wurden 141 Patienten monomodal mit einer Radikaloperation und 127 multimodal mit einer präoperativen Radiochemotherapie behandelt, wobei die Bestrahlungsdosis 36 Gy betrug und Cisplatin verabreicht wurde. Nach 3 Jahren zeigte sich ein um 20% besseres unkorrigiertes Überleben für die Gruppe der multimodal behandelten Patienten. Die Kombinationen von Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie sind jedoch recht vielfältig, wobei sich vor allem der Zeitpunkt des Einsatzes der Radiatio und Chemotherapie und die für die Chemotherapie verwendeten Medikamente Gegenstand kontroverser Diskussion sind. Aus chirurgischer Sicht stehen sich grundsätzlich 2 verschiedene Behandlungskonzepte gegenüber. Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Tumorresektion und die primäre radikale Tumoroperation mit anschließender Radiatio oder Radiochemotherapie (89,122). Über die zeitliche Abfolge von chirurgischer Therapie, Radiotherapie und Chemotherapie besteht nach wie vor keine Einigkeit (127).

4.6.1 Neoadjuvante und adjuvante Behandlung im Vergleich

Von den 268 Patienten in unserem Kollektiv wurden 131 mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit anschließender Operation und 137 mit einer primären Operation und nachfolgender Radiatio beziehungsweise Radiochemotherapie behandelt. Für das gesamte Patientenkollektiv der 268 Patienten betragen die 5-Jahresüberlebensraten bezüglich des

unkorrigierten Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der lokoregionären Kontrolle und des krankheitsspezifischen Überlebens 47,8%, 44,7%, 75,9% und 58,2%. Damit lag die lokoregionäre Kontrolle deutlich über dem unkorrigierten Überleben. Das führt zu dem Schluss, dass ein großer Anteil unserer Patienten an Komorbiditäten und nicht am Tumor selbst gestorben ist. Grund dafür ist das schlechte Gesundheitsverhalten mit meist erheblichem Alkohol- und Nikotinkonsum der meisten Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkranken, da diese Risikofaktoren auch häufig zu anderen schwerwiegenden Erkrankungen führen. Andere Autoren machten in diesem Zusammenhang ähnliche Beobachtungen (129,157).

Die 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben lag für die primär operierten Patienten mit 49,5% etwas höher als für die Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, und erst dann operiert wurden (45,5%). Im Log Rank Test in der univariaten Analyse ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven darstellen ($p = 0,501$). Auch für das krankheitsfreie Überleben zeigten sich günstigere 5-Jahresüberlebensraten für die primär operierten Patienten (47,1% gegenüber 42,5%), wobei auch hier die Unterschiede nicht signifikant waren ($p = 0,285$). Anders verhielt sich die Situation für das krankheitsspezifische Überleben. Neoadjuvant behandelte Patienten wiesen mit 59,8% eine höhere 5-Jahresüberlebensrate auf als die primär operierten Patienten mit 56,3%. Für die lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren fand sich eine signifikant bessere Prognose ($p = 0,016$) für die primär operierten Patienten (78,9%) als für die Patienten, die mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und konsekutiver Operation behandelt wurden (68,2%). Zum gleichen Ergebnis kam Chao et. al. 2001 (39), der in einer nicht randomisierten Studie die Therapieergebnisse zwischen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und einer postoperativen Radiotherapie ohne den Zusatz von begleitenden Chemotherapie verglich. Die lokoregionäre Kontrolle war in der Gruppe der mit einer postoperativen Bestrahlung behandelten Patienten signifikant besser als in der Gruppe der Patienten, die eine präoperative Radiochemotherapie erhielten, im Überleben fand er keine Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen. In einem Übersichtsartikel, der sich mit den Vor- und Nachteilen der Prä- und postoperativen Bestrahlung beschäftigt und neben Mundhöhlenkarzinomen auch andere Kopf-Hals Tumoren wie Larynx- und Hypopharynxkarzinome und sinunasale Malignome einschließt, ergab sich aus einer Übersicht aus 11 Studien mit 1358 Patienten ebenfalls, dass eine postoperative Bestrahlung zu einer signifikant besseren lokoregionären Kontrolle führt als eine präoperative Bestrahlung, jedoch im Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachweisbar sind.

Einschränkend gilt jedoch zu sagen, dass die beiden Gruppen in ihrer Zusammensetzung bezüglich T- und N-Stadium und somit auch UICC-Stadium nicht homogen sind. Dabei gilt es zu beachten, dass die Variablen einen statistisch signifikanten prognostischen Einfluss auf die 4 onkologischen Parameter haben. So beträgt der Anteil an Patienten mit prognostisch ungünstigen T4-Tumoren in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten 44,3%, während er in der Gruppe der primär operierten Patienten nur bei 38,0% liegt. Ähnlich große Unterschiede finden sich bezüglich des N-Stadiums. Die primär operierten Patienten hatten mit einem Anteil von 54,7% an N0 und 32,9% an N2 eine bessere Prognose als die Patienten in der neoadjuvant behandelten Gruppe mit einem Anteil von 17,6% N0 und 65,6% N2 Patienten. Deshalb lohnt sich hier ein genauerer Blick auf den Vergleich der beiden Therapiekonzepte in Abhängigkeit von den einzelnen Stadien.

Zwar ließ sich bei Berücksichtigung aller T-Stadien im Log Rank Test kein statistisch signifikanter Einfluss des Behandlungskonzepts auf das unkorrigierte Überleben feststellen, betrachtet man jedoch die Patienten im Stadium T2, so zeigte sich, dass die Patienten, die primär operiert wurden, nach 5 Jahren eine statistisch signifikant bessere Prognose hatten als die Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten (72,8% gegenüber 47,2%). Im Stadium T3 hingegen weisen die Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie eine günstigere 5-Jahresüberlebensrate auf. Noch deutlicher, jedoch statistisch nicht signifikant, fallen die Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen bei Patienten im Stadium T4 aus. Die neoadjuvant behandelten Patienten hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 44,1% gegenüber 34,7% bei den primär operierten Patienten. Ähnliche Effekte zeigen sich beim krankheitsfreien Überleben. Die Patienten mit dem Tumorstadium T2 haben eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate ($p = 0,05$), wenn sie primär operiert wurden (68,3%) und keine neoadjuvante Behandlung erhielten (43,6%). Im Stadium T4 war das krankheitsfreie Überleben jedoch günstiger für die neoadjuvant behandelten Patienten (40,9%) als für die primär operativ behandelten Patienten (34,5%).

Ein ähnliches Bild zeigte sich, wenn man die Therapiekonzepte in Abhängigkeit vom Stadium der zervikalen Lymphknotenmetastasierung betrachtete. Nimmt man das unkorrigierte Überleben, so scheinen nur Patienten im Stadium N0 von einer primär operativen Behandlung zu profitieren. Sie wiesen mit 72,6% eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate ($p = 0,038$) auf als die Patienten unter dem neoadjuvanten Therapieregime (52,2%). Für Patienten mit Lymphknotenmetastasierung im Stadium N1 konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des unkorrigierten Überlebens festgestellt werden, jedoch wiesen die neoadjuvant therapierten Patienten tendenziell eine bessere 5-Jahresüberlebensrate auf als die primär

operativ behandelten Patienten (55,0% gegenüber 44,0%). Patienten mit Lymphknotenbefall im Stadium N2 profitierten noch deutlicher von einer neoadjuvanten Behandlung. Es fand sich eine statistisch signifikant bessere Prognose für neoadjuvant behandelte Patienten als für die primär operierten Patienten. Die 5-Jahresüberlebensrate für die neoadjuvante Therapiegruppe betrug 41,5% gegenüber 22,1% für die primär operative Gruppe. Dieselben Ergebnisse fanden sich für das krankheitsspezifische Überleben bei Betrachtung des Einflusses des Behandlungskonzepts in Abhängigkeit vom N-Stadium.

Beim UICC-Stadium, das die T- und N-Kategorie zusammenfasst, zeigte sich ein ähnliches Bild. Patienten im UICC-Stadium II hatten bei primär operativer Therapie eine signifikant bessere Prognose als die neoadjuvant behandelte Gruppe, sowohl für das unkorrigierte Überleben ($p = 0,007$), das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,031$) als auch für das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,017$). So betrug die 5-Jahresüberlebensrate der primär operierten Patienten im UICC-Stadium II 88,2% gegenüber 52,6% bei neoadjuvanter Therapie. Für das UICC-Stadium IV ließ sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,139$) in der Prognose bezüglich des unkorrigierten Überlebens nachweisen, jedoch war die 5-Jahresüberlebensrate der neoadjuvanten Therapiegruppe mit 43,3% deutlich höher als die der primär operierten Gruppe (30,2%).

Berücksichtigt man diese gegenteiligen Effekte, die sowohl für das T-Stadium, das N-Stadium als auch das UICC-Stadium gelten, so könnte dies eine Erklärung dafür sein, warum, der Parameter „Therapiekonzept“ in der univariaten Analyse bei der Berücksichtigung aller Stadien keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose für das unkorrigierte Überleben, das krankheitsfreie Überleben und das krankheitsspezifische Überleben hatte.

Mögliche Gründe hierfür sind, dass bei Patienten im Stadium T2 der Tumor aufgrund der relativ geringen Ausdehnung meist ohne Vorbehandlung komplett entfernt werden kann, und eine nachfolgende Radiatio oder Radiochemotherapie eventuell vorhandene mikroskopische Tumorreste zuverlässig zerstört. Betrachtet man den starken positiven Einfluss einer R0-Resektion auf die Prognose der Patienten, so erklärt sich, warum Patienten in den Stadien T3 und T4 von einer neoadjuvanten Behandlung vor einer Operation profitieren. Durch die Radiochemotherapie kann der Tumor in vielen Fällen soweit verkleinert werden, dass eine R0 Resektion möglich ist. Betrachtet man den Einfluss des Parameters „Zustand der Resektionsränder“ für beide Therapiegruppen getrennt, so fällt auf, dass der Einfluss dieses Faktors in der neoadjuvant behandelten Gruppe wesentlich stärker ausgeprägt ist ($p = 0,003$ für das unkorrigierte Überleben) als in der primär operierten Gruppe. Hier erreichte dieser Parameter keine statistische Signifikanz ($p = 0,172$) für das unkorrigierte Überleben. Grund

dafür ist, dass nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation zurückgebliebene Tumorreste ein hohes Risiko für eine Progression des Tumors bedeuten, während bei primär operierten Patienten die Tumorreste noch durch eine Bestrahlung zerstört werden können (236).

Klug et al. (129) wirft die Frage auf, ob ein multimodales Vorgehen mit präoperativer Radiochemotherapie im UICC-Stadium II gerechtfertigt ist. In diesem Stadium kann der Primärtumor einen Durchmesser zwischen 2 und 4 cm haben. Andere Autoren differenzieren in dieser Kategorie weiter. So wurden in einer Studie Tumoren im Stadium II erst ab einem radiologisch bestimmten Durchmesser von 3 cm in ein multimodales Therapiekonzept einbezogen, da diese Tumoren ein wesentlich höheres Risiko einer okkulten Infiltration in anatomisch bedeutende Strukturen haben wie kleinere Tumoren der gleichen Gruppe (163). In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten im Stadium II nicht von einer neoadjuvanten Behandlung profitierten. Die 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben lag mit 52,6% deutlich schlechter als für die Patienten, die primär operiert wurden und dann eine postoperative Bestrahlung oder Radiochemotherapie erhielten.

Häufig finden sich in der Literatur Vergleiche zwischen Kollektiven, die mit einer monomodalen, rein operativen Therapie und einer entweder neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie behandelt wurden. Es gibt bis zum heutigen Tage keine retrospektive oder prospektive randomisierte Studie, die prä- und postoperative Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle miteinander vergleicht (127,205). Meist konzentrieren die Autoren sich auf eines der beiden Konzepte und beschäftigen sich mehr mit den Fragen, ob zum Beispiel eine Radiochemotherapie simultan oder sequentiell erfolgen soll, und welche Medikamente für eine Chemotherapie verwendet werden sollten und stellen die Vorteile gegenüber einer monomodalen Behandlung heraus (14,45,58,129,186,218,227,236).

In einer nicht randomisierten prospektiven Studie mit 128 Patienten fand Kessler et al. (123) einen signifikanten Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens in den Stadien T1, T2 und T4 für Patienten, die mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden gegenüber Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten. Die neoadjuvante Behandlung bestand aus einer Bestrahlungsdosis von 50 Gy und einer Chemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil, die postoperative Bestrahlung hatte eine Dosis von 56,3 Gy. Als Grund für die höheren Überlebensraten gab der Autor an, dass 37,8% der Patienten bereits nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie tumorfrei gewesen seien. Einschränkend gilt jedoch zu sagen, dass in dieser Studie Patienten mit einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand dem neoadjuvanten Therapiearm zugeordnet wurden, und die Patienten,

für die eine neoadjuvante Behandlung als zu belastend erachtet wurde, primär operiert wurden. Ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft dieser Studie einschränkt ist, dass die primär operierten Patienten postoperativ nur eine Bestrahlung, aber keine Radiochemotherapie erhielten. Da die Überlegenheit einer postoperativen Radiochemotherapie gegenüber einer reinen Radiotherapie mehrfach belegt wurde (9,15,45,95), ist dies eine weitere mögliche Erklärung, warum die Patienten im primär operierten Arm schlechter abschnitten als im neoadjuvant behandelten Arm.

4.6.2 Neoadjuvante Behandlungskonzepte

Die meisten Autoren ziehen die neoadjuvante Behandlung der adjuvanten Behandlung vor, so dass aktuell die neoadjuvante Behandlung in Europa als Behandlungsstandard gilt, da sie sich in einer Vielzahl von Studien als eine effektive Behandlungsmaßnahme bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gegenüber monomodalen Therapieverfahren, einer alleinigen Operation oder einer Radiotherapie, herausgestellt hat. (58,59,63,73,84,89,105,129,134,158,176,185,186,248,252).

Die neoadjuvante Behandlung besteht heutzutage in der Regel aus einer Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie, da sich herausgestellt hat, dass eine kombinierte Behandlung effektiver ist als eine alleinige präoperative Radiotherapie (189). Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob die Radiotherapie und Chemotherapie simultan oder sequentiell appliziert werden (63,189,213,283).

Für die 131 neoadjuvant behandelten Patienten in unserer Studie fanden sich 5-Jahresüberlebensraten von 45,5% für das unkorrigierte Überleben, 42,5% für das krankheitsfreie Überleben, 68,2% für die lokoregionäre Kontrolle und 59,8% für das krankheitsspezifische Überleben. Dabei stellte sich die neoadjuvante Radiochemotherapie als eine effektive Behandlungsmaßnahme dar. In 63,4% kam es zu einem Ansprechen des Tumors auf die Radiochemotherapie, was zu einem Downstaging führte. In 40,5% wurde nach der Radiochemotherapie das Stadium T1N0 erreicht, in 16,0% wurde kam es zu einer kompletten Remission, so dass der Tumor vollständig zerstört wurde und keine vitalen Tumorzellen mehr im Resektat nachzuweisen waren. Reuther et. al. (218) berichtete von einer mit 79,7% wesentlich höheren Ansprechrate auf eine präoperative Radiochemotherapie. Auch dies ist eine ziemlich geringe Rate an kompletten Remissionen im Vergleich zu anderen

Studien, die ebenfalls eine Bestrahlungsdosis von 40 Gy wählten. Hier wurde von Komplettremissionen zwischen 37-58% berichtet (58,124,128,189).

In einer Studie (128), die nur Patienten in den UICC-Stadien II-IV berücksichtigte, wurde nach einer simultanen Radiochemotherapie, bei der eine Dosis von 50 Gy und die Medikamente Mitomycin C und 5-Fluorouracil intravenös appliziert wurden, von einer Komplettremissionsrate von 48,3% berichtet. In unserer Studie zeigte sich eine signifikant bessere Prognose für das unkorrigierte Überleben für die Patienten, bei denen es zu einer Komplettremission kam ($p = 0,034$). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 64,0% gegenüber 42,0% für die Patienten, bei denen es nicht zu einer Komplettremission kam. Aber auch die Patienten, bei denen es durch die neoadjuvante Radiochemotherapie nicht zu einer Komplettremission sondern nur zu einer Tumorverkleinerung bis zum Stadium T1N0 kam, hatten eine signifikant bessere Prognose als die Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen ($p = 0,001$). Hohe Ansprechraten bei einer neoadjuvanten Behandlung sind deshalb von so großer Bedeutung, da das Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie als der wichtigste prognostische Faktor gilt (63,88,128,189,253). Der Grund dafür ist, dass ein Downstaging des Tumors die vollständige chirurgische Entfernung erleichtert und somit natürlich auch das Überleben verbessert. Zudem können okkulte einzelne Tumorzellen außerhalb des entfernten Resektats weniger wahrscheinlich überleben und ein Rezidiv bilden. Patienten mit einer Komplettremission wiesen ein signifikant höheres krankheitsfreies Überleben ($p = 0,019$) und eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,011$) auf als die restliche Patienten. Ließen sich im Resektat keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisen so betrug das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren 64,3% gegenüber 38,4% für Patienten, bei denen es nicht zu einer kompletten Remission gekommen war.

Andere Parameter wie das prätherapeutische T-, N- und UICC-Stadium hatten in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf das unkorrigierte Überleben. In einigen Studien wurde gezeigt, dass die Sauerstoffversorgung des Tumors ein maßgeblicher Faktor ist, von dem das Ansprechen auf eine Radiochemotherapie abhängt (27,196). Eine Tumorphypoxie verschlechtert das Ansprechen auf eine Radiochemotherapie (27,189). So wird argumentiert, dass große, schlecht oxygenierte Tumoren besser vor einer Radiotherapie operiert werden sollten, damit das nekrotische Tumorzentrum vor der Bestrahlung eliminiert wird und nur die peripheren Tumorausläufer durch die Bestrahlung entfernt werden. Dagegen steht jedoch die Ansicht, dass das Narbengewebe, das durch einen chirurgischen Eingriff entstanden ist, noch schlechter vaskularisiert ist als ein schlecht durchbluteter Tumor (128). In klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von rekombinantem Erythropoetin die

Wirkung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie verbessert, da somit die Sauerstoffversorgung des Tumors verbessert wird (86).

In einer Studie mit 222 Patienten beschrieb Klug et al. (129) die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender radikaler Resektion des Tumors als Vorgehen der Wahl bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Die 5-Jahresüberlebensraten in dieser Studie betragen im UICC-Stadium II 84,4%, Im UICC-Stadium III 57,8% und im Stadium IV 55,6%. Diese Ergebnisse sind deutlich höher als in unserer Studie. Die präoperative Radiochemotherapie bestand aus einer Bestrahlung mit einer Dosis von 50 Gy und einer simultanen Infusion von Mitomycin C und 5-Fluorouracil. Mit diesem Behandlungsprotokoll wurden bereits in der Vergangenheit gute Ergebnisse erzielt. Dabei steht die Wirkung dieser Kombination in einem günstigen Verhältnis zu den toxischen Effekten (56,129).

In einer Meta-Analyse ergab sich, dass der Einsatz von Chemotherapie nur im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens führt, wobei der absolute Gewinn in Bezug auf das unkorrigierte Überleben 4% betrug (29,206). Bis jetzt konnte sich jedoch noch kein spezielles Behandlungsprotokoll durchsetzen; die Anzahl der verwendeten Chemotherapeutika und ihre Kombinationen untereinander sind recht vielfältig (29,127,282). Am weitesten verbreitet sind neoadjuvante Behandlungsprotokolle, die Platine wie Cisplatin oder Carboplatin als Monotherapeutikum oder in Kombination mit 5-Fluorouracil verwenden (29,63,89,158,185,188,252). Carboplatin hat gegenüber Cisplatin den Vorteil, dass es weniger nephrotoxisch und ototoxisch ist (88,90). In einer randomisierten Studie aus Frankreich zeigte Calais et al. (32) bei 226 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in den UICC-Stadien III und IV, dass eine intravenöse Gabe von Carboplatin und 5-Fluorouracil in Kombination mit einer simultanen Radiatio eine signifikant bessere 3-Jahresüberlebensrate von 51% gegenüber 31% einer Gruppe bringt, die nur mit einer präoperativen Bestrahlung behandelt wurde. Auch die lokoregionäre Kontrolle nach 3 Jahren war mit 66% gegenüber 42% für die nur bestrahlte Gruppe günstiger. Diese Vorteile wurden allerdings durch eine größere Rate an schwerer Mukositis Grad 3 und 4 (71% gegenüber 39%) und hämatologischer Toxizität erkauft. In einer aktuellen Studie über 207 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der UICC-Stadien III und IV berichtete Freier et al. (73) von einer 5-Jahresüberlebensrate von 49,5% für das unkorrigierte Überleben unter einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit einer Bestrahlungsdosis von 40 Gy und Cisplatin als Monotherapeutikum. Aktuelle Studien geben Hinweise, dass Medikamente wie Paclitaxel aus der Substanzklasse der Taxane eine sehr gute Wirkung bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region aufweisen, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit

anderen Zytostatika (28,28,28,58,61,70,206). In einer nicht randomisierten, prospektiven Studie wurde eine Gruppe eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin und einer Strahlendosis von 36 Gy behandelt, wogegen die andere Gruppe eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel und einer Bestrahlungsdosis von 40 Gy erhielt. Die Patientengruppe, die mit der Kombinationschemotherapie behandelt wurde, wies nach 3 Jahren eine signifikant bessere Überlebensrate ($p = 0,0015$) für das unkorrigierte Überleben von 84,9% gegenüber 49,5% in der Gruppe mit der Cisplatin-Monotherapie auf (60). Die 7-Jahresüberlebensrate betrug 63,3% (59). Berücksichtigt man, dass in dieser Studie nur Patienten mit den UICC-Stadien II und IV behandelt wurde, so sind dies exzellente Therapieergebnisse.

Einige Autoren favorisieren den Einsatz der Chemotherapie im Rahmen einer Induktionschemotherapie vor der neoadjuvanten Bestrahlung anstatt einer simultanen Radiochemotherapie (206,209). Zwar zeigte sich eine hohe Ansprechrate auf den Einsatz von Induktionschemotherapien aus Cisplatin und 5-Fluorouracil, jedoch konnte keine Verbesserung des Überlebens oder der lokoregionären Kontrolle nachgewiesen werden (29). Allerdings gibt es vielversprechende Ansätze, bei der eine Induktionschemotherapie und eine neoadjuvante, simultane Radiochemotherapie miteinander kombiniert werden. Rapidis et al. (213) zeigte in einer Phase II Studie an 42 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in den UICC-Stadien III und IV, dass eine Induktionschemotherapie, bestehend aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil gefolgt von einer Radiochemotherapie mit den gleichen Zytostatika und einer Gesamtstrahlendosis von 66-68 Gy zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle führte. Patienten, die nach der Induktionschemotherapie und der Radiochemotherapie eine komplette Remission zeigten, wiesen eine 4-Jahresüberlebensrate von 74% für das unkorrigierte Überleben auf.

In einigen Zentren besteht die Möglichkeit, Chemotherapeutika intraarteriell zu verabreichen, um dadurch lokal eine höhere Konzentration der Wirkstoffe zu erreichen und systemische Nebenwirkungen zu reduzieren. Eine relative Selektivität der Medikamente für den Tumor gegenüber dem gesunden Gewebe ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung mit Chemotherapeutika bei lokal fortgeschrittenem Tumorleiden (79,137). Um die systemischen Nebenwirkungen zu reduzieren, wird gleichzeitig ein Medikament zur Neutralisierung des Zytostatikums intravenös verabreicht (221).

Ein Ansatz ist das RADPLAT Protokoll, nach dem neoadjuvant 4 Zyklen Cisplatin intraarteriell bei systemischer Gabe von Natrium-Thiosulphat zur Neutralisierung von Cisplatin verabreicht werden und die Patienten gleichzeitig mit einer Gesamtdosis von 50 Gy

bestrahlt werden. Das Ziel ist eine maximale Cisplatinkonzentration im Tumor bei minimalen systemischen Nebenwirkungen. 6 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie schließt sich eine Radikaloperation an. In Pilotstudien fand sich eine exzellente lokoregionäre Kontrolle im Vergleich zu Patienten, die mit einer konventionellen Radiochemotherapie behandelt wurden, ein Nachweis der Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Therapiestudien ist jedoch noch nicht erfolgt (3,149).

4.6.3 Adjuvante Behandlungskonzepte

Aus chirurgischer Sicht ist eine postoperative Bestrahlung oder Radiochemotherapie zu bevorzugen, da es seltener zu Infektionen und Wundheilungsstörungen kommt als nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (80,196). In unserem Kollektiv betragen die 5-Jahresüberlebensraten der 137 primär operierten Patienten für das unkorrigierte Überleben 49,5%, für das krankheitsfreie Überleben 47,1%, für die lokoregionäre Kontrolle 78,9% und für das krankheitsspezifische Überleben 56,3%. Dabei zeigten sich nur bei Patienten im Stadium T2 beziehungsweise UICC II Vorteile gegenüber einer neoadjuvanten Behandlung. Im Gegensatz zur Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten waren T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium prognostisch relevante Faktoren für alle 4 onkologischen Parameter.

In den USA und Europa war die postoperative Bestrahlung nach einer primären radikalen Entfernung des Tumors lange Jahre das gängige Behandlungskonzept. Dabei wurden jedoch 5-Jahresüberlebensraten von 40% und lokoregionäre Kontrollen von 35-75% erzielt (14,151). Es zeigte sich, dass eine postoperative Bestrahlung mit 50 Gy 95% der Tumorreste zerstörte, wenn postoperativ im Resektat noch histologisch Tumoranteile im Randbereich des Präparates nachweisbar waren (69). Bis heute ließ sich für die adjuvante Radiotherapie kein Zusammenhang zwischen der biologisch wirksamen Bestrahlungsdosis und der lokoregionären Kontrolle nachweisen (14).

Nachdem sich die positiven Effekte der Radiochemotherapie in neoadjuvanten Behandlungskonzepten deutlich gezeigt hatten, wurde Mitte der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts begonnen, die simultane Radiochemotherapie in postoperativen Therapieansätzen zu testen. Die ersten Pilotstudien mit kleinen Fallzahlen brachten jedoch keine aussagekräftigen Ergebnisse im Sinne eines Wirksamkeitsnachweises einer adjuvanten Radiochemotherapie (265,266). Die ersten ernstzunehmenden Hinweise über die Wirksamkeit

einer postoperativen Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen, nur lokal wirksamen Bestrahlung kamen 1997 durch eine randomisierte Studie an 203 Patienten in den Stadien I-IV, bei der eine alleinige adjuvante Bestrahlung mit einer adjuvanten Radiochemotherapie mit Mitomycin C als Zytostatikum verglichen wurde. Durch den Zusatz von Mitomycin C kam es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der lokoregionären Kontrolle und des krankheitsspezifischen Überlebens nach 5 Jahren, das 74% gegenüber 51% bei alleiniger Radiotherapie betrug. Durch eine große Zahl von nicht tumorbedingten Todesfällen in der Gruppe, die mit der Radiochemotherapie behandelt wurde, ließ sich keine statistisch signifikante Verbesserung des unkorrigierten Überlebens nachweisen (96). Gleichzeitig wurde in einer anderen Studie an 86 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren in den Stadien III und IV und extrakapsulärem Tumorwachstum bei zervikalen Lymphknotenmetastasen berichtet, dass es durch den Einsatz von Cisplatin zusammen mit einer postoperativen Radiatio zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben auf 36% kam gegenüber 13% bei alleiniger postoperativer Bestrahlung. (9).

Den Nachweis der gesteigerten Wirksamkeit einer postoperativen Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen postoperativen Radiotherapie wurde in 2 großen randomisierten Studien erbracht, die im Jahre 2004 veröffentlicht wurden. In den Studien der European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) (15) und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (45) wurde eine Radiochemotherapie mit Cisplatin mit einer alleinigen Radiatio verglichen. In der EORTC Studie konnte eine signifikante Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate für das unkorrigierte Überleben auf 53% für die mit der Radiochemotherapie behandelten Patienten gegenüber 40% bei alleiniger Bestrahlung nachgewiesen werden ($p = 0,02$). Für das krankheitsfreie Überleben und die lokoregionäre Kontrolle fanden sich ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen. Es ließen sich nicht signifikant mehr Akutschäden und Spätschäden in der Gruppe der Radiochemotherapie nachweisen (15). In der RTOG Studie konnten in der Gruppe der Radiochemotherapie statistisch signifikante Verbesserungen für das krankheitsfreie Überleben (54% versus 45%) und die lokoregionäre Kontrolle nachgewiesen werden. Die 5-Jahresüberlebensrate verbesserte sich zwar durch den Einsatz der Radiochemotherapie von 57% auf 64%, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant ($p = 0,19$).

Die beiden Studien unterschieden sich jedoch in ihrem Aufbau. In die RTOG Studie (45) wurden nur Patienten mit mehr als 2 befallenen Lymphknoten, unvollständiger Resektion des Primärtumors oder extrakapsulärem Tumorwachstum im Bereich der Lymphknoten

aufgenommen. Dies führte dazu, dass 94% der Patienten einen Lymphknotenbefall in den Stadien N2 oder N3 hatten, während die Rate in der EORTC Studie (15) nur 57% betrug. Der Vergleich dieser Ergebnisse mit unserer Studie ist nur eingeschränkt möglich, da in Studien der RTOG und EORTC nicht nur Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen sondern auch Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen eingeschlossen waren.

Der Vergleich mit Studien, in denen Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt worden sind, ist generell problematisch. In vielen Fällen liegt bei den Patienten ein fortgeschrittener Tumor vor, der primär nicht mehr radikal operiert werden kann. Dabei stellt jedoch die Operabilität den entscheidenden prognostischen Faktor dar (113). Sind die Tumoren operabel, so finden sich günstige 2-Jahresüberlebensraten zwischen 50 und 64% (14,45,266). Sind die Tumoren nicht mehr operabel, so ist die Prognose der Patienten signifikant schlechter, die 2-Jahresüberlebensrate liegt dann zwischen 23 bis 26% (210,278).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die meisten Autoren ein neoadjuvantes Therapiekonzept befürworten, weil die Ergebnisse nicht schlechter sondern besser, wenn auch nicht signifikant, sind als bei einer alleinigen adjuvanten Bestrahlung sind. Dennoch gibt es auch unbestritten Vorteile einer adjuvanten Behandlung. So wurde in unserer Studie für die primär operierten Patienten eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,016$) nach 5 Jahren erreicht als für die neoadjuvant behandelten Patienten (78,9% gegenüber 68,2%). Diese Ergebnisse wurden von anderen Autoren bestätigt (39,269).

4.6.4 Kombination neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungen

Da beide Therapiekonzepte gewisse Vorteile mit sich bringen, gibt es Bestrebungen einen Anteil der Radiochemotherapie neoadjuvant und einen weiteren Teil adjuvant zu verabreichen (133,134,136). So wurde in einer retrospektiven Studie von 94 Patienten berichtet, die mit einer neoadjuvanten Induktionschemotherapie gefolgt von einer Radikalkoperation und einer postoperativen Radiochemotherapie, bestehend aus einer Bestrahlungsdosis von 51,3 Gy und Docetaxel, behandelt wurden. Die Ergebnisse waren hervorragend. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen für die UICC-Stadien I 92%, für UICC-II 85%, für UICC-III 83% und für UICC-IV 59%. Die 5-Jahresüberlebensrate für das gesamte Kollektiv betrug 80% (135). Dies sind die bis zum heutigen Tag die besten Ergebnisse, die für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle publiziert wurden.

Auch bei anderen Kopf-Hals-Tumoren wird das Konzept einer kombinierten prä- und postoperativen Radiochemotherapie erfolgreich eingesetzt. So wurden in einer Studie Patienten mit sinunasalen Malignomen (93,144), bei denen in 78% das Stadium T4 und in 22% das Stadium T3 vorlag, mit einer Kombinationstherapie behandelt, wobei präoperativ eine Radiochemotherapie mit 50 Gy und postoperativ eine Radiochemotherapie mit 20 Gy erfolgte. Trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums wurden nach 5 Jahren eine lokale Kontrolle von 71,4% und ein unkorrigiertes Überleben von 30,3% erreicht.

5. Zusammenfassung

Vergleichende retrospektive Untersuchung der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der primär operativen Therapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln

Von Dr. med. Matthias Kreppel

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität zu Köln

Die höhere Effektivität einer multimodalen Behandlung bestehend aus Operation, Radiatio und Chemotherapie gegenüber monomodalen Therapiekonzepten bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ist heute allgemein anerkannt. Bis zum heutigen Tage gibt es keine Studie, in der die Wirkungen einer neoadjuvanten und einer adjuvanten Radiochemotherapie direkt miteinander verglichen werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob sich eine neoadjuvante Behandlung oder ein primär operativer Therapieansatz mit adjuvanter Radiochemotherapie bezüglich der Prognose unterscheiden. Dabei wurde die Wirksamkeit der beiden Therapiekonzepte in Abhängigkeit von T-, N- und UICC-Stadium und weiteren klinisch-pathologischen Parametern untersucht. Ein weiteres Ziel war es, prognostische Faktoren mittels univariater und multivariater Analyse zu identifizieren, die das unkorrigierte Überleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Kontrolle und das krankheitsspezifische Überleben beeinflussen.

Die Krankengeschichten von 268 Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle der UICC-Stadien II-IV, 187 männlich und 81 weiblich, die im Zeitraum von 1995 bis 2005 in der Klinik für Mund- Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie der Universität zu Köln behandelt wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Die 121 Patienten, bei denen der Tumor vor dem 1.10.2002 diagnostiziert wurde, erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Bei 137 Patienten wurde der Tumor nach dem 1.10.2002 diagnostiziert. Diese Patienten wurden primär operiert und erhielten postoperativ eine Radiochemotherapie. Patienten, die primär operiert wurden, wiesen nach 5 Jahren mit 49% eine höhere 5-Jahresüberlebensrate auf als neoadjuvant behandelte Patienten (45%), die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Bei Betrachtung der Therapieergebnisse in Abhängigkeit von den Tumorstadien zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen. Patienten mit Tumoren im Stadium T2 profitierten von einer primär operativen Therapie und hatten ein signifikant höheres Überleben nach 5 Jahren als die Patienten der neoadjuvanten Therapiegruppe ($p = 0,045$). Bei Patienten im Stadium T4 führte eine neoadjuvante Behandlung zu einer höheren 5-Jahresüberlebensrate, die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant ($p = 0,287$).

Das N-Stadium stellte sich sowohl in der univariaten ($p < 0,001$) als auch in der multivariaten Analyse ($p = 0,011$) als äußerst starker prognostischer Faktor dar. Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ergab die primär operative Behandlung ein signifikant besseres Überleben nach 5 Jahren ($p = 0,038$) als eine neoadjuvante Behandlung (72% gegenüber 52%). Patienten mit ausgedehntem Lymphknotenbefall im Stadium N2 hatten unter einer neoadjuvanten Radiochemotherapie eine signifikant bessere Prognose als bei einer primären Operation mit nachfolgender Radiochemotherapie ($p = 0,024$).

Berücksichtigt man diese gegenteiligen Effekte, die sowohl für das T-Stadium als auch für das N-Stadium gelten, so erklärt dies, warum der Parameter „Therapiekonzept“ in der univariaten und der multivariaten Analyse bei der Berücksichtigung aller Stadien keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose hatte. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Auswahl eines neoadjuvanten oder eines primär operativen Behandlungskonzepts mit nachfolgender Radiochemotherapie in Abhängigkeit von der lokalen Tumorausdehnung (T-Stadium) und dem regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium) getroffen werden sollte, um für jeden einzelnen Patienten eine optimale Therapieentscheidung zu treffen.

6. Literatur

6.1 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. (2. aktualisierte Ausgabe). 1999. Saarbrücken, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
2. Alex J, Sasaki C, Krag D, Wenig P, Pyle P. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110(2 Pt 1):198-203.
3. Alkureishi LW, de Bree R, Ross GL. RADPLAT: an alternative to surgery? *Oncologist* 2006; 11(5):469-480.
4. Alkureishi LW, Ross GL, MacDonald DG, Shoaib T, Gray H, Robertson G, Soutar DS. Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29(2):95-103.
5. Andreadis C, Vahtsevanos K, Sidiras T, Thomaidis I, Antoniadis K, Mouratidou D. 5-Fluorouracil and cisplatin in the treatment of advanced oral cancer. *Oral Oncol* 2003; 39(4):380-385.
6. Ankathil R, Mathew H, Joseph F, Nair M. Is oral cancer susceptibility inherited? *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B(1):63-67.
7. Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, Brocoletti R, Tirone F, Borra E, Bertolusso G, Gandolfo S. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(8):1570-1579.
8. Arolt V, Dilling H, Reimer C. *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*. 5. Ausgabe Berlin: Springer; 2003.

9. Bachaud M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David J, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(5):999-1004.
10. Bagan J, Scully C. Recent advances in Oral Oncology 2007: epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral Oncol* 2008; 44(2):103-108.
11. Basu S, Khanra M, Dash B, Majumdar J, Biswas J, Chaudhuri P. The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens consisting of different combinations of drugs in the treatment of advanced oral cancer. *Med Oncol* 1999; 16(3):199-203.
12. Beltrami C, Desinan L, Rubini C. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Path Res Pract* 1992; 188(4-5):510-516.
13. Bernier J. Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19(1):3-10.
14. Bernier J, Cooper J. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005; 10(3):215-224.
15. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre J, Greiner R, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M, European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 2. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1945-1952.
16. Bier J, Howaldt HP, Pitz H. IV. DÖSAK-Therapie-Studie. Prospektive, randomisierte, klinische Studie für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle: "Radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection". *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1992; 37:108-110.
17. Bier J, Schlums D, Metelmann HR, Howaldt HP, Pitz H. A comparison of radical and conservative neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22(2):102-107.
18. Blot W, McLaughlin J, Winn D, Austin D, Greenberg R, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg J, Stemhagen A, Fraumeni Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48(11):3282-3287.

19. Böcker W, Denk H, Heitz P. Allgemeine Tumorpathologie. Pathologie. 2 .Ausgabe. München: Urban & Fischer; 2001 S.163-212.
20. Bootz F. Neoadjuvant radiochemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity. HNO 2008; 56(2):183-184.
21. Bornstein MM, Benguerel MC, Magnin P, Meier E, Buser D. Oral leukoplakia. A retrospective study of clinical and histological data. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2004; 114(7):680-686.
22. Bouquout J, Gorlin R. Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses in 23616 white Americans over the age of 35 years. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61(4):373-381.
23. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang K, Saunders M, Bernier J, Horiot J, Le Maitre A, Pajak T, Poulsen M, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay J, Pinto L, Fallai C, Fu K, Sylvester R, Pignon JP, Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006; 368(9538):843-854.
24. Bourhis J, Pignon JP. Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma. What is the role of chemotherapy? Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13(4):769-775.
25. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. Am J Surg Pathol 2005; 29(2):167-178.
26. Brennan J, Boyle J, Koch W, Goodman S, Hruban R, Eby Y, Couch M, Forastiere A, Sidransky D. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1995; 332(7):712-717.

27. Brizel D, Sibley G, Prosnitz L, Scher R, Dewhirst M. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(2):285-289.
28. Brockstein B. Integration of taxanes into primary chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: Promise fulfilled? *Curr Opin Oncol* 2000; 12:221-228.
29. Brockstein B, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6):786-793.
30. Burke B. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(19):1408-1409.
31. Büttner R, Thomas C. Tumoren. *Allgemeine Pathologie*. 2. Ausgabe. Stuttgart: Schattauer; 2000 S.181-216.
32. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Torthaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14):2081-2086.
33. Carinci F, Farina A, Longhini L, Urso R, Pelucchi S, Calearo C. Is the new TNM (1997) the best system for predicting prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28(3):203-205.
34. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, Calearo C. A comparison between TNM and TANIS stage grouping for predicting prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56(7):832-837.
35. Carter R, Barr L, O'Brien C, Soo K, Shaw H. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 1985; 150(4):495-499.
36. Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent* 2001; 49(1):72-82.

37. Centers of disease control and prevention. Preventing. Preventing and Controlling oral and pharyngeal cancer. Recommendations from a national strategic planning conference. *MMWR* 1998; 47(RR-14):1-12.
38. Chandu A, Adams G, Smith A. Factors affecting survival in patients with oral cancer: An Australian perspective. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(5):514-520.
39. Chao K, Majhail N, Huang C, Simpson J, Perez C, Haughey B, Spector G. Intensity modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumour control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001; 61(3):275-280.
40. Chen Y, Chang J, Liao C, Wang H, Yen T, Chiu C, Lu Y, Li H, Cheng A. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci* 2008; 99(8):1507-1514.
41. Chen Y, Huang H, Lin L, Lin C. Primary squamous cell carcinoma: An analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol* 1999; 35(2):173-179.
42. Cheng L, Sturgis E, Eicher S, Char D, Spitz M, Wei Q. Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1999; 84:220-224.
43. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002; 112(3):434-438.
44. Cianfriglia F, Di Gregorio D, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 1999; 35(2):157-163.
45. Cooper J, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Campbell B, Saxman S, Kish J, Kim H, Cmelak A, Rotman M, Machtay M, Ensley J, Chao K, Schultz C, Lee N, Fu K, Radiation Therapy Oncology Group 91. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1937-1944.

46. Corvo B. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85(1):156-170.
47. Costa-Ade L, Araujo jr RF, Ramos CC. Correlation between TNM classification and malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005; 71(2):181-187.
48. Cox D. Regression modell and life-tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220.
49. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. *J Am Med Assoc* 1906; 47(3):1780-1788.
50. Curtis R, Rowlings P, Deeg H, Shriner D, Socie G, Travis L, Horowitz M, Witherspoon R, Hoover R, Sobocinski K, Fraumeni Jr, Boice jr J. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336(13):897-904.
51. De Andres L, Brunet J, Lopez-Pousa A, Burgues J, Vega M, Tabernero J, Mesia R, Lopez J. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV M0 head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(6):1493-1500.
52. Deantonio L, Beldi D, Gambaro G, Loi G, Brambilla M, Inglese E, Krengli M. FDG-PET/CT imaging for staging and radiotherapy treatment planning of head and neck carcinoma. *Radiat Oncol* 2008; 18(3):29.
53. Demetrick D, Inoue M, Lester W, Kingma I, Duggan M, Paul L. Human papillomavirus type 16 associated with oral squamous cell carcinoma in a cardiac transplant recipient. *Cancer* 1990; 66(8):1726-1731.
54. Di Nardo L. Lymphatics of the submandibular space: an anatomic, clinical and pathologic study with applications to floor-of mouth-carcinoma. *Laryngoscope* 1998; 108:206-214.
55. Dinshaw K, Agarwal J, Laskar S, Gupta T, Shrivastava S, Cruz A. Head and neck squamous cell carcinoma: the role of post-operative adjuvant radiotherapy. *J Surg Oncol* 2005; 91(1):48-55.

56. Dobrowsky W, Dobrowsky E, Strassl H, Braun O, Gritzmann N, Scheiber V. Combined modality treatment of advanced cancers of the oral cavity and the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(2):239-242.
57. Dunsche A, Härle F. Precancer stages of the oral mucosa: a review. *Laryngorhinootologie* 2000; 79(7):423-427.
58. Eckardt A, Rades D, Rudat V, Hofele C, Dammer R, Dietl B, Wildfang I, Karstens JH. Prospective phase II study of neoadjuvant radiochemotherapy in advanced operable carcinoma of the mouth cavity. 3-year outcome. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2002; 6(2):117-121.
59. Eckardt A, Sinikovic B, Hofele C, Bremer M, Reuter C. Preoperative paclitaxel/carboplatin radiochemotherapy for stage III/IV resectable oral and oropharyngeal cancer: seven-year follow-up of a phase II trial. *Oncology* 2007; 73(3-4):198-203.
60. Eckardt A, Wegener G, Karstens JH. Preoperative radiochemotherapy of advanced resectable cancer of the oral cavity with cisplatin vs paclitaxel/carboplatin. Analysis of two multimodality treatment concepts. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2006; 10(1):30-36.
61. Eckardt A, Wildfang I, Karstens JH. Simultaneous radiochemotherapy with taxol/carboplatin in advanced operable head-neck tumors. Preliminary results. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(Suppl 3):11-13.
62. Ehrenfeld M, Prein J. Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, editors. *Spezielle Chirurgie*. 3 .Ausgabe. Stuttgart: Thieme; 2002 S.99-182.
63. Eich HT, Löschke M, Scheer M, Kocher M, Bongartz R, Wacker S, Zöller JE, Müller RP. Neoadjuvant radiochemotherapy and radical resection for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. Outcome of 134 patients. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(1):23-29.

64. Eisenberger M, Hornedo J, Silva H, Donehower R, Spaulding M, Van Echo D. Carboplatin (NSC-241-240): an active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1986; 4(10):1506-1509.
65. Fan K, Lin C, Kang C, Huang S, Wang H, Chen E, Chen I, Liao C, Cheng A, Chang J. Combined-modality treatment for advanced oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2):453-461.
66. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endokrin Rev* 1997; 18(1):4-25.
67. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi C, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol* 1999; 35(4):375-378.
68. Flaitz C, Nichols C, Adler-Storthz K, Hicks M. Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80(1):55-62.
69. Fletcher G, Evers W. Radiotherapeutic management of surgical recurrences and postoperative residuals in tumors of the head and neck. *Radiology* 1970; 95:185-188.
70. Forastiere A. Paclitaxel (Taxol) for the treatment of head neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21(5 Suppl 8):49-52.
71. Forastiere A, Metch B, Schuller DE, Ensley J, Hutchins L, Triozzi P, Kish J, McClure S, VonFeldt E, Williamson S. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10(8):1245-1251.
72. Forootan S, Jones A, Helliwell T. Neoangiogenesis and squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer Detect Prev* 1999; 23:137-146.

73. Freier K, Engel M, Lindel K, Flechtenmacher C, Mühling J, Hassfeld S, Hofele C. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy followed by surgery in advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC): a retrospective analysis of 207 patients. *Oral Oncol* 2008; 44(2):116-123.
74. Frierson H, Cooper P. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986; 17(4):346-354.
75. Fries R, Platz H, Wagner R, Strickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler G, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G. Carcinoma of the oral cavity: on the prognostic significance of the primary tumour site (by organs) in the oral cavity. *J maxillofac surg* 1980; 8(1):25-37.
76. Fries R, Platz H, Wagner R, Strickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler G, Kriens O, Leijhanec J, Mennert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Vinek G, Waldhart E, Wepner F, Zisser G. Carcinoma of the oral cavity: on the prognostic significance of the primary tumour site (by levels and areas). *J maxillofac surg* 1979; 7(1):15-31.
77. Fröhlich M, Berstein P, Metelmann HR, Möhner M. Zur Epidemiologie der Lippen- und Mundhöhlenkarzinome. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1992; 37:1-3.
78. Fu K, Pajak T, Trotti A, Jones C, Spencer S, Philipps T, Garden A, Ridge J, Cooper J, Ang K. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):7-16.
79. Fuwa N, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Nakamura T. A new method of selective intra-arterial infusion therapy via the superficial temporal artery for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(6):783-789.
80. Gatenby R, Kessler H, Rosenblum J, Coia L, Moldofsky P, Hartz W, Broder G. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(5):831-838.

81. Gellrich N, Suarez-Cunqueiro M, Bremerich A, Schramm A. Characteristics of oral cancer in a central European population: Defining the dentist's role. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(3):307-314.
82. Gellrich N, Zizelmann C. Mund-, kiefer- und gesichtschirurgische Aspekte des Mundhöhlenkarzinoms. In: Kielbassa A, (editor) *Strahlentherapie im Kopf-Hals Bereich*. 1. Ausgabe. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft; 2004 S.11-26.
83. Giacomarra V, Tirelli G, Papanikolla L, Bussani R. Predictive factors of nodal metastases in oral cavity and oropharynx carcinomas. *Laryngoscope* 1999; 109(5):795-799.
84. Giralt JL, Gonzalez J, del Campo JM, Maldonado J, Sanz X, Pamiás J, Eraso A, Bescos S, Raspall G. Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 2000; 89(5):939-945.
85. Girod SC, Kaupe M, Pfeiffer P, Pape HD. p53 as a biomarker in radiotherapy of carcinoma of the mouth cavity. *Mund Kiefer GesichtsChir* 1998; 2(1):11-13.
86. Glaser C, Millesi W, Kornek G, Lang S, Schüll B, Watzinger F, Selzer E, Lavey R. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3):705-715.
87. Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckmann JL. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2-T4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. *Head Neck* 1997; 19(4):276-280.
88. Grau JJ, Domingo J, Blanch JL, Verger E, Castro V, Nadal A, Alos L, Estape J. Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention-to-treat local therapy. A phase II study. *Oncology* 2002; 63(4):338-345.

89. Grau JJ, Estape J, Blanch JL, Vilalta A, Castro V, Biete A, Daniels M. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of oral cancer stage III or IV. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B(4):238-241.
90. Grau JJ, Estape J, Cuchi M, Firvida J, Blanch JL, Ascaso C. Calcium supplementation and ototoxicity in patients receiving cisplatin. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42(2):233-235.
91. Greenberg J, El Naggar K, Mo V, Roberts D, Myers J. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implications for therapeutic decision making. *Cancer* 2003; 98(3):508-515.
92. Greenberg J, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar K, Myers J. Extent of extracapsular spread. A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003; 97(6):1464-1470.
93. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, Semrau R, Eckel HE, Müller RP. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(2):222-228.
94. Gupta P, Murti P, Bhonsle R. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26(2):183-198.
95. Haffty BG, Son YH, Sasaki C, Papac R, Fischer D, Rockwell S, Sartorelli A, Fischer J. Mitomycin C as adjunct to post-operative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(2):241-250.
96. Haffty B, Son YH, Papac R. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1997; 15:268-276.

97. Hainsworth JD, Meluch AA, McClurkan S, Gray JR, Stroup SL, Burris 3rd HA, Yardley DA, Bradof JE, Yost K, Ellis JK, Greco FA. Induction paclitaxel, carboplatin, and infusional 5-FU followed by concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer J* 2002; 8(4):311-321.
98. Hall E. The oxygen effect and reoxygenation. In: Hall E, editor. *Radiobiology for the radiologist*. 5.Ausgabe. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000 S.133-152.
99. Hart R, Nasser J, Trites J, Taylor S, Bullock M, Barnes D. Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(1):34-38.
100. Hausamen JE. Tumor surgery. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2004; 4(Suppl 1):142-154.
101. Hellman S. Principles of cancer management: radiation therapy. In: DeVita Vj, Hellmann S, Rosenberg S, (editors) *Cancer: Principles & practice of oncology*. 6.Ausgabe. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001 S.265-288.
102. Hemprich A, Breier T, Kovacs G. Langzeitergebnisse der radikalen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung von Spätrezidiven und Zweitmalignomen - eine Katamnese aus 20 Jahren. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1992; 37:43-45.
103. Henk J, Langdon J. *Malignant tumors of the oral cavity*. 2. Ausgabe. London: Edward Arnold; 1985.
104. Hermanek P, Sobin L, Fleming I. What do we need beyond TNM? *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28(3):203-205.
105. Herrmann RM, Krech R, Hartlapp J, Esser E, Christoph B, Müller MK, Wagner W. The value of qualitative regression grading as a prognostic factor for survival after preoperative radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(6):277-282.

106. Hibbert J, Marks N, Winter P, Shaheen O. Prognostic factors in oral carcinoma and their relation to clinical staging. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1983; 8(3):197-203.
107. Hicksjr WL, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, Bakamjian VY, Shedd DP. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck* 1997; 19(5):400-405.
108. Hinerman R, Mendenhall W, Morris C, Amdur R, Werning J, Villaret D. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck* 2004; 26(11):984-994.
109. Hitter A, Soriano E, Bettega G, Karkas A, Reyt E, Righini CA. Outcome of surgical and adjuvant radiotherapy treatment of T3-T4 squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: evaluation of oncological control and treatment related morbidity. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007; 128(3):155-162.
110. Hoffman M, Kahn T, Mahnke C, Goeroegh T, Lippert B, Werner J. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the head and neck determined by polymerase chain reaction and Southern blot hybridization: proposal for optimized diagnostic requirements. *Acta Otolaryngol* 1998; 118:138-144.
111. Hoffmann W, Belka C, Schmidberger H, Budach W, Bochtler H, Hess CF, Bamber M. Radiotherapy and concomitant weekly 1-hour infusion of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer--results from a Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(4):691-696.
112. Howaldt HP, Kainz M, Euler B, Vorast H. Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27(5):275-288.
113. Howaldt HP, Vorast H, Blecher J, Reicherts M, Kainz M. Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2000; 4(Suppl1):216-225.

114. Hsu YB, Chang SY, Lan MC, Huang JL, Tai SK, Chu PY. Second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the tongue and larynx: an analysis of incidence, pattern, and outcome. *J Chin Med Assoc* 2008; 71(2):86-91.
115. Hughes R, Frenkel E. The role of chemotherapy in head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2009; 20:449-461.
116. Jelic S, Stamatovic LJ, Vucicevic S, Petrovic Z, Kreacic M, Babovic N, Jovanovic N, Mikic A, Gavrilovic D. Use of high-dose cytarabine to enhance cisplatin cytotoxicity-effects on the response and overall survival rates of advanced head and neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2002; 38(11):1478-1489.
117. Jones G, Browman G, Goodyear M, Marcellus D, Hodson D. Comparison of the addition of T and N integer scores with TNM stage groups in head and neck cancer. *Head Neck* 1993; 15(6):497-503.
118. Jovanovic A, van der Tol I, Kostense P, Schulten E, de Vries N, Snow G, van der Waal I. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B(4):225-229.
119. Kademani D, Bell R, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: The influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11):1599-1605.
120. Kalnins I, Leonard A, Sako K, Razack M, Shedd D. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1977; 134(4):450-454.
121. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53:457-481.
122. Kessler P, Grabenbauer G, Leher A, Bloch-Birkholz A, Vairaktaris E, Neukam FW. Neoadjuvant and adjuvant therapy in patients with oral squamous cell carcinoma Long-term survival in a prospective, non-randomized study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(1):1-5.

123. Kessler P, Grabenbauer G, Leher A, Bloch-Birkholz A, Vairaktaris E, Neukam FW, Sauer R. Five year survival of patients with primary oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(4):184-189.
124. Kirita T, Ohgi K, Shimooka H, Yamanaka Y, Tatebayashi S, Yamamoto K, Mishima K, Sugimura M. Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol* 1999; 35(6):597-606.
125. Kirita T, Ohgi K, Tsuyuki M, Kamikaido N, Yamamoto K, Sugimura M. Preoperative simultaneous cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy and radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol* 1996; 63(4):240-248.
126. Kligerman J, Lima R, Soares J, Prado L, Dias F, Freitas E, Olivatto L. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1994; 168(5):391-394.
127. Klug C, Berzaczy D, Voracek M, Millesi W. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36(2):75-88.
128. Klug C, Wutzl A, Kermer C, Ploder O, Sulzbacher I, Selzer E, Voracek M, Oeckher M, Ewers R, Millesi W. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II to IV oral and oropharyngeal cancer: grade of regression as crucial prognostic factor. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(3):262-267.
129. Klug C, Wutzl A, Kermer C, Voracek M, Kornek G, Selzer E, Glaser C, Poeschl PW, Millesi W, Ewers R. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(2):143-148.
130. Kokemüller H, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Effectiveness of neck dissection in metastasizing mouth carcinoma. Uni- and multivariate analysis of factors of influence. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2002; 6(2):91-97.

131. Kokemüller H, Brachvogel P, Eckhardt A, Hausamen JE. Neck dissection in oral cancer--clinical review and analysis of prognostic factors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(6):608-614.
132. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2006; 28(10):896-901.
133. Kovacs AF. Maximized combined modality treatment of an unselected population of oral and oropharyngeal cancer patients. Final results of a pilot study compared with a treatment-dependent prognosis index. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34(2):74-84.
134. Kovacs AF, Megahed W, Scholz M, Sader R. Überlebensverbesserung eines unizentrischen Gesamtkollektivs aus 20 Jahren - 1038 Patienten mit oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen 1983-2004. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2007; 11(5):267-283.
135. Kovacs AF, Mose S, Böttcher HD, Bitter K. Multimodality treatment including postoperative radiation and concurrent chemotherapy with weekly docetaxel is feasible and effective in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(1):26-34.
136. Kovacs AF, Schiemann M, Turowski B. Combined modality treatment of oral and oropharyngeal cancer including neoadjuvant intraarterial cisplatin and radical surgery followed by concurrent radiation and chemotherapy with weekly docetaxel - three year results of a pilot study. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30(2):112-120.
137. Kovacs AF, Turowski B, Ghahremani MT, Loitz M. Intraarterial chemotherapy as neoadjuvant treatment of oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27(5):302-307.
138. Kovacs AF, Walendzik H, Döbert N, Menzel C. Sentinel-Lymphonodektomie als Staging Methode bei Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2005; 53(6):531-538.
139. Kowalski L, Bagietto R, Lara J, Santos R, Silva jr R, Magrin J. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 2000; 22(3):207-214.

140. Kowalski L, Franco E, Torloni H, Fava A, de Andrade-Sobrinho J, Ramos G, Oliveira B, Curado M. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B(3):167-173.
141. Kreppel M, Drebber U, Rothamel D, Eich H, Kübler A, Scheer M, Zöller J. Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010; Epub ahead of print.
142. Kreppel M, Eich HT, Kübler AC, Zöller JE, Scheer M. Prognostic Value of the 6th Edition of the UICC's TNM Classification and Stage Grouping for Oral Cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102(5):443-449.
143. Kreppel M, Scheer M, Drebber U, Ritter L, Zöller J. Impact of Podoplanin Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical and Histopathologic Correlations. *Virchows Archiv* 2010; 456(5):473-482.
144. Kreppel MP. Epidemiologie, Behandlungsmodalitäten und Therapieergebnisse bei Patienten mit malignen Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität zu Köln 1967 - 2003. Universität Köln; 2006.
145. Krolls S, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. *J Am Dent Assoc* 1976; 92(3):571-574.
146. Kübler AC, Scheer M, Zöller JE. Photodynamic therapy of head and neck cancer. *Onkologie* 2004; 24(3):230-237.
147. Kuek L, Chin T, Fong K. Lip and intraoral tumors: A local perspective. *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19(2):178-181.

148. Kuhnt T, Becker A, Pigorsch S, Pelz T, Bloching M, Passmann M, Lotterer E, Hänsgen G, Dunst J. Aggressive simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with accelerated hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. Results of a phase I-II trial. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(10):673-681.
149. Kumar P, Robbins KT. Treatment of advanced head and neck cancer with intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy: the 'RADPLAT' protocol. *Curr Oncol Rep* 2001; 3(1):59-65.
150. Lamont E, Vokes E. Chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol* 2001; 2(5):261-269.
151. Laramore G, Scott C, Al-Sarraf M, Haselow R, Ervin T, Wheeler R, Jacobs J, Schuller DE, Gahbauer R, Schwade J. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(4):705-713.
152. Lavaf A, Genden E, Cesaretti J, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112(3):535-543.
153. Leemans CR, Tiwari R, Nauta J, van der Waal I, Snow GB. Regional node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993; 71(2):452-456.
154. Leemans CR, Tiwari R, Nauta J, van der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73(1):187-190.
155. Leemans C, Tiwari R, van der Waal I, Karim A, Nauta J, Snow G. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope* 1990; 100(11):1194-1198.

156. Leibel S, Scott C, Mohiuddin M, Marcial V, Coia L, Davis L, Fuks Z. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG head and neck database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(3):549-556.
157. Leitner C, Rogers S, Lowe D, Magennis P. Death certification in patients whose primary treatment for oral and oropharyngeal carcinoma was operation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39:204-209.
158. Lewin F, Damber L, Jonsson H, Andersson T, Berthelsen A, Björklund A, Blomqvist E, Evensen J, Hansen H, Hansen O, Jetlund O, Mercke C, Modig H, Overgaard M, Rosengren B, Tausjö J, Ringborg U. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiother Oncol* 1997; 43(1):23-28.
159. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee CH, Lin CH, Chen IH, Kang CJ, Huang SF, Tsai MF, Yen TC. Surgical outcome of T4a and resected T4b oral cavity cancer. *Cancer* 2006; 107(2):337-344.
160. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, Yen TC. Survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity: differences between pT4 N0 and other stage IVA categories. *Cancer* 2007; 110(3):564-571.
161. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, Yen TC. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(3):915-922.
162. Licciardello J, Spitz M, Hong W. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(3):467-476.
163. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, Quatrone P, Valagussa P, Bonadonna G, Molinari R, Cantu G. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(2):327-333.

164. Löffler G, Petrides P. Tumorgewebe. Biochemie und Pathobiochemie. 6 .Ausgabe. Berlin: Springer; 2001 S.1089-1114.
165. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus Cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. *Ann Oncol* 1998; 9(1):13-21.
166. Machtay M, Glatstein E. Just another statistic. *Oncologist* 1998; 3(3):III-IV.
167. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz H, Heller W. Tabak- und Alkohol assoziiertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. *Laryngorhinootologie* 1990; 69(10):501-511.
168. Maisey M. Overview of clinical PET. *Br J Radiol* 2002; 75(Spec No):S1-S5.
169. Malone JP, Stephens JA, Grecula JC, Rhoades CA, Ghaheri BA, Schuller DE. Disease control, survival, and functional outcome after multimodal treatment for advanced-stage tongue base cancer. *Head Neck* 2004; 26(7):561-572.
170. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50(3):163-170.
171. Marcus B, Arenberg D, Lee J, Kleer C, Chepeha D, Schmalbach C, Islam M, Paul S, Pan Q, Hanash S, Kuick R, Merajver S, Teknos D. Prognostic factors in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(12):2779-2787.
172. Martinez-Gimeno C, Rodriguez E, Vila C, Varela C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic scoring system for evaluating risk of the cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 1995; 105(7 Pt 1):728-733.
173. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 1995; 45(6):328-351.
174. Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(1):67-76.

175. McGuirt W, Johnson J, Myers E, Rothfield R, Wagner RL. Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck. *Head Neck* 1995; 121:278-282.
176. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, Thomas M, Sutton VM, Davis JL, Kalman LA, Shaffer DW, Yost K, Rinaldi DA, Hainsworth JD. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003; 9(4):251-260.
177. Mendenhall W, Amdur R, Palta J. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 2006; 24(17):2618-2623.
178. Mendenhall W, Hinerman R, Amdur R, Malyapa R, Lansford C, Werning J, Villaret D. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res* 2006; 4(3):200-208.
179. Merchant A, Husain S, Hosain M, Fikree F, Pitiphat W, Siddiqui A, Hayder S, Haider S, Ikram M, Chuang S, Saeed S. Paan without tobacco: An independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* 2000; 86(1):128-131.
180. Metelmann HR. Chemotherapy and radiochemotherapy in tumors of the head-neck area. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2004; 4(Suppl 1):155-159.
181. Metelmann HR, Kaduk W. Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. In: Horsch HH (editor) *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4. .Ausgabe. München: Elsevier; 2007 S.670-753.
182. Miller C, Zeuss M, White D. Detection of HPV DNA in oral carcinoma using polymerase chain reaction together with in situ hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(5):480-486.
183. Mittermayer C. *Oralpathologie*. 3. ed. Stuttgart: Schattauer; 1993.
184. Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I. Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110(6):1287-1294.

185. Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimming H, Kutzner J, Mühling J, Reuther J, Sack H, Schettler D, Stellmach R, Wagner W, Wannemacher MF. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric randomized DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23(3):140-148.
186. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle H, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner K, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M. Präoperative Radiatio, Cisplatin-Sensibilisierung und radikale Resektion primär operabler Mundhöhlenkarzinome - Ergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1989; 13(5):338-244.
187. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle H, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner K, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M. Präoperative Radio-Chemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome. 4 Jahresergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1990; 14(4):242-249.
188. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle H, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner K, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M. Präoperative Radio-Chemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome - Abschlussergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1992; 37:13-17.
189. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle H, Hausamen JE, Hirche H, Molls M, Renner K, Reuther J, Sack H, Schettler D, Scheunemann H, Thelen M. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery of advanced head and neck cancers - results of a prospective, multicenter DÖSAK study. *Recent Results Cancer Res* 1994; 134:155-163.
190. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ: 1988.
191. Nahum A, Mullally W, Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1961; 74(10):424-428.

192. Nemeth Z, Velich N, Bogdan S, Ujpal M, Szabo G, Suba ZS. The prognostic role of clinical, morphological and molecular markers in oral squamous cell tumors. *Neoplasma* 2005; 52(2):95-102.
193. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(4):195-215.
194. Newman AN, Rice H, Ossoff RH, Sisson GA. Carcinoma of the tongue in persons younger than 30 years of age. *Arch Otolaryngol* 1983; 109(5):302-304.
195. Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Wong HF. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med* 2005; 46(7):1136-1143.
196. Nordsmark M, Overgaard J, Overgaard M. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41(1):31-39.
197. Norton S. Betel: Consumption and consequences. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(1):81-88.
198. Ord RA, Blanchaert jr RH. Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(Suppl):19S-23S.
199. Ordnung R, Reuther J, Weber W, Michel C. Beobachtungen zum Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1992; 37:59-61.
200. Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW. Current treatment options in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(1):47-70.
201. Panje W, Namon A, Vokes EE, Haraf D, Weichselbaum RR. Surgical management of the head and neck cancer patient following multimodality therapy. *Laryngoscope* 1995; 105(1):97-101.

202. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41(2):184-197.
203. Payoux P, Dekeister C, Lopez R, Lauwers F, Esquerre J, Paoli J. Effectiveness of lymphoscintigraphic sentinel node detection for cervical staging of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(8):1091-1095.
204. Peters L, Fletcher G. Causes of failure of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1983; 1(1):53-63.
205. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? *Cancer Radiother* 2005; 9(1):31-36.
206. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355(9208):949-955.
207. Platz H, Fries R, Hudec M. Computerunterstützte individuelle Prognosestellung. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1992; 16:248-252.
208. Poppendiek J. Zur Häufigkeit von Mehrfachtumoren im oberen Aerodigestivtrakt. Routinemäßige Panendoskopie? *HNO* 1987; 35(1):19-23.
209. Posner M, Lefebvre J. Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 2003; 88(1):11-17.
210. Pradier O, Eberlein K, Weiss E, Jackel M, Hess C. Radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and 5-fluorouracil for inoperable head and neck cancer. *Br J Radiol* 2001; 74:368-374.
211. Premoli-De-Percoco G, Ramirez J, Galindo I. Correlation between HPV Types associated with oral squamous cell carcinoma and cervicovaginal cytology: An in situ hybridization study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 1998; 86(1):77-81.

212. Rao D, Shroff P, Chattopadhyay G, Dinshaw K. Survival analysis of 5595 head and neck cancers - Results of conventional treatment in a high risk population. *Br J Cancer* 1998; 77(9):1514-1518.
213. Rapidis AD, Trichas M, Stavriniadis E, Roupakia A, Ioannidou G, Kritselis G, Liossi P, Giannakouras G, Douzinas EE, Katsilieris I. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. *Oral Oncol* 2006; 42(7):675-684.
214. Rasse M. Surgical treatment options for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158(9-10):243-248.
215. Rehrmann A. Die Resektion der Kiefer. In: Bier I, (editor) *Chirurgische Operationslehre*. 1. Ausgabe. Leipzig: Barth; 1954.
216. Reich R, Wegener G, Hausamen JE, Knobbe H. 10 years study of the recurrence behavior and survival after radical surgery of not pre-treated mouth cancer. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1992; 37:30-33.
217. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope* 2008; 118(8):1350-1356.
218. Reuther T, Posselt NK, Rabbels J, Kübler AC. Oral squamous cell carcinoma Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radio-chemotherapy. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10(1):18-29.
219. Rhodus N. Oral Cancer: Leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1):143-65.

220. Robbins KT, Kumar P, Harris J, McCulloch T, Cmelak A, Sofferman R, Levine P, Weisman R, Wilson W, Weymuller E, Fu K. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 2005; 23(7):1447-1454.
221. Robbins KT, Storniolo A, Kerber C, Seagren S, Berson A, Howell S. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head Neck* 1992; 14(5):364-371.
222. Rohde S, Turowski B, Berkefeld J, Kovacs AF. CT-based evaluation of tumor volume after intra-arterial chemotherapy of locally advanced carcinoma of the oral cavity: comparison with clinical remission rates. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(1):85-91.
223. Roland J, Rothstein S, Mittal K, Persky M. Squamous cell carcinoma in HIV positive patients under age 45. *Laryngoscope* 1993; 103:509-511.
224. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 1972; 25(12):711-716.
225. Rudert H. Maligne Tumoren der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. In: Naumann H, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E, (editors) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. 1.Ausgabe. Stuttgart: Thieme Verlag; 1992 S.648-669.
226. Ruggeri EM, Carlini P, Pollera CF, De Marco S, Ruscito P, Pinnaro P, Nardi M, Giannarelli D, Cognetti F. Long-term survival in locally advanced oral cavity cancer: an analysis of patients treated with neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy followed by surgery. *Head Neck* 2006; 27(6):452-458.
227. Salvajoli J, Morioka H, Trippe N, Kowalski L. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249(4):211-215.

228. Sankaranarayanan R. Oral cancer in India: an epidemiologic and clinical review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69(3):325-330.
229. Sauer R. Strahlentherapie und Radioonkologie. In: Kauffmann G, Moser E, Sauer R, (editors) *Radiologie. 2.Ausgabe. München: Urban & Fischer; 2001 S.253-294.*
230. Schechter N, Gillenwater A, Byers M, Garden A, Morrison W, Nguyen L, Podoloff D, Ang K. Can positron emission tomography improve the quality of care for head and neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1):4-9.
231. Scheer M, Kübler AC, Manawi NN, Reuther T, Zöller JE. Endosonographic imaging of tumor thickness in oral squamous cell cancer and its effect on the incidence of lymph node metastases. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2005; 9(5):282-289.
232. Schimming R. Tumor angiogenesis--value and significance in squamous epithelial carcinoma of the mouth cavity. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2002; 6(4):217-230.
233. Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Ziegler H, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R. Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung für Deutschland: Schwerpunktbericht. 2008. Verlag Robert-Koch-Institut 1999.
234. Schuller DE, McGuirt jr W, McCabe B, Young DC. The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. *Laryngoscope* 1980; 90(4):557-590.
235. Schuller DE, Ozer E, Agrawal A, Grecula JC, Rhoades CA, Young DC. Multimodal intensification regimens for advanced, resectable, previously untreated squamous cell cancer of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx: a 12-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(4):320-326.
236. Schultze J, Schillmöller H, Roldan JC, Wiltfang J, Kimmig B. Die präoperative Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom - Die Kieler DÖSAK-Erfahrungen bezüglich Kurabilität und Lebensqualität. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2006; 10(4):249-257.

237. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, Eary J. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(11):1173-1178.
238. Sciubba J. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(4):239-251.
239. Sciubba J. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(4):239-251.
240. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002; 112(4):616-625.
241. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope* 2000; 110(10 Pt1):1764-1772.
242. Shafer W, Waldron C. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975; 36(3):1021-1028.
243. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer - Surgery. *Oral Oncol* 2008; 45:394-401.
244. Shah JP, Cendon R, Farr R, Strong E. Carcinoma of the oral cavity/factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132:504-507.
245. Shear M. Erythroplakia of the mouth. *Int Dent J* 1972; 22(4):460-473.
246. Silverman S, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 84:154-157.
247. Slomka P, Dey D, Przetak C, Aladl U, Baum R. Automated 3-dimensional registration of stand-alone (18)F-FDG whole body PET with CT. *J Nucl Med* 2003; 44(7):1156-1167.

248. Slotman GJ, Doolittle CH, Glicksman AS. Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. Five-year results with impressive complete response rates and high survival. *Cancer* 1992; 69(11):2736-2743.
249. Soo K, Tan E, Wee J, Lim D, Tai B, Khoo M, Goh C, Leong S, Tan T, Fong K, Lu P, See A, Machin D. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005; 93(3):279-286.
250. Spencer KR, Ferguson JW, Wiesenfeld D. Current concepts in the management of oral squamous cell carcinoma. *Aust Dent J* 2002; 47(4):284-289.
251. Studer G, Studer S, Zwahlen R, Huguenin P, Grätz K, Lütolf U, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 2006; 182(5):283-288.
252. Su Y, Zheng J, Zheng G, Liao G, Zhang Z. Neoadjuvant chemotherapy of cisplatin and fluorouracil regimen in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Chin Med J* 2008; 121(19):1939-1944.
253. Suntharalingam M, Haas M, van Echo D, Haddad R, Jacobs M, Levy S, Gray W, Ord RA, Conley B. Predictors of response and survival after concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2001; 91:548-554.
254. Takes R. Staging of the neck in patients with head and neck squamous cell cancer: Imaging techniques and biomarkers. *Oral Oncol* 2004; 40(7):656-667.
255. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom T, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205-216.

256. Tisch M, Enderle G, Zöller JE, Maier H. Mundhöhlenkrebs bei Maschinenarbeitern. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(12):759-763.
257. Tralongo V, Rodolico V, Luciani A, Marra G, Daniele E. Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A review of the literature. *Anticancer Res* 1999; 19(4C):3503-3510.
258. Usenius T, Kärja J, Collan Y. Squamous cell carcinoma of the tongue in children. *Cancer* 1987; 60(2):236-239.
259. van den Brekel M, Castelijns J, Snow G. The role of modern imaging in staging and therapy of head and neck neoplasms. *Semin Oncol* 1994; 21(3):340-348.
260. van der Meij E, Schepman K, Smeele L, van der Waal J, Bezemer P, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of the oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(3):307-310.
261. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippmann SM, Hong WK. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(3):184-194.
262. Ward G, Robben J. A composite operation for radical neck dissection and removal of cancer of the mouth. *Cancer* 1951; 4(1):98-109.
263. Weischer T, Mohr C, Harder C, Schettler D. Zur Gebissanierung vor Strahlentherapie von Mundhöhlenkarzinomen. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1995; 40:170-172.
264. Weiss C. Statistische Test. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2. Auflage Berlin: Springer Verlag; 2001 S.253-254.
265. Weissberg J, Son Y, Papac R, Sasaki C, Fischer D, Lawrence R, Rockwell S, Sartorelli A, Fischer J. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(1):3-9.
266. Weissler M, Melin S, Sailer S, Qaqish B, Rosenman J, Pillsbury H. Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118(8):806-810.

267. Wendt T. Radio-Chemo-Therapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals Karzinomen - Was ist gesichert? *Strahlenther Onkol* 1996; 172(8):409-416.
268. Wenger D. Marijuana und maligne Tumoren im oberen Aerodigestiv-Trakt bei jungen Patienten. Zur Risikobeurteilung von Marijuana. *Laryngo Rhino Otol* 1993; 72(1):264-267.
269. Wennerberg J. Pre- versus postoperative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 1995; 115(4):465-474.
270. Wittekindt C, Meyer HJ, Bootz F. Kopf-Hals Tumoren. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 6 .Ausgabe. Berlin: Springer; 2003 S.19-53.
271. Wong R, Lin D, Schoder H, Patel S, Gonen M, Wolden S, Pfister D, Shah JP, Larson S, Kraus D. Diagnostic and prognostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(20):4199-4208.
272. Woolgar J, Rogers S, Lowe D, Brown J, Vaughan E. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic spread. *Oral Oncol* 2003; 39(2):130-137.
273. Yao M, Epstein JB, Modi BJ, Pytynia KB, Mundt AJ, Feldman LE. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2007; 43(3):213-223.
274. Yeudall W. Human papilloma viruses and oral neoplasia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; 28B:61-66.
275. Yoshizaki T, Wakisaka N, Muro S, Kondo S, Shimizu Y, Takanaka T, Sanada J, Terayama N, Matsui O, Furukawa M. Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116(10):754-761.

276. Yuan P, Temam S, El-Naggar A, Zhou X, Liu D, Lee J, Mao L. Overexpression of podoplanin in oral cancer and its association with poor clinical outcome. *Cancer* 2006; 107(3):563-569.
277. Zackrisson B, Mercke C, Strander H, Wennerberg J, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2003; 42(5-6):443-461.
278. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, Lesnicar H, Soba E, Furlan L, Zargi M. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(5):1121-1127.
279. Zakrzewska J, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: A report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82(4):396-401.
280. Zbären P, Speiser M. Cervical lymph node metastases. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993; 82(50):1452-1456.
281. Zhang Z, Morgenstern H, Spitz M, Tashkin D, Yu G, Marshall J, Hsu T, Schantz S. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8(12):1071-1078.
282. Zheng J, Qiu W, Zhang Z. Combined and sequential treatment of oral and maxillofacial malignancies: an evolving concept and clinical protocol. *Chin Med J* 2008; 121(19):1945-1952.
283. Zidan J, Kuten A, Rosenblatt E, Robinson E. Intensive chemotherapy using cisplatin and fluorouracil followed by radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 1997; 33(2):129-135.
284. Zöller JE, Scheer M. Current status and prospects of chemoprevention in oral squamous epithelial carcinomas and precancerous lesions. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2004; 4(Suppl 1):160-168.

6.2 Vorabveröffentlichungen von Teilergebnissen

Kreppel M, Eich HT, Kübler AC, Zöller JE, Scheer M. Prognostic value of the 6th edition of the UICC's TNM Classification and stage grouping for oral cancer. J Surg Oncol 2010;102(5):443-9 **Impact factor 2,502**

Kreppel M, Drebber U, Rothamel D, Eich HT, Kübler AC, Scheer M, Zöller JE. Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. Head Neck (epub ahead of print) **Impact factor 2,603**

Scheer M, **Kreppel M**, Eich HAT, Dreiseidler T, Zöller JE. The role of clinical versus histopathological staging in patients with advanced oral squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant radiochemotherapy followed by radical surgery. Int J Clin Oncol (submitted) **Impact factor 1,508**

Kreppel M, Scheer M, Drebber U, Eich HT, Dreiseidler T, Zöller JE. Combined-Modality Treatment in Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma with Primary Surgery followed by Adjuvant Concomitant Radiochemotherapy. Strahlenther Onkol (in press) **Impact Factor 3,776**

7. Anhang

7.1 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren	9
Tabelle 2:	Vor- und Nachteile von präoperativer und postoperativer Bestrahlung	10
Tabelle 3:	Strukturvergleich der beiden Therapiegruppen	22
Tabelle 4:	Geschlechts- und Altersverteilung der 268 Patienten bei Diagnosestellung	32
Tabelle 5:	Geschlechts- und Altersverteilung der 131 Patienten mit neoadjuvanter Therapie bei Diagnosestellung	35
Tabelle 6:	Geschlechts- und Altersverteilung der 137 primär operativ behandelten Patienten bei Diagnosestellung	36
Tabelle 7:	Verteilung der Lokalisation der Tumoren	38
Tabelle 8:	Ausbreitung des Primärtumors (T-Kategorie)	40
Tabelle 9:	Häufigkeit der regionären Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie)	41
Tabelle 10:	Durchbruch des Tumors durch die Kapsel der Lymphknoten bei den 170 Patienten mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	42
Tabelle 11:	Ausbreitung des Primärtumors in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	43
Tabelle 12:	Verteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades (G-Kategorie)	44
Tabelle 13:	Verteilung der UICC Stadien	45
Tabelle 14:	Tumorresektionsränder der 268 Patienten, aufgeteilt nach dem Therapieregime	46
Tabelle 15:	Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa	47
Tabelle 16:	Response, Regression und komplette Regression bei den 131 Patienten, die neoadjuvant bestrahlt wurden	49
Tabelle 17:	Patienten, bei denen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie noch vitale Tumorzellen im Resektat gefunden wurden	51
Tabelle 18:	Klinisches und histopathologisches T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Resektion	53
Tabelle 19:	Rezidivhäufigkeit der verschiedenen Patientenkollektive	54
Tabelle 20:	Zeitpunkt der Rezidive in Abhängigkeit vom Therapieregime	55

Tabelle 21:	Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium der 60 Patienten mit Rezidiven	57
Tabelle 22:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben der einzelnen Patientenkollektive	60
Tabelle 23:	Unkorrigiertes Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	62
Tabelle 24:	Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	62
Tabelle 25:	Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	63
Tabelle 26:	Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	64
Tabelle 27:	Unkorrigiertes Überleben der Patienten, in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium)	65
Tabelle 28:	Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime	66
Tabelle 29:	Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime	67
Tabelle 30:	Krankheitsfreies Überleben der Patienten, in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium)	68
Tabelle 31:	Krankheitsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime	69
Tabelle 32:	Krankheitsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime	70
Tabelle 33:	Lokoregionäre Kontrolle der Patienten, in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium)	71
Tabelle 34:	Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime	72
Tabelle 35:	Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime	73

Tabelle 36:	Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten, in Abhängigkeit von der Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und vom regionären Lymphknotenbefall (N-Stadium)	74
Tabelle 37:	Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) und Therapieregime	75
Tabelle 38:	Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und Therapieregime	76
Tabelle 39:	Unkorrigiertes Überleben der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime	77
Tabelle 40:	Krankheitsfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime	78
Tabelle 41:	Lokoregionäre Kontrolle der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime	79
Tabelle 42:	Krankheitsspezifisches Überleben der Patienten in Abhängigkeit von UICC-Stadium und Therapieregime	80
Tabelle 43:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 170 Patienten mit Lymphknotenmetastasen	81
Tabelle 44:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Differenzierungsgrad des Tumors	82
Tabelle 45:	Unkorrigiertes Überleben der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorsektionsrändern	83
Tabelle 46:	Krankheitsfreies Überleben der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorsektionsrändern	84
Tabelle 47:	Lokoregionäre Kontrolle der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorsektionsrändern	85
Tabelle 48:	Krankheitsspezifisches Überleben der einzelnen Patientenkollektive in Abhängigkeit von den Tumorsektionsrändern	86
Tabelle 49:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs	87

Tabelle 50:	Abhängigkeit des unkorrigierten Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der lokoregionären Kontrolle und des krankheitsspezifischen Überlebens vom Alter, für 50 Jahre als Trennlinie und für den Medianwert (58 Jahre)	88
Tabelle 51:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen im Resektat nach Radiochemotherapie	89
Tabelle 52:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Radiochemotherapie	90
Tabelle 53:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Radiochemotherapie	91
Tabelle 54:	Unkorrigiertes Überleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle und krankheitsspezifisches Überleben bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Complete Regression auf die Radiochemotherapie	92
Tabelle 55:	ypT-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Radiochemotherapie	93
Tabelle 56:	ypN-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Radiochemotherapie	95
Tabelle 57:	ypUICC-Stadium der 131 neoadjuvant behandelten Patienten nach Radiochemotherapie	96
Tabelle 58:	p-Werte des Log-Rank-Tests: Prognosefaktoren für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle des gesamten Patientenkollektivs in Bezug auf unkorrigierte Überleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), lokoregionäre Kontrolle (locreg) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS)	98

Tabelle 59:	p-Werte des Log-Rank-Tests: Einfluss der beiden Therapieregime auf das unkorrigierte Überleben (OS), das krankheitsfreies Überleben (DFS), die lokoregionäre Kontrolle (locreg) und das krankheitsspezifisches Überleben (DSS) in Abhängigkeit von T-Stadium, N-Stadium und UICC-Stadium	99
Tabelle 60:	p-Werte des Log-Rank-Tests: Prognosefaktoren für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle der 131 neoadjuvant behandelten Patienten in Bezug auf das unkorrigierte Überleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), lokoregionäre Kontrolle (locreg) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS)	100
Tabelle 61:	p-Werte des Log-Rank-Tests: Prognosefaktoren für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle der 137 primär operativ behandelten Patienten in Bezug auf das unkorrigierte Überleben (OS), krankheitsfreies Überleben (DFS), lokoregionäre Kontrolle (locreg) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS)	101
Tabelle 62:	Multivariate Analyse für das unkorrigierte Überleben (mit T- und N Stadium)	102
Tabelle 63:	Multivariate Analyse für das unkorrigierte Überleben (mit UICC Stadium)	104

7.3 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Etagen der Mundhöhle	11
Abbildung 2: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (268 Patienten) bei Diagnosestellung	33
Abbildung 3: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht des gesamten Kollektivs	34
Abbildung 4: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der 131 neoadjuvant behandelten Patienten	36
Abbildung 5: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der 137 primär operierten Patienten	37
Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors im gesamten Patientenkollektiv	39
Abbildung 7: Lokalisation des Primärtumors in den beiden Einzelkollektiven	40
Abbildung 8: Ausbreitung des Primärtumors im Gesamtkollektiv	41
Abbildung 9: Häufigkeit der regionären Lymphknotenmetastasen	42
Abbildung 10: Anteil der Kapseldurchbrüche bei den 170 Patienten mit Lymphknotenmetastasen	43
Abbildung 11: Ausbreitung des Primärtumors in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	44
Abbildung 12: Histopathologischer Differenzierungsgrad des Tumors (G-Kategorie)	45
Abbildung 13: Verteilung der UICC-Stadien	46
Abbildung 14: Tumorresektionsränder der 268 Patienten	47
Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa	48
Abbildung 16: Response (tumor downstaging) bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten	50
Abbildung 17: Regression (Stadium T1N0) bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten	50
Abbildung 18: Komplette Regression bei den 131 neoadjuvant behandelten Patienten	51
Abbildung 19: Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Therapie, der nach Resektion im Präparat noch vitale Tumorzellen aufwies	52
Abbildung 20: Verteilung der Rezidivhäufigkeit der beiden Patientenkollektive	54
Abbildung 21: Verteilung der Rezidivarten in den beiden Patientenkollektiven	55
Abbildung 22: Zeitpunkt der Rezidive in Abhängigkeit vom Therapieregime	56
Abbildung 23: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom T-Stadium	58

Abbildung 24: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom N-Stadium	59
Abbildung 25: Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	59
Abbildung 26: Hazard-Ratio mit 95% Konfidenzintervall für das unkorrigierte Überleben mit T- und N-Stadien	103
Abbildung 27: Hazard-Ratio mit 95% Konfidenzintervall für das unkorrigierte Überleben mit UICC-Stadien	105
Abbildung 28: Unkorrigiertes Überleben des gesamten Patientenkollektivs	106
Abbildung 29: Krankheitsfreies Überleben des gesamten Patientenkollektivs	106
Abbildung 30: Lokoregionäre Kontrolle des gesamten Patientenkollektivs	107
Abbildung 31: Krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs	107
Abbildung 32: Unkorrigiertes Überleben der einzelnen Patientenkollektive	108
Abbildung 33: Krankheitsfreies Überleben der einzelnen Patientenkollektive	108
Abbildung 34: Lokoregionäre Kontrolle der einzelnen Patientenkollektive	109
Abbildung 35: Krankheitsspezifisches Überleben der einzelnen Patientenkollektive	109
Abbildung 36: Unkorrigiertes Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	110
Abbildung 37: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	110
Abbildung 38: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	111
Abbildung 39: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors	111
Abbildung 40: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	112
Abbildung 41: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	112
Abbildung 42: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	113
Abbildung 43: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	113
Abbildung 44: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	114
Abbildung 45: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	114

Abbildung 46: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	115
Abbildung 47: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	115
Abbildung 48: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	116
Abbildung 49: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	116
Abbildung 50: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	117
Abbildung 51: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	117
Abbildung 52: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	118
Abbildung 53: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	118
Abbildung 54: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	119
Abbildung 55: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	119
Abbildung 56: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	120
Abbildung 57: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	120
Abbildung 58: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	121
Abbildung 59: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	121
Abbildung 60: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium	122
Abbildung 61: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	122
Abbildung 62: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	123

Abbildung 63: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom N-Stadium	123
Abbildung 64: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	124
Abbildung 65: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	124
Abbildung 66: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	125
Abbildung 67: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	125
Abbildung 68: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	126
Abbildung 69: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	126
Abbildung 70: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	127
Abbildung 71: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	127
Abbildung 72: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	128
Abbildung 73: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	128
Abbildung 74: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	129
Abbildung 75: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium	129
Abbildung 76: Unkorrigiertes Überleben bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten	130
Abbildung 77: Krankheitsfreies Überleben bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten	130
Abbildung 78: Lokoregionäre Kontrolle bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten	131
Abbildung 79: Krankheitsspezifisches Überleben bei Kapseldurchbruch der Lymphknoten	131
Abbildung 80: Unkorrigiertes Überleben in Abhängigkeit von der G-Kategorie	132
Abbildung 81: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der G-Kategorie	132
Abbildung 82: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der G-Kategorie	133

Abbildung 83: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der G-Kategorie	133
Abbildung 84: Unkorrigiertes Überleben des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen	134
Abbildung 85: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	134
Abbildung 86: Unkorrigiertes Überleben der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	135
Abbildung 87: Krankheitsfreies Überleben des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen	135
Abbildung 88: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	136
Abbildung 89: Krankheitsfreies Überleben der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	136
Abbildung 90: Lokoregionäre Kontrolle des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen	137
Abbildung 91: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	137
Abbildung 92: Lokoregionäre Kontrolle der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	138
Abbildung 93: Krankheitsspezifisches Überleben des gesamten Patientenkollektivs bei R0 und R1 Resektionen	138
Abbildung 94: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	139
Abbildung 95: Krankheitsspezifisches Überleben der primär operierten Patienten bei R0 und R1 Resektionen	139
Abbildung 96: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa	140
Abbildung 97: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa	140
Abbildung 98: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa	141
Abbildung 99: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten bei Lymphangiosis carcinomatosa	141

Abbildung 100: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio	142
Abbildung 101: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio	142
Abbildung 102: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio	143
Abbildung 103: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein vitaler Tumorzellen nach Chemoradiatio	143
Abbildung 104: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio	144
Abbildung 105: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio	144
Abbildung 106: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio	145
Abbildung 107: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Response auf die Chemoradiatio	145
Abbildung 108: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio	146
Abbildung 109: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio	146
Abbildung 110: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio	147
Abbildung 111: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Regression auf die Chemoradiatio	147
Abbildung 112: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Complete Regression auf die Chemoradiatio	148

Abbildung 113: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Complete Regression auf die Chemoradiatio	148
Abbildung 114: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Complete Regression auf die Chemoradiatio	149
Abbildung 115: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Complete Regression auf die Chemoradiatio	149
Abbildung 116: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium	150
Abbildung 117: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium	150
Abbildung 118: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium	151
Abbildung 119: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Stadium	151
Abbildung 120: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium	152
Abbildung 121: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium	152
Abbildung 122: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium	153
Abbildung 123: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypN-Stadium	153
Abbildung 124: Unkorrigiertes Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium	154
Abbildung 125: Krankheitsfreies Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium	154
Abbildung 126: Lokoregionäre Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium	155
Abbildung 127: Krankheitsspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom ypUICC-Stadium	155

Abbildung 128: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian	156
Abbildung 129: Unkorrigiertes Überleben aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre	156
Abbildung 130: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian	157
Abbildung 131: Krankheitsfreies Überleben aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre	157
Abbildung 132: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian	158
Abbildung 133: Lokoregionäre Kontrolle aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre	158
Abbildung 134: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten in Abhängigkeit vom Altersmedian	159
Abbildung 135: Krankheitsspezifisches Überleben aller Patienten ≤ 50 Jahre vs > 50 Jahre	159