

**Aus der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Tübingen**

Abteilung Klinik und Poliklinik für

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. S. Reinert

**Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, eine
retrospektive Studie zur Tumordokumentation mit Hilfe der
ADT-Bögen (Version III)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Carola Stoll, geb. Sperling

aus Radolfzell

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. J. Hoffmann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen

meinen Eltern Gabriele und Wolf Sperling
und meinem Mann, Dr. Bernd Stoll

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	GRUNDLAGEN	2
2.1	ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE	2
2.1.1	Ätiologie	2
2.1.2	Epidemiologie	3
2.2	EINTEILUNGSKRITERIEN DER TUMORSTADIEN UND TNM-KLASSIFIKATION	4
2.3	THERAPIE	8
2.3.1	Chirurgie	9
2.3.2	Radiotherapie	11
2.3.3	Chemotherapie	12
2.3.4	Radiochemotherapie	13
2.3.5	Sonstige Therapieverfahren	14
2.4	NACHSORGE	15
3	PATIENTENGUT UND METHODIK	16
3.1	PATIENTENGUT	16
3.2	METHODIK	17
3.2.1	Datenerhebung	17
3.2.2	Erfasste Daten	17
3.2.3	Datenerfassung und Datenauswertung	18
4	ERGEBNISSE	20
4.1	DARSTELLUNG DES PATIENTENGUTES	20
4.1.1	Intervall zwischen ärztlicher Diagnosestellung und Therapiebeginn	24
4.1.2	Risikofaktoren	24
4.1.3	Prognosefaktoren	25
4.1.3.1	Tumormerkmale als Prognosefaktoren	25

4.1.3.1.1	Tumorhistologie	25
4.1.3.1.2	Tumordicke	26
4.1.3.1.3	Tumordurchmesser	27
4.1.3.1.4	Infiltration von Nachbarstrukturen	28
4.1.3.1.5	Histologischer Differenzierungsgrad	29
4.1.3.1.6	Lymphknotenbefall	32
4.1.3.1.7	TNM-Klassifikation und Stadium	34
4.1.3.2	R-Klassifikation als Prognosefaktor	41
4.2	BILDGEBENDE DIAGNOSTIK DER PRIMÄRTUMORREGION SOWIE DES LYMPHABFLUSSGEBIETS	44
4.3	THERAPIE	47
4.3.1	Therapie des Primärtumors	47
4.3.2	Therapie des Lymphabflussgebietes	50
4.3.2.1	Operative Therapie	50
4.3.2.2	Radiotherapie	57
4.3.2.3	Chemotherapie und Therapiekombinationen	61
4.4	NACHSORGE	62
5	DISKUSSION	63
5.1	DISKUSSION DES PATIENTENGUTES	63
5.1.1	Patientenmerkmale als Prognosefaktoren	63
5.1.1.1	Altersverteilung	63
5.1.1.2	Geschlechtsverteilung	64
5.1.1.3	Primärtumorlokalisationen	64
5.1.1.4	Risikofaktoren	65
5.1.2	Tumormerkmale als Prognosefaktoren	67
5.1.2.1	Tumordicke	67
5.1.2.2	Tumordurchmesser	68
5.1.2.3	Histologischer Differenzierungsgrad	69
5.2	DISKUSSION DER DIAGNOSTIK	71
5.2.1	Diskussion der Tumordiagnostik	71
5.2.2	Diskussion der Lymphknotendiagnostik	72
5.2.2.1	Palpation	73
5.2.2.2	Sonographie	73
5.2.2.3	Computertomographie	74

5.2.2.4	Magnetresonanztomographie	75
5.3	DISKUSSION DER THERAPIE	76
5.3.1	Chirurgische Therapie	76
5.3.2	Radiotherapie	79
5.4	DISKUSSION DER METHODIK	79
6	ZUSAMMENFASSUNG	81
7	LITERATURVERZEICHNIS	84
8	ANHANG	99

1 Einleitung

Maligne Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich haben mit einer Prävalenz von 5% (SCHMELZEISEN 2003) einen primär als nicht sehr hoch angesehenen Anteil am Vorkommen aller Tumorerkrankungen, dennoch stehen sie hierzulande an sechster Stelle in der Prävalenz der Tumormanifestationen. Weltweit werden jährlich ca. 200.000 Mundhöhlenkarzinome diagnostiziert (FIGUERO 2004).

Im Jahr 2000 verstarben laut dem Statistischen Bundesamt Wiesbaden in Deutschland 210.738 Menschen an Neoplasien, 4.645 Todesfälle gingen dabei auf Tumoren von Lippe, Mund und Rachen zurück.

Neben der Überlebensrate hat auch die Analyse der Lebensqualität einen hohen Stellenwert in der Tumorforschung. Gerade bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich geht die Erkrankung häufig mit Veränderungen für den Patienten einher, die den ganzen Körper betreffen, aber auch seinen Geist und seine Seele, so dass häufig auch sein gesellschaftliches Leben beeinflusst wird (METELMANN 1998). Ein kontinuierliches Überprüfen der angewandten Therapieformen auf ihre Effektivität einerseits und auf ihre Einflüsse auf die Lebensqualität für den Patienten andererseits ist daher sinnvoll.

Ziel dieser Arbeit ist es, die bestehenden diagnostischen Mittel und die angewendeten Therapieformen zu überprüfen und zu vergleichen. Dies ist nah gekoppelt mit einer präzisen Dokumentation der Patientendaten. Hierzu wurden die vom Arbeitskreis Deutscher Tumorzentren (ADT) entworfenen Bögen (Version III) verwendet. Diese waren auch Grundlage der zentralen Tumordokumentation des DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich). Ziel des DÖSAK war unter anderem die Erfassung großer Fallzahlen als Beobachtungsstudie ohne Studienprotokoll (KAINZ 1999).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx untersucht, das Vergleiche mit anderen Kollektiven zulässt. Eine Evaluierung der Daten und somit Rückschlüsse auf die einzelnen Parameter, wie zum Beispiel die Therapieform und deren Erfolg sind auf diese Weise möglich.

2 Grundlagen

2.1 Ätiologie und Epidemiologie

2.1.1 Ätiologie

Sowohl Karzinome als auch orale Präkanzerosen können durch einen Ursachenkomplex hervorgerufen werden, bei dem man primär exogene von endogenen Noxen und genetischer Determination unterscheidet.

Hierbei sind nach GRIMM (1990) vor allem die exogenen Faktoren maßgeblich verantwortlich für die Entstehung von Karzinomen. Zu diesen äußeren Faktoren zählen Tabak- und Alkoholkonsum, die Infektion mit dem Humanen Papilloma- (HPV) oder mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (KOCH et al. 1995). Der Tabakkonsum ist der wichtigste ursächliche Faktor in der Entstehung oraler Karzinome, und umfasst das Rauchen von Zigaretten, Zigarren und Pfeifen ebenso wie das Tabakkauen. Der Alkoholkonsum als Risikofaktor ist nach wie vor ein kontrovers diskutierter Punkt. Nach MAIER und TISCH (1999) ist das Dosis-Wirkung-Verhältnis maßgebend, so dass vor allem die Häufigkeit der Alkoholzufuhr und weniger die Art des Getränkes eine Rolle spielt. CASTELLSAGUE et al. (2004) sehen dagegen in der Art bzw. der Konzentration des konsumierten Alkohols den entscheidenden Einflussfaktor. Nach REICHART et al. (1991) führen Alkoholabusus und eine schlechte Mundhygiene, die häufig einhergeht mit einem schlechten Sanierungsstatus des Gebisses, zu chronischen Entzündungen, die eine Prämorbidität der Mundschleimhaut bedeuten. Andere Autoren bezweifeln den alleinigen Einfluss von Alkohol auf das Entstehen eines Tumorgeschehens (MACFARLINE et al. 1995), (FIGUERO et al. 2004)

Bei den endogenen Faktoren sind vor allem das Alter, das Geschlecht und die genetische Determination zur Ausbildung eines Tumors ausschlaggebend. Das Alter korreliert dabei mit der Einwirkzeit exogener Noxen, wobei der Altersgipfel für die Erkrankung an Plattenepithelkarzinomen nach HUSSEINY et al. (2000) im 5. und 6. Lebens-jahrzehnt liegt. Das Verhältnis Männer:Frauen bezüglich des Auftretens oraler Karzinome liegt zwischen 4:1 bis 1,5:1 (FRIES et al. 1979), (PLATZ et al. 1982), (ERISEN et al. 1996). Nach CHEN und MYERS (2000) ist die endogene Vulnerabilität

einen Tumor zu entwickeln individuell unterschiedlich. Verschiedene Genmutationen wurden in den letzten Jahren mit der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Verbindung gebracht (ROWLEY et al. 1998), (XU et al. 1998), (SHAH et al. 2000), (IBRAHIM et al. 2003). Vor allem bei jüngeren Patienten kann häufig eine p53-Genmutation nachgewiesen werden (KOCH et al. 1995). Es gibt ferner auch Ansätze, die die Veränderungen im Gen p53 im Zusammenhang mit dem Tabakabusus sehen (JONES 1998), (XU et al. 1998), (HSIEH et al. 2001).

Die Kenntnis um diese ätiologischen Faktoren sind für die Prophylaxe und Therapie von großer Bedeutung, da das Erkrankungsrisiko nach Ausschalten der Noxe oft erheblich sinkt. Doch ist dies nur in begrenztem Umfang möglich, womit dem frühzeitigen Erkennen der Tumorentstehung eine beachtliche Rolle zukommt (MACFARLANE et al. 1995).

2.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenzrate und Lokalisation von Kopf-Hals-Tumoren variieren charakteristisch in Abhängigkeit von der geographischen Region und hängen von Unterschieden der Verteilung bekannter Risikofaktoren wie Tabak- oder Betelnusskauen, Rauchen und Alkohol ab (SANKARANARAYANAN et al. 1998). Da die Erkrankungsrisiken mit steigendem Konsum von Früchten und Gemüse sinken (SANKARANARAYANAN et al. 1998), (MACKENZIE 2000), scheinen auch Ernährungsunterschiede bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx von Bedeutung zu sein.

Nach einer Untersuchung von MACFARLANE et al. (1994) gelten orale und oropharyngeale Karzinome als die wohl am leichtesten zu verhindernde Krebserkrankung, da sie zu 80% in Verbindung mit Alkohol und Tabak stehe. Nach SANKARANARAYANAN (1998) stellt die primäre Prävention die denkbar effektivste Strategie zur Minderung der Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen dar.

Im Vergleich hierzu repräsentieren Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs in den USA nur 4% aller bösartigen Tumoren, weltweit rangieren sie an sechster Stelle (PARKIN et al. 1987). Der Altersgipfel der Erkrankungshäufigkeit bei

Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches liegt in Europa derzeit um das 5. bis 6. Lebensjahrzehnt (FRIES et al. 1992), (HUSSEINY et al. 2000).

2.2 Einteilungskriterien der Tumorstadien und TNM-Klassifikation

Das TNM-System zur Klassifikation maligner Tumoren wurde von Denoix zwischen 1943-1952 entwickelt. 1953 einigte sich die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) im Rahmen des Internationalen Radiologenkongresses in Paris auf eine allgemeine Methode der Klassifikation nach der anatomischen Ausbreitung des Tumors unter Verwendung des TNM-Systems, das sich auf die Tumorgroße (T), die regionale Lymphknotenmetastasierung (N), sowie die Fernmetastasen (M) bezieht. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Verbesserungen eingeführt, die zu uneinheitlichen Klassifikationen führte. So sah sich das TNM-Komitee 1982 genötigt, eine einzige maßgebliche TNM-Klassifikation zu formulieren. Es resultierte die 4. Auflage der TNM-Klassifikation (WITTEKIND et al. 2002). Bis heute hat sich dieses organspezifische Einteilungssystem maligner Tumoren im Wesentlichen als sinnvoll erwiesen und liegt mittlerweile in der 6. Auflage vor.

In dieser Dissertation wurde entsprechend der Anleitung zur Dokumentation mit den ADT-Bögen für Malignome des Mundes, der Kiefer und des Gesichts (Version III) im zentralen Tumorregister des DÖSAK (siehe Anhang) die 5. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC gewählt, die daher nicht der neusten TNM-Klassifikation von 2002 entspricht. Dadurch folgt diese Arbeit der Forderung der UICC, die die Notwendigkeit einer Beständigkeit der jeweiligen Auflage der TNM-Klassifikation zugunsten einheitlicher Daten fordert (WITTEKIND et al. 2002).

Speziell bei der TNM-Klassifikation wird eine möglichst genaue klinische und histopathologische Beschreibung des Tumors angestrebt (WITTEKIND et al. 2002). Dieses soll dem Kliniker bei der Behandlungsplanung helfen, prognostische Hinweise liefern, zur Auswertung der Behandlungsergebnisse beitragen, den Informationsaustausch zwischen Behandlungszentren erleichtern, sowie der onkogenen Forschung zu dienen.

TNM-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx

(aus der Anleitung zur Tumordokumentation Version III)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2cm bis 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 4cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Knochen, tiefe Muskulatur der Zunge

Tabelle 1: T-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx

NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilateral solitäre Lymphknotenmetastase ≤ 3cm
N2a	Lymphknotenmetastasen ipsilateral solitär > 3 bis 6cm
N2b	Lymphknotenmetastasen ipsilateral multipel ≤ 6cm
N2c	Lymphknotenmetastasen bilateral bzw. kontralateral ≤ 6cm
N3	Lymphknotenmetastase > 6cm

Tabelle 2: N-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Klassifikation für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx

Die TNM-Klassifikation als Ergebnis des Tumorstagings stellt heute eine Grundlage für die Therapieentscheidung dar. Dennoch reicht diese Tumorformel nicht aus, um prognostisch homogene Kollektive zu erhalten (CARR 1983). Wichtige Faktoren wie z.B. die Tumordicke werden nicht erfasst, so dass das TNM-System vor allem einen deskriptiven Charakter in der Tumordiagnostik und -therapie hat (FRIES et al. 1977), (PLATZ et al. 1982). Obwohl es schon viele Ansätze für Modifikationen und Erweiterungen des Einteilungsschemas für maligne Tumoren gab, hat sich dieses System jedoch durch seinen recht einfachen und klaren Aufbau bisher durchgesetzt

(HOWALDT et al. 1993). Es hat den Vorteil, dass der Kliniker schnell einen Überblick über die Schwere der Erkrankung erhält. Es ist jedoch zu bezweifeln, ob ein noch so gutes und detailliertes Einteilungsschema einen verlässlichen Gesamtüberblick bieten kann. Dieser kann letztendlich nur durch die Betrachtung der individuellen Krankengeschichte gewonnen werden.

Einteilung der Tumorstadien

Anhand der TNM-Klassifikation ist es möglich, eine Einteilung des Patientenguts in die Tumorstadien vorzunehmen. Die Stadiengruppierung soll möglichst homogene Gruppen bilden, die bezüglich der Überlebensraten jeweils ähnliche Werte vorweisen (WITTEKIND et al. 2002).

Die Einteilung für Karzinome von Mundhöhle, Lippen, Oropharynx, Speicheldrüsen und Kieferhöhlen gliedert sich wie folgt:

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 4: Tumorstadien für Karzinome der Lippen, Mundhöhle, des Oropharynx, der Speicheldrüsen und der Kieferhöhlen

Einteilung der R-Klassifikation:

Die R-Klassifikation beschreibt das Fehlen bzw. Vorhandensein von Residualtumor nach der Therapie. Nach WITTEKIND et al. (2002) gehört sie aus historischen Gründen nicht obligat zur TNM-Klassifikation. Aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung sei sie vor allem bei der chirurgischen Therapie unerlässlich und stelle daher einen grundlegenden Bestandteil in der Tumordokumentation der ADT dar.

In der R-Klassifikation wird die lokoregionäre Situation (Primärtumor und regionäres Lymphabflussgebiet sowie auch evtl. Fernmetastasen) berücksichtigt.

- R0 ist gegeben, wenn der Primärtumor (mit oder ohne regionärem Lymphabflussgebiet und etwaigen Fernmetastasen) nach makroskopischer Beurteilung durch den Operateur komplett im Gesunden entfernt wurde und die Resektionsflächen mikroskopisch tumorfrei sind.
- R1 ist gegeben, wenn mikroskopisch Tumorgewebe an den Resektionsflächen festzustellen sind.
- R2a ist gegeben, wenn der Primärtumor makroskopisch nicht oder wahrscheinlich nicht entfernt wurde, dies mikroskopisch jedoch nicht bestätigt ist.
- R2b ist gegeben, wenn sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch ein Residualtumor festzustellen ist.

Histologischer Differenzierungsgrad

Um das Wachstumsverhalten bzw. die Aggressivität des Tumors auf histologischer Ebene beschreiben zu können wurde das Grading eingeführt. Dabei wird bei der Begutachtung der Präparate durch den Histopathologen eine Einteilung in die Malignitätsgrade G1-G4, sowie GX, entsprechend gut, mäßig, schlecht, undifferenziert

und unbestimmt differenzierten Plattenepithelkarzinomen gemäß den Kriterien der WHO vorgenommen. Beurteilungsgrundlage sind Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, das Vorliegen von Nekrosen und das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb von Tumorgewebe (SCHWENZER und EHRENFELD 2002)

2.3 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx sind vielfältig. Die Entscheidung zu einer Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, sowie nach dem Patientenwunsch. Außerdem spielen die Größe des Primärtumors, seine Resektabilität, der Lymphknotenbefall, der histologische Differenzierungsgrad und die Tumorlokalisation eine wichtige Rolle in der Entscheidungsfindung.

Die klassischen Behandlungsmöglichkeiten sind die Operation, sowie die Radio(-chemo-)therapie. Zur Verbesserung der Erfolgsaussichten bei bestimmten Indikationen können auch Kombinationen der Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Den wichtigsten prognostischen Faktor in der chirurgischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereiches stellt nach WENNERBERG (1996) und SHINGAKI et al. (2002) die komplette chirurgische Entfernbarkeit des Tumors dar.

Therapieversagen resultiert überwiegend aus der Entwicklung von Lokalrezidiven nach der Primärtherapie oder aus der Entwicklung von Fernmetastasen und Zweittumoren (GANLY et al. 2000). Lokalrezidive, die am häufigsten infolge inkompletter chirurgischer Resektion und nach primärer Radiotherapie entstehen (SNOW 1989), werden üblicherweise mit erneuter Operation oder Bestrahlung behandelt. Eine Therapie der Fernmetastasen wird derzeit häufig mit palliativer Chemotherapie versucht. Sowohl bei Lokalrezidiven als auch bei Fernmetastasen zeigen nur ca. 35% der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie, welches mit 6 bis 9 Monaten nur von kurzer Dauer ist (FORASTIERE 1994).

2.3.1 Chirurgie

Die Chirurgie spielt sowohl bei der Therapie von Primärtumoren als auch in der Behandlung von Lokalrezidiven die Hauptrolle, sofern ein kuratives Vorgehen möglich ist oder der chirurgische Eingriff eine signifikante Palliation bedeutet. Dabei liegt das Ziel in der radikalen Resektion des Primärtumors unter Wahrung eines Sicherheitsabstandes. Über die Größe des notwendigen Sicherheitsabstandes besteht nach SCHWENZER und EHRENFELD (2002) nicht immer Einigkeit. Bei Mundhöhlenkarzinomen werden Sicherheitsabstände zwischen 1-2cm gefordert. Schnellschnittgestützt werden intraoperativ die Resektionsgrenzen beurteilt. Die definitive histopathologische Beurteilung des Präparats liefert unter anderem eine Beurteilung des Sicherheitsabstandes.

Die Lymphknotenausräumung kann als selektive Lymphknotenexstirpation, als supra- (omo-) hyoidale Lymphknotenausräumung oder als Neck dissection (funktionell modifiziert oder klassisch radikal) durchgeführt werden. Für welche Form der Lymphknotenausräumung letztlich die Entscheidung ausfällt, hängt hauptsächlich von der Lokalisation, der Größe und vom Infiltrationsgrad des Primärtumors, sowie vom Allgemeinzustand des Patienten ab.

Ein großer Schritt in Richtung einer weniger radikalen Chirurgie wurde mit der 4. DÖSAK-Therapiestudie getan, in der die radikale mit der modifiziert radikalen Neck dissection verglichen wurde. Die bisherigen Überlebenszeitanalysen der Studie sagen aus, dass es bezüglich der Überlebenszeit keinen maßgeblichen Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gibt (BIER et al. 1992).

In unserer Klinik wird bei klinischem N0-Hals bei anterior gelegenen Tumoren die ipsi- und kontralaterale supraomohyoidale Lymphknotenausräumung durchgeführt. Liegt der Primarius im dorsalen Bereich der Mundhöhle (Zungengrund, retromolar) oder im Oropharynx, wird meist ebenso beidseits eine supraomohyoidale Lymphknotenausräumung durchgeführt. Letztere wird in Abhängigkeit vom intraoperativen, schnellschnittgestützten Lymphknotenstaging bei Metastasennachweis ggf. zur modifiziert radikalen Neck dissection erweitert. Eine generelle Empfehlung zum

Vorgehen am klinischen N0-Hals, die allgemein akzeptiert wird, zeichnet sich derzeit allerdings noch nicht ab (COLLINS und MUZAFFER 1998), (ROSS et al. 2004). Patienten mit präoperativ vermuteter Lymphknotenfilialisierung (N1+) erhalten bei uns nach intraoperativer Schnellschnittbestätigung in jedem Fall eine modifiziert radikale Neck dissection ipsilateral, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Der Verzicht auf eine Lymphknotenausräumung bei klinischem N0-Hals wird von uns derzeit bei kleinen T1-Unterlippen- sowie bei Oberkiefer- und Kieferhöhlenplattenepithelkarzinomen in Erwägung gezogen, außerdem bei kleinen Karzinomen der Gesichtshaut. Voraussetzung ist bei diesen Patienten eine engmaschige Tumornachsorge. Rezidive im Halsbereich können chirurgisch behandelt werden, sofern der Hals weder vorbestrahlt noch chirurgisch vorbehandelt ist. Wurde zuvor eine supraomohyoidale Ausräumung bzw. eine selektive Lymphknotenausräumung durchgeführt und trat in der Folge ein Rezidiv außerhalb dieses Bereiches auf, kann eine komplette Neck dissection, in Form einer radikalen oder modifiziert radikalen Neck dissection, durchgeführt werden (BOCCA und PIGNATARO 1967), (CRILE 1987). Leider ist im Fall von Rezidiven, wenn der Hals bereits vorbestrahlt wurde, eine Tumorsektion technisch anspruchsvoller, da das Gewebe durch die Radiotherapie stark vorgeschädigt ist.

Einige Begriffe sind im Zusammenhang mit der chirurgischen Therapie besonders wichtig und sollen hier kurz erläutert werden. Der Begriff der adjuvanten Therapie ist für alle Behandlungsformen reserviert, bei denen, nach einer vorausgegangenen R0-Resektion, postoperative onkologische Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie oder Strahlentherapie eingesetzt werden. Wurde dagegen bei der radikal intendierten Primäroperation Resttumor belassen (R1-, R2-Resektion), so wird jede weitere onkologische Behandlung als additive Therapie bezeichnet. Abgeleitet von dem Begriff der adjuvanten Behandlung sind nähere Definitionen erforderlich: als neoadjuvant werden präoperative onkologische Behandlungsformen genannt, wie z.B. die alleinige, sequentielle (alternierende) oder simultane Radio- oder Chemotherapie, wenn anschließend eine radikalchirurgische Tumorsanierung erfolgt. Oftmals wird auch eine Chemotherapie vor einer definitiven Strahlentherapie als neoadjuvante Behandlung bezeichnet.

2.3.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie stellt eine wichtige Therapieform bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx dar. Sie kann adjuvant mit der chirurgischen Therapie angewendet werden oder primär. Sofern der Tumor auf eine Radiotherapie anspricht, kann prinzipiell eine gezielte Tumorzellvernichtung unter größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes stattfinden. Die Möglichkeit, mit einer bestimmten Dosis alle Tumorzellen zu vernichten, hängt zum einen von der Strahlenempfindlichkeit als zelleigene, biologische Eigenschaft ab. Diese wird bestimmt durch biochemische Eigenschaften, wie z.B. die Fähigkeit zur DNA-Reparatur. Zum anderen hängt der Erfolg der Radiatio von der Oxygenierungsrate der Zellen ab. Dabei führen viele freie Sauerstoffradikale eher zum Zelltod. Der dritte Faktor, von dem der Erfolg der Bestrahlung abhängig ist, ist das Tumolvolumen.

Eine lokale Tumorkontrolle von ungefähr 50% kann bei Bestrahlungsdosen größer als 60 Gy erzielt werden (GANLY und KAYE 2000). Die Radiotherapie erlaubt zwar eine Organerhaltung, ist jedoch nicht ohne Nebenwirkungen. Zu diesen gehören vor allem die Mukositis, Xerostomie und Schluckbeschwerden (LANGE 2001). Die schwerwiegendste Spätkomplikation der Radiotherapie ist neben der Induktion eines Zweitumors die Osteoradionekrose.

In der Klinik für Radioonkologie in Tübingen wird eine Bestrahlung mit Linearbeschleunigung durchgeführt, wobei eine Photonenstrahlung mit 6, 15 oder 25 MeV oder eine Elektronenstrahlung mit 4-22 MeV angewandt werden (LANGE 2001).

Bei der primären Radiotherapie werden hierbei in der Regel eine Gesamtdosis von mindestens 70 Gy verabreicht, wohingegen bei der adjuvanten Radiatio die Gesamtdosis zwischen 54 und 64 Gy liegt. Das Vorgehen ist bei beiden Therapieoptionen ähnlich und wird durch die Festlegung der Strahlenfelder eingeleitet.

Bei der primären Radiatio werden der Tumor, das benachbarte Gewebe, sowie die regionären Lymphknoten mit einer seitlichen Gegenfeldtechnik unter Verwendung von

6 MeV-Photonen bestrahlt. Es erfolgt eine Bestrahlung in Einzeldosen von 2 Gy bis 36 Gy. Nach einer Verkleinerung des Strahlenfeldes wird wiederum mit jeweils 2 Gy bis 50-60 Gy bestrahlt. Die zentrale Tumorregion wird schließlich mit jeweils 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy bestrahlt. Die nuchalen Lymphknoten werden unter Verwendung von 8 MeV-Photonen in Einzeldosen von jeweils 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 15 Gy bestrahlt. Die untere Hals-Gefäß-Scheide kann zudem mit einer ventro-dorsalen Stehfeldtechnik mit Einzeldosen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy aufgesättigt werden (LANGE 2001).

2.3.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie hat im Rahmen der Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx nur eine eingeschränkte Indikation. Da Mundhöhlenkarzinome nur mäßig chemotherapiesensibel sind, bleibt die Anwendung dieser Therapieoption weitestgehend fortgeschrittenen Tumoren der Stadien III und IV ohne Fernmetastasen vorbehalten. Hier findet sie einen kurativen Ansatz als Kombinationstherapie, z.B. mit einer Radiatio, wenn eine Operation nicht möglich ist, oder diese zu Verstümmelungen des Patienten führen würde (HARAF et al. 2003).

Im Falle von Metastasen oder Rezidiven nach erfolgter chirurgischer und strahlentherapeutischer Therapie besteht auch mit der Chemotherapie (in Form einer additiven Therapie) kein kurativer Therapieansatz mehr, sie hat lediglich palliativen Charakter mit dem Ziel der Lebenszeitverlängerung und Lebensqualitätsverbesserung. Eine Chemotherapie kann systemisch oder intratumoral gegeben werden. Die systemische Chemotherapie kann entweder mit einer einzelnen Substanz, z.B. Cisplatin oder Methotrexat, oder in Kombination, z.B. Cisplatin-5-Fluorouracil, gegeben werden. Die Behandlung mit kombinierter Chemotherapie steigert die Gesamtansprechrate auf 30-40% (VOKES und ATHANASIADIS 1996), verglichen mit einzelnen Substanzen bei denen die Ansprechrate nur 10-20%, im Falle der Cisplatintherapie immerhin 30% erreicht (JACOBS et al. 1992). Unter der neueren Generation von Chemotherapeutika, den Taxanen Docetaxel und Paclitaxel, die eine signifikant hohe Aktivität bei Kopf-

Hals-Tumoren zeigen, konnten Ansprechraten von bis zu 40% gezeigt werden (FORASTIERE et al. 1998).

Trotz Verbesserung der Ansprechraten durch Einführung unterschiedlicher Kombinationsformen oder neuer Präparate konnte bislang noch keine Verbesserung der Überlebensdauer erzielt werden, sie beträgt im Mittel immer noch 6 Monate nach Diagnosestellung (FORASTIERE et al. 1994). Die adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion bei Mundhöhlenkarzinomen hat auch nach GAVILAN (2000) keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, das krankheitsfreie Überleben sowie auf die Gesamtüberlebenszeit. Nur die Fernmetastasierungsrate konnte signifikant gesenkt werden (LARAMORE et al. 1992). Dasselbe gilt für R1/R2-Resektionen, im Falle derer die additive Chemotherapie nach Operation und postoperativer Strahlentherapie keinen Überlebensvorteil erbringt (JACOBS und MAKUCH 1990).

2.3.4 Radiochemotherapie

Die Radiochemotherapie stellt derzeit die einzige chemotherapeutische Möglichkeit mit kurativem Therapieansatz dar. Bessere Überlebensraten für dieses Therapiekonzept wurden von einigen Autoren ermittelt (EL SAYED und NELSON 1996), (MYERS und WAX 1998), (LAVERTU et al. 1999).

Eine Chemotherapie kann in gewissen radioresistenten Tumorzellsubtypen, wie z.B. bei hypoxischen Zellen, Zellen mit niedrigem pH oder Zellen in der radioresistenten S-Phase, wirksam sein. Weiterhin mag Chemotherapie unter Umständen die Reparatur von strahleninduzierten DNA-Schäden behindern, Zellen während ihrer radiosensitiven Phase synchronisieren oder aufhalten, sowie erneutes Zellwachstum zwischen einzelnen Fraktionen verhindern (LAMONT und VOKES 2001). Durch die parallele Radiochemotherapie kann in ausgewählten Fällen auf eine Operation verzichtet werden, oder das Operationsausmaß in Grenzen gehalten werden, womit ein Erhalt des Organs erreicht werden kann (LAAK und HOSSFELDT 1998). Meist wird diese Therapieform bei uns jedoch genutzt, wenn eine chirurgische Tumorentfernung aufgrund der Tumorausdehnung nicht mehr sinnvoll ist und ein Organerhalt hierdurch erzielt werden kann.

2.3.5 Sonstige Therapieverfahren

Die Gentherapie stellt eine viel versprechende Therapiealternative dar, die im heutigen Klinikalltag jedoch noch sehr selten Anwendung findet. Sie kann lokal durch Injektion in den Tumor oder systemisch erfolgen. Hierbei bietet besonders die systemische Gabe zur Prävention von Mikrometastasen einen Erfolg versprechenden neuen Ansatz. Derzeit besteht das Problem darin, dass die bei der systemischen Gabe eingesetzten Vektoren vom Immunsystem eliminiert werden. Bestrebungen, dieses Problem zu lösen, gibt es bereits (MASTRANGELI et al. 1996), (BEER et al. 1998).

Auch die Photodynamische Therapie stellt eine alternative Therapieoption dar. Sie setzt jedoch die homogene Durchleuchtung des Gewebes mit Laserlicht voraus, so dass die Indikation weitgehend eingeschränkt wird. Zudem ist es ein sehr teures und langwieriges Verfahren, das momentan nur an einigen Kliniken eingesetzt wird (PRINCE und BAILEY 1999).

Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern ist ein weiterer Ansatz in der Tumorforschung. Dabei werden monoklonale Antikörper an antitumoröse Substanzen, wie z.B. radioaktive Substanzen gekoppelt (WESSELS et al. 1989). Der Vorteil dieses Verfahrens ist in dem sehr spezifischen Wirkmechanismus zu sehen.

In den letzten Jahren wurden viele monoklonale Antikörper entdeckt, die gegen Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches gerichtet sind (KRIMMEL et al. 1998), (ONISHI et al. 2004). Dabei unterscheidet man monoklonale Antikörper (MAbs), die gegen plattenepithelassozierte Antigene gerichtet sind, von MAbs gegen „epidermal growth factor receptor“ (EGFR) (VAN DONGEN und SNOW 1997). Gerade in Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches konnten in den letzten Jahren eine hohe Anzahl von EGFR isoliert werden (ALMADORI et al. 1995), (GRANDIS et al. 1996), (VAN OIJEN et al. 1998).

2.4 Nachsorge

Die Nachsorge der Tumorpatienten ist von besonderer Relevanz, da sie zum einen der Erkennung von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Zweittumoren dient, aber auch Grundlage für klinische Studien zur Auswertung von Behandlungsergebnissen ist. Außerdem hat die Nachsorge für den Patienten eine psychosoziale Bedeutung und Komplikationen können frühzeitig erkannt und behandelt werden (COONEY und POULSEN 1999).

Dabei gilt an der Tübinger Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie folgendes Nachsorgeschema:

1. Jahr	monatlich
2. Jahr	2monatlich
3. Jahr	4monatlich
4. u. 5. Jahr	halbjährlich
ab 5. Jahr	jährlich

Tabelle 5: Nachsorgeintervall

3 Patientengut und Methodik

3.1 Patientengut

Es wurden zunächst die Patienten erfasst, die sich im Zeitraum vom 1.6.1999 bis 30.6.2003 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen mit einem der unten stehenden Malignome im Kopf- und Halsbereich vorgestellt haben (**Tabelle 6**). Im Rahmen dieser Arbeit wurden Melanome, Basalzellkarzinome, Sarkome, sowie Knochentumoren nicht berücksichtigt.

Das Interesse dieser Arbeit gilt den primären, unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx, so dass sich das Kollektiv auf 181 Patienten reduzierte (**Tabelle 7**).

Tumorentität	Histo-Schlüssel	Anzahl der Fälle
Plattenepithelkarzinom, verhornendes	8071/3	164
Plattenepithelkarzinom, nicht verhornend	8070/3	84
Plattenepithelkarzinom, microinvasives	8076/3	21
Plattenepithelkarzinom, spindelzelliges	8074/3	9
Verruköses Karzinom (Ackermann-Tumor)	8051/3	5
Carcinoma in situ des Plattenepithels	8070/2	8
Morbus Bowen	8081/2	3
Metastase eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms	8071/6	1
Adenokarzinom	8140/3	10
Adenoidzystisches Karzinom	8200/3	7
Mukoepidermoidkarzinom	8430/3	5
Azinuszellkarzinom	8550/3	2
Porokarzinom	8402/3	1
Anaplastisches Karzinom	8021/3	1
Karzinom undiff., riesenzelliges	8031/3	1
Carcinoma in situ o.n.A.	8010/2	4
Karzinom o.n.A.	8010/3	7
Tumor unklassifiziert, maligne	8000/3	3
Gesamt		336

Tabelle 6: Tumorentitäten des Gesamtkollektivs von 1999 bis 2003 (n=336).

Tumorentität	Anzahl der Fälle
Primäre, unvorbehandelte Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx	181
andere (vorbehandelte Tumoren, andere Entitäten)	155
Gesamt	336

Tabelle 7: Aufteilung des Gesamtkollektivs in primäre, unvorbehandelte Plattenepithelkarzinome (n=181) und andere Tumoren (n=155)

3.2 Methodik

3.2.1 Datenerhebung

Alle Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, die sich zwischen dem 1.6.1999 und dem 30.6.2003 mit einem Tumor der unter 3.1 aufgeführten Entitäten vorstellten, wurden erhoben. Hierzu wurde die Ablage für histopathologische Befunde des Instituts für Pathologie der Klinik gesichtet. Es wurde festgestellt, welcher Patient an einem entsprechenden Tumor erkrankt war. Die Daten der Patienten wurden daraufhin mit Hilfe der stationären Akten unter Verwendung der Parameter der ADT-Bögen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Version III, erhoben (HOWALDT et al. 1995), (WAGNER und HERMANEK 1995).

3.2.2 Erfasste Daten

Es wurden alle verfügbaren Daten gemäß der ADT-Bögen Version III erhoben (HOWALDT et al. (1995)(siehe Anhang).

Dies umfasste die Erhebung der Aufnahmedaten (Bogen 0), der prätherapeutischen Daten (Bogen 1A und 1B), Daten zur Therapie (Bogen 2), zur Pathologie (Bogen 3), zur Nachsorge (Bogen 4), sowie zum Abschluss der Patientendokumentation (Bogen 5).

Die Daten zur Aufnahme des Patienten (Bogen 0) umfassen unter anderem Wohnort, einweisenden Arzt und Hausarzt.

Der prätherapeutische Bogen 1A enthält das Datum der Befundaufnahme, die Tumorart, das Datum der ersten ärztlichen Verdachtsdiagnose, Angaben zu Körpergröße und Gewicht, zum Allgemeinzustand, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, zu früheren Tumorerkrankungen, zu synchronen Tumorerkrankungen, zur Lokalisation des aktuellen Tumors, sowie zur Seitenlokalisation und Ausdehnung.

Im prätherapeutischen Bogen 1B werden Daten zur Infiltration benachbarter Strukturen (Knochen, Weichteile, Muskel, Haut), zum regionären Lymphknotenbefund, zu Fernmetastasen, der klinischen TNM-Klassifikation, sowie Angaben zur Diagnosesicherung gemacht (histologisch, zytologisch, ungesichert).

Der Bogen 2 zur Therapie erfasst die Behandlungsart, den Behandlungserfolg, Daten zur operativen Behandlung des Tumors, der Lymphknoten, sowie Daten zur Bestrahlung und zur Chemotherapie.

Die Daten zur Pathologie werden im Bogen 3 erhoben, wenn eine Operation erfolgte.

Im Bogen 4 wird die Nachsorge dokumentiert. Dies erfolgte mit Hilfe der Ambulanzkarten. Nach den allgemeinen Richtlinien des DÖSAK wurden die Patienten im ersten Jahr nach Operation alle 4 Wochen zur Nachsorge einbestellt, im 2. Jahr alle 8 Wochen, im 3. Jahr alle 3 Monate, im 4. Jahr alle 6 Monate, ab dem 5. Jahr alle 12 Monate.

Im Bogen 5, zum Abschluss des Falles, musste ein Grund des Abschlusses angegeben und, sofern der Patient verstorben war, spezifische Angaben zur Todesursache gemacht werden.

3.2.3 Datenerfassung und Datenauswertung

Die in den ADT-Erhebungsbögen 0-5 (Version III) gesammelten Daten umfassten je Patienten ca. 260 Punkte, die in einer Excel-Tabelle archiviert wurden. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Patientenidentifizierung. Einige Daten waren nur schwer zur erheben, so zum Beispiel die Daten zur Radiotherapie und zur Chemotherapie. Dies ist

darauf zurückzuführen, dass die Patienten diese Therapieformen in anderen Kliniken bekommen, häufig heimatnah, und uns somit diese Daten selten zur Verfügung stehen.

Grundlage der hier verwendeten ADT-Erhebungsbögen, die auch die Dokumentationsgrundlage des Zentralregisters des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Mundhöhlentumoren (DÖSAK) bilden, ist der Wunsch nach einer möglichst einheitlichen Tumordokumentation. Dadurch werden unter anderem retrospektive Studien mit relativ hohen Fallzahlen möglich. Rückschlüsse auf Diagnostik, Therapie und Nachsorge können gezogen und letztlich kann in der Konsequenz die Überlebensrate oder die Morbidität verbessert werden (SCHMELZEISEN 2003).

Die Überlebenszeiten werden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (HUDEC et al. 1980). Für die 2- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten werden punktweise 95% Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Da die Nachsorgedaten mit Hilfe der Ambulanzkarten erhoben wurden, viele Patienten jedoch nicht zur Nachsorge in der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Tübingen erschienen, ist die Anzahl der zensierten Fälle relativ hoch. Daraus ergeben sich breite Konfidenzintervalle und Überlebenswahrscheinlichkeiten von mehr als 50%. Zur besseren Ablesbarkeit wurde bei den meisten Kurven nur der Bereich der Überlebensraten zwischen 0,5 und 1 (50% bis 100%) dargestellt. Zusätzlich wurde in der Darstellung der Überlebenskurven die Anzahl der unter Risiko stehenden Personen zu den entsprechenden Überlebenszeiten in Jahren angegeben. Aufgrund der zu kleinen Untergruppen fällt eine Interpretation der im Ergebnisteil aufgeführten Überlebenskurven schwer und kann daher nur sehr zurückhaltend vorgenommen werden.

Alle prozentualen Angaben im Ergebnisteil wurden nach den Berechnungen auf die ganze Zahl gerundet. Dadurch kann in den tabellarischen Darstellungen die Summe der einzelnen Prozentangaben geringfügig vom Gesamtwert (100%) abweichen.

4 Ergebnisse

4.1 Darstellung des Patientengutes

Im Zeitraum zwischen dem 1.6.1999 und dem 30.6.2003 wurden in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 336 Patienten mit Malignomen entsprechend der oben genannten Entitäten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich ermittelt.

Um ein homogenes Kollektiv zu erhalten, werden von den 336 Tumorpatienten nur noch die primären, unvorbehandelten Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx, sowie der Gesichtshaut und der Parotis (n=181) berücksichtigt (**Tabelle 7, Abb. 1**). Andere Tumorentitäten sowie bereits vorbehandelte Plattenepithelkarzinome, Rezidive oder Metastasen werden nicht analysiert.

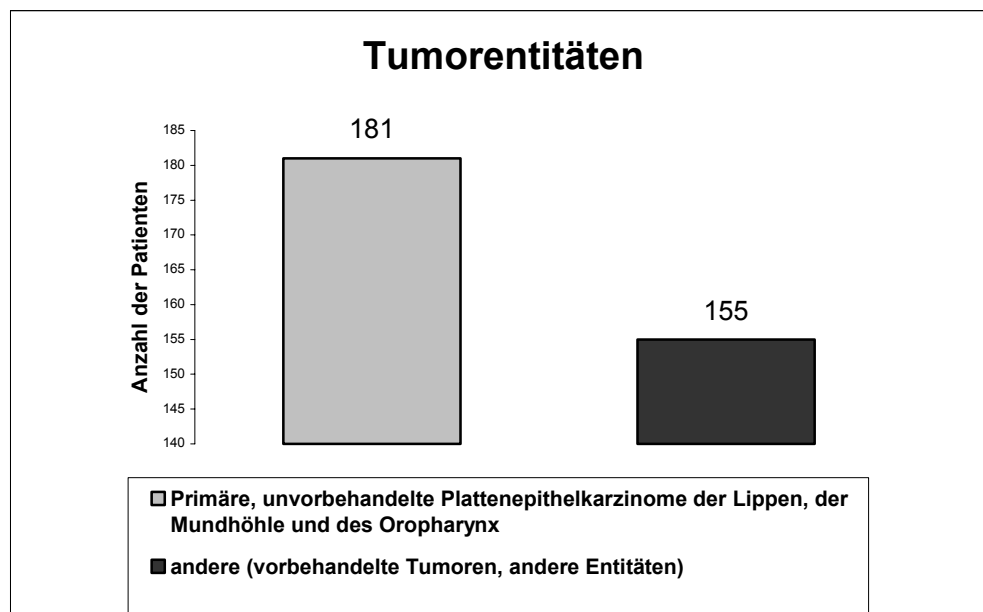


Abb. 1: Aufteilung der dokumentierten Tumoren in ein homogenes Kollektiv primärer, unvorbehandelter Plattenepithelkarzinome und sonstige Tumoren (n=155).

Im Patientenkollektiv waren 134 (74%) männliche und 47 (26%) weibliche Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,8:1.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Männer belief sich auf 77% bei einem Konfidenzintervall von 67% bis 97%, für Frauen auf 83% (KI 67% bis 98%)(vgl. **Tabelle 8** und **Abb. 2**).

	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate [%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
männlich	82	72-89	77	67-97
weiblich	89	79-99	83	67-98
gesamt	83	74-89	78	68-88

Tabelle 8: Überlebensraten für Männer und Frauen

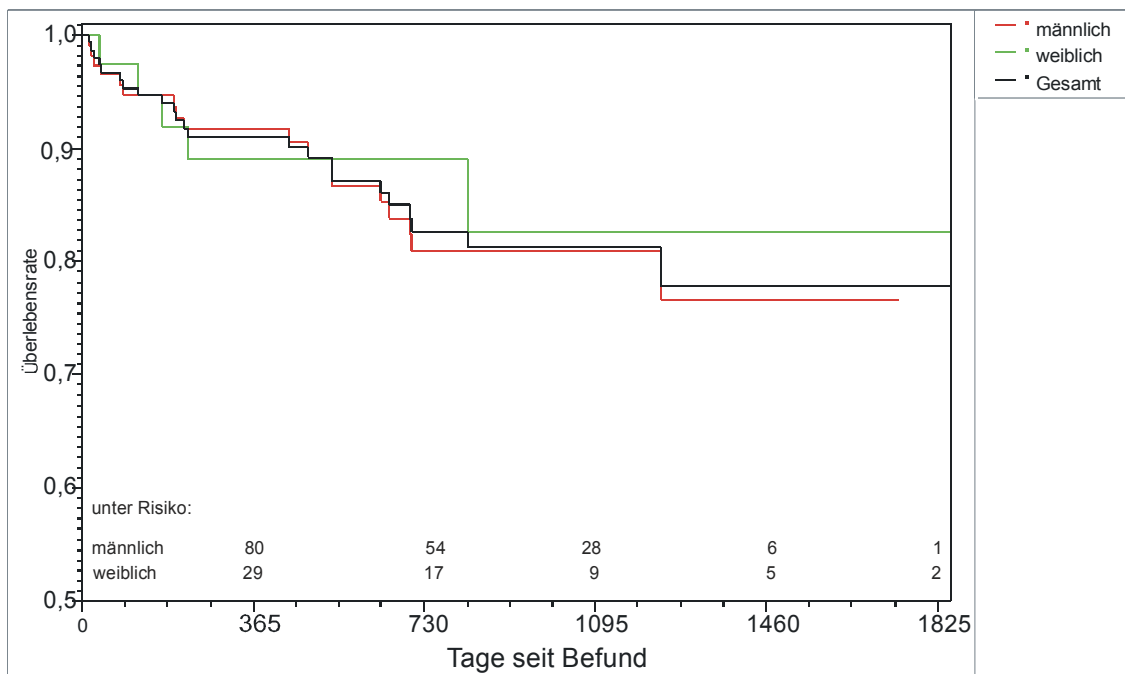


Abb. 2: 5-Jahres-Überlebenskurve für Männer und Frauen nach Kaplan-Meier

Der Altersgipfel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei den Männern zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr (Durchschnitt: 63 Jahre), bei den Frauen um das 70. Lebensjahr (Durchschnitt 69 Jahre). Der Gesamterschnitt beträgt 65 Jahre (vgl. **Abb. 3**).

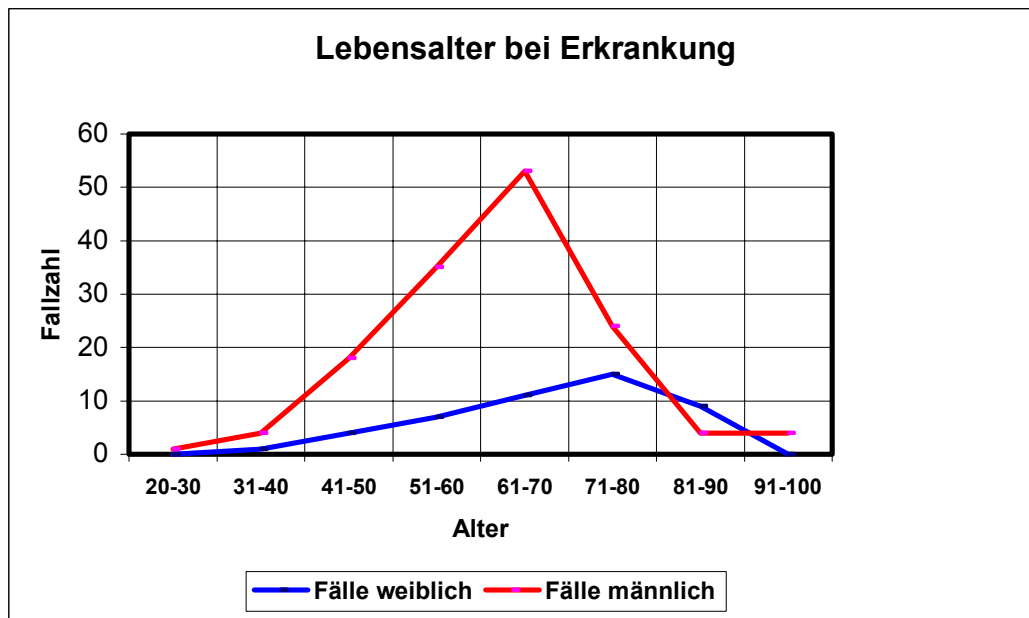


Abb. 3: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In **Tabelle 9** und **Abb. 4** sind die Primärlokalisationen für den Tumor aufgeführt. In **Abb. 4** sind die prozentualen Angaben der Tumorlokalisationen, bezogen auf das Patientenkollektiv (n=181), ersichtlich. Die Anhäufung der Tumoren im Bereich des Mundbodens und der übrigen Mundschleimhaut (von Oberkiefer und Unterkiefer, der Wange, sowie mehrere Bereiche überlappende) von annähernd 50% , sowie die häufige Lokalisation im Bereich der Zunge von 20% sind bemerkenswert, zusammen machen sie ca. 70% der Tumorlokalisationen aus, die sich im anterioren Cavum oris befinden.

Etwas seltener befinden sich die Tumoren im Bereich des weichen Gaumens (10%) und der Gesichtshaut (13%).

Im Bereich der Lippen und des Oropharynx sind nur wenige Tumoren lokalisiert, sie machen zusammen nur 11% aus. (vgl. **Abb. 4, Tabelle 9**).

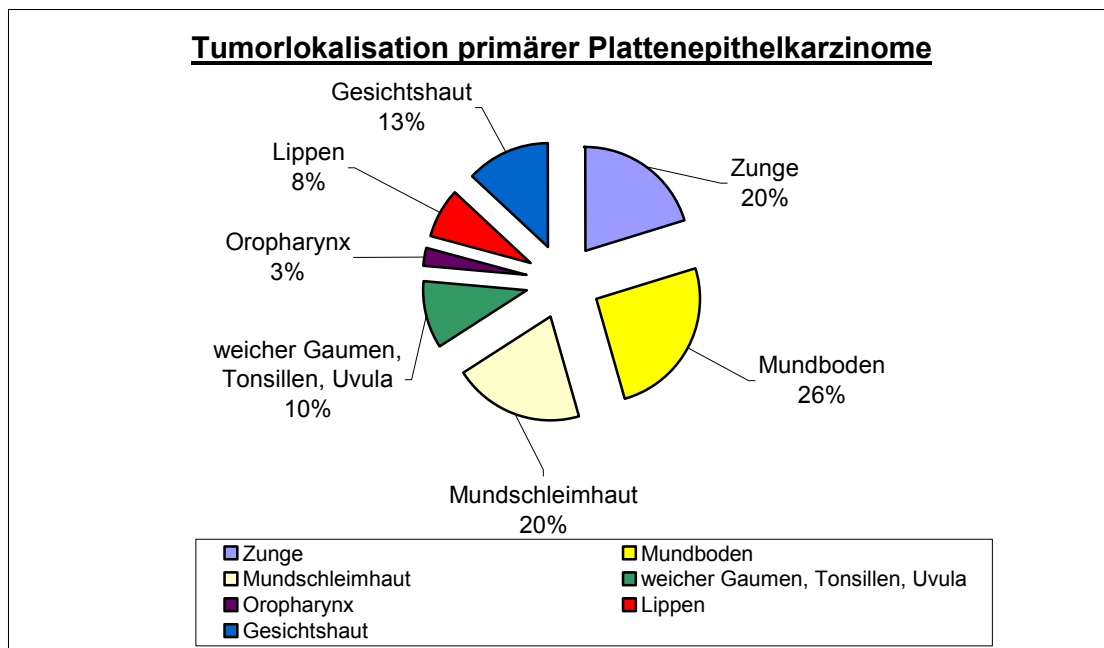


Abb. 4: Lokalisation der Tumoren

Lokalisation	Anzahl Patienten	Anteil am Kollektiv [%] (gerundet)
Zungenrand, Zungenkörper	25	14
Zungengrund	11	6
Mundboden	46	25
Mundscheidhaut UK	24	13
Mundscheidhaut OK	5	3
Wangenschleimhaut	2	1
Mundscheidhaut mehrere Bereiche überlappend	6	3
weicher Gaumen, Tonsille, Uvula	19	11
Oropharynx	5	3
Lippen	14	8
Gesichtshaut	24	13
Gesamt	181	100.0

Tabelle 9: Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren im Patientenkollektiv (n=181)

4.1.1 Intervall zwischen ärztlicher Diagnosestellung und Therapiebeginn

Der Zeitraum zwischen ärztlicher Diagnosestellung und Therapiebeginn lag im Untersuchungszeitraum von 1999 bis 2003 in unserem Patientenkollektiv (n=181) im Durchschnitt bei 47,2 Tagen (zwischen 0 und 821 Tagen). Eine Beurteilung, ob diese zeitliche Verzögerung patientenbedingt oder iatrogen war, kann mit den erhobenen Daten nicht ermittelt werden.

4.1.2 Risikofaktoren

Der Mindestanteil an Rauchern beträgt bei den Männern 100 Patienten, bei den Frauen 15. Bezogen auf die Gesamtzahl der Männer (n=134) entspricht dies 75%, auf die Gesamtzahl der Frauen bezogen (n=47) entspricht dies 32%. Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde von 82 Männern (62%) und von 9 Frauen (19%) angegeben. Somit ergibt sich eine Kombination der Risikofaktoren Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum bei 74 Männern (55%) und bei 8 Frauen (17%). Bezogen auf das Untersuchungskollektiv (n=181) liegt somit ein prozentualer Anteil von 45% vor, der die Risikokombination Rauchen und Alkoholkonsum aufweist. Aus dem Datensatz waren weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise eine schlechte Mundhygiene, nicht zu erheben. In **Tabelle 10** sind die Risikofaktoren dargestellt.

Risikofaktor	Anteil Männer [%]	Anteil Frauen [%]	Gesamtanteil [%] gerundet
Rauchen	75	32	63
Alkohol	62	19	50
Kombination Alkohol und Rauchen	55	17	45

Tabelle 10: Risikofaktoren

Die Überlebensrate für die Alkoholabstinenten ist in unserem Untersuchungsgut von vornherein schlechter, dies ist auch nach 5 Jahren der Fall. Sie liegt bei 70% (KI 52%-88%), die der Alkoholkonsumenten bei 84% (KI 75%-93%). Bei den Rauchern lag die

Überlebensrate nach 5 Jahren bei 77% (KI 65%-88%), bei den Nichtrauchern war sie mit 83% geringfügig besser (KI 71%-95%), wobei die Konfidenzintervalle beider Störgrößen sich breit überschneiden. (vgl. **Tabelle 11** und **Tabelle 12**).

	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate [%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
Abstinente	81	71-92	70	52-88
Alkoholkonsumenten	84	75-93	84	75-93

Tabelle 11: Überlebensraten für Alkoholkonsumenten und Alkoholabstinente

	2-Jahres-Überlebensrate		5-Jahres-Überlebensrate	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
Nichtraucher	83	71-95	83	71-95
Raucher	83	74-91	77	65-88

Tabelle 12: Überlebensraten für Raucher und Nichtraucher

4.1.3 Prognosefaktoren

4.1.3.1 Tumormerkmale als Prognosefaktoren

4.1.3.1.1 Tumorhistologie

Die Tumorhistologie stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor dar. Sie hat präoperativ die Aufgabe den Tumorverdacht zu bestätigen, postoperativ werden genauere Angaben zum Tumor bezüglich seiner Größe, Infiltrationstiefe, Grading und vielem mehr, gemacht.

Hier sollen zunächst die Angaben zur Tumorentität in der Tumorhistologie prä- und postoperativ verglichen werden. Es wird ersichtlich, inwiefern sich präoperative Histologien bezüglich der Tumorentitäten bestätigt haben. In insgesamt 32 Fällen wurden nicht operiert, so dass hier keine Bestätigung der präoperativen Histologie vorhanden ist. Bei 111 Patienten des Patientenkollektivs (61%) wurde sowohl prä- als auch postoperativ ein Plattenepithelkarzinom festgestellt. (vgl. **Tabelle 13**)

Postoperativer histologischer Befund	Präoperativer histologischer Befund									
	unbekannt	8071/3	8070/3	8051/3	8070/2	8076/3	8074/3	8010/2	8000/3	Anzahl Gesamt
keine OP/ unbekannt	0	19	10	1	0	2	0	0	0	32
8071/3	11	39	25	0	1	2	1	1	1	81
8070/3	6	3	24	1	0	2	1	0	0	37
8051/3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
8070/2	2	0	0	0	3	0	0	0	0	5
8076/3	1	0	2	0	2	9	0	0	0	14
8074/3	1	0	1	0	0	0	2	0	0	4
8010/2	2	0	0	1	0	0	0	1	0	4
8081/2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Anzahl Gesamt	25	61	63	4	6	15	4	2	1	181

Tabelle 13: Vergleich der prä- und postoperativen histologischen Befunde

Histologieschlüssel:

8071/3= Plattenepithelkarzinom, verhornendes; 8070/3=Plattenepithelkarzinom, nicht verhornendes; 8051/3= verruköses Karzinom; 8070/2= Carcinoma in situ des Plattenepithels; 8076/3= mikroinvasives Plattenepithelkarzinom; 8074/3= Plattenepithelkarzinom, spindelzelliges; 8010/2= Carcinoma in situ o.n. A.; 8000/3= Tumor unklassifiziert, maligne; 8081/2= M. Bowen

4.1.3.1.2 Tumordicke

Zur Tumordicke wurden im Untersuchungskollektiv (n=181) präoperativ in 28% der Fälle Angaben gemacht, postoperativ wurden bezüglich des operierten Patientenkollektivs (n=149) lediglich bei 13% Angaben erhoben. In **Abb. 5** ist die Verteilung der präoperativ und postoperativ ermittelten Tumordicken als Liniendiagramm dargestellt. Die Form der Verteilungskurven ist als 2-gipfelig zu beschreiben. Für die präoperativ ermittelten Tumordicken ergibt sich bei einer Variationsbreite von 6,5 cm (0,5 cm bis 7 cm) ein arithmetischer Mittelwert von 2,5 cm (geometrischer Mittelwert 1,7 cm). Die Standardabweichung beträgt 1,8 cm und der Variationskoeffizient 84%.

Die postoperativ ermittelten Tumordicken weisen eine Variationsbreite von 4,9 cm (0,1 cm bis 5,0 cm) auf. Der arithmetische Mittelwert liegt bei 1,9 cm (geometrischer Mittelwert 1,1 cm) bei einer Standardabweichung von 1,6 cm und einem Variationskoeffizienten von 94%.

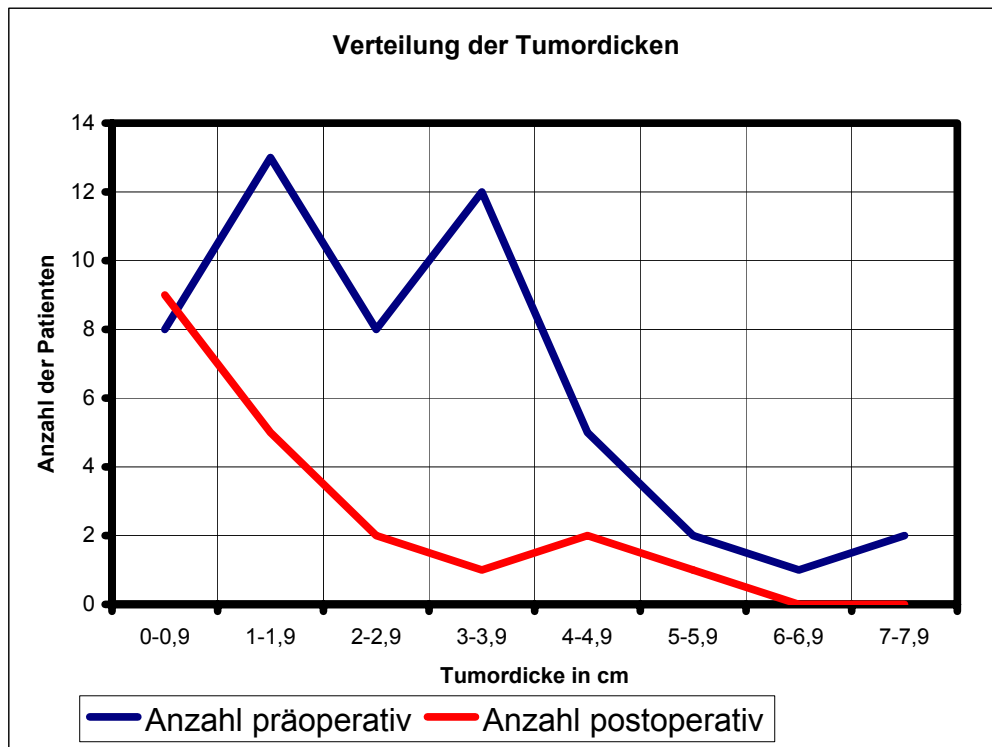


Abb. 5: Verteilung der Tumordicken

4.1.3.1.3 Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser wurde im Untersuchungskollektiv (n=181) präoperativ bei 92% der Fälle angegeben, postoperativ wurden bezüglich des operierten Patientenkollektivs (n=149) bei 85% Angaben gemacht. In **Abb. 6** ist die Verteilung der präoperativ und postoperativ ermittelten Tumordurchmesser als Liniendiagramm dargestellt. Die Form der Verteilungskurven ist als 1-gipfelig zu beschreiben. Für die präoperativ ermittelten Tumordurchmesser ergibt sich bei einer Variationsbreite von 9,7 cm (0,2 cm bis 9,9 cm) ein arithmetischer Mittelwert von 2,7 cm (geometrischer Mittelwert 2,1 cm). Die Standardabweichung beträgt 1,7 cm und der Variationskoeffizient 49%.

Die postoperativ ermittelten Tumordurchmesser weisen eine Variationsbreite von 9,8 cm (0,2 cm bis 10,0 cm) auf. Der arithmetische Mittelwert liegt bei 2,6 cm (geometrischer Mittelwert 2,1 cm) bei einer Standardabweichung von 1,9 cm und einem Variationskoeffizienten von 52%.

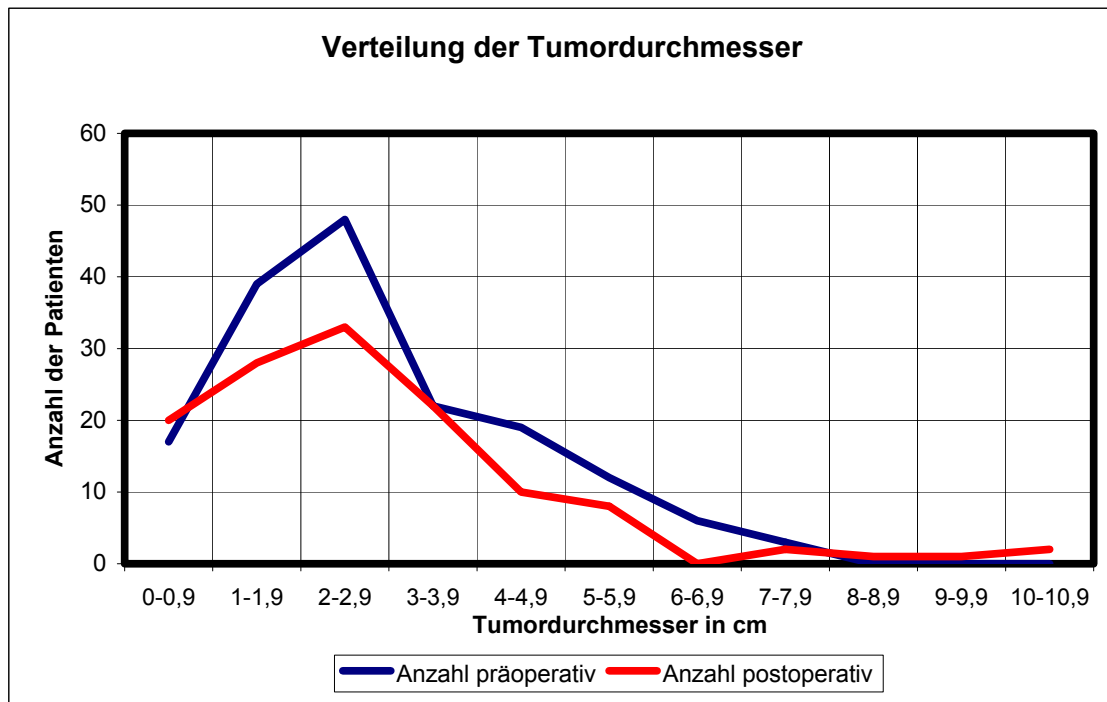


Abb. 6: Verteilung der Tumordurchmesser

4.1.3.1.4 Infiltration von Nachbarstrukturen

Die Tumorregion wurde prä- und postoperativ auf eine mögliche Infiltration der Nachbarstrukturen (Haut, Muskulatur, Knochen) untersucht. Bezogen auf das Untersuchungskollektiv (n=181) wurden dabei präoperativ durch bildgebende Medien in 24% der Fälle eine Infiltration der Knochen, in 22% der Muskulatur und in 14% der Haut vermutet. Postoperativ wurde nach histologischer Aufarbeitung in 25 Fällen (17%) des operierten Patientengutes (n=149) eine Infiltration von Knochen diagnostiziert, sowie in insgesamt 27 Fällen (18%) eine Infiltration der weiteren Nachbarstrukturen. Als Nachbarstrukturen werden beim Mundhöhlenkarzinom die Infiltration der äußeren Haut, der Skelettmuskulatur oder Knochenspongiosa gewertet. Bei Zungenkarzinomen ist nur die Infiltration der tiefen Zungenmuskulatur (extrinsische Zungenmuskulatur) als

Infiltration einer Nachbarstruktur zu zählen. Die beschriebenen Zusammenhänge sind in **Tabelle 14** noch einmal aufgeführt. Der obere Teil der Tabelle bezieht sich auf das gesamte Kollektiv (n=181), der untere Teil auf das operierte Patientengut (n=149).

	Anzahl der Fälle	% (gerundet)
Infiltration von Knochen, bildgebend	44	24
Infiltration von Muskulatur, bildgebend	40	22
Infiltration von Haut, bildgebend	26	14
Infiltration von Nachbarstrukturen histologisch	27	18
Infiltration von Knochen histologisch	25	17

Tabelle 14: Infiltration der Nachbarstrukturen in der Bildgebung und postoperativ nach histopathologischer Aufarbeitung

Nähere Angaben zum Infiltrationsgrad, die eine Einteilung in die Infiltrationskategorien „superficial“ (Tumoreinbruch $\leq 5\text{mm}$) oder die prognostisch ungünstigere Kategorie „deep/into adjaction structure“ (Tumoreinbruch $> 5\text{mm}$) zulassen würden, sind nur bei 5% der Fälle vorhanden. Daher lässt sich hierzu keine statistisch verwertbare Aussage machen. Oftmals ist es aufgrund der Präparatgröße dem Pathologen nicht möglich, hierzu eine Einschätzung abzugeben. Eine enge Kommunikation zwischen Klinikern und Pathologen ist hierbei sehr wünschenswert.

4.1.3.1.5 Histologischer Differenzierungsgrad

Bei der histologischen Untersuchung der Präparate wurde die Einteilung in die Malignitätsgrade G1-G4 vorgenommen.

Am häufigsten sind G2-Tumoren festgestellt wurden, präoperativ bei insgesamt 46% des Patientengutes (n=181) und postoperativ bei 50%. Es treten auch einige Tumoren unbestimmten Gradings auf (präoperativ 39%, postoperativ 31%), hierin enthalten sind jedoch noch die 18% nicht operierter Patienten. **Tabelle 15** veranschaulicht das Verhältnis zwischen prä- und postoperativem Grading, die Häufigkeiten eines „up- bzw. downgrading“ können entnommen werden.

Grading nach OP	Grading nach PE %					
	gut (G1)	mäßig (G2)	schlecht (G3)	undifferenziert (G4)	unbestimmt (Gx)	Gesamt
gut (G1)	7	2	0	0	6	14
mäßig (G2)	2	29	3	0	16	50
schlecht (G3)	0	2	2	0	2	5
undifferenziert (G4)	0	0	0	0	0	0
unbestimmt (Gx)	1	14	1	0	16	31
Gesamt	10	46	5	0	39	100

Tabelle 15: Vergleich des prä- und postoperativen Gradings

G1=gut differenziert, G2=mäßig differenziert, G3= schlecht differenziert, G4=undifferenziert, GX=unbekannt

Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit pathologischem Grading 2 lag bei 84% (KI 75% bis 93%). Für die Patienten mit pG1 und pG3 konnten nur die 4-Jahres-Überlebensraten ermittelt werden. Für Patienten mit pG1 lag die 4-Jahres-Überlebensrate bei 88% (KI 73% bis 99%) und für Patienten mit pG3 bei 80% (KI 45% bis 99%) (vgl. **Tabelle 16** und **Abb. 7**).

	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate [%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
pG1	88	73-99		
pG2	84	75-93	84	75-93
PG3	80	45-99		

Tabelle 16: Überlebensrate der Patienten mit postoperativem Grading 1-3

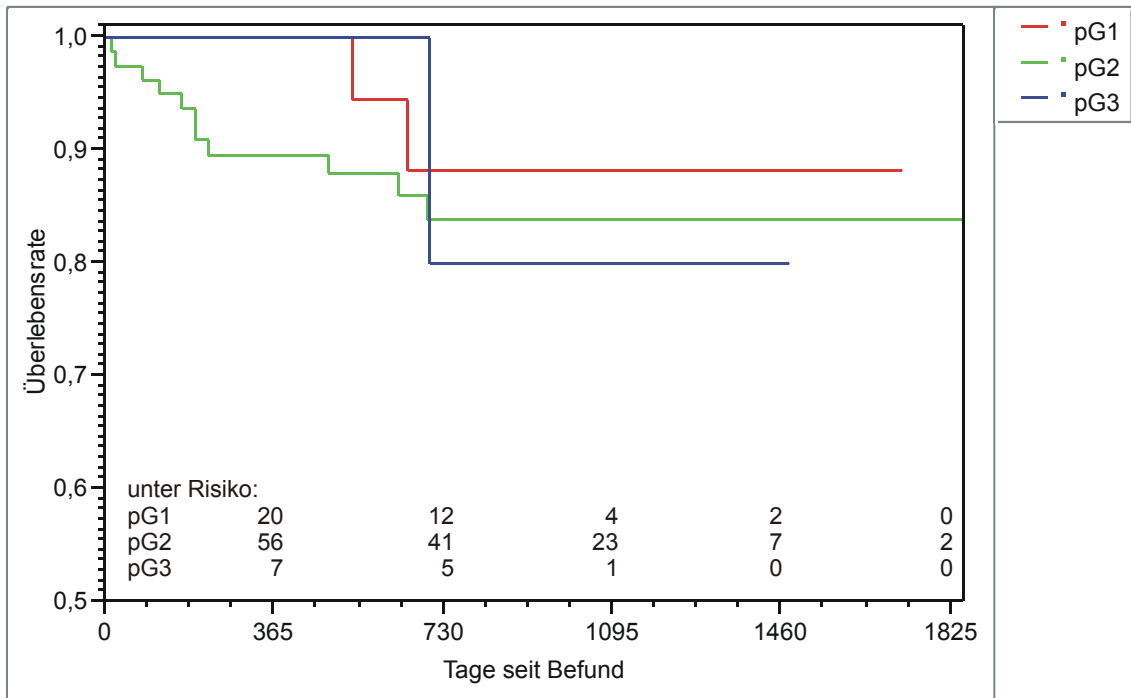


Abb. 7: Überlebenskurven der Patienten mit postoperativem G1-3 nach Kaplan-Meier

Aus **Tabelle 17** kann das Verhältnis zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen und dem postoperativen Grading entnommen werden.

LK-Befall	Grading nach OP (n)					Gesamt
	gut (G1)	mäßig (G2)	schlecht (G3)	undifferenziert (G4)	unbestimmt (Gx)	
kein LK-Befall	9	54	4	0	2	69
LK-Befall	3	28	5	0	4	40
Gesamt	12	82	9	0	6	109

Tabelle 17: Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom postoperativen Grading

Es wurden lediglich die Patienten betrachtet, die eine Lymphknotenausräumung erfuhren (n=109). Wie erwartet steigt die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors an. So haben von insgesamt 12 gut differenzierten Tumoren 3 Tumoren einen Lymphknotenbefall (25%), von 82 mäßig differenzierten Tumoren haben 28 Tumoren Lymphknotenmetastasen (34%), von nur 9 schlecht differenzierten Tumoren haben immerhin 5 einen Lymphknotenbefall (56%).

Bei ausschließlich 6 Patienten, die eine Lymphknotenausräumung erhalten haben, waren keine Angaben zum Grading vorhanden, hiervon hatten 4 Patienten einen Lymphknotenbefall (67%). Dieser Zusammenhang ist in **Abb. 8** veranschaulicht.

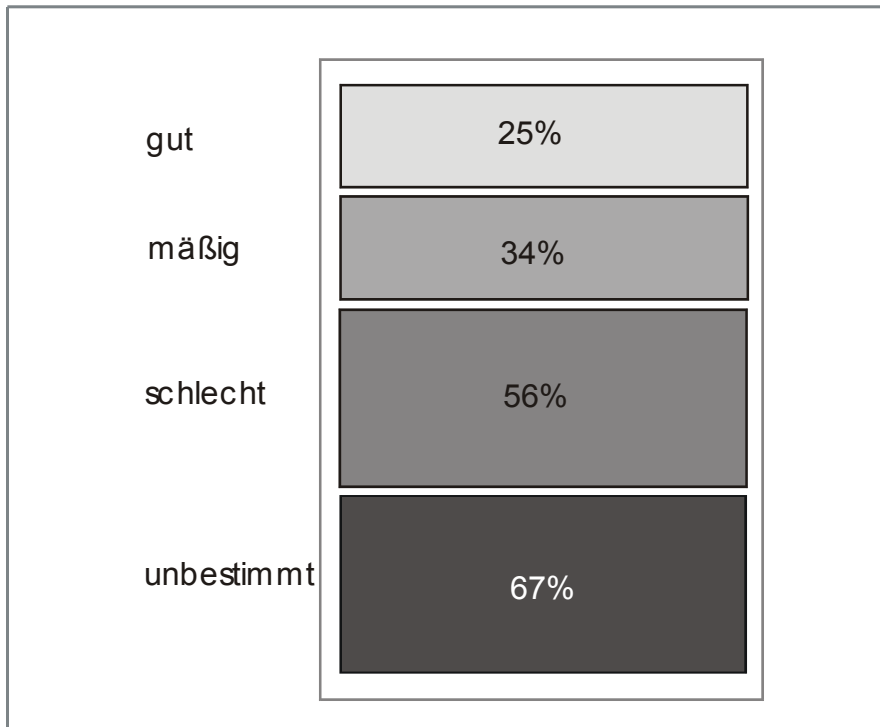


Abb. 8: Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen, bezogen auf das jeweilige postoperative Grading

4.1.3.1.6 Lymphknotenbefall

In 109 Fällen des operierten Patientenguts (73%) fand eine Lymphknotenausräumung statt. Nach der histopathologischen Aufbereitung der Präparate wurden in 40 Fällen Lymphknotenmetastasen festgestellt (37%). Von diesen waren 27 ohne Kapseldurchbruch (67%), bei 9 Patienten wurde ein Kapseldurchbruch festgestellt (23%), in 4 Fällen ist hierzu keine Angabe gemacht worden (10%). Der Kapseldurchbruch war in 6 Fällen rechts (67%) und in 3 Fällen links (33%). Eine Aufschlüsselung der Ausräumungsstrategie in Bezug zur Tumorlokalisierung erfolgt an späterer Stelle (**Tabelle 38**).

Die 2-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Kapseldurchbruch war deutlich geringer als die für Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch (vgl. **Tabelle 18** und **Abb. 9**).

	n [%]	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate [%]	
		Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
Kapseldurchbruch	23	62	29-96		
Kein Kapseldurchbruch	67	85	70-99	85	70-99
Ohne Angabe	10				

Tabelle 18: Überlebensraten für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (n=40) mit und ohne Kapseldurchbruch

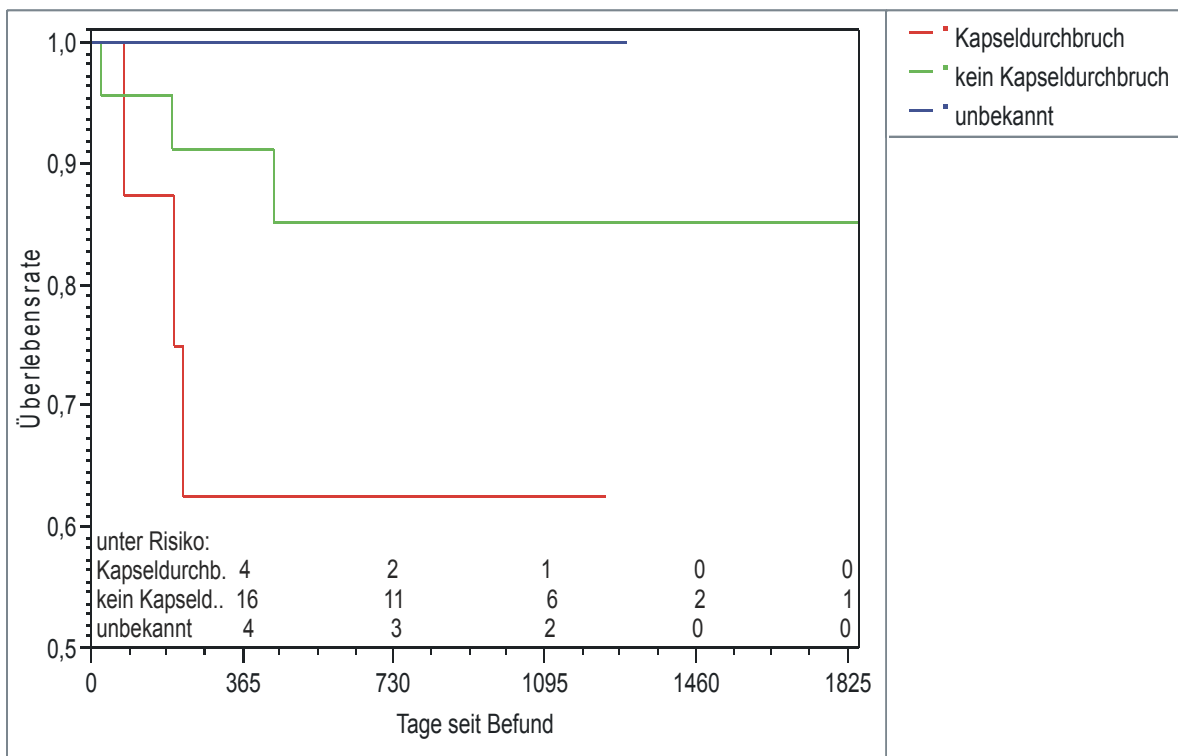


Abb. 9: Überlebensrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit und ohne Kapseldurchbruch nach Kaplan-Meier

4.1.3.1.7 TNM-Klassifikation und Stadium

Eine Übersicht über die T- und pT-Kategorie bietet die **Tabelle 19** und die **Abb. 10**. Man erkennt, dass in der Kategorie Tis eine Zunahme von präoperativ 2% auf postoperativ 6% stattgefunden hat, in Kategorie T4 hingegen eine Abnahme von klinisch 30% auf postoperativ 22%. Dies entspricht einer Herabsetzung der T-Kategorie vom klinischen zum postoperativen Stadium. Entsprechendes ist auch für die Kategorien T1-T3 zu erkennen. Die 18% mit unbestimmter pT-Kategorie entsprechen den nicht operierten Patienten (vgl. **Tabelle 19**).

Vergleich T und pT		T-Kategorie						
		is	1	2	3	4	X	Gesamt
T	Anzahl	4	70	42	5	55	5	181
	%	2	39	23	3	30	3	100
pT	Anzahl	11	57	39	3	39	32	181
	%	6	31	22	2	22	18	100

Tabelle 19: Vergleich zwischen präoperativer und postoperativer T-Kategorie
T Lippe, Mundhöhle, Oropharynx: siehe Tabelle 1

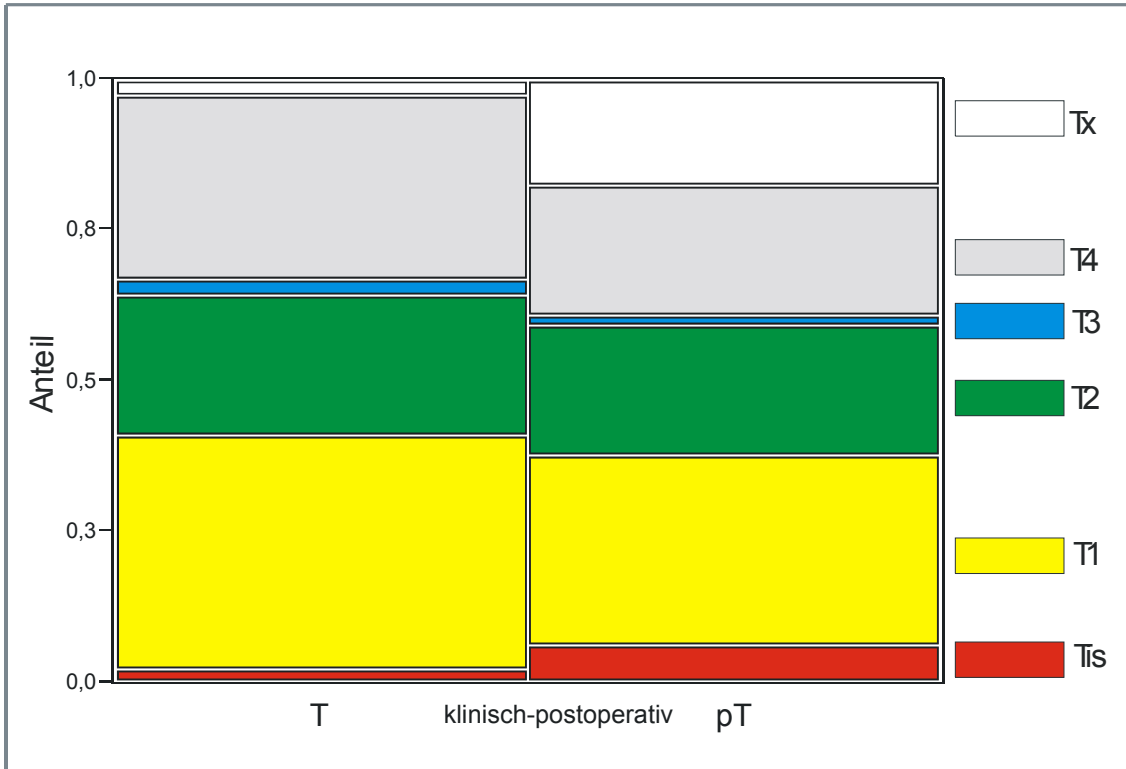


Abb. 10: Relative Verteilung des Patientenkollektives auf die klinischen und postoperativen Kategorien Tis-X (n=181)

Die Überlebensraten für die pTis-pT4-Patienten ist in **Tabelle 20** und **Abb. 11** dargestellt. Sie beträgt für pTis- und pT3-Patienten jeweils 100% (Beobachtungszeitraum 3 Jahre). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für pT1-Patienten 87% (KI 71%-93%), für pT2-Patienten 77% (KI 61%-94%), und für pT4-Patienten 78% (KI 63%-93%) (vgl. **Tabelle 20** und **Abb. 11**).

	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate [%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
pTis	100			
pT1	94	88-99	87	71-93
pT2	77	61-94	77	61-94
pT3	100			
pT4	78	63-93	78	63-93

Tabelle 20: Überlebensraten für Patienten mit pTis-4

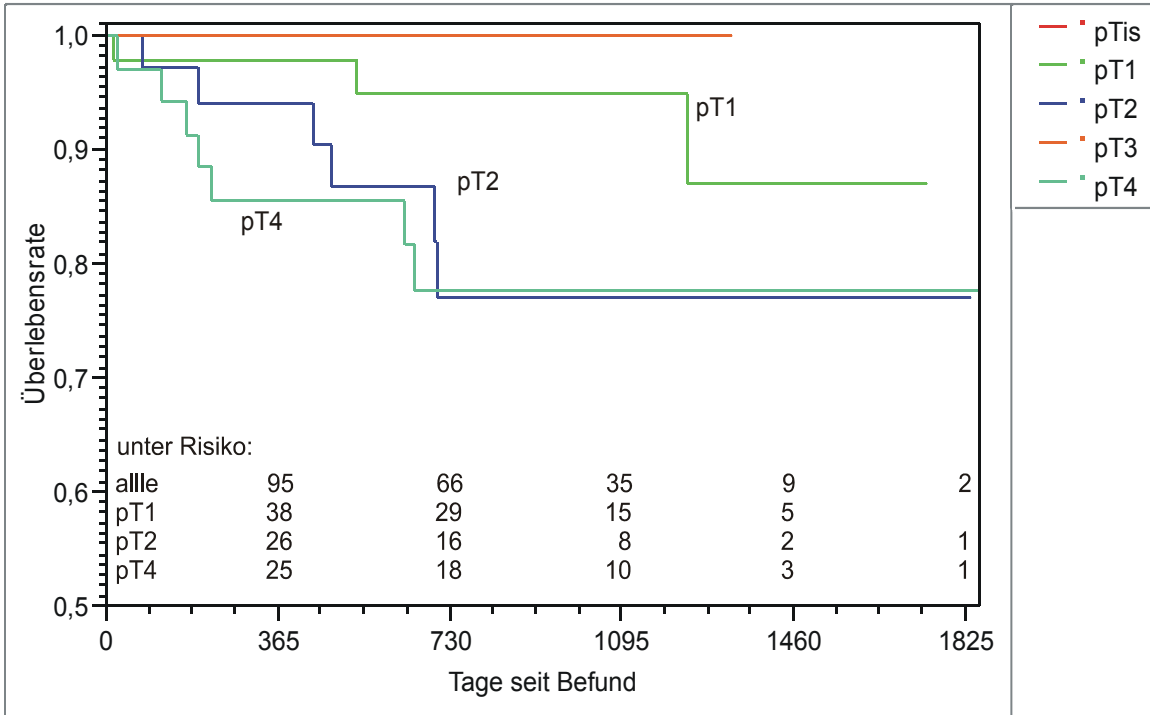


Abb. 11: Überlebenskurven für Patienten mit pTis-4 nach Kaplan-Meier

In **Tabelle 21** und **Abb. 12** wird die prä- mit postoperativen N-Kategorie verglichen. Auch hier erkennt man eine Zunahme der N0-Kategorie von präoperativ 52% auf postoperativ 63%, jedoch auch eine Zunahme der Kategorie N1 von klinisch 7% auf postoperativ 15%. Die Kategorien N2a bis N2c, die eine weitere Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen beschreiben, nehmen ab. Die Kategorie N3 tritt nicht in Erscheinung. Um ein vergleichbares Kollektiv zu erhalten, wurden für N und pN lediglich die Patienten betrachtet, die eine Lymphknotenausräumung erhalten haben (n=109).

Vergleich N und pN		N-Kategorie						
		0	1	2a	2b	2c	3	Gesamt
N	Anzahl	57	8	1	25	18	0	109
	%	52	7	1	23	17	0	100
pN	Anzahl	69	16	0	19	5	0	109
	%	63	15	0	17	5	0	100

Tabelle 21: Relative Verteilung des Patientenkollektivs auf die präoperativen und postoperativen N-Kategorien (n=109)

N Lippe, Mundhöhle, Kieferhöhle: siehe Tabelle 2

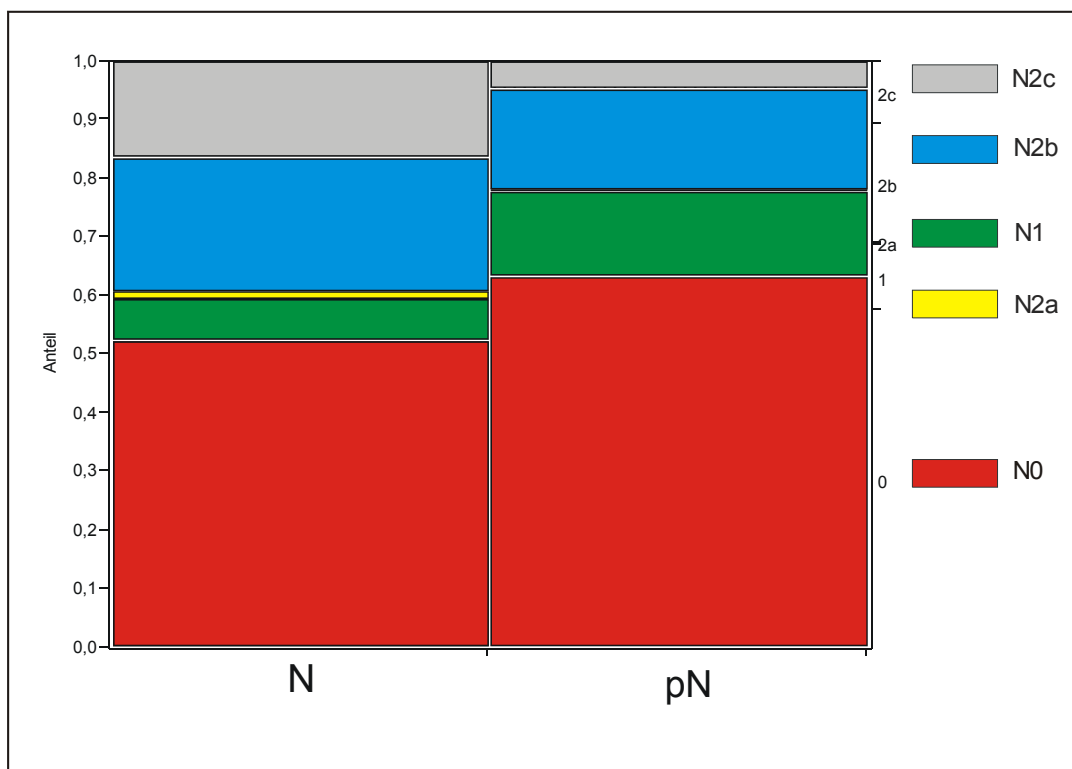


Abb. 12: Relative Verteilung des Patientenkollektivs auf die präoperativen und postoperativen N-Kategorien

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Lymphknotenausräumung wurde ebenfalls untersucht, hier wurde für die Kategorie pN1 und pN2c jeweils 100% festgestellt, wobei nur wenige Patienten pathologisch N2c klassifiziert wurden, so dass

dieses Ergebnis hier der Vollständigkeit wegen erwähnt wird, jedoch mit Zurückhaltung beurteilt werden sollte. Die Patienten mit der postoperativen Kategorie N0 überlebten 5 Jahre zu 82%, die Patienten mit der postoperativen Kategorie N2b zu 84%. Die Kategorie pN2a trat in unserem Untersuchungsgut nicht auf (vgl. **Tabelle 22** und **Abb. 13**).

	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate[%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
pN0	87	79-95	82	70-94
pN1	100		100	
pN2b	61	36-86	84	75-93
pN2c	100		100	

Tabelle 22: Überlebensraten für Patienten mit pN0-2c

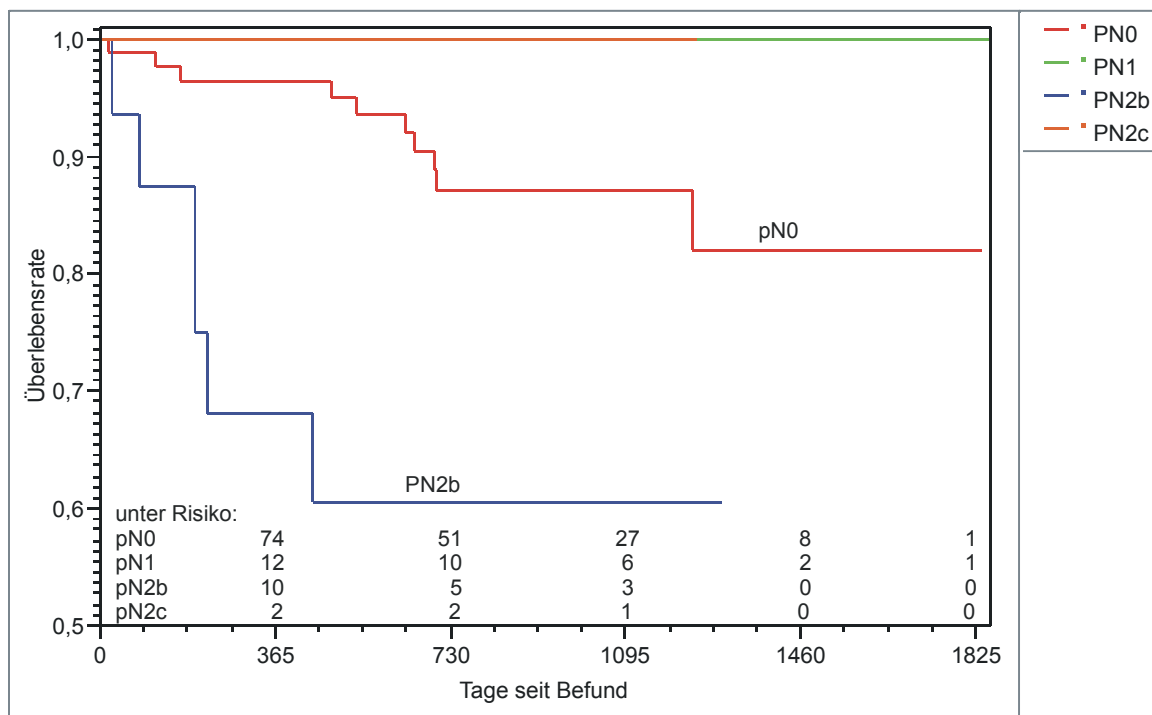


Abb. 13: Überlebenskurven der Patienten mit pN0-2c nach Kaplan-Meier

Aufgrund der TNM-Klassifikation ist es möglich, eine Einteilung des Patientengutes in die Stadien vorzunehmen. Das präoperative Stadium wird durch die Staging-Untersuchung ermittelt, hierbei befanden sich 5 Patienten (3%) im Stadium 0 (entsprechend einem Carcinoma in situ), 60 Patienten (33%) im Stadium I, 21 Patienten

(12%) im Stadium II, 9 Patienten (5%) im Stadium III, 79 Patienten (44%) im Stadium IV und 7 Patienten (4%) mit unbekanntem Stadium (**Tabelle 23**).

präoperatives Stadium	Anzahl der Patienten	%
0	5	3
I	60	33
II	21	12
III	9	5
IV	79	44
X	7	4
Gesamt	181	100

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Stadien, Stadieneinteilung siehe Tabelle 4

Das postoperative Stadium ergibt sich nach der Operation und der histopathologischen Aufbereitung der Präparate. Im Patientengut sind dabei folgende Häufigkeitsverteilungen festzustellen: 11 Patienten (6%) sind dem Stadium 0 zuzuordnen. Im Stadium I befinden sich 51 Patienten (28%), im Stadium II sind 27 Patienten (15%), im Stadium III 12 Patienten (7%) und im Stadium IV sind 48 Patienten (27%). 32 Patienten (18%) haben keine Operation erhalten (**Tabelle 24**).

postoperatives Stadium	Anzahl der Patienten	%
0	11	6
I	51	28
II	27	15
III	12	7
IV	48	27
keine OP	32	18
Gesamt	181	100

Tabelle 24: Relative Verteilung des Patientenkollektivs (n=181) auf die postoperativen Stadien

Die 5-Jahres-Überlebensrate entsprechend der pathologischen Stadien beträgt sowohl bei Stadium 0 als auch Stadium III 100%, wobei beide mit 6% und 7% nur wenige Patienten betreffen. Für das Stadium I beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 83% (KI

63% bis 99%), für das Stadium II 82% (KI 66% bis 99%), und für das Stadium IV beträgt sie 74% (KI 60% bis 88%) (**Tabelle 25** und **Abb. 14**).

	2-Jahres-Überlebensrate[%]		5-Jahres-Überlebensrate[%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
pStage I	94	86-99	83	63-99
pStage II	82	64-99	82	64-99
pStage III	100		100	
pStage IV	74	60-88	74	60-88
pStage 0	100		100	

Tabelle 25: Überlebensraten der Patienten mit pStadium 0-IV

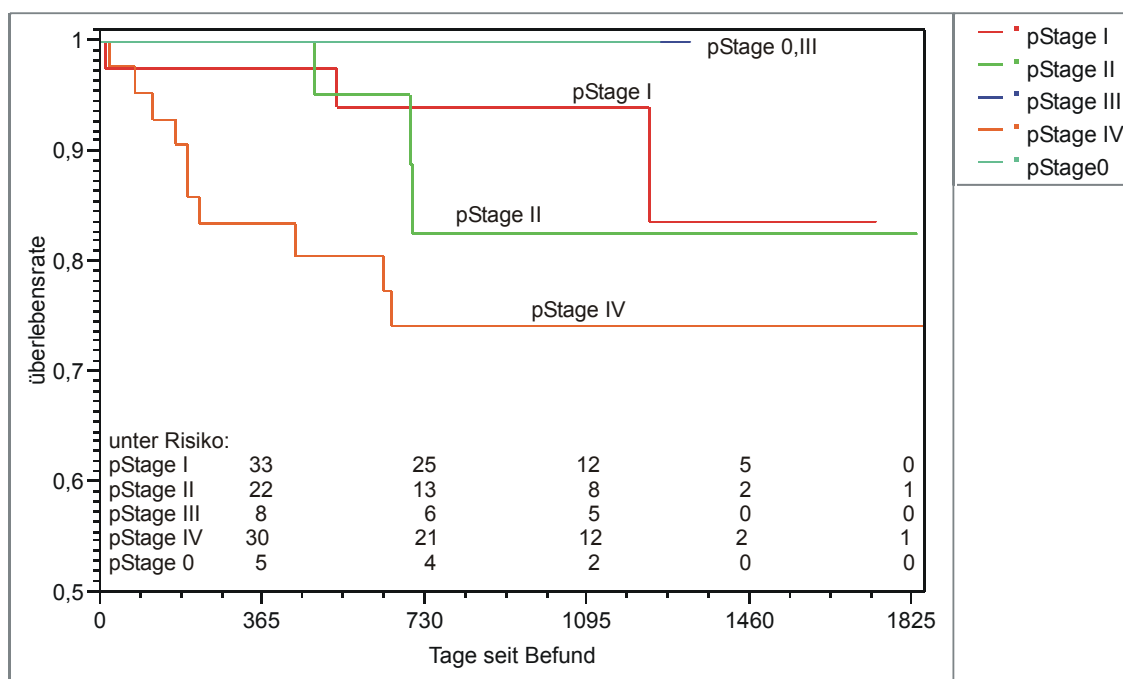


Abb. 14: Überlebensrate der Patienten mit pStadium 0-IV nach Kaplan-Meier

Vergleicht man noch einmal die Häufigkeitsverteilungen zwischen klinischem und postoperativem Stadium, so erkennt man eine Zunahme von Fällen in den Stadien 0, II und III, und eine Abnahme von Stadium I und IV. Die 18% mit unbekanntem postoperativem Stadium entsprechen dem Patientenkollektiv ohne Operation (**Abb. 15**).

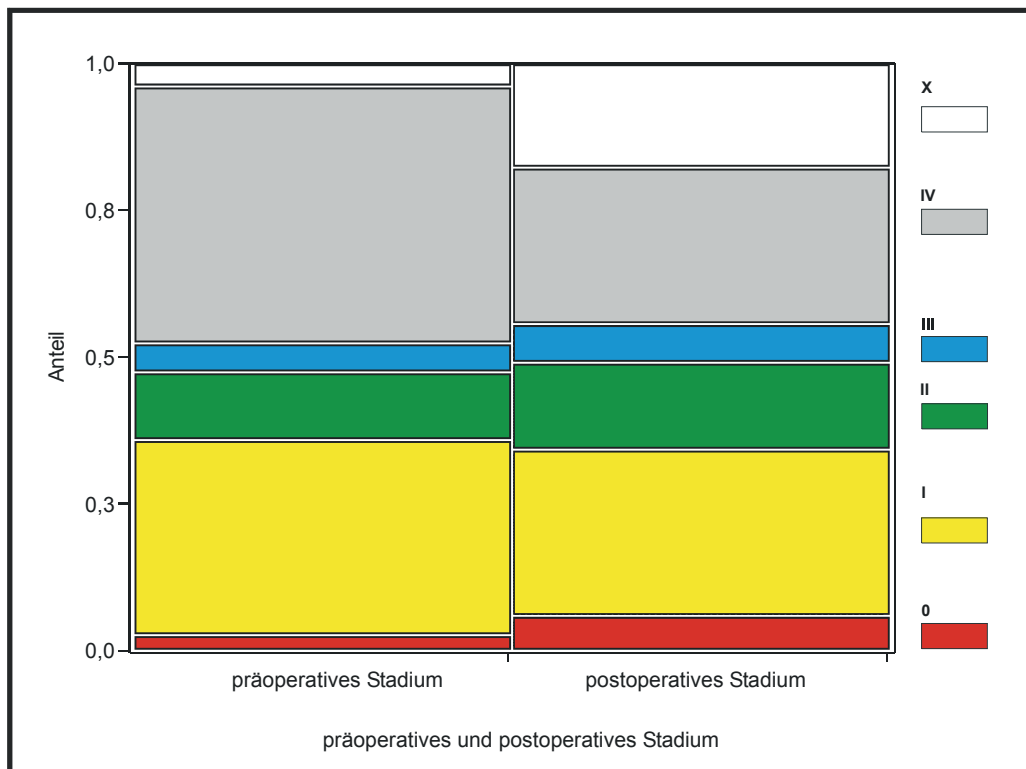


Abb. 15: Relative Verteilung des Patientenkollektivs auf die präoperativen und postoperativen Stadien 0-X

4.1.3.2 R-Klassifikation als Prognosefaktor

Die R-Klassifikation beschreibt den Zustand der Resektionsränder intra- und postoperativ.

In **Tabelle 26** ist der Vergleich zwischen der intra- und der postoperativen R-Klassifikation dargestellt. In 122 Fällen kam es zu einer Bestätigung der intraoperativen R-Klassifikation, dies entspricht 82% des operierten Patientenkollektivs (n=149). In 2 Fällen musste jedoch die intraoperative R0-Klassifikation zu einer postoperativen R1-Klassifikation korrigiert werden.

definitive R-Klassifikation	intraoperative R-Klassifikation					
	R0	R1	R2a	R2b	unbekannt	Gesamt
R0	118	0	0	0	23	141
R1	2	3	0	0	0	5
R2a	0	0	1	0	1	2
R2b	0	0	0	0	1	1
unbekannt	0	0	0	0	32	32
Gesamt	120	3	1	0	57	181

Tabelle 26: Relative Verteilung des Patientenkollektivs (n=181) auf die intraoperativen und definitiven R-Klassifikationen

R0= mikroskopisch tumorfrei, R1= mikroskopisches Resttumorgewebe, R2a= makroskopisches Resttumorgewebe, mikroskopisch nicht bestätigt, R2b= makroskopisches Resttumorgewebe, mikroskopisch bestätigt

In **Tabelle 27** ist dargestellt, wie viele Patienten des operierten Kollektivs (n=149) eine R0-, R1-, R2a- und R2b-Resektion erhalten haben. Es wird deutlich, dass in 141 von 149 operierten Fällen eine R0-Resektion stattgefunden hat (95%). In 5 Fällen wurde eine R1-Resektion durchgeführt (3%), in 2 Fällen eine R2a-Resektion (1%) und in einem Fall eine R2b-Resektion (1%).

definitive R- Klassifikation	Anzahl der operierten Patienten
R0	141
R1	5
R2a	2
R2b	1
unbekannt	0
Gesamt	149

Tabelle 27: Relative Verteilung der operierten Patienten (n=149) auf die definitiven R-Klassifikationen

Einen Zusammenhang zwischen der Operationsradikalität und der definitiven R-Klassifikation bietet **Tabelle 28**. Aus ihr wird ersichtlich, dass von 149 Operierten 129 (87%) radikal intendiert waren, darunter 123 (83%) mit einer definitiven R0-Resektion. Nicht radikal intendiert waren zwei Fälle, die, bezogen auf das operierte Patientengut, einen Anteil von 1% ausmachen. Eine Exzisionsbiopsie fand in 16 Fällen statt (11%), hierbei erfolgte eine R0-Resektion. Eine unbekannte Operationsradikalität war in 2 Fällen gegeben (1%), auch hier fand eine R0-Resektion statt.

Definitive R-Klassifikation	Operationsradikalität				Gesamt
	radikal intendiert	nicht radikal intendiert	Exzisionsbiopsie	unbekannt	
R0	123	0	16	2	141
R1	5	0	0	0	5
R2a	0	2	0	0	2
R2b	1	0	0	0	1
unbekannt	0	0	0	0	0
Gesamt	129	2	16	2	149

Tabelle 28: Relative Verteilung des operierten Patientengutes (n=149) auf die Operationsradikalitäten und die definitiven R-Klassifikationen

Die 5-Jahre-Überlebensrate für die R0-resezierten Patienten ergibt mit 84% einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den R1-resezierten Patienten, bei denen allerdings nur eine 2- bzw. 3-Jahresüberlebensrate von 53% angegeben werden kann. Hier ist jedoch das breite Konfidenzintervall aufgrund der geringen Fallzahlen (5) zu beachten (vgl. **Tabelle 29** und **Abb. 16**).

	2-Jahres-Überlebensrate		5-Jahres-Überlebensrate	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
R0	88%	81%-94%	84%	75%-94%
R1	53%	5%-99%		

Tabelle 29: Überlebensrate der R0- und R1-resezierten Patienten

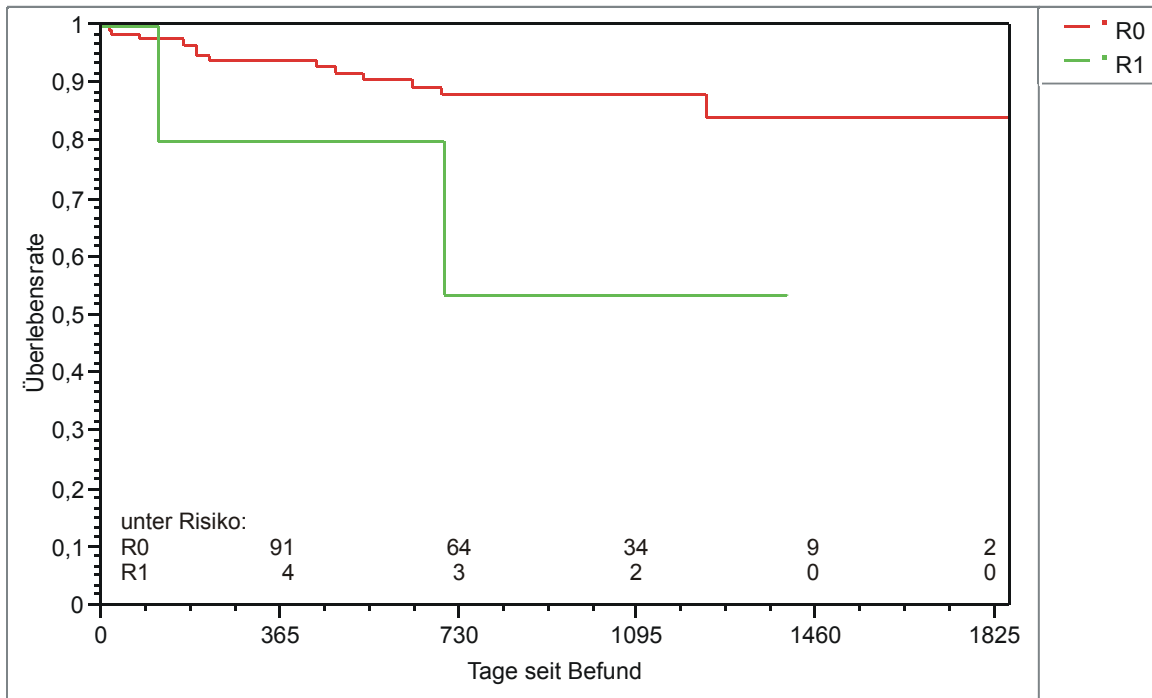


Abb. 16: Überlebenskurven der R0- und der R1-resezierten Patienten nach Kaplan-Meier

4.2 Bildgebende Diagnostik der Primärtumorregion sowie des Lymphabflussgebiets

Im Rahmen der Staging-Untersuchung fand zur Diagnostik des Primärtumors folgende Bildgebung statt: Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie der Kopf-Hals-Region, sowie Kombinationen hiervon. Die Befunde des nativen Röntgens im Sinne des Röntgen-Thorax wurden nicht berücksichtigt. Die Befunde der ambulant erstellten Panoramaschichtaufnahmen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht erhoben.

Abb. 17 bietet eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der angewandten Bildgebungsverfahren. Aus ihr geht hervor, dass die Computertomographie die am häufigsten praktizierte Bildgebung darstellt, sie wurde bei 142 Patienten (79%) angewandt. Ihr folgt die Magnetresonanztomographie, die in 93 Fällen (51%) Verwendung fand. In 21 Fällen (12%) fand eine Sonographie statt. Zusätzlich zur Computertomographie fand in 83 Fällen (46%) eine Magnetresonanztomographie statt, in 19 Fällen (11%) eine Computertomographie mit Sonographie. In 12 Fällen (7%) fanden sowohl Computertomographie, als auch Magnetresonanztomographie und Sonographie statt.

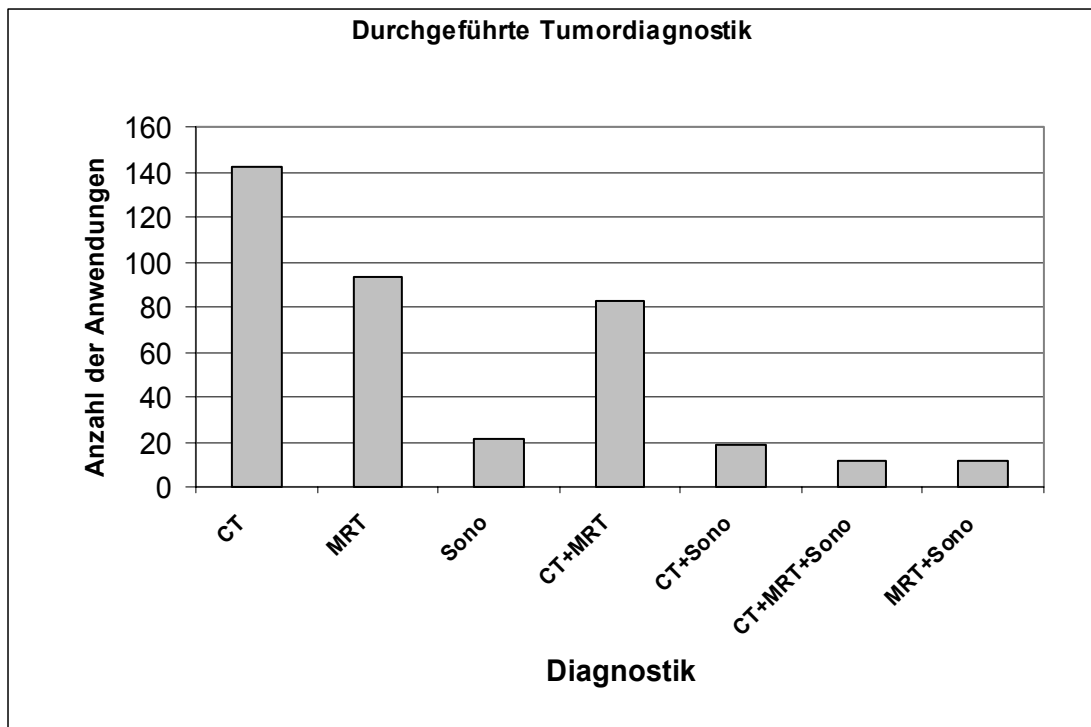


Abb. 17: Verteilung der durchgeführten Bildgebung am Primärtumor

Vom gesamten Patientenkollektiv (n=181) wurden 149 Patienten operiert, 109 Patienten erfuhren eine Lymphknotenausräumung. In 40 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert (37% des Patientengutes mit einer Lymphknotenausräumung).

In den **Tabelle 30** und **Tabelle 31** sind die unterschiedlichen diagnostischen Methoden in Zusammenhang zu den histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen dargestellt. In **Tabelle 32** ist die daraus resultierende Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Diagnostik dargestellt.

Palpatorisch richtig diagnostiziert wurden 17 von 39 positiven Befunden (44% richtig positiv). In 8 von 25 Fällen bestätigten sich die palpatorisch festgestellten Lymphknotenmetastasen nicht (32% falsch positiv). Falsche Befunde ergaben sich bei 22 von 82 negativen Befunden (27%), richtig negativ waren 60 von 68 Befunden (88%). Daraus leitet sich eine Sensitivität von 44%, sowie eine Spezifität von 88% ab.

Computertomographisch richtig positiv waren 24 von 38 Befunden (63%), falsch positiv waren 15 von 39 Befunden (39%), falsch negativ waren 14 von 60 Befunden

(23%). Richtig negativ waren 46 von 61 Befunden (75%), es resultiert eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 75%.

Die Magnetresonanztomographie ergab in 19 von 29 Fällen richtig positive Befunde (66%), in 15 von 34 Fällen erfolgten falsch positive Befunde (44%), 10 von 38 Fällen wurden falsch negative Befunde erhoben (26%), in 28 von 43 Fällen wurde ein richtig negativer Befund erhoben (65%). Es ergibt sich eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 65%.

Sonographisch wurden nur wenige Patienten präoperativ untersucht, richtig positiv waren 2 von 3 Fällen diagnostiziert worden (67%), falsch positiv war 1 von 3 Fällen (33%), falsch negativ war 1 von 11 Befunden (9%), richtig negativ waren 10 von 11 Befunden (91%). Daraus resultiert eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 91%.

LK-Befall	Gesamt	Palpation			CT		
		negativ	positiv	nicht erfolgt	negativ	positiv	nicht erfolgt
nein	69	60	8	1	46	15	8
ja	40	22	17	1	14	24	2
Gesamt	109	82	25	2	60	39	10

Tabelle 30: Verteilung des histologisch gesicherten Lymphknotenbefalls und der präoperativen Diagnostik des Lymphabflussgebietes (Palpation und CT) im Patientenkollektiv mit Lymphknotenausräumung (n=109)

LK-Befall	Gesamt	MRT			Sonographie		
		negativ	positiv	nicht erfolgt	negativ	positiv	nicht erfolgt
nein	69	28	15	26	10	1	58
ja	40	10	19	11	1	2	37
Gesamt	109	38	34	37	11	3	95

Tabelle 31: Verteilung des histologisch gesicherten Lymphknotenbefalls und der präoperativen Diagnostik des Lymphabflussgebietes (MRT und Sonographie) im Patientenkollektiv mit Lymphknotenausräumung (n=109)

Diagnostische Methode	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Palpation	44	88
CT	63	75
MRT	66	65
Sonographie	67	91

Tabelle 32: Sensitivität und Spezifität der angewandten Lymphknotendiagnostik

4.3 Therapie

4.3.1 Therapie des Primärtumors

Zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Operationstermin lagen im Durchschnitt 47 Tage. Von 181 Patienten mit unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen wurden 149 operiert (83%). Der größte Teil des operierten Patientengutes erhielt eine radikal intendierte Operation (71%), nicht radikal intendiert waren 1%, eine Exzisionsbiopsie erhielten 8%, nicht operiert wurden 18% (vgl. **Tabelle 33**). Bei 101 von 149 operierten Patienten sind Angaben über den Sicherheitsabstand gemacht worden. Der durchschnittliche Sicherheitsabstand beträgt im Kollektiv 9,11 mm, und liegt damit nur knapp unter dem geforderten Mindestabstand von 10 mm.

Operationsplan	Exzisions- biopsie	nicht radikal intendiert	radikal intendiert	unbekannt	keine OP	Gesamt
Anzahl	16	2	129	2	32	181
%	8	1	71	1	18	100

Tabelle 33: Verteilung der Operationspläne bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=181)

Aus **Tabelle 34** kann entnommen werden, dass 4 Patienten keine herkömmliche Therapie erhielten. In zwei Fällen waren der schlechte Allgemeinzustand oder die Inkurabilität des Tumors hierfür ausschlaggebend, in zwei Fällen sind andere Gründe angegeben. Eine Kombination von Operation und Bestrahlung wurde in 37 Fällen durchgeführt, in 5 Fällen eine Kombination von Operation und Chemotherapie. Die Kombination zwischen Bestrahlung und Chemotherapie ohne Operation fand in 4 Fällen Anwendung.

	Bestrahlung	Operation		Gesamt
		nein	ja	
Chemo nein	nein	4	107	111
	ja	22	37	59
	unbekannt	1	0	1
Chemo ja	nein	1	0	1
	ja	4	5	9
	unbekannt	0	0	0
	Gesamt	32	149	181

Tabelle 34: Verteilung der angewandten Therapieoptionen bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=181)

Die 5-Jahres-Überlebensrate für operierte Patienten lag mit 82% (KI 69% bis 95%) deutlich über den nur radiotherapierten Patienten, bei denen jedoch nur eine 3-Jahres-Überlebensrate von 47% (KI 5% bis 88%) angegeben werden kann. Bei den Patienten, die sowohl eine Radiotherapie erhielten als auch bestrahlt wurden, überlebten nach 5 Jahren 81% (KI 69% bis 95%) (**Tabelle 35** und **Abb. 18**).

	2-Jahres-Überlebensrate [%]		5-Jahres-Überlebensrate [%]	
	Wert	Konfidenzintervall	Wert	Konfidenzintervall
OP+RT	81	67-95	81	67-95
Nur OP	88	79-95	82	69-95
Nur RT	70	41-99		

Tabelle 35: Überlebensraten der Patienten mit operativer Therapie im Vergleich zu den radiotherapierten Patienten

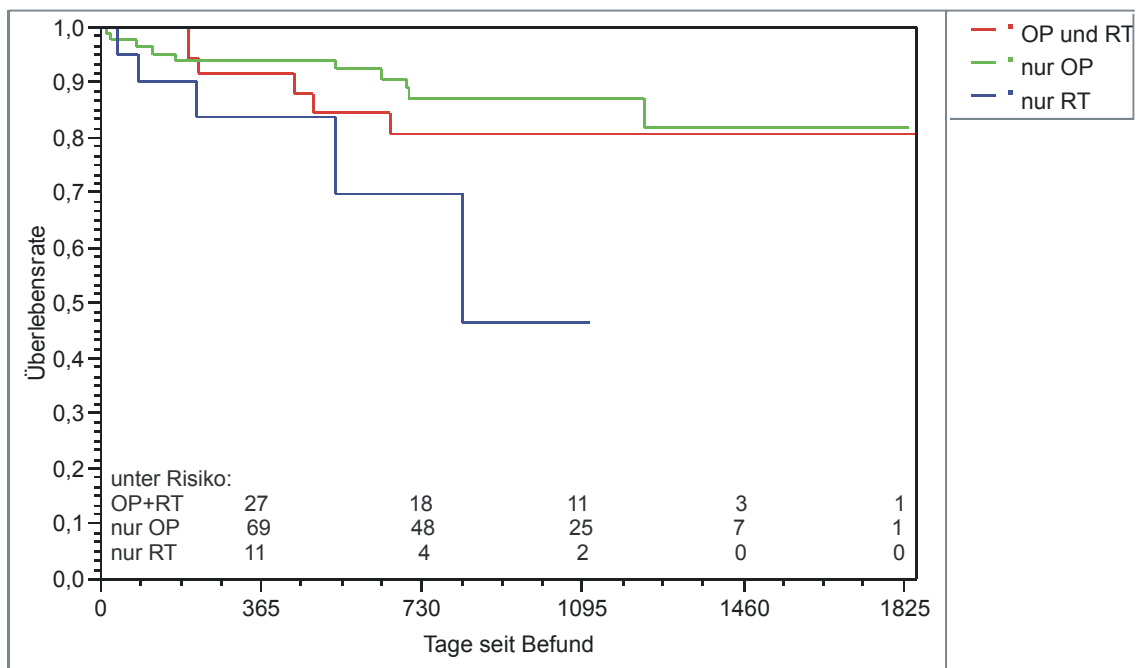


Abb. 18: Überlebenskurven der operierten Patienten im Vergleich zu den primär radiotherapierten Patienten nach Kaplan-Meier

4.3.2 Therapie des Lymphabflussgebietes

4.3.2.1 Operative Therapie

Bei der operativen Therapie des Lymphabflussgebietes wurden die selektive Exstirpation, die supraomohyoideale Ausräumung, sowie die modifiziert radikale Neck dissection angewendet. Die klassische radikale Neck dissection wurde im untersuchten Kollektiv nicht durchgeführt. Im Untersuchungsgut (n=181) haben 109 Patienten eine Lymphknotenausräumung erhalten (60%), 72 Patienten (40%) erhielten keine operative Therapie der Lymphabflussregion, hierin enthalten sind die 32 Patienten (18%), die nicht operiert wurden. Die 109 Patienten mit Lymphknotenoperationen erfuhren insgesamt 195 Ausräumungen (ipsi-, kontra- oder bilateral) (vgl. **Tabelle 36**).

Bei der selektiven Exstirpation werden einzelne verdächtige Lymphknoten mit dem umliegenden Fettgewebe entfernt. Diese Therapieform fand in 9 von 195 Fällen Anwendung (5%).

Die supraomohyoideale Ausräumung beinhaltet die Entfernung des Lymphknoten- und Fettgewebes der Submandibular- und Submentalloge und reicht bis zum M. omohyoideus und beschränkt sich somit auf die erste Filterstation. Diese Therapieoption wurde am häufigsten durchgeführt und fand in 128 von 195 Fällen statt (66%).

Die modifiziert radikale Neck dissection stellt eine vollständige Ausräumung der betroffenen Halsseite dar (Level I-V). Kranial begrenzt durch den M. mylohyoideus, dorsal durch den M. trapezius, und kaudal durch die Clavicula. Im Gegensatz zur radikalen Neck dissection wird hier nur das Lymphknoten- und Fettgewebe entfernt, die Muskulatur (M. sternocleidomastoideus), der N. accessorius und die V. jugularis interna bleiben erhalten. Diese Modifikation bietet dem Patienten in funktioneller, ästhetischer und psychosozialer Hinsicht deutliche Vorteile und wurde in 58 von 195 Fällen durchgeführt (30%).

LK-Ausräumungen links	Lymphknotenausräumungen rechts				
	keine	selektive Exstirpation	supra-(omo-)hyoidale Ausräumung	modifiziert radikale ND	Gesamt
keine	72	0	5	3	80
selektive Exstirpation	2	2	0	1	5
supra-(omo-)hyoidale Ausräumung	9	0	36	23	68
modifiziert radikale ND	4	2	19	3	28
Gesamt	87	4	60	30	181

Tabelle 36: Verteilung der durchgeführten Lymphknotenausräumungen auf der linken und rechten Seite bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=181)

Im Patientenkollektiv (n=181) mit 362 Halssiten (rechte und linke Halsseite) wurden 195 Lymphknotenoperationen (54%) durchgeführt. Wie aus **Tabelle 37** hervorgeht, stellt die supraomohyoidale Neck dissection die insgesamt am häufigsten angewandte Ausräumungsart dar (66%), gefolgt von der modifiziert radikalen Neck dissection und (30%) und der selektiven Exstirpation (5%).

Der untere Teil der Tabelle stellt den prozentualen Anteil der Lymphknotenoperationsart an der jeweiligen T-Kategorie dar.

Die selektive Exstirpation nimmt hierbei mit zunehmender T-Kategorie leicht zu, von T1 bei 2%, 6% bei T2, 0% bei T3, auf 8% bei T4.

Ebenso ist eine Zunahme der modifiziert radikalen Neck dissection von 12% bei T1, 37% bei T2, 25% bei T3, auf 46% bei T4 zu verzeichnen.

Eine tendenzielle Abnahme der supraomohyoidalen Ausräumung mit zunehmender T-Kategorie von 86% bei T1, 57% bei T2, 75% bei T3, auf 46% bei T4 ist zu erkennen.

LK-OP	T1		T2		T3		T4		TX		Gesamt	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
SE	1	1	4	2	0	0	4	2	0	0	9	5
SOHND	56	29	37	19	6	3	24	12	5	3	128	66
MRND	8	4	24	12	2	1	24	12	0	0	58	30
Gesamt	65	33	65	33	8	4	52	27	5	3	195	100
	%		%		%		%					
SE:Gesamt	2		6		0		8					
SOHND:Gesamt	86		57		75		46					
MRND:Gesamt	12		37		25		46					

Tabelle 37: Lymphknotenoperationsart in Abhängigkeit von der T-Kategorie (n=195)
 SE= selektive Exstirpation, SOHND= supraomohyoidale Neck dissection, MRND= modifiziert radikale Neck dissection

Abb. 19 hebt noch einmal die tendenzielle Abnahme der supraomohyoidalen Ausräumung und die Zunahme der modifiziert radikalen Neck dissection mit zunehmender T-Kategorie hervor.

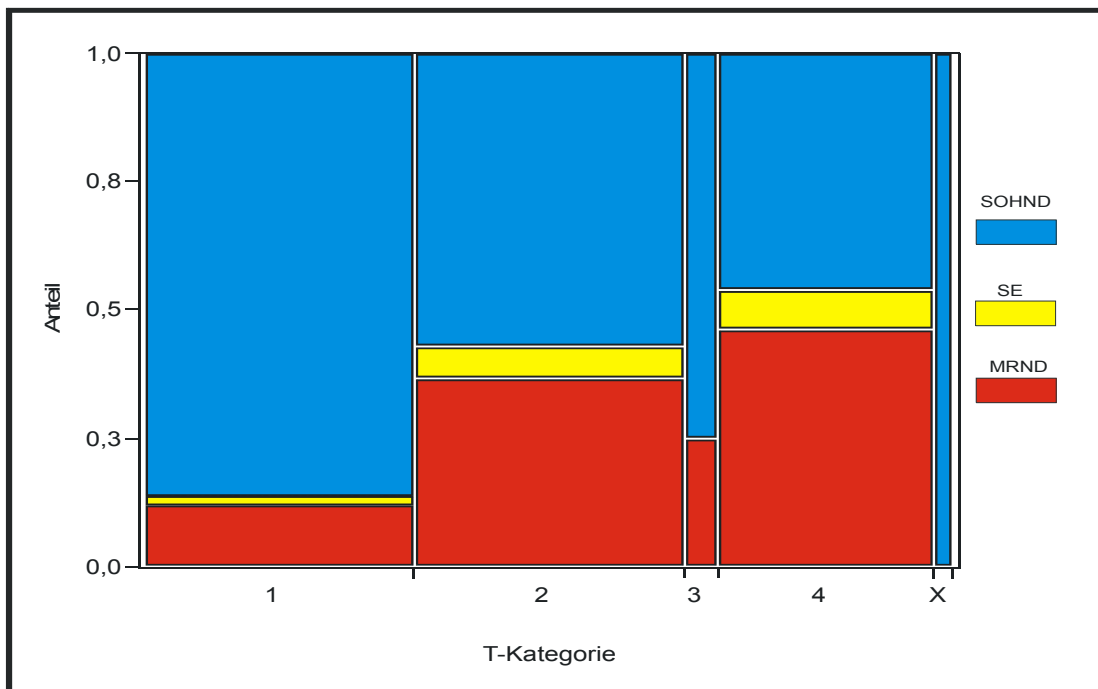


Abb. 19: Prozentualer Anteil der Lymphknotenoperationsart in Abhängigkeit von der jeweiligen T-Kategorie
 SOHND=supra(omo-)hyoidale Ausräumung, SE=selektive Exstirpation, MRND=modifiziert radikale Neck dissection

Primärtumor- lokalisation	Selektive Exstirpation		supra- (omo-)hyoidale Ausräumung		modifiziert radikale Neck dissection		Anzahl der Ausräumungen insgesamt
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	
Zunge	2	1	17	15	6	9	50
Mundboden	0	2	24	25	8	6	65
Mundschleimhaut	0	1	8	10	11	6	36
weicher Gaumen	1	0	6	11	4	4	26
Oropharynx	1	1	0	1	1	0	4
Lippen	0	0	5	6	0	0	11
Gesicht	0	0	0	0	0	3	3
Gesamt	4	5	60	68	30	28	195

Tabelle 38: Verteilung der Primärtumorlokalisation in Abhängigkeit von der jeweiligen Ausräumungsstrategie (n=195)

Bei 109 Patienten wurden 195 Lymphknotenausräumungen durchgeführt. Diese wurden ins Verhältnis gesetzt zu den Primärtumorlokalisationen. Bei 50 von 195 Ausräumungen (26%) war der Primärtumor im Bereich der Zunge. Bei 65 Ausräumungen (33%) war der Tumor im Bereich des Mundbodens manifest, bei 36 Ausräumungen (19%) im Bereich der Mundschleimhaut, in 26 Fällen (13%) im weichen Gaumen, in 11 Fällen im Bereich der Lippen (6%), in 4 Fällen im Oropharynx (2%), in 3 Fällen im Bereich der Gesichtshaut (2%) (**Tabelle 38**).

Eine Zunahme der Lymphknotenausräumungen kann in unserem Kollektiv festgestellt werden, wenn der Tumor im Bereich des Mundbodens, der Mundschleimhaut oder der Zunge lokalisiert ist. Bei Tumorlokalisationen im Bereich des Oropharynx, der Lippen und des weichen Gaumens wurden weniger Ausräumungen durchgeführt, bei Tumoren im Bereich des Gesichts erfolgten lediglich vereinzelte Lymphknotenoperationen (**Abb. 20** und **Abb. 21**).

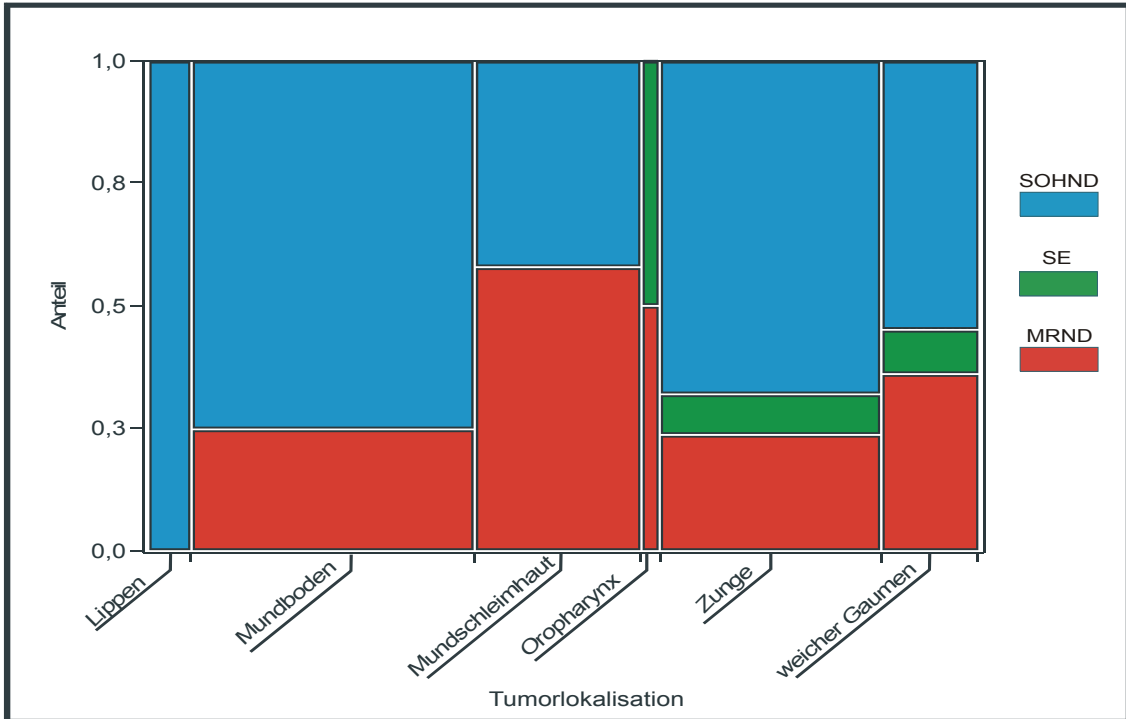


Abb. 20: Verteilung der angewandten Ausräumungsstrategie auf der rechten Seite in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation
 SOHND=supra(omo-)hyoidale Ausräumung, SE=selektive Exstirpation, MRND=modifiziert radikale Neck dissection

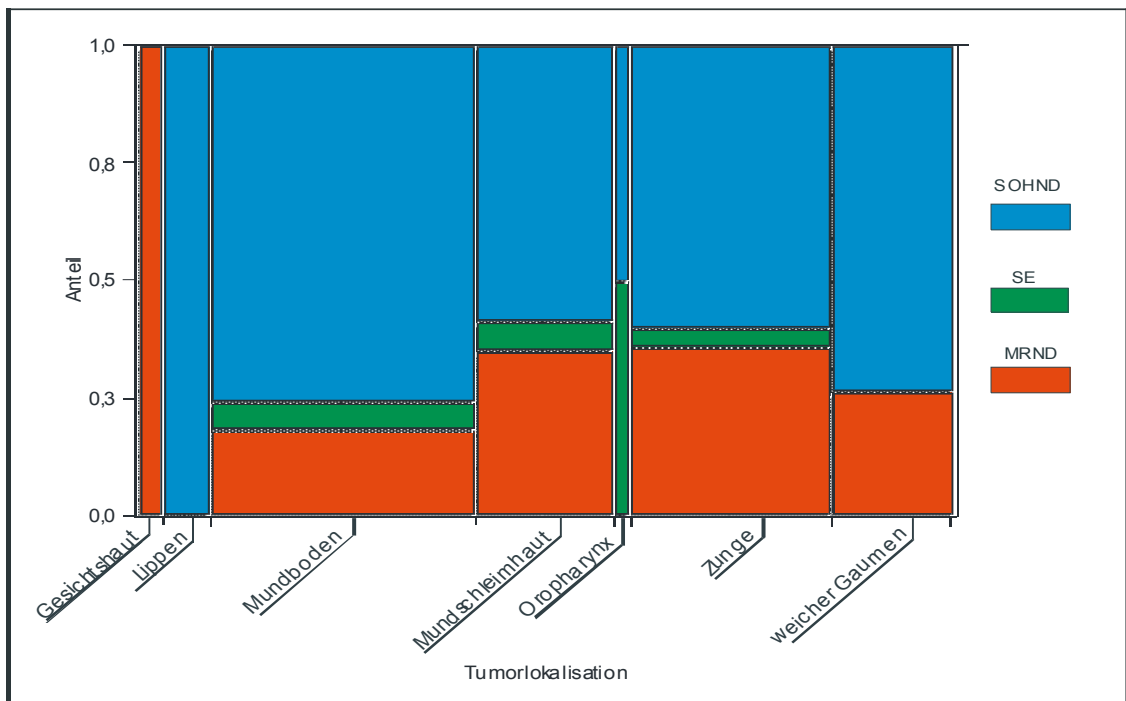


Abb. 21: Verteilung der angewandten Ausräumungsstrategie auf der linken Seite in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Eine detailliertere Übersicht über die neben dem Mundboden am häufigsten zur Lymphknotenausräumung führenden Tumorlokalisationen bietet **Tabelle 39**. Wenn man die Häufigkeiten der Tumorlokalisation verschiedener Mundschleimhautbereiche betrachtet, wird deutlich, dass vor allem die Tumoren im Bereich der Unterkieferschleimhaut zu Lymphknotenausräumungen geführt haben (75%). Hierbei fand die modifiziert radikale Neck dissection mit 31% rechts und 17% links etwas häufiger statt als die supraomohyoidale Ausräumung mit 22% rechts und 28% links. Im Bereich der Zunge sind die Tumorlokalisationen, die zu einer Ausräumung geführt haben, auf den Bereich des Zungenrandes und Zungenkörpers konzentriert (68%). Im Bereich des Zungengrundes waren 32% der Tumoren. Diese Tumoren führten etwas häufiger zu einer supraomohyoidalen Ausräumung mit 34% für die rechte und 30% für die linke Seite. Die modifiziert radikale Neck dissection fand für den Bereich Zunge hingegen nur in 12% rechts und in 18% links statt.

Primärtumorlokalisation	selektive Exstirpation		supra-(omo-)hyoidale Ausräumung		modifiziert radikale Neck dissection		Anzahl der Ausräumungen insgesamt
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	
MSH UK	0	0	7	6	8	6	27
MSH OK	0	0	0	1	0	0	1
Wangen-SH	0	1	0	1	2	0	4
SH-mehrere Teilbereiche	0	0	1	2	1	0	4
Zungenrand, Zungenkörper	1	0	13	10	3	7	34
Zungengrund	1	1	4	5	3	2	16
Gesamt	2	2	25	25	17	15	86

Tabelle 39: Detaillierte Darstellung der Ausräumungsstrategie bei Schleimhaut und Zungenkarzinomen in Abhängigkeit von der Verteilung der Primärtumorlokalisationen

Therapie der Patienten mit klinischem N0-Hals

Vom untersuchten Patientengut mit 181 primären Plattenepithelkarzinomen der Lippen, Mundhöhle und des Oropharynx wurden 101 Patienten präoperativ als N0 klassifiziert, bzw. 202 Halssiten (rechte und linke Halsseite jedes Patienten) ohne Lymphknotenbefall nach präoperativem Staging. Bei 96 dieser 202 Halssiten (48%) mit klinischem N0-Befund wurde eine Lymphknotenausräumung rechts, links oder beidseitig durchgeführt. Dabei wurde nach histopathologischer Aufbereitung in 10 von 96 Fällen (10%) eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen gefunden, wodurch die präoperative Angabe N0 einen falsch-negativen Befund darstellt. Die restlichen 86 Fälle wurden richtig negativ befundet (90%).

Eine nähere Betrachtung der 10 Fälle mit Lymphknotenmetastasen ergab, dass hiervon in einem Fall (10%) ein Lymphknotenbefall mit extrakapsulärem Wachstum vorlag.

In **Tabelle 40** ist der Vergleich der präoperativen und postoperativen N-Kategorie dargestellt. Man erkennt in 10 Fällen mit klinischem N0-Hals einen postoperativ positiven Befund, in 91 von 101 Patientenfällen mit klinischem N0-Hals und Lymphknotenausräumung bestand ein richtig negativer Befund.

präoperatives N-Stadium	postoperatives N-Stadium		
	pN0	pN1-3	Gesamt
N0	91	10	101
N1-3	47	30	77
NX	3	0	3
Gesamt	141	40	181

Tabelle 40: Vergleich der präoperativen und postoperativen N-Kategorie

Tabelle 41 veranschaulicht die durchgeführten Lymphknotenoperationen (n=195) in Abhängigkeit von der klinischen N-Kategorie.

N-Stadium	Operationsseite		Gesamt
	LK-OP re	LK-OP li	
N0	43	53	96
N1-3	51	48	99
Gesamt	94	101	195

Tabelle 41: Anzahl der durchgeführten Lymphknotenausräumungen je Halsseite in Abhängigkeit von der N-Kategorie

4.3.2.2 Radiotherapie

Eine Radiotherapie erhielten 68 der 181 Patienten des Untersuchungsgutes (38%). 42 Patienten erhielten eine neo- bzw. adjuvante Bestrahlung (23%) und 26 Patienten (14%) erhielten eine primäre Radiotherapie. In 112 Fällen (62%) fand keine Bestrahlung statt, in einem Fall wurde hierzu keine Angabe gemacht (1%).

Die Anzahl der in diesem Zusammenhang betrachteten Patienten reduziert sich daher auf 180. In **Tabelle 42** ist dargestellt, wie häufig Bestrahlungen in Abhängigkeit von der T-Kategorie durchgeführt wurden. Von 68 radiotherapierten Patienten hatte 1 Patient einen „in situ“-Tumor (1%), 6 Patienten hatten einen T1-Tumor (3%), 18 Patienten hatten einen T2-Tumor (10%), 2 Patienten einen T3-Tumor (1%), und 41 Patienten einen T4-Tumor (23%).

Bei den nicht-radiotherapierten Patienten (n=112) haben 3 Fälle einen „in situ“-Tumor (2%), 64 einen T1-Tumor (36%), 24 einen T2-Tumor (13%), 3 haben einen T3-Tumor (2%), 13 einen T4-Tumor (7%), und 5 einen Tumor unbekannter Größe (3%).

Kategorie		bestrahlt	Nicht bestrahlt	Gesamt
Tis	Anzahl	1	3	4
	% bezogen auf Gesamtzahl	1	2	
	% bezogen auf Tis	25	75	
T1	Anzahl	6	64	70
	% bezogen auf Gesamtzahl	3	36	
	% bezogen auf T1	9	91	
T2	Anzahl	18	24	42
	% bezogen auf Gesamtzahl	10	13	
	% bezogen auf T2	43	57	
T3	Anzahl	2	3	5
	% bezogen auf Gesamtzahl	1	2	
	% bezogen auf T3	40	60	
T4	Anzahl	41	13	54
	% bezogen auf Gesamtzahl	23	7	
	% bezogen auf T4	76	24	
TX	Anzahl	0	5	5
	% bezogen auf Gesamtzahl	0	3	
	% bezogen auf TX	0	100	
	Gesamt	68	112	180

Tabelle 42: Verteilung der radiotherapierten Patienten und der jeweiligen T-Kategorie
T Lippe, Mundhöhle, Oropharynx: siehe Tabelle 1

Es wird deutlich, dass mit zunehmender T-Kategorie die Häufigkeit der Radiotherapie steigt, und bei abnehmender T-Kategorie die Indikation für eine Bestrahlung wesentlich abnimmt. Das Mosaik-Diagramm (**Abb. 22**) zeigt für die jeweilige T-Kategorie, sowie die Gesamtzahl, den Anteil der bestrahlten bzw. nicht bestrahlten Patienten. Die Breite der Kategoriefelder ist proportional zur Anzahl der Patienten, die dieser Kategorie zuzuordnen sind.

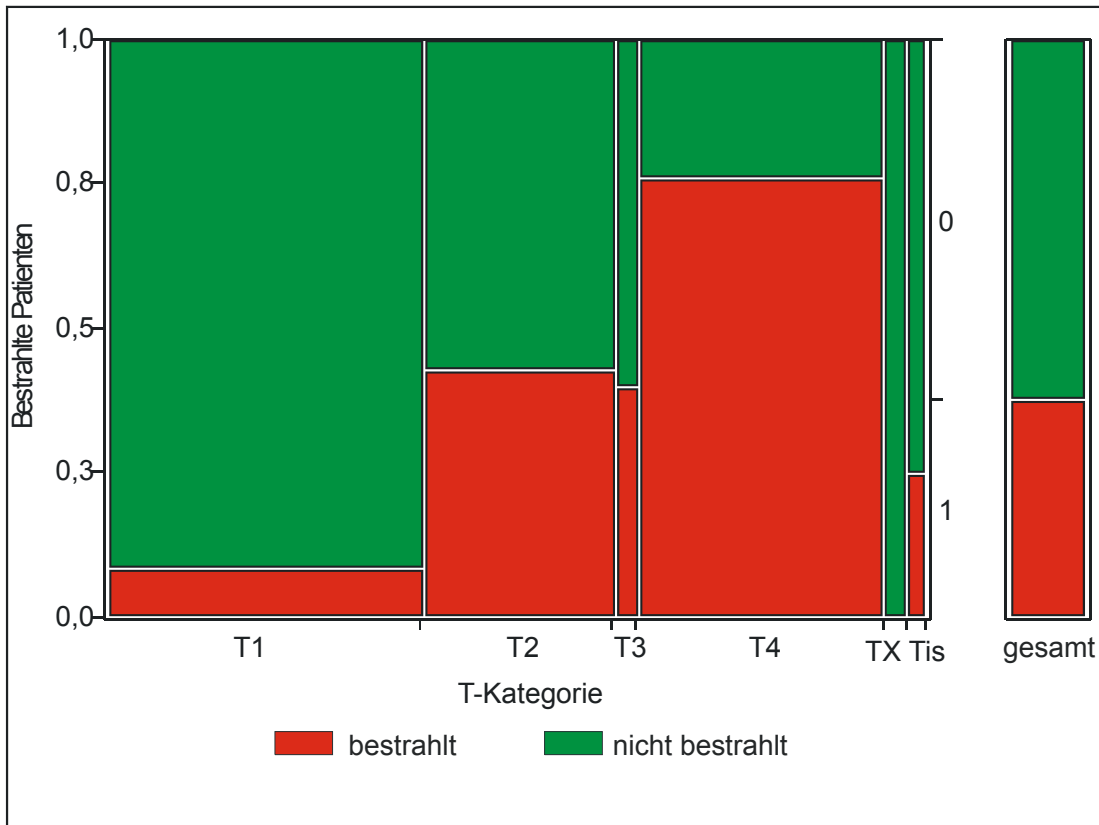


Abb. 22: Bestrahlte Patienten in Abhängigkeit von der T-Kategorie

Ebenso wurde die N-Kategorie in Abhängigkeit zur Anzahl der bestrahlten Patienten gesetzt. Eine ähnliche Tendenz wurde auch hier festgestellt.

Von 68 bestrahlten Patienten hatten 19 einen N0-Hals (28%), 5 einen N1-Hals (7%), N2a hatten 2 Patienten (3%), N2b hatten 24 Patienten (35%), und N2c hatten 18 Patienten (26%).

Die nicht bestrahlten Patienten (n=112) hatten in 82 Fällen einen N0-Hals (73%), 6 hatten einen N1-Hals (5%), N2a hatten keine Patienten, N2b hatten 12 Patienten (11%), N2c hatten 10 Patienten (9%), kein Patient hatte N3, und 2 Patienten hatten einen unbekanntem Lymphknotenstatus (2%) (**Tabelle 43**).

Kategorie		bestrahlt	Nicht bestrahlt	Gesamt
N0	Anzahl	19	82	101
	% bezogen auf Gesamtzahl	28	73	
	% bezogen auf N0	19	81	
N1	Anzahl	5	6	11
	% bezogen auf Gesamtzahl	7	5	
	% bezogen auf N1	45	55	
N2a	Anzahl	2	0	2
	% bezogen auf Gesamtzahl	3	0	
	% bezogen auf N2a	100	0	
N2b	Anzahl	24	12	36
	% bezogen auf Gesamtzahl	35	11	
	% bezogen auf N2b	67	33	
N2c	Anzahl	18	10	28
	% bezogen auf Gesamtzahl	26	9	
	% bezogen auf N2c	64	36	
NX	Anzahl	0	2	2
	% bezogen auf Gesamtzahl	0	2	
	% bezogen auf NX	0	100	
	Gesamt	68	112	180

Tabelle 43: Verteilung der radiotherapierten Patienten in Abhängigkeit von der N- Kategorie
N Lippe, Mundhöhle, Kieferhöhle: siehe Tabelle 2

Analog zum Vergleich mit der T-Kategorie lässt sich hier eine tendenzielle Zunahme der Anwendung von Radiotherapie bei steigender N-Kategorie feststellen. Deutlicher wird hierbei eine Zunahme der nicht-radiotherapierten Patienten mit sinkender N-Kategorie (**Abb. 23**).

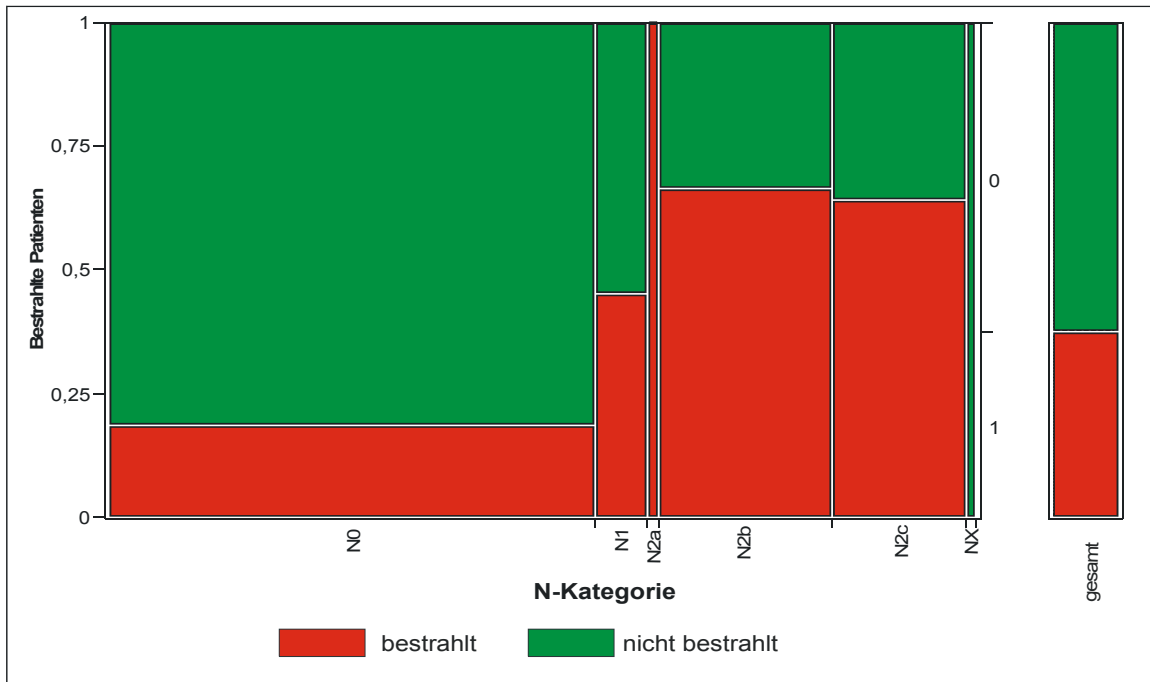


Abb. 23: Bestrahlte Patienten in Abhängigkeit von der N-Kategorie

4.3.2.3 Chemotherapie und Therapiekombinationen

Die Chemotherapie stellt mit einer Anzahl von 10 Fällen eine selten gewählte Therapieoption in unserem Untersuchungsgut dar (6%). Sie wurde in 5 Fällen zusammen mit einer Lymphknotenausräumung adjuvant angewendet, primär wurde sie in weiteren 5 Fällen gewählt, davon in 4 Fällen in Kombination mit einer Radiotherapie, in einem Fall ohne (Tabelle 44).

	Bestrahlung	Chemotherapie		
		ja	nein	Gesamt
LK-Ausräumung ja	Ja	5	35	40
	nein	0	69	69
	unbekannt	0	0	0
LK-Ausräumung nein	ja	4	24	28
	nein	1	42	43
	unbekannt	0	1	1
Gesamt		10	171	181

Tabelle 44: Verteilung der Chemotherapieanwendung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=181)

4.4 Nachsorge

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung des Patientenkollektivs wurde für den Zeitraum vom 1.6.1999 bis zum 30.9.04 erhoben. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 1 Jahr und 10 Monate. 70 Patienten wurden mindestens zwei Jahre nachbeobachtet (39%), 38 Patienten wurden mindestens 3 Jahre nachgesorgt (21%). 23 Patienten verstarben im Untersuchungszeitraum (13%). Mit der Nachsorge im Verzug waren 84 Patienten (46%). Die verstorbenen Patienten lebten im Durchschnitt noch 357 Tage nach Diagnosestellung.

Die Überlebenskurve der Patienten unseres Kollektivs ist in **Abb. 24** dargestellt.

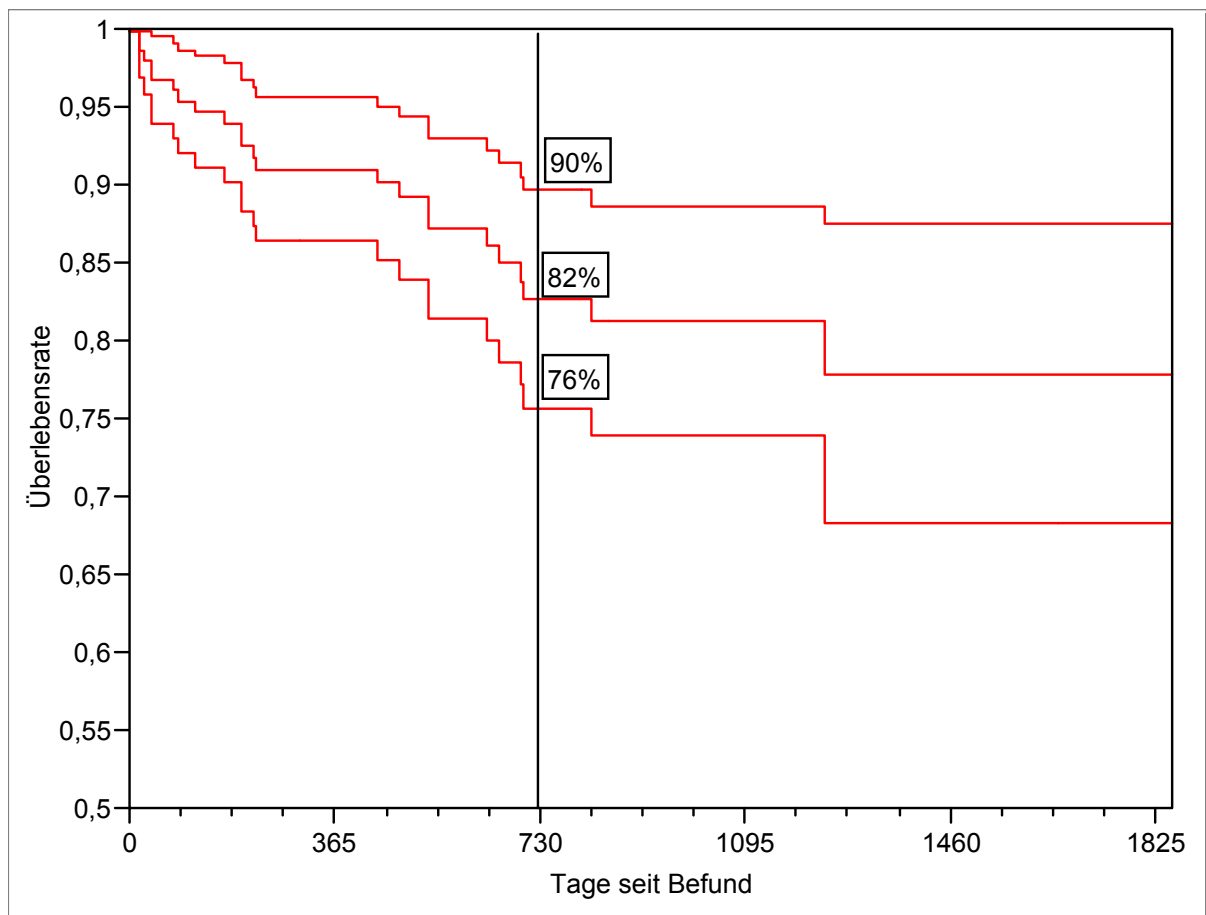


Abb. 24: Überlebenskurve mit 95%-Konfidenzintervallen aller Patienten des Kollektivs nach Kaplan-Meier

5 Diskussion

5.1 Diskussion des Patientengutes

5.1.1 Patientenmerkmale als Prognosefaktoren

5.1.1.1 Altersverteilung

Der Altersgipfel unseres Untersuchungsgutes lag zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr. Zu demselben Ergebnis kam eine US-Studie der National Cancer Data Base (NCDB) (HOFFMANN 1998), in der zwei Kollektive verglichen wurden, eines zwischen 1985-1989 mit 118.292 Fällen und eines zwischen 1990-1994 mit 176.730 Fällen. Das Manifestationsmaximum (27% der Fälle) lag hier ebenfalls zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr.

Auch GRIMM (1990) konsolidiert die Feststellung, dass in höherem Lebensalter die Wahrscheinlichkeit an einem Tumor zu erkranken zunimmt. Er führt diese Tatsache auf die sich im Alter summierenden exogenen und endogenen Ursachenkomplexe zurück.

Diesen Ergebnissen stehen andere jüngere Untersuchungen entgegen (ORDUNG 1992), (EL HUSSEINY et al. 2000), die eine Verschiebung des Altersgipfels auf das 50. bis 60 Lebensjahr oder gar auf das 40. bis 50. Lebensjahr (ERISEN et al. 1996) feststellen.

Auch MACKENZIE et al. (2000) stellen eine vermehrte Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen bei jüngeren Patienten fest und sehen einen Zusammenhang zu den herkömmlichen Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum, sowie einem niedrigen Verzehr von Gemüse.

Sieht man unsere Altersverteilung in Zusammenhang mit den im Vergleich hohen 5-Jahres-Überlebensraten, so scheinen Patienten, die erst relativ spät an einem Tumor erkranken eine bessere Überlebenschance zu haben als jüngere (VENESS 1999). KOCH et al. (1999) stellten in diesem Zusammenhang fest, dass die endogenen Faktoren, wie z.B. die p53-Genmutationen, die zur Tumorentstehung beitragen, aber auch die Exposition durch die Risikofaktoren bei älteren Patienten geringer ist als bei ihren jüngeren Leidensgenossen.

5.1.1.2 Geschlechtsverteilung

In den letzten Jahren lässt sich eine Angleichung der Karzinominzidenz im Kopf-Hals-Bereich zwischen Männern und Frauen feststellen. Dies mag auf das sich angleichende Konsumverhalten zwischen Männern und Frauen bezüglich Alkohol, vor allem aber bezüglich des Rauchens liegen (LEVY et al. 1991), (EL HUSSEINY 2000).

In den 80er Jahren betrug das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen noch 3,8:1 (PINDBORG 1982), sowie 3:1 (FRIES et al. 1979), (PLATZ et al. 1985). In aktuelleren Studien, wie beispielsweise der NCDB (HOFFMANN 1998), liegt das Geschlechterverhältnis bei 1,5:1, oder bei 1,7:1 (HUSSEINY et al. 2000). ERISEN et al (1996) kommen zu einem Ergebnis von 2,5:1. PLATZ et al. (1982) ermittelten in ihrer retrospektiven DÖSAK-Studie ein Geschlechterverhältnis von 2,7:1.

Diesen Trend der Angleichung zwischen erkrankten Männern und Frauen kann unser Untersuchungsgut unterstützen. Mit einer Verteilung von 2,8:1 war zwar noch ein etwas stärker polarisiertes Verhältnis zu erkennen, eine tendenzielle Angleichung scheint aber auch hier zu bestehen.

5.1.1.3 Primärtumorlokalisationen

Die Tumorlokalisation wurde gemäß dem von der WHO vorgegebenen Schlüssel (WAGNER und HERMANEK 1995) den jeweils betroffenen Regionen der Mundhöhle zugeordnet. In unserem Patientenkollektiv waren die Mundbodenkarzinome mit 25 % die am häufigsten vertretenen Primärtumoren. Es folgten mit jeweils 20% die Zungenkarzinome und die Mundschleimhautkarzinome, wobei allein die Unterkieferschleimhaut einen Anteil von 13% aller Primärtumoren hervorbrachte.

PLATZ et al. (1988) können diese Ergebnisse stützen, sie geben in ihrer „Prospektiven DÖSAK-Studie“ 21,8% Mundbodenkarzinome an, 19,6% Zungenkarzinome und 15,6% Unterkiefer-Alveolarfortsatz-Karzinome.

Auch bei LEIKE (1997) führen mit jeweils 15% die Tumorlokalisationen im Bereich der Zunge, des Mundbodens, und des UK-Alveolarfortsatzes.

MOORE et al. (2000) beschrieben in ihrer Studie über die globale Inzidenz von Zungenkarzinomen, dass die Zunge die weltweit am häufigsten betroffene intraorale Region darstelle. Dabei gäbe es regionale Unterschiede, besonders betroffen seien Indien und Frankreich. Gerade bei den jungen Patienten nehme die Inzidenz von Zungenkarzinomen zu.

Auch CHEN und MYERS (2000) fanden in ihrem Kollektiv die Zunge und den Mundboden als die am häufigsten betroffenen Lokalisationen für einen Primärtumor in der Mundhöhle. Sie erfassten zwischen 1970 und 1999 3.308 Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle (ohne Lippen). Am häufigsten traten in ihrem Untersuchungsgut die Tumoren an der Zunge auf (32%), gefolgt von Mundbodenkarzinomen (28%). Mundschleimhautkarzinome wurden in dieser Studie aufgeteilt in Tumoren der retromolaren Zone (17%) und des Alveolarkamms (14%), und sind daher nur bedingt mit unseren Ergebnissen zu vergleichen.

5.1.1.4 Risikofaktoren

Es wurden bereits zahlreiche Studien über Risikofaktoren, die zu einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich führen können, veröffentlicht, dennoch verbleibt eine gewisse Unklarheit bezüglich der Ätiologie der Tumoren (GRIMM 1990).

Zu den exogenen Faktoren scheint eine endogene Bereitschaft zur Ausbildung eines Tumors hinzukommen. Der regelmäßige Alkoholkonsum wurde in zahlreichen Studien als tumorbegünstigender Faktor herausgearbeitet (KOLBE 1990), (MAIER et al. 1994), (MACFARLANE et al. 1995), (ZÖLLER et al. 1995), (KRUK-ZAGAJEWSKA et al. 2001). Insbesondere bei Frauen scheint ein regelmäßiger Alkoholkonsum schon in geringen Mengen ein erhöhtes Risiko für eine Tumorgenese zu bergen. So stellten MAIER et al. (1999) in ihrer Studie bereits bei einem täglichen Konsum von 10 bis 20g Alkohol pro Tag eine erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Mundhöhle, des Larynx und des Pharynx fest.

Erschwerend kommt hinzu, dass sich die exogenen Faktoren wie Rauchen, vor allem aber der regelmäßige Alkoholkonsum nur schlecht erheben lassen. Dies mag zum einen an der Tatsache liegen, dass Alkoholranke selten aufrichtig über ihren Alkoholkonsum berichten, zum anderen an der schwer einschätzbaren Grenze zwischen dem „im gesellschaftlichen Rahmen anerkannten Alkoholkonsum“ und dem regelmäßigen Alkoholabusus bzw. der Alkoholsucht. Auch sind die anamnestischen Angaben des Patienten kritisch zu bewerten, da sie häufig im Gegensatz zum objektiven Befund stehen (GRIMM 1990).

Dieses Problem mussten wir auch in unserem Patientenkollektiv erkennen, und betrachten daher die Ergebnisse mit einer gewissen Zurückhaltung. Der Anteil der regelmäßig Alkohol konsumierenden Männer lag bei 62% und bei den Frauen bei 19%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag mit 70% (KI 52%-88%) für Alkoholabstinente sogar noch unter der Rate für Alkoholkonsumenten (84%, KI 75%-93%). Auch MACFARLANE et al. (1995) stellten bei ihrer Studie über die Risikofaktoren Mundhöhlenkarzinome zu entwickeln im italienischen Untersuchungsgut einen derart unklaren Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Alkohol und der Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen fest. Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangen FIGUERO et al. (2004), die in ihrer Untersuchung feststellen, dass Alkohol für sich genommen kein Karzinogen darzustellen scheint.

LYPE et al. (2004) berichten in ihrer retrospektiven Studie über Plattenepithelkarzinome der Wangenschleimhaut bei jungen Erwachsenen in Indien hingegen von einem deutlichen Einfluss dieses Risikofaktors. Bei ihnen liegt der Anteil der Raucher und Alkoholkonsumenten bei 91%.

Im untersuchten Patientenkollektiv von DAMMER et al. (1998) tranken 83,1% der Tumorpatienten regelmäßig Alkohol, 71,9% galten als alkoholgefährdet.

Neben dem Alkoholkonsum stellt der Genuss von Tabakprodukten den Hauptrisikofaktor zur Entwicklung eines oralen Malignoms dar. MORENO et al. (2000) stellen das Rauchen als Risikofaktor sogar noch vor den Alkoholkonsum an die erste Stelle der Karzinogene. MACKENZIE et al. (2000) sehen in ihrer ätiologischen Studie über die zunehmende Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen bei jungen Menschen

ebenso die vorwiegend herkömmlichen Risikofaktoren im Vordergrund wie Rauchen, Alkoholkonsum und niedriger Verzehr von Gemüse.

Der Anteil der rauchenden Männer betrug in unserem Kollektiv 75%, und bei den Frauen 32%. Laut dem Statistischen Bundesamt (2003) konsumieren von den 60 bis 65jährigen Männern ungefähr 23,4% Tabakprodukte. Ein deutlich höheres Konsumverhalten in unserem Patientengut im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung lässt sich somit ausmachen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Raucher betrug 77% (KI 65%-88%), die der Nichtraucher 83% (KI 71%-95%). Hier konnte ein Überlebensvorteil der Nichtraucher, entsprechend der Literatur, festgestellt werden.

5.1.2 Tumormerkmale als Prognosefaktoren

5.1.2.1 Tumordicke

Die Tumordicke hat einen großen Einfluss auf die Prognose für den Patienten (MOHIT-TABATABAI et al. 1986), (MISHRA et al. 1999), (O'BRIEN et al. 2003), (SHEAHAN et al. 2003). So schlugen HOWALDT et al.(1993) eine Modifikation der T-Kategorie für Mundhöhlenkarzinome vor, die neben dem Tumordurchmesser auch die Tumordicke einbezieht. Ihrer Meinung nach haben nicht alle Patienten mit niedriger T- oder N-Kategorie eine bessere Überlebenschance als solche mit höheren Kategorien. Entscheidend seien die Tumordicke und die Infiltrationstiefe der Läsion. Jedoch stellten sie auch fest, dass ein hierdurch gewonnener besserer Prognose-Parameter einen Verlust an Praktikabilität mit sich brächte.

In unserem Kollektiv wurden lediglich 28% präoperative und 13% postoperative Angaben zur Tumordicke gemacht. Die geschätzte Tumordicke präoperativ lag im Durchschnitt bei 25 mm und postoperativ bei 15 mm, und liegt nach MOHIT-TABATABAI et al. (1986) damit deutlich im Bereich erhöhter Rezidivgefahr. Die relativ geringen Angaben zur Tumordicke in unserem Kollektiv unterstreicht die von HOWALDT et al. (1993) festgestellte unzureichende Praktikabilität. Hierin lässt sich

auch die Ursache für die große Divergenz zwischen präoperativ geschätzten und postoperativ gemessenen Werten vermuten.

Eine routinemäßige Angabe zur histologischen Tumordicke durch den Pathologen wäre daher für eine Einschätzung der Prognose sehr wünschenswert.

5.1.2.2 Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser ist einer der wichtigsten tumorkorrelierten Prognosefaktoren. Durch das TNM-System kann man mit der T-Kategorie rasch und durch einfach zu handhabende Mittel einen Überblick über die Schwere der Tumorerkrankung erhalten. Dies kann zum einen die Entscheidung für eine bestimmte Therapie erleichtern, zum anderen können mehr oder weniger homogene Teilkollektive gebildet werden, die u. a. für Studien wie diese hilfreich sind, und damit auch eine Evaluation der Diagnostik und Therapie ermöglichen.

Insbesondere bei kleinen Tumoren, können MOORE et al. (1986) eine Korrelation zwischen geringem Tumordurchmesser und geringem Lymphknotenbefall sowie einer guten Prognose feststellen. Jedoch nehmen ihrer Meinung nach bei größeren Tumoren (größer als 2cm) die Raten für den Lymphknotenbefall und eine schlechtere Prognose nicht im selbem Masse zu.

Andere Autoren (McGAVRAN et al. 1961), (SHEAR et al. 1976), (ROWE et al. 1992) sehen jedoch einen klaren Zusammenhang zwischen Tumorgröße, aggressivem Wachstum und einer schlechteren Prognose.

Auch ZHAO et al. (2003) sehen in ihrer Untersuchung zu den Prognosefaktoren bei klinischem N0-Plattenepithelkarzinom der Zunge die T-Kategorie neben der Therapieform, dem Differenzierungsgrad, dem Alter des Patienten, sowie dem Lymphknotenstatus einen wichtigen Prognosefaktor und schlagen einen Prognoseindex vor, der diese Parameter berücksichtigt.

Im Tübinger Untersuchungsgut lag der durchschnittliche Tumordurchmesser postoperativ bei 2,6 cm. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit T1-Tumoren

bei 87% (KI 71% bis 93%), für T2-Tumoren bei 77% (KI 61% bis 94%) und bei T4-Tumoren bei 78% (KI 63% bis 93%). Für Patienten mit T3-Tumoren und „in-situ“-Tumoren konnte nur eine 2-Jahres-Überlebensrate ermittelt werden. Sie lag jeweils bei 100%. Da es insgesamt jedoch nur wenige T3-Patienten in unserem Kollektiv gab (3 Patienten zu Beginn unter Beobachtung), ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses als gering zu beurteilen. MOORE (1986) stellt in seiner Untersuchung über den Einfluss der Tumorgöße auf die Prognose bei Mundhöhlenkarzinomen fest, dass bei kleinen Tumoren (≤ 2 cm) (Überlebensrate: 68%) die Prognose deutlich besser ist als bei Tumoren >4 cm (Überlebensrate: 23%). Bei Tumoren zwischen 2 und 4 cm lasse sich eine Korrelation zwischen Tumorgöße und Prognose kaum feststellen. Auch in unserem Patientenkollektiv ließ sich lediglich eine deutliche Prognoseverschlechterung zwischen den postoperativen Tumorstadien pT1 und pT4 feststellen, wobei die Überlebenskurven bei pT2 und pT4 nah bei einander liegen.

5.1.2.3 Histologischer Differenzierungsgrad

Um das Wachstumsverhalten bzw. die Aggressivität eines Tumors zu beschreiben, bietet sich das histologische Grading an, das auf BRODERS (1920) zurückgeht. Dabei werden die Plattenepithelkarzinome in gut, mäßig und schlecht differenzierte Tumoren eingeteilt. Grundlage der Einteilung ist der Keratinisationsgrad sowie die Übereinstimmung mit dem normalen Plattenepithel.

Eine schlechtere Differenzierung des Tumors birgt auch eine schlechtere Prognose für den Patienten, wohingegen eine gute Differenzierung eine bessere Prognose bedeutet (McGAVRAN et al. 1961), (ARTHUR und FARR 1972), (PLATZ et al. 1982).

Eine Relativierung des Gradings als Prognosefaktor ist durch die Tatsache gegeben, dass innerhalb eines Tumors durchaus unterschiedliche Wachstumsmuster und damit Differenzierungsgrade vorhanden sein können (SCHWENZER und EHRENFELD 2002). Auch eine unterschiedliche Beurteilung durch verschiedene Pathologen zeigt zum einen die Notwendigkeit der hohen fachlichen Kompetenz von dieser Seite, zum anderen die Schwierigkeit, objektive Beurteilungsparameter in diesem Bereich zu definieren.

In unserem Patientengut fand immerhin bei 53% des Patientengutes eine Übereinstimmung zwischen prä- und postoperativem Grading statt, was in Anbetracht der oben genannten Einschränkungen doch eine gewisse Treffsicherheit des präoperativen Gradings bedeutet.

WOOLGAR et al. (1995) stellten fest, dass neben dem Tumordurchmesser das Grading einen wesentlichen Prognosefaktor für die Wahrscheinlichkeit, zervikale Lymphknotenmetastasen auszubilden, darstellt.

Auch ROLAND et al. (1992) erkannten in einer retrospektiven Studie an 3.294 Patienten eine zunehmende Rate an Lymphknotenmetastasen bei schlechterem Differenzierungsgrad des Primärtumors. In ihrem Kollektiv hatten 28% der Patienten mit gut differenzierten Tumoren Lymphknotenbefall, wohingegen 46% der Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

Im Tübinger Kollektiv hatten lediglich 12% der Patienten mit gut differenzierten Tumoren, 31% der Patienten mit mäßig differenzierten, und 56% der Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren einen Lymphknotenbefall. Eine Zunahme der Lymphknotenmetastasierung bei schlechterem Grading ergibt sich somit auch in unserem Untersuchungsgut.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit G2-Tumoren bei 84% (KI 75% bis 93%). Für Patienten mit G1-Tumoren und G3-Tumoren konnte nur eine 4-Jahres-Überlebensrate ermittelt werden. Sie lag für Patienten mit G1-Tumoren bei 88% (KI 73% bis 99%) und für Patienten mit G3-Tumoren bei 80% (KI 45% bis 99%). Eine ungünstigere Prognose bei schlechterem Differenzierungsgrad haben somit auch unsere Patienten, wenn auch die Überlebensraten deutlich besser sind, als in vergleichbaren Studien. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich aufgrund der geringen Anzahl der unter Beobachtung stehenden Patienten mit G1- und G3-Tumoren (25 bzw. 9 zu Beginn der Beobachtung) sehr große Konfidenzintervalle ergeben und somit die Abweichung der Werte von denen anderer Untersuchungen zum Teil erklären. Bei

EICKHOFF (2003) beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate für Patienten mit G1-Tumoren 83%, mit G2-Tumoren 39% und für G3-Tumoren 28%.

5.2 Diskussion der Diagnostik

5.2.1 Diskussion der Tumordiagnostik

Im Rahmen der Staging-Untersuchung wird die Tumordiagnostik bei uns zunächst bei der Befunderhebung visuell und durch Palpation begonnen. Die Anamnese spielt dabei eine äußerst wichtige Rolle, so kann sie den Verdacht auf ein Tumorgeschehen erhärten. Besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang detaillierte Befragungen zu den Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Jedoch auch Dysphagie, Artikulationsschwierigkeiten oder Heiserkeit, sind Hinweise, die auf einen Tumor deuten (CHEN und MYERS 2000). Weitergehend können je nach Indikation bildgebende Methoden eingesetzt werden, wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie, Positronenemissionstomographie, Skelettszintigraphie oder Panendoskopie. Im Rahmen dieser Arbeit wird besonderes Augenmerk auf die bildgebende Diagnostik gelegt, wenn auch an dieser Stelle noch einmal auf die besondere Wichtigkeit der genauen anamnestischen Befragung und klinischen Untersuchung hingewiesen werden soll.

Unter den bildgebenden Medien nimmt die Panendoskopie in der Diagnostik von synchronen Zweitkarzinomen, Magenulzera und Trachea-Bronchitiden einen hohen Stellenwert ein (HOFFMANN et al. 2002).

Dagegen stellen die Computer- und die Magnetresonanztomographie mit 79% und 51% die am häufigsten eingesetzten Medien zur Diagnostik des Primärtumors bei uns dar. Die Sonographie wurde mit 12% vergleichsweise wenig angewendet und würde sicherlich größere Beachtung verdienen, da sie insbesondere bei Tumoren der Lippen, der Wangen, des Mundbodens und der Tonsillen recht präzise Angaben über die Größe, Lage und Struktur der Läsion liefert.

Unsere Auswertung konzentriert sich auf den konventionellen Einsatz der bildgebenden Medien, so dass z.B. die Häufigkeit des Einsatzes der Positronenemissionstomographie,

hier nicht beurteilt werden kann. Trotzdem sei auf ihre Berechtigung im Tumorstaging hingewiesen. NAKASONE et al. (2001) haben in ihrer Studie eine Verbesserung der Effektivität des Tumorstagings festgestellt, das neben Computertomographie und Magnetresonanztomographie unterstützend auf die Positronenemissionstomographie zurückgreift.

5.2.2 Diskussion der Lymphknotendiagnostik

Das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hat einen großen Einfluss auf die Überlebenschancen des Patienten, so halbieren sich statistisch die Überlebensraten mit zervikalen Filiae (STELL et al. 1983), (RICHARD et al. 1987), (HOFFMANN und REINERT 2002). Besonders die Frage nach extrakapsulärem Wachstum bei Lymphknotenmetastasen ist von entscheidender prognostischer Relevanz (MARAN et al. 1993), (WOOLGAR et al. 2003).

Daher ist die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Tumorstagings ein wichtiger Punkt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen hat unmittelbaren Einfluss auf die Therapie. Von ihr hängt es ab, ob und in welchem Rahmen eine Lymphknotenausräumung stattfindet. Leider sind in 20%, trotz klinisch und bildgebend unauffälliger Häse, histologisch Lymphknotenmetastasen auszumachen. In knapp 10% handelt es sich dabei um Mikrometastasen (HOFFMANN und REINERT2002).

Aus diesen Gründen ist auch eine Evaluation der Sensitivität und der Spezifität der Lymphknotendiagnostik sehr wichtig. Leider werden Mundhöhlenkarzinome obwohl sie bereits sehr früh sichtbar sind erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Eine Erklärung mag dafür eine häufig unspezifische bzw. missgedeutete Begleitsymptomatik sein. Häufig liegen zu diesem Zeitpunkt schon Lymphknotenmetastasen vor.

In der Bildgebung nicht zu unterscheiden sind benigne von malignen Lymphknotenvergrößerungen. Dennoch gibt es Kriterien, die für eine Diagnose von Lymphknotenmetastasen sprechen. Hierzu zählen ein Mindestdurchmesser von 10mm, zentrale Nekrosen, zystische Umwandlungen und perikapsuläre Ausbreitung von vermeintlichem Tumorgewebe (SOM 1987), (STEINKAMP 1991). Es muss jedoch

bedacht werden, dass vor allem der Lymphknotendurchmesser nur einen Hinweis auf ein Malignom bieten kann, denn immerhin 83% der Lymphknoten, die größer als 1cm sind, sind tumorfrei, wohingegen 42% der Lymphknoten unter 1cm Metastasen enthalten (EICHHORN et al. 1987).

Das standardmäßig durchgeführten Staging des Lymphknotenstatus umfasst nach STEINKAMP (1991) die Palpation, Sonographie und Computertomographie. In unserer Klinik findet in diesem Rahmen auch die Magnetresonanztomographie Anwendung.

5.2.2.1 Palpation

Die Palpation stellt den ersten Schritt in der Befunderhebung der Lymphknotenstatus dar und hat zunächst einen orientierenden Charakter. Umso interessanter ist die Tatsache, dass die Ergebnisse dieses manuellen Screenings relativ aussagekräftig sind. So stellt STEINKAMP (1991) für die Palpation eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von ebenfalls 82% fest. Die Problematik in der Diagnostik, und daher relativ hohe falsch-negative Befundergebnisse, sieht er darin, dass wichtige Halsregionen der Palpation nicht zugänglich sind. Hierzu zählen die tiefe Halsgefäßscheide, sowie die hinter dem M. sternocleidomastoideus gelegenen und retropharyngealen bzw. paravertebralen Lymphknotenregionen. Andere Autoren sehen die obere jugulare Lymphknotengruppe als schwer zu beurteilende Region an (MANUSCO et al. 1981), (HAJEK et al. 1986).

Im Tübinger Kollektiv lagen die Werte mit 44% für die Sensitivität und 88% für die Spezifität. Der sehr niedrige Wert für die Sensitivität mag an dem oben beschriebenen Problem liegen, dass die Palpation der wichtigen Regionen zum Teil nur schwer zugänglich ist.

5.2.2.2 Sonographie

Leider wird der Sonographie in der Lymphknotendiagnostik nach wie vor noch wenig Beachtung geschenkt, die am häufigsten eingesetzte Methode stellt nach wie vor die Computertomographie dar (LENZ et al. 1989), (LENZ 1992). Zunehmender Akzeptanz

erfreuen kann sich auch die Magnetresonanztomographie (VOGL et al. 1991), (LENZ 1992). Ein Grund für die seltene Anwendung der Sonographie ist sicherlich die hohe Anforderung an die Kompetenz des Untersuchers, gerade hier ist eine große Erfahrung zur richtigen Einschätzung der Lymphknoten unentbehrlich. Dennoch sollte die Sonographie aufgrund ihrer fehlenden Strahlenbelastung und ihrer hohen Qualität in der Diagnostik den ersten Platz einnehmen.

Auch in unserem Untersuchungsgut wurde die Sonographie vergleichsweise selten angewendet. Daher ist die Aussagekraft der Werte kritisch zu betrachten. Mit 91% stellte sie die spezifischste der durchgeführten diagnostischen Medien dar. Die Sensitivität lag mit 67% deutlich darunter. Bei STEINKAMP (1992) lagen die Werte mit 96% und 95% deutlich über unseren Ergebnissen. Gerade unter dem Aspekt, dass diese Untersuchungsmethode eine große Erfahrung des Behandlers voraussetzt, sollte an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen sein, dass diese Bildgebung deutlich häufigerer Anwendung Wert wäre.

5.2.2.3 Computertomographie

Die Computertomographie nimmt nach wie vor die führende Stelle in der angewandten Bildgebung ein, nach LENZ (1991) ist sie mit dem Einsatz von Kontrastmittel das Mittel der Wahl.

Nach STEINKAMP (1994) erhärtet sich die Verdachtsdiagnose auf Lymphknotenmetastasen bei folgenden Kriterien: Maximalausdehnung größer als 10mm, deutliche Inhomogenitäten nach Kontrastmittelgabe, zentrale Hypodensität und peripheres Enhancement nach Kontrastmittelgabe.

Auch in unserem Kollektiv wurde die Computertomographie am häufigsten eingesetzt. Die Sensitivität betrug dabei 63% und die Spezifität 75%. Die falsch-positiven Befunde lagen bei 39% der positiven Befunde. 23% der negativen Befunde stellten sich als falsch heraus.

Bei STEINKAMP (1991) lag die Sensitivität mit 93% deutlich über unserem Ergebnis, jedoch lag die Spezifität mit 65% unter unserem Wert. Die falsch-positiven Befunde

lagen in seinem Untersuchungsgut mit 35% der positiven Befunde ähnlich hoch wie in unserem Kollektiv. Diesen Umstand erklärt er dadurch, dass bei Tumorpatienten infolge der Sinushistiozytose und folliculären Hyperplasie die Maximalausdehnung der Lymphknoten oft größer als 10mm ist. Die falsch-negativen Befunde waren mit 7% der negativen Befunde in seinem Kollektiv deutlich unter unserem Ergebnis. Die Ursache für wenig falsch-negative Befunde sieht er darin, dass Lymphknotenmetastasen meistens mindestens 10mm groß sind, und daher leicht erkannt werden.

5.2.2.4 Magnetresonanztomographie

Eine weitere bildgebende Möglichkeit zur Darstellung des Lymphabflussgebietes stellt die Magnetresonanztomographie dar. Nach SCHAEFER et al. (1985) ist dieses Verfahren in der Kontrastdarstellung im Bereich des Tumors der Computertomographie überlegen. Auch hier ist eine eindeutige Diagnose von Lymphknotenmetastasen nicht möglich, es gelten aber auch hier Lymphknoten ab einem Durchmesser von 10-15mm als suspekt.

Die Sensitivität lag in unserem Patientenkollektiv bei 66% und die Spezifität bei 65%. Im Vergleich mit der Literatur können hier sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität keine besonders hohen Ergebnisse erzielt werden. Bei STEINKAMP (1996) lag die Sensitivität deutlich höher (80-90%), die Spezifität jedoch ähnlich wie in unserem Kollektiv (55-85%). Bei WILSON (1994) lag die Spezifität mit 53% sogar noch niedriger.

5.3 Diskussion der Therapie

5.3.1 Chirurgische Therapie

Das durchschnittliche Intervall zwischen ärztlicher Diagnosestellung und Therapiebeginn lag in unserem Patientengut bei 47 Tagen bzw. 6,7 Wochen. Bei KOSCIELNY (1999) lag dieser Zeitraum zwischen 4,5 und 5,6 Wochen und somit recht nah an unserem Ergebnis.

Die Therapie der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich richtet sich zum einen nach den Befunden der bildgebenden Medien (CT, MRT, usw.) (STEINKAMP 1991), zum anderen nach dem Allgemeinzustand des Patienten und nach dem Patientenwunsch. Die drei Säulen der Therapie stellen das operative Verfahren, die Strahlentherapie und die Chemotherapie dar. An dieser Stelle soll zunächst der chirurgischen Therapie Aufmerksamkeit gezollt werden.

Neben den präoperativ erhobenen Befunden sind bei der operativen Therapie nicht zuletzt die intraoperativ gewonnenen und histologisch beurteilten Schnellschnitte für das weitere Vorgehen entscheidend. Besonders die Bewertung der Resektionsgrenzen spielt hierbei eine übergeordnete Rolle (HOFFMANN und REINERT 2002).

Im Tübinger Untersuchungsgut wurden 83% aufgrund des Primärtumors operiert. 18% wurden nicht operiert. Eine Exzisionsbiopsie erhielten 8%, eine nicht radikal intendierte Operation wurde bei 1% angewendet und 71% wurden radikal operiert. Dabei wurde im Durchschnitt ein Sicherheitsabstand von 9,11mm eingehalten. Nur operiert wurden 59%, eine Kombination von chirurgischer Therapie und Radiotherapie wurde in 20% angewendet. In 3% wurde eine Kombination aus Chirurgie, Radio- und Chemotherapie favorisiert, wohingegen in 2% nur eine Radio-Chemotherapie Anwendung fand.

In einer vergleichbaren Studie von ROBERTSON et al. (2001) aus Schottland wurden 206 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen untersucht. Dabei erhielten 5% der Patienten lediglich eine Biopsie, 16% eine Biopsie in Kombination mit Radiotherapie, 11% eine Exzisionsbiopsie, 25% eine radikale Exzision und 42% eine radikale Exzision kombiniert mit einer Radiotherapie. Es fällt auf, dass im schottischen Therapieschema

die alleinige radikale Exzision weniger Anwendung fand, wohingegen bei uns insgesamt etwas weniger radiotherapiert wurde.

Die Resektionsgüte ist von übergeordneter Bedeutung für die Prognose des Patienten (SHINGAKI et al. 2002). In unserem Patientengut lag die 5-Jahres-Überlebensrate für die R0-resezierten Patienten bei 84% (KI 75%-94%). Für die R1-resezierten Patienten konnte nur eine 3-Jahres-Überlebensrate von 53% ermittelt werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen (5 beobachtete Patienten zu Beginn) ergibt sich jedoch ein sehr großes Konfidenzintervall von 5% bis 99%, so dass die Aussagekraft dieser Überlebensrate nur sehr gering ist. Die in der Literatur beschriebenen Werte liegen auf einem deutlich niedrigeren Niveau. So ermittelte EICKHOFF (2003) in seiner Untersuchung eine 5-Jahres-Überlebensrate für R0-resezierte Patienten von 44% und für R1-resezierte Patienten von 34%.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für die nur operierten Patienten lag in unserem Patientenkollektiv bei 82%, und für die Patienten mit einer Kombinationstherapie bei 81%. Für die nur radiotherapierten Patienten konnte nur eine 3-Jahres-Überlebensrate in Höhe von 47% ermittelt werden. Eine bessere Überlebensrate der nur operierten Patienten ist damit erkennbar. SCHRIJVERS et al. (1997) schreiben in ihrem Bericht über die gängigen Verfahren bei Kopf-Hals-Karzinomen, dass vor allem bei kleinen Tumoren ein monotherapeutisches Verfahren gewählt wird, wohingegen fortgeschrittene Tumoren eher mit einer Kombinationstherapie behandelt werden. Durch die Tatsache, dass der Tumor schon wesentlich weiter fortgeschritten sei, hätten diese Patienten eine erheblich schlechtere Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 30%. In unserem Kollektiv haben die Patienten mit einer Kombinationstherapie eine deutlich bessere Prognose. Jedoch haben die Patienten, die nur eine Bestrahlung erhielten, eine geringere Überlebensrate. Diese Abweichung in unserem Untersuchungsgut liegt sicherlich darin begründet, dass die Radiatio als Monotherapie bei uns fast ausschließlich nur in sehr fortgeschrittenen Fällen gewählt wird, wohingegen eine Kombinationstherapie recht häufig eingesetzt wird.

Chirurgische Therapie bei Patienten mit bildgebend N0-Hals

Nach wie vor stellt das Vorgehen am N0-diagnostizierten Hals einen kontrovers diskutierten Punkt in der Therapie dar (ANDERSEN et al. 1996), (COLLINS und MUZAFFER 1998), (WOOLGAR 1999). Allgemeine Richtlinien liegen nicht vor. Der Kliniker sieht sich in einem Dilemma, zwischen der Verursachung einer unnötigen zusätzlichen Morbidität durch eine elektive Neck dissection bei klinischem N0-Hals – und zum anderen aufgrund der häufig bildgebend falsch-negativ eingeschätzten Lymphknotenstatus Lymphknotenmetastasen zu übersehen und dadurch die Überlebenschancen des Patienten erheblich zu verringern. Die Hauptanliegen und das Forschungsinteresse bezüglich der Tumorchirurgie lassen sich daher zusammenfassen in der Vermeidung unnötiger Operationen und in der Vermeidung radikaler Operationen (SCHRIJVERS et al. 1997).

In unserer Klinik wird folgendermaßen vorgegangen: wenn präoperativ keine malignitätssuspekten Lymphknoten diagnostiziert werden, ist bei anterior gelegenen Tumoren in der Regel eine beidseitige supraomohyoidale Ausräumung angezeigt. Zungengrundtumoren sowie Tumoren in der Retromolarregion und des Oropharynx erfordern ebenfalls eine supraomohyoidale Lymphknotenausräumung beidseits. Auch Tumoren mit Mittellinienüberschreitung erfordern eine Ausräumung der Gegenseite. Die Lymphknotenausräumung findet schnellschnittgestützt statt, so dass bei intraoperativem Metastasennachweis eine supraomohyoidale Ausräumung zu einer modifiziert radikalen Neck dissection erweitert werden kann.

In unserem Patientengut wurden 96 Lymphknotenausräumungen bei klinischem N0-Hals durchgeführt. In 23% stellte sich die präoperative N0-Diagnose durch das Computertomogramm als falsch heraus. Die Magnetresonanztomographie ergab in 26% falsch negative Angaben. Diese Patienten wären bei fehlender elektiver Lymphknotenausräumung untertherapiert worden.

Andere Autoren nennen hier höhere Werte von bis zu 30% (SCHRIJVERS et al. 1997). Natürlich muss in diesem Zusammenhang auch die dadurch hohe Anzahl von postoperativ nicht gerechtfertigten elektiven Lymphknotenausräumungen gesehen werden. Ein Grund für die höhere Treffsicherheit in unserem Kollektiv kann in der

hohen Anzahl an durchgeführten Computertomographien im Rahmen des Lymphknoten-Stagings begründet sein. Von 109 Patienten mit Lymphknoten-ausräumungen wurden 99 (91%) präoperativ computertomographiert.

5.3.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie ist bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in fortgeschrittenen Stadien oder bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine favorisierte Therapieoption (SCHRIJVERS et al. 1997). Sie kann adjuvant prä- oder postoperativ eingesetzt werden (SHAH und LYDIATT 1995).

In unserem Untersuchungsgut wurden insgesamt 68 Patienten (38%) radiotherapiert. 42 Patienten (23%) erhielten eine neo- bzw. adjuvante Radiatio und 26 Patienten (14%) erhielten eine primäre Radiotherapie.

In Abhängigkeit von der T-Kategorie kann in unserem Kollektiv eine Zunahme der Häufigkeit der bestrahlten Patienten bei zunehmender T-Kategorie festgestellt werden. So hatte 1% aller bestrahlten Patienten einen „in situ“-Tumor (der Patient erhielt die Radiatio aufgrund eines Zweitkarzinoms im Bereich des Ösophagus), 3% einen T1-Tumor, 10% einen T2-Tumor, 1% einen T3-Tumor und 23% einen T4-Tumor. Diese Ergebnisse ähneln den Werten von ADAM (2003). Hier erhielten 13,5% der T1-Tumoren, 20,2% der T2-Tumoren, 4,8% der T3-Tumoren und 61,5% der T4-Tumoren eine Radiotherapie.

5.4 Diskussion der Methodik

In unserem Kollektiv wurden zunächst Daten zu allen Patienten erhoben, die sich zwischen dem 1.6.1999 und dem 30.6.2003 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vorstellten. Dies umfasste 336 Tumorpatienten zu denen, gemäß den ADT-Bögen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Version III (Howaldt et al. 1995), (WAGNER und HERMANEK 1995), jeweils 260 Punkte mit Hilfe von stationären Akten erhoben wurden. Um ein homogenes Kollektiv für die

Datenauswertung zu erhalten wurde das Untersuchungsgut auf Patienten mit primären, unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Lippen, Mundhöhle und des Oropharynx (n=181) reduziert. Die Daten zur Nachsorge konnten mit Ambulanzkarten erfasst werden. Eine derartige Datenerhebung hat verglichen mit der Patientenuntersuchung den Vorteil, dass durch das Studium der oftmals umfangreichen Akten ein detaillierter Gesamteindruck über die Krankengeschichte jedes Patienten gewonnen werden kann. Es können viele Daten erfasst werden, die jedoch eine höhere Fehlerquelle beinhalten, da sie durch unterschiedliche Ärzte erhoben werden. Eine Untersuchung des Patienten ergibt hingegen weniger, jedoch für den behandelnden Arzt verlässlichere Daten. Besonders vorteilhaft ist jedoch, dass hierbei die Nachsorgedaten und der Überlebensstatus miterhoben werden können.

Nach HUDEC et al. (1980) stellt die Auswertung der Überlebenszeiten oftmals nur das einzige objektive Kriterium dar, um therapeutische Maßnahmen und mögliche prognostische Faktoren zu untersuchen.

Die Erfassung der exakten Überlebenszeit war mit Hilfe von Ambulanzkarten nur sehr begrenzt möglich, da viele der Patienten nicht zur Nachsorgeuntersuchung in der Poliklinik erschienen sind. Es ergibt sich ein nach HUDEC et al. (1980) naturgemäß unvollständiges Datenmaterial. Für die Auswertung der Daten mittels Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bedeutet dies einen hohen Wert an zensierten Daten, das heißt an Patienten, deren Überlebensstatus unbekannt ist. Auch HARMS (1992) weist darauf hin, dass die Überlebenskurve in den Bereichen, in denen sie sich auf wenige nicht zensierte Patienten bezieht, mit einer großen Ungenauigkeit behaftet ist.

Bei der Auswertung unseres Patientenkollektivs mussten wir uns diesem Problem stellen, so dass die berechneten Konfidenzintervalle zu den untersuchten Einflussgrößen entsprechend breit sind, bzw. sich überschneiden. Dies bedeutet eine große Ungenauigkeit in der Aussagekraft der einzelnen möglichen Einflussgrößen. Damit lässt sich auch erklären, dass die eine oder andere Überlebenskurve für sich selbst genommen und ohne Beachtung des breiten Konfidenzintervalls nicht plausibel erscheint.

6 Zusammenfassung

In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen wurde im Zeitraum vom 1.6.1999 bis zum 30.6.2003 insgesamt 336 Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich (ausschließlich Basalzellkarzinomen, Melanomen und Sarkomen) behandelt. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden davon 181 Patienten mit primären, unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx näher untersucht. Dabei lag im Rahmen dieser Dissertation das hauptsächliche Interesse in der Ätiologie und Epidemiologie, sowie in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

Zur Datenerhebung wurden die Erhebungsbögen (Version III) zur Tumordokumentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren angewendet. Die Auswertung hat das Ziel eine Evaluation der durchgeführten Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Das Geschlechtsverhältnis zeigte bei 2,8:1 Männern zu Frauen, dass deutlich mehr Männer von dieser Krankheit betroffen sind. Dennoch ist eine Angleichung des Geschlechterverhältnisses, wie in der Literatur beschrieben, auch hier festzustellen. Der Altersgipfel lag bei unseren Patienten zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr. Er lag damit etwas höher als in anderen aktuellen Studien. Dies mag vielleicht ein Grund für die relativ gute 5-Jahres-Überlebensrate unseres Patientenkollektivs sein, da die Prognose für jüngere Patienten in der Regel etwas schlechter ist als für ältere. Die Hauptrisikofaktoren regelmäßiger Alkoholkonsum und Tabakkonsum konnten auch in unserem Kollektiv nachgewiesen werden. Allerdings lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Alkoholkonsumenten mit 84% in unserem Kollektiv sogar ein wenig über derjenigen der Alkoholabstinenten von 70%. Diese Tatsache mag auf den Umstand zurückzuführen sein, dass sich gerade der Faktor Alkoholabusus nur sehr schwer anamnestisch erheben lässt und dadurch eine hohe Fehlerquelle beinhaltet. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Raucher und Nichtraucher fiel hingegen den Erwartungen entsprechend bei den Nichtrauchern besser aus.

Der Tumordurchmesser bzw. die T-Kategorie hatte auch in unserer Studie einen deutlichen Einfluss auf die Prognose. Insbesondere bei kleineren und mittelgroßen Tumoren ließ sich ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Tumordurchmesser und

schlechterer Überlebensrate feststellen. Hingegen war diese Beziehung bei den größeren Tumoren nicht nachzuweisen. Die Erkenntnisse decken sich mit den in der Literatur gefundenen Ergebnissen. Der histologische Differenzierungsgrad hat auch in unserem Kollektiv, ebenso wie in der Vergleichsliteratur, deutlichen Einfluss auf die 5-Jahre-Überlebensrate der Patienten. Der Lymphknotenbefall verringerte auch in unserem Patientengut die 5-Jahre-Überlebensrate, wobei der singuläre Lymphknotenbefall die Überlebensrate nicht beeinflusste, jedoch bei multiplen Lymphknotenfiliae eine deutlich reduzierte Prognose resultierte. Der Faktor des extrakapsulären Wachstums bei Lymphknotenmetastasen verringerte in besonderem Maße die 5-Jahre-Überlebensrate. Die 3-Jahre Überlebensrate für R0-resezierte bei 88% im Vergleich zu den R1-resezierten bei 53% und unterstrich damit die Relevanz dieses prognostischen Faktors.

Bei der Betrachtung der diagnostischen Mittel wurde festgestellt, dass die Computertomographie in unserer Klinik vergleichsweise häufig eingesetzt wird, wohingegen die Sonographie relativ selten genutzt wird. Die Treffsicherheit der Computertomographie, wie auch der anderen eingesetzten Medien lag dabei etwas unter den in der Literatur angegebenen Ergebnisse, jedoch ergab sich eine hohe Spezifität, die zum Teil über den Werten anderer Studien liegt.

Bezüglich der Therapie fiel in unserem Kollektiv eine besonders hohe Überlebensrate der nur operierten Patienten auf, gefolgt von einer recht guten Überlebensrate der Patienten, die eine adjuvante Strahlentherapie erhielten. Die Patienten, die eine alleinige Radiatio erhielten, schnitten bezüglich der Überlebensrate in unserem Untersuchungsgut am schlechtesten ab. Das relativ schlechte Abschneiden dieser Patientengruppe liegt vermutlich in der Tatsache begründet, dass die Indikation zur alleinigen Radiotherapie bei uns meist nur in fortgeschrittenen Stadien oder bei Ablehnung der chirurgischen Therapie durch den Patienten gestellt wird.

Als Schlussfolgerung dieser Arbeit können die allgemein anerkannten ätiologischen und epidemiologischen Faktoren zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich verifiziert werden. Eine etwas geringere Sensitivität bei hoher Spezifität lieferten unsere bildgebenden Verfahren zur Lymphknotendiagnostik. Eine sehr gute 5-Jahre-Überlebensrate für die nur operierten Patienten sowie für die Patienten mit

adjuvanter Radiatio ließ sich in unserem Patientengut feststellen. Weitere Studien, insbesondere im Bereich der Risikofaktoren, sind natürlich noch notwendig.

7 Literaturverzeichnis

Adam, C. (2003) Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich unter spezieller Berücksichtigung von Plattenepithelkarzinomen - Datenbankgestützte Dokumentation. Dissertation: Universität Tübingen, Medizinische Fakultät.

Almadori, G., Cadoni, G., Maurizi, M., Ottaviani, F., Paludetti, G., Cattani, P. und Scambia, G. (1995) Oncogenes and cancer of the larynx. EGFR, p21 ras and HPV-DNA infections. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 15: 1-22.

Andersen, P. E., Cambronero, E., Shaha, A. R., Shah, J. P. (1996) The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. *Am. J. Surg.* 172: 689-691.

Arthur, K. und Farr, H. W. (1972) Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am. J. Surg.* 124: 489-492.

Beer, S. J., Matthews, C. B., Stein, C. S., Ross, B. D., Hilfinger, J. M., Davidson, B. L. (1998) Poly (lactic-glycolic) acid copolymer encapsulation of recombinant adenovirus reduces immunogenicity in vivo. *Gene Ther.* 5: 740-746.

Bensadoun, R. J., Magne, N., Marcy, P. Y., Demard, F. (2001) Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 258: 481-487.

Bier, J., H. Howaldt, H. Pitz. (1992) Prospektive, randomisierte klinische Studie für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle: Radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie.* Stuttgart, New York: Thieme Verlag. 108-110.

Bocca, E., Pignataro, O. (1967) A conservation technique in radical neck dissection. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 76: 975-987.

Broders, A. (1920) Squamous cell epithelioma of the lip. *JAMA* 74: 656-664.

Carr, D. T. (1983) Is staging of cancer of value? *Cancer* 51: 2503-2505.

Castellsague, X., Quintana, M. J., Martinez, M. C., Nieto, A., Sanchez, M. J., Juan, A., Monner, A., Carrera, M., Agudo, A., Quer, M., Munoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., Bosch, F. X. (2004) The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int. J. Cancer* 108: 741-749.

Chen, A. Y., Myers, J. N. (2000) Cancer of the oral cavity. *Curr. Probl. Surg.* 37: 633-731.

Collins, S., Muzaffer, K. (1998) New perspective on controversies in the management of the N0-neck. *Brit J Cancer* 77: 24.

Cooney, T. R., Poulsen, M. G. (1999) Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125: 379-382.

Crile, G. (1987) Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. *JAMA* 258: 3286-3293.

Dammer, R., Niederdellmann, H., Friesenecker, J., Fleischmann, H., Herrmann, J., Kreft, M. (1998) Suchttherapie alkohol- und nikotinkranker Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2: 78-84.

Eichhorn, T., Schroeder, H., Glanz, H., Schwerk, W. (1987) Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation und Sonographie bei der Diagnose von Halslymphknotenmetastasen. *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg)* 66: 266-274.

Eickhoff, C. (2003) Langzeitergebnisse der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. Dissertation: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät: 44.

El Husseiny, G., Kandil, A., Jamshed, A., Khafaga, Y., Saleem, M., Allam, A., Al Rajhi, N., Al Amro, A., Rostom, A. Y., Abuzeid, M., Otieschan, A., Flores, A. D.

(2000) Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 38: 193-199.

El Sayed, S., Nelson, N. (1996) Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 14: 838-847.

Erisen, L., Basut, O., Tezel, I., Onart, S., Arat, M., Hizalan, I., Coskun, H. (1996) Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 15: 225-229.

Figuro, R. E., Carretero Pelaez, M. A., Cerero, L. R., Esparza, G. G., Moreno Lopez, L. A. (2004) Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med. Oral* 9: 14-23.

Forastiere, A. (1994) Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer. *Semin Oncol* 21: 20-27.

Forastiere, A. A., Shank, D., Neuberg, D., Taylor, S. G., DeConti, R. C., Adams, G. (1998) Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* 82: 2270-2274.

Fries, R., Platz, H., Wagner, R. (1977) Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 1: 127-144.

Fries, R., Platz, H., Wagner, R., Stickler, A., Grabner, H., Kränzl, B. (1979) Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Alter und Geschlecht. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 3: 193-200.

Ganly, I., Kaye, S. (2000) Recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: overview of the current therapy and future prospects. *Ann Oncol* 11(1): 11-16.

Ganly, I., Soutar, D. S., Kaye, S. B. (2000) Current role of gene therapy in head and neck cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 26: 338-343.

- Gavilan, J., Prim, M. P., De Diego, J. I., Hardisson, D., Pozuelo, A. (2000) Postoperative radiotherapy in patients with positive nodes after functional neck dissection *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* 109: 844-848.
- Grandis, J., Melhem, M., Barnes, E., Tweardy, D. (1996) Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 78: 1284-1292.
- Grimm, G. (1990) Geschwülste im Mund- und Kieferbereich. Zahn-Mund-und Kieferheilkunde, Band 2. Herausgegeben von: Schwenger, N., Grimm, G, Stuttgart-New York, 253-357.
- Hajek, P. E., Salomonowitz, R., Turk, D., Tscholakoff, D., Kumpan, W., Czembirek, H. (1986) Lymph nodes of the neck. Evaluation with US Radiology. *US Radiology* 158: 739-742.
- Haraf, D. J., Rosen, F. R., Stenson, K., Argiris, A., Mittal, B. B., Witt, M. E., Brockstein, B. E., List, M. A., Portugal, L., Pelzer, H., Weichselbaum, R. R., Vokes, E. E. (2003) Induction chemotherapy followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy with reduced dose radiation in advanced head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 9: 5936-5943.
- Harms, V. (1992) Biomathematik, Statistik und Dokumentation 7. Auflage, Kiel-Mönkeberg: Harms-Verlag. 218.
- Hoffman, J., Reinert, S. (2002) Das Plattenepithelkarzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich. *ZBW* 4: 120-124.
- Hoffmann, H. (1998) The National Cancer Data Report on Cancer of the Head and Neck. *Arch. Otolaryngol.* 124: 951-962.
- Hoffmann, J., Scheiderbauer, H., Krimmel, M., Grund, K. E., Reinert, S. (2002) Aussagekraft panendoskopischer Untersuchungen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei Mundhöhlenkarzinomen. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 6: 111-116.

Howaldt, H. P., Frenz, M. und Pitz, H. (1993) Proposal for a modified T-classification for oral cancer. *The DOSAK. J. Craniomaxillofac. Surg.* 21: 96-101.

Howaldt, H. P., Störkel, S., Hermann, G. (1995) Standardisierte pathoanatomische Befunddokumentation auf den ADT-Tumorbögen für Malignome des Mundes, der Kiefer und des Gesichtes (Version III). *Der Pathologe* 16: 391-397.

Hsieh, L. L., Wang, P. F., Chen, I. H., Liao, C. T., Wang, H. M., Chen, M. C., Chang, J. T., Cheng, A. J. (2001) Characteristics of mutations in the p53 gene in oral squamous cell carcinoma associated with betel quid chewing and cigarette smoking in Taiwanese. *Carcinogenesis* 22: 1497-1503.

Hudec, M., Tjoa, A.M., Wagner, R. T., Platz,H. (1980) Zur Methodik der statistischen Auswertung medizinischer Daten. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir.*4: 60-64.

Ibrahim, S. O., Aarsaether, N., Holsve, M. K., Kross, K. W., Heimdal, J. H., Aarstad, J. H., Liavaag, P. G., Elgindi, O. A., Johannessen, A. C., Lillehaug, J. R., Vasstrand, E. N. (2003) Gene expression profile in oral squamous cell carcinomas and matching normal oral mucosal tissues from black Africans and white Caucasians: the case of the Sudan vs. Norway. *Oral Oncol.* 39: 37-48.

Iype, E. M., Pandey, M., Mathew, A., Thomas, G., Nair, M. K. (2004) Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 42: 185-189.

Jacobs, C., Lyman, G., Velez-Garcia, E. (1992) A phase III randomized study comparing cisplatin and fluoruracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 257-263.

Jacobs, C., Makuch, R. (1990) Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: a subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *J. Clin. Oncol.* 8: 838-847.

Jones, A. (1998) A general review of the p53 gene and oral squamous cell carcinoma. *Ann. R. Australas. Coll. Dent. Surg.* 14: 66-69.

- Kainz, M. C. (1999) Auswertungsmöglichkeiten der Daten des Tumorregisters des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK): Probleme und Erkenntnisse. Dissertation: Justus-Liebig-Universität Giessen, Medizinische Fakultät: 1-3.
- Koch, W. M., Lango, M., Sewell, D., Zahurak, M., Sidransky, D. (1999) Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 109: 1544-1551.
- Koch, W. M., Patel, H., Brennan, J., Boyle, J. O., Sidransky, D. (1995) Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 121: 262-265.
- Kolbe, B. (1990) Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich und Alkoholabhängigkeit. Erste Erfahrungen mit dem ganzheitlichen Behandlungskonzept der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Münster aus psychologischer Sicht. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 12: 141-146.
- Koscielny, S., Wagner, C., Beileites, E. (1999) Untersuchungen zum Intervall zwischen Erstsymptom und Behandlungsbeginn bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *HNO* 47: 551-555.
- Krimmel, M., Hoffmann, J., Krimmel, C., Cornelius, C. P., Schwenzer, N. (1998) Relevance of SCC-Ag, CEA, CA 19.9 and CA 125 for diagnosis and follow-up in oral cancer. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 26: 243-248.
- Kruk-Zagajewska, A., Szmeja, Z., Piatkowski, K., Pazdrowski, J., Karlik, M. (2001) Oral cavity and oropharyngeal carcinomas in the materials of the University of Medical Science, ENT Department, in Poznan, in years 1980-1999. *Otolaryngol. Pol.* 55: 377-382.
- Laak, E., D. Hossfeld. (1998) Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom, Prognose und Realität.* aus: *Mundhöhlen-Oropharynxkarzinom, Prognose und Radikalität: Disputation anlässlich des*

48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 03.06.1998, Osnabrück/ Hrsg.: Esser. 135-157.

Lamont, E. B., Vokes, E. E. (2001) Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol.* 2: 261-269.

Lange, A. (2001) Ergebnisse zahnärztlicher Prophylaxe- und Behandlungsmaßnahmen im Rahmen einer Strahlentherapie. Dissertation: Universität Tübingen, Medizinische Fakultät.

Laramore, G. E., Scott, C. B., al Sarraf, M., Haselow, R. E., Ervin, T. J., Wheeler, R., Jacobs, J. R., Schuller, D. E., Gahbauer, R. A., Schwade, J. G. (1992) Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23: 705-713.

Lavertu, P., Adelstein, D. J., Saxton, J. P., Secic, M., Eliachar, I., Strome, M., Larto, M. A., Wood, B. G. (1999) Aggressive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer: an 8-year single-institution experience. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125: 142-148.

Leike, C. (1997) Untersuchung und Analyse der Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx im klinischen Tumorkrankengut von 1968 bis 1992 nach den im CIP verbesserten und erweiterten Kriterien des TPI. Dissertation: Universität Jena, Medizinische Fakultät: 108.

Lenz, M. (1991) Computertomographie der Halsweichteile. Lymphknotenmetastasen und ihre Differentialdiagnosen. *Akt Radiol* 1: 2-15.

Lenz, M. (1992) Computertomographie und Kernspintomographie bei Kopf-Hals-Tumoren. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.

Lenz, M., Bongers, H., Ozdoba, C., Skalej, M. (1989) Klinische Wertigkeit der Computertomographie beim prätherapeutischen T-Staging von orofazialen Tumoren. *Fortschr Röntgenstr* 151: 138-144.

- Levy, R., Segal, K., Hadar, T., Shvero, J., Abraham, A. (1991) Squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Eur. J. Surg. Oncol.* 17: 330-334.
- Macfarlane, G. J., McCredie, M., Coates, M. (1994) Patterns of oral and pharyngeal cancer incidence in New South Wales, Australia. *J. Oral Pathol. Med.* 23: 241-245.
- Macfarlane, G. J., Zheng, T., Marshall, J. R., Boffetta, P., Niu, S., Brasure, J., Merletti, F., Boyle, P. (1995) Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.* 31B: 181-187.
- Mackenzie, J., Ah-See, K., Thakker, N., Sloan, P., Maran, A. G., Birch, J., Macfarlane, G. J. (2000) Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncol.* 36: 387-389.
- Maier, H., Fischer, G., Sennwald, E., Heller, W. D. (1994) Berufliche Risikofaktoren für Rachenkrebs. *HNO* 42: 530-540.
- Maier, H., Tisch, M. (1999) Alkoholkonsum und Krebsrisiko im Bereich des oberen Verdauungstraktes. *HNO* 47(9): 764-765.
- Maier, H., Tisch, M., Conradt, C., Potschke-Langer, M. (1999) Alkoholkonsum und Krebs des oberen Aerodigestivtraktes bei Frauen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 124: 851-854.
- Mancuso, A. A., Maceri, D., Rice, D., Hanafee, W. (1981) CT of cervical lymph node cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 136: 381-385.
- Maran, A. G., Wilson, J. A., Gaze, M. N. (1993) The nature of the head and neck cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 250: 127-132.
- Mastrangeli, A., Harvey, B. G., Yao, J., Wolff, G., Kovesdi, I., Crystal, R. G., Falck-Pedersen, E. (1996) "Sero-switch" adenovirus-mediated in vivo gene transfer: circumvention of anti-adenovirus humoral immune defenses against repeat adenovirus vector administration by changing the adenovirus serotype. *Hum. Gene Ther.* 7: 79-87.

McGavran, M. H., Bauer, W. C., OGURA, J. H. (1961) The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer* 14: 55-66.

Metelmann, H. (1998) Tumoren im Kopf-Halsbereich. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie II. Herausgegeben von: Horch H. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 252-328, 1998

Mishra, R. C., Parida, G., Mishra, T. K., Mohanty, S. (1999) Tumour thickness and relationship to locoregional failure in cancer of the buccal mucosa. *Eur. J. Surg. Oncol.* 25: 186-189.

Mohit-Tabatabai, M. A., Sobel, H. J., Rush, B. F., Mashberg, A. (1986) Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am. J. Surg.* 152: 351-353.

Moore, C., Flynn, M. B., Greenberg, R. A. (1986) Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer* 58: 158-162.

Moore, S. R., Johnson, N. W., Pierce, A. M., Wilson, D. F. (2000) The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis.* 6: 75-84.

Moreno-Lopez, L. A., Esparza-Gomez, G. C., Gonzalez-Navarro, A., Cerero-Lapiedra, R., Gonzalez-Hernandez, M. J., Dominguez-Rojas, V. (2000) Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 36: 170-174.

Myers, L. L., Wax, M. K. (1998) Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. *J. Otolaryngol.* 27: 342-347.

Nakasone, Y., Inoue, T., Oriuchi, N., Takeuchi, K., Negishi, A., Endo, K., Mogi, K. (2001) The role of whole-body FDG-PET in preoperative assessment of tumor staging in oral cancers. *Ann. Nucl. Med.* 15: 505-512.

O'Brien, C. J., Lauer, C. S., Fredricks, S., Clifford, A. R., McNeil, E. B., Bagia, J. S., Koulmandas, C. (2003) Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? *Head Neck* 25: 937-945.

Onishi, A., Nakashiro, K., Mihara, M., Sumida, T., Kawamata, H., Shintani, S., Aida, T., Tachikawa, T., Hamakawa, H. (2004) Basic and clinical studies on quantitative analysis of lymph node micrometastasis in oral cancer. *Oncol. Rep.* 11: 33-39.

Ordung, R. (1992) Der Einfluß des Alters auf das Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. Ergebnisse aus den Jahren 1981-1991, Wuerzburg. Universität Wuerzburg.

Parkin, D., C. Muir,, J. Lacau-Saint-Guily. (1987) Global burden of cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 11 p.

Pindborg, J. (1982) Krebs und Vorkrebs der Mundhöhle. Berlin - Chicago - Rio de Janeiro-Tokio: Quintessenz Verlag.

Platz, H., Fries, R., Hudec, M. (1985) Retrospective DÖSAK Study on carcinomas of the oral cavity: results and consequences. *J Maxillofac Surg* 13: 147-153.

Platz, H., Fries, R., Hudec, M. (1988) Einführung in die "Prospektive DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx". *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 12: 293-302.

Platz, H., Fries, R., Hudec, M. (1982) Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren zum Zeitpunkt der Erstaufnahme des Patienten. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 6: 185-196.

Platz, H., Fries, R., Hudec, M., Tjoa, A. M., Wagner, R. R. (1982) Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Analyse verschiedener prätherapeutischer Klassifizierungen. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 6: 5-20.

Prince, S., Bailey, B. M. (1999) Squamous carcinoma of the tongue: review. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 37: 164-174.

Reichart, P., P. Schulz, C. Walz, D. Beyer, H. Pape, J. Hausamen, W. Remagen,, H. Howaldt. (1991) Früherkennung von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich durch den praktizierenden Zahnarzt.

Richard, J. M., Sancho-Garnier, H., Micheau, C., Saravane, D., Cachin, Y. (1987) Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. *Laryngoscope* 97: 97-101.

Robertson, A. G., Robertson, C., Soutar, D. S., Burns, H., Hole, D., McCarron, P. (2001) Treatment of oral cancer: the need for defined protocols and specialist centres. variations in the treatment of oral cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 13: 409-415.

Roland, N. J., Caslin, A. W., Nash, J., Stell, P. M. (1992) Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 14: 224-229.

Ross, G. L., Soutar, D. S., MacDonald, D. G., Shoaib, T., Camilleri, I. G., Robertson, A. G. (2004) Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 11: 213-218.

Rowe, D. E., Carroll, R. J., Day, C. L., Jr. (1992) Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 26: 976-990.

Rowley, H., Roland, N. J., Helliwell, T. R., Caslin, A., Kinsella, A. R., Jones, A. S. (1998) p53 protein expression in tumours from head and neck subsites, larynx and hypopharynx, and differences in relationship to survival. *Clin. Otolaryngol.* 23: 57-62.

Sankaranarayanan, R., Masuyer, E., Swaminathan, R., Ferlay, J., Whelan, S. (1998) Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 18: 4779-4786.

Schaefer, S. D., Maravilla, K. R., Suss, R. A., Burns, D. K., Nunnally, R., Merkel, M. A., Close, L. G. (1985) Magnetic resonance imaging vs computed tomography.

Comparison in imaging oral cavity and pharyngeal carcinomas. *Arch. Otolaryngol.* 111: 730-734.

Schmelzeisen, R. (2003) Internetdokumentation von Tumoren in Gesicht und Mundhöhle. *ZM* 93: 87.

Schrijvers, D., Lefebvre, J. L., Vermorken, J. B. (1997) Ongoing trials in patients with head and neck cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 23: 476-485.

Schwenzer, N., M. Ehrenfeld. (2002) Zahn- Mund- Kieferheilkunde Band 2. Stuttgart, New York: Thieme Verlag. 109.

Shah, J. P., Lydiatt, W. (1995) Treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J. Clin.* 45: 352-368.

Shah, S. I., Yip, L., Greenberg, B., Califano, J. A., Chow, J., Eisenberger, C. F., Lee, D. J., Sewell, D. A., Reed, A. L., Lango, M., Jen, J., Koch, W. M., Sidransky, D. (2000) Two distinct regions of loss on chromosome arm 4q in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126: 1073-1076.

Sheahan, P., O'Keane, C., Sheahan, J. N., O'Dwyer, T. P. (2003) Predictors of survival in early oral cancer. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129: 571-576.

Shear, M., Hawkins, D. M., Farr, H. W. (1976) The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer* 37: 1901-1907.

Shingaki, S., Nomura, T., Takada, M., Kobayashi, T., Suzuki, I., Nakajima, T. (2002) Squamous cell carcinomas of the mandibular alveolus: analysis of prognostic factors. *Oncology* 62: 17-24.

Snow, G. (1989) Evaluation and staging of the patient with head and neck cancer. New York: Churchill Livingstone. 17-38.

Som, P. M. (1987) Lymph nodes of the neck. *Radiology* 165: 593-600.

Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im Mai 2003, Rauchverhalten nach Altersgruppen (2003). Statistisches Bundesamt Deutschland - Gesundheitswesen. www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab7.php.

Steinkamp, H. (1991) Halslymphknotenmetastasen: Wertigkeit der Computertomographie und Palpation. *Fortschr Röntgenstr* 155(4): 305-311.

Steinkamp, H. (1992) Halslymphknotenmetastasen. Sonographischer Malignitätsnachweis. *Fortschr Röntgenstr* 156(2): 135-141.

Steinkamp, H. (1996) Bildgebende Diagnostik von Lymphknoten. Bildgebende Diagnostik bei Tumoren der Kopf-Hals-Region. Untersuchungstechniken, klinische Fragestellungen, Ergebnisse und Limitationen. Konstanz: Byk Gulden, Konstanz. 147-177.

Steinkamp, H., Keske, U., Schedel, J., Hosten, N., Felix, R. (1994) Spiral-CT von zervikalen Lymphknotenvergrößerungen. Erste klinische Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 160(6): 500-505.

Stell, P. M., Morton, R. P., Singh, S. D. (1983) Cervical lymph node metastases: the significance of the level of the lymph node. *Clin. Oncol.* 9: 101-107.

van Dongen, G. A., Snow, G. B. (1997) Prospects for future studies in head and neck cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 23: 486-491.

van Oijen, M. G., Rijksen, G., ten Broek, F. W., Slootweg, P. J. (1998) Increased expression of epidermal growth factor receptor in normal epithelium adjacent to head and neck carcinomas independent of tobacco and alcohol abuse. *Oral Dis.* 4: 4-8.

Veness, M. J. (1999) Tongue cancer in younger patients. *Australas. Radiol.* 43: 76-81.

Vogl, T., Dresel, S., Steger, W. (1991) Kernspintomographie des Oropharynx und des Cavum oris mit Gd-DTPA. *Fortschr Röntgenstr* 154: 375-382.

Vokes, E. E., Athanasiadis, I. (1996) Chemotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: the future is now. *Ann. Oncol.* 7: 15-29.

- Wagner, G., P. Hermanek. (1995) *Organspezifische Tumordokumentation*. Berlin-Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Wennerberg, J. (1996) Predicting response to therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (review). *Anticancer Res.* 16: 2389-2396.
- Wessels, B., Harisiadis, L., Carabell, S. (1989) Dosimetry and radiobiological efficacy of clinical radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 30: 827.
- Wilson, G. R., McLean, N. R., Chippindale, A., Campbell, R. S., Soames, J. V., Reed, M. F. (1994) The role of MRI scanning in diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Br J Plast Surg* 47: 175-179.
- Wittekind, C., Meyer, H. J., Bootz, F. (2002) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag.
- Woolgar, J. A. (1999) Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37: 205-209.
- Woolgar, J. A., Rogers, S. N., Lowe, D., Brown, J. S., Vaughan, E. D. (2003) Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* 39: 130-137.
- Woolgar, J. A., Scott, J. (1995) Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck* 17: 463-472.
- Xu, J., Gimenez-Conti, I. B., Cunningham, J. E., Collet, A. M., Luna, M. A., Lanfranchi, H. E., Spitz, M. R., Conti, C. J. (1998) Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use. *Cancer* 83: 204-212.
- Zhao, H., Zeng, Z. Y., Xu, G. P., Wu, G. H., Guo, Z. M., Zhang, Q. (2003) Multivariate analysis for prognostic predictors in the cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Aizheng* 22(2): 206-209.

Zöller, J., Hofele, C., Maier, H., Flentje, M., Born, I. (1995) Der Einfluß von Vitamin A auf alkohol- und tabakinduzierte Schleimhautveränderungen. Eine tierexperimentelle Untersuchung. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 19: 240-244.

8 Anhang

Auf den folgenden Seiten sind die ADT-Erhebungsbögen (Version III) aufgeführt, die die Dokumentationsgrundlage dieser Arbeit darstellen. Im einzelnen sind folgende Bögen dargestellt:

- Bogen 0: zur Aufnahme
- Bogen 1a: zur Befundaufnahme
- Bogen 1b: zum Staging
- Bogen 2: zur Therapie
- Bogen 3: zur Pathologie
- Bogen 4: zur Nachsorge
- Bogen 5: zum Abschluss

Die Anleitung zur Dokumentation kann außerdem im Internet abgerufen werden unter:
<http://www.med.uni-giessen.de/doesak/doesak.html>

Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Patientenidentifikation (A3,S2)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Geschlecht (1=M, 2=W)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bogen-Nr.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	0

0. AUFNAHME

Zeilen-Nr.

Schriftliche Einwilligung des Patienten zur Speicherung personenbezogener Daten

0 = Einwilligung liegt nicht vor, 1 = Einwilligung liegt vor

1

Bei vorliegender Einwilligung: Bestätigung durch Datum und Unterschrift des Arztes:

Bei nicht vorliegender Einwilligung wird der Patient unter der im Formulkopf angegebenen Patientenidentifikation gespeichert !

Beruf

Derzeitiger Beruf 2

Am längsten ausgeübter Beruf 3

Patientenanschrift

Name / Vorname 4

Geburtsname 5

Straße 6

Wohnort 7

Telefon 8

Einweisender Arzt

Herr, Frau / Titel 9

Name 10

Arzt für 11

Klinik, Abteilung 12

Straße 13

PLZ / Ort 14

Hausarzt

Herr, Frau / Titel 15

Name 16

Arzt für 17

Klinik, Abteilung 18

Straße 19

PLZ / Ort 20

Weiterer Arzt

Herr, Frau / Titel 21

Name 22

Arzt für 23

Klinik, Abteilung 24

Straße 25

PLZ / Ort 26

Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	
Patientenidentifikation (A3,S2)	
Geburtsdatum	
Geschlecht (1=M, 2=W)	
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	
Bogen-Nr.	1

I. PRÄTHERAPEUTISCHE DATEN (A)

	Tag	Monat	Jahr	Zellen-Nr.
Datum der Befundaufnahme (stationäre Aufnahme) (S4)				1
Anlaß für Arztbesuch (A6)				2
1 = Tumorsymptomatik, 2 = gesetzliche Früherkennungsmaßnahme, 3 = nicht-gesetzliche Vorsorgeuntersuchung, 4 = Selbstuntersuchung, 5 = Nachsorgeuntersuchung (Langzeitbetreuung), 6 = andere Untersuchung, X = unbekannt				3
Tumorart (S5) 1 = unvorbehandelter Primärtumor, 2 = vorbehandelter Primärtumor, 3 = Zweit-Tumor, 4 = Lokal-Rezidiv, 5 = LK-Metastase, 6 = Fernmetastase				4
Datum der ersten ärztlichen Tumor(verdachts)diagnose (A7) bezieht sich auf die jetzige Tumorart				5
Größe (in cm)				6
Gewicht (in kg)				7
Allgemeiner Leistungszustand (ECOG) (A9) 0 = normale, uneingeschränkte Aktivität, 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gefähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich, 2 = gefähig, Selbstversorgung, nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen, 3 = begrenzte Selbstversorgung, 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden, 4 = völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung, völlig an Bett oder Stuhl gebunden, X = unbekannt				8
Risikofaktoren (S6)	0 = nein	1 = ja	X = unbekannt	
vorbestehende präkanzeröse Läsionen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	9
Klinisches Erscheinungsbild:		Dysplasiegrad	Dauer in Monaten	10
Alkoholkonsum: Gramm pro Tag		seit	Jahren	11
Rauchen: Jahre mit mehr als 10 Zig. pro Tag				12
Schlechte Mundhygiene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	13
Gravierende Begleiterkrankungen (A10)				14
Stärker eingeschränkte Lungenfunktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	15
Schwerwiegende Herzerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	16
Zerebrale Durchblutungsstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	17
Periphere arterielle Durchblutungsstörung (Arteriosklerose)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	18
Hypertonus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	19
Stärker eingeschränkte Nierenfunktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	20
Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	21
Leberzirrhose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	22
Sonstige Begleiterkrankungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	23
Wenn ja, welche:				24
Frühere Tumorerkrankung? (A8) 0 = nein, 1 = ja, X = unbekannt				25
Falls ja: Lokalisation und Erkrankungsjahr				26
Therapie:				27
Synchroner Primärtumor in anderem Organ ? (A8) Wo:				28
0 = nein, 1 = ja				29
Tumorlokalisation (Zentrum) (S7)				30
Wenn enoral: Zentrum des Tumors befindet sich 1 = präcanin, 2 = postcanin, 3 = postmolar				31
Zusätzlich befallene Bezirke				32
Zusatzangabe (S8) 1 = unilokulär, 2 = multilokulär (diskontinuierlich)				33
Seitenlokalisation (S9) 1 = rechts, 2 = links, 3 = Mittellinienzone, 4 = beidseitig				34
Bildgebende Verfahren zur Bestimmung der Tumorausdehnung (bis zu 4 Angaben) 0 = kein Verfahren angewendet, 1 = konventionelles Röntgen, 2 = CT, 3 = NMR, 4 = Sonographie				35
Maximaler Tumordurchmesser (in cm) (S10)				36
Geschätzte Tumordicke (in mm) (S11)				37

Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	<input type="text"/>
Patientenidentifikation (A3,S2)	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>
Geschlecht (1=M, 2=W)	<input type="text"/>
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	<input type="text"/>
Bogen-Nr.	2

I. PRÄTHERAPEUTISCHE DATEN (B)

Zellen-Nr.

Infiltration benachbarter Strukturen (S12)

0 = nein 1 = ja

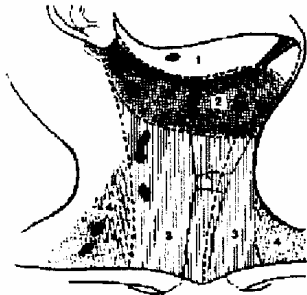
Knochen (mindestens Kortikalis durchbrochen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	34
Weichteile / Muskel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	35
Haut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	36

Regionärer Lymphknotenbefund (S13)

0 = unauffällig 1 = pathologisch X = nicht durchgeführt

Palpation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	37
CT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	38
NMR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	39
Sonographie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	40

Regionäre Lymphknoten (S14) 0 = nein, 1 = rechts, 2 = links, 3 = beidseits, X = unbekannt



1 = beweglich, 2 = fixiert an Umgebung, 3 = fixiert an A. carotis

Fixation:	rechts			links					
	1	2	3	1	2	3			
Level 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	42
Level 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	43
Level 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	44
Level 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	45

Zahl befallener Lymphknoten

Größe Lymphknotenmetastase:

Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in cm) ,

in Level

Seite: 1 = rechts, 2 = links

Fernmetastasen (bis zu 3 Angaben möglich) 0 = nein, 1 = Lunge, 2 = Knochen, 3 = Haut, 8 = Sonstige

Zusätzliche Angabe zu M:

0 = entfällt, da Makrometastasen, 1 = (ni) Mikrometastasen (± isolierte Tumorzellen),
2 = (i) Nur isolierte Tumorzellen, X = unbekannt

Bei Melanomen: Satelliten 0 = nein, 1 = ja, X = unbekannt

In-Transit-Metastasen 0 = nein, 1 = ja, X = unbekannt

Klinische TNM-Klassifikation (A15,S15)

Y	T	(m)	C	/	N	C	/	M	C
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Klinisches Stadium (A16, S16)

Entzündliche Randreaktion (S17) 1 = gering, 2 = stark

Diagnosesicherung 0 = keine, 1 = histologisch, 2 = zytologisch

Falls PE: Histologischer Befund nach WHO (S35) (nach ICD-O 2. Auflage 1990)

8070/3 Plattenepithelkarzinom, o.n.A. 8070/6 Plattenepithelkarzinom, Metastase 8090/3 Basaliom
8200/3 Adenoidzystisches Karzinom 8430/3 Mukoepitheloidkarzinom 8720/3 Malignes Melanom o.n.A.

M

Grading (S18) (nur beim Plattenepithelkarzinom) 1 = G1 (gut), 2 = G2 (mäßig), 3 = G3 (schlecht), 4 = G4 (undifferenziert/spindelzellig), X = unbestimmt

Klartext

(S19)

Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	<input type="text"/>
Patientenidentifikation (A3,S2)	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>
Geschlecht (1=M, 2=W)	<input type="text"/>
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	<input type="text"/>
Bogen-Nr.	3

II. DATEN ZUR THERAPIE

Zeilen-Nr.

Behandlungsart (A17,S20) 0 = nein 1 = ja 2 = verweigert

Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	1
Bestrahlung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	2
Chemotherapie, systemische	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	3
Chemotherapie, lokale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	4
Immuntherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	5
Sonstige Therapien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	welche:	6

Falls keine Behandlung, Angabe des Grundes: 1 = Verweigerung, 2 = Allgemeinzustand, 3 = Verlegung, 4 = inkurabel, 8 = Sonstiges

Gesamt-Behandlungserfolg (A19,S21) 8

1 = Vollremission, 2 = Teilremission, 3 = klinische Besserung des Zustandes, Kriterien für Teilremission jedoch nicht erfüllt, 4 = keine Änderung, 5 = divergentes Geschehen, 6 = Progression, 7 = Beurteilung nicht möglich, X = unbekannt

Operative Behandlung des Primärtumors bzw. Lokalrezidivs

Datum der Operation Tag Monat Jahr 9

Operationsradikalität (Planung) (S22) 0 = radikal intendiert, 1 = nicht radikal intendiert, 2 = Exzisionsbiopsie 10

Klinisch gewählter Sicherheitsabstand (in mm) (S23) 11

Art der Operation 12

Rekonstruktion Weichteile (S24) 0 = keine, 1 = primärer Verschluss, 2 = Nahlappen, 3 = Myokutanlappen, 4 = Mikrochirurgie 13

Rekonstruktion Knochen (S24) 0 = keine, 1 = Platte, 2 = Knochen, 3 = Mikrochirurgie 14

Klartext zur Rekonstruktion 15

Falls Nachresektion: Welche (S25) Datum Tag Monat Jahr 16

Blutersatz (incl. postop.) Anzahl Blutkonserven , davon Eigenblut 17

Lymphknotenoperationen

Datum der Operation	<input type="text"/>	rechte Seite	<input type="text"/>	linke Seite	<input type="text"/>	18
Art der Operation (S26) 0 = keine, 1 = selektive Exstirpation, 2 = suprahyoidale Ausräumung, 3 = klassisch-radikale Neck dissection, 4 = konservative Neck dissection	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	19
N.accessorius 1 = erhalten, 2 = durchtrennt, 3 = durchtrennt und rekonstruiert	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	20
Indikation zur LK-OP (S27) 1 = aufgrund präth. Daten, 2 = aufgrund Schnellschnitt, 3 = andere intraop. Entscheidung, 4 = nach vorangegangener begrenzter LK-OP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	21

Klinische R-Klassifikation (A18,S28) 0 = kein Residualtumor (R0), 1 = nur mikroskopisch Residualtumor (R1), 2 = makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht gesichert (R2a), 3 = makroskopischer Residualtumor, auch mikroskopisch gesichert (R2b), X = unbekannt (RX) 22

Falls Residualtumor: Lokalisation 1 = lokoregionär, 2 = Femmetastasen, 3 = 1 + 2 23

1. Bestrahlung 0 = keine, 1 = Tumor, 2 = Lymphknoten, 3 = beides 24

Beginn der Bestrahlung Ende der Bestrahlung 25

Strahlenart 1 = Elektronen, 2 = Photonen, 3 = 1+2, 4 = Neutronen, 5 = 1+4, 6 = 2+4, 7 = 1+2+4, 8 = Kobalt 60 Strahlenergie (in MeV) 26

Tumor: Strahlendosis Anzahl Fraktionen Hals: Strahlendosis Anzahl Fraktionen 27

2. Bestrahlung 0 = keine, 1 = Tumor, 2 = Lymphknoten, 3 = beides 28

Beginn der Bestrahlung Ende der Bestrahlung 29

Strahlenart 1 = Elektronen, 2 = Photonen, 3 = 1+2, 4 = Neutronen, 5 = 1+4, 6 = 2+4, 7 = 1+2+4, 8 = Kobalt 60 Strahlenergie (in MeV) 30

Tumor: Strahlendosis Anzahl Fraktionen Hals: Strahlendosis Anzahl Fraktionen 31

Chemotherapie 0 = nein, 1 = vollständig wie geplant, 2 = unvollständig 32

Beginn der Chemotherapie Ende der Chemotherapie 33

Therapie regime: 34

Therapie komplikationen 35

Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	<input type="text"/>
Patientenidentifikation (A3,S2)	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>
Geschlecht (1=M, 2=W)	<input type="text"/>
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	<input type="text"/>
Bogen-Nr.	4

III. DATEN ZUR PATHOLOGIE

Zeilen-Nr.

Eingangsnummer Datum der Befundaufnahme (S29)

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

 1

Wer hat diesen Bogen ausgefüllt ? 1 = Pathologe, 2 = Arzt aufgrund des Pathologenbefundes, 8 = Sonstige 2

Tumorbefall 1 = unilokulär, 2 = multilokulär (diskontinuierlich) 3

Maximaler Tumordurchmesser des Resektates am fixierten Material (in cm) (S30) 4

Maximale Tumordicke (in mm) (S31) 5

Infiltrationstiefe (in mm) (S32) 6

Infiltration von Nachbarstrukturen (S33) 0 = nein, 1 = ja 7

Knocheninfiltration (S33) 0 = nein, 1 = ja 8

Resektionsränder (S34) 0 = tumorfrei, 1 = mit Tumorrest, 2 = tumorfrei nach Nachresektion, 8 = nicht beurteilbar 9

Definitive R-Klassifikation (A28) 0 = kein Residuallumor (R0), 1 = nur mikroskopisch Residuallumor (R1), 2 = makroskopischer Residuallumor, mikroskopisch nicht gesichert (R2a), 3 = makroskopischer Residuallumor, auch mikroskopisch gesichert (R2b), X = unbekannt (RX) 10

Histologische Klassifikation nach WHO (S35) (nach ICD-O, 2. Auflage 1990) M / 11

Bestätigung der Tumorhistologie durch andere Institution (A23) 0 = nein, 1 = DÖSAK-Knochentumorregister, 2 = Speicheldrüsenregister Hamburg, 3 = anderes Register oder Referenzpathologie einer Studie, 4 = anderes Pathologisches Institut 12

Histologische Merkmale Gesamttumor (S36) 13

Grading (nur bei Plattenepithelkarzinom) 1 = G1 (gut), 2 = G2 (mäßig), 3 = G3 (schlecht), 4 = G4 (undifferenziert/spindelzellig), X = unbestimmt 14

Desmoplastische Reaktion (geschätzter Flächenanteil in %) 15

Veneninvasion (V-Klassifikation) (A27) 0 = nein (V0), 1 = mikroskop. Veneninvasion (V1), 2 = makroskop. Veneninvasion (V2), X = unbek. (VX) 16

Histologische Merkmale an der Tumorfront (S37) 17

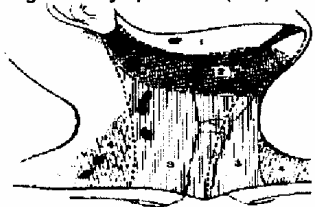
Grading (nur bei Plattenepithelkarzinom) 1 = G1 (gut), 2 = G2 (mäßig), 3 = G3 (schlecht), 4 = G4 (undifferenziert/spindelzellig), X = unbestimmt 18

Invasionsmuster (Abbildung Rückseite) 1 = geschlossen, 2 = plumpe TU-Zapfen, 3 = verzweigte TU-Zapfen, 4 = diffus, X = unbekannt 19

Lymphozytäre Reaktion 0 = keine, 1 = gering, 2 = mäßig / stark 20

Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation) (A27) 0 = nein (L0), 1 = ja (L1), X = unbekannt (LX) 21

Regionäre Lymphknoten (S14) 0 = nicht untersucht, 1 = untersucht 22



	rechts		links		
	Anzahl untersucht	Anzahl befallen	Anzahl untersucht	Anzahl befallen	
Gesamt	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	21
Level 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	22
Level 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	23
Level 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	24
Level 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	25

Falls Lymphknoten befallen Kapseldurchbruch 0 = nein, 1 = rechts, 2 = links, 3 = beidseitig 26

Durchmesser der größten LK-Metastase

rechts	<input type="text"/>	cm	/	<input type="text"/>	cm
links	<input type="text"/>	cm	/	<input type="text"/>	cm

 27

in Level / 28

Zusätzliche Angabe zu pN (mi) Nur Mikrometastasen ? 0 = nein, 1 = ja, X = unbekannt 29

Zusätzliche Angabe zu pM 0 = entfällt, da Makrometastasen, 1 = (mi) Mikrometastasen (± isolierte Tumorzellen), 2 = (i) Nur isolierte Tumorzellen, X = unbekannt 30

pTNM-Klassifikation (S15)

y	<input type="text"/>	pT	<input type="text"/>	(m)	<input type="text"/>	/	pN	<input type="text"/>	/	pM	<input type="text"/>
---	----------------------	----	----------------------	-----	----------------------	---	----	----------------------	---	----	----------------------

 31

Pathologisches Stadium (A26,S16) 32

Bei Melanomen: Tumordicke nach Breslow (in mm) , Clark Level 33

Weitere histologische Angaben (z.B. zur Immunhistochemie): 34

Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	<input type="text"/>
Patientenidentifikation (A3,S2)	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>
Geschlecht (1=M, 2=W)	<input type="text"/>
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	<input type="text"/>
Bogen-Nr.	5

IV. NACHSORGE

Zellen-Nr.

Datum der Befundaufnahme (S38)

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1

Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens (S39)

1 = komplette Remission, 2 = partielle Remission nach nicht-operativer Therapie, 3 = Resttumor nach operativer Therapie, 4 = Rezidiv, 5 = Zweittumor, 6 = Lymphknotenmetastase, 7 = Fernmetastase

2

Allgemeiner Leistungszustand (ECOG) (A9)

0 = normale, uneingeschränkte Aktivität, 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich, 2 = gehfähig, Selbstversorgung, nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen, 3 = begrenzte Selbstversorgung, 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden, 4 = völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung, völlig an Bett oder Stuhl gebunden, X = unbekannt

3

Fernmetastasen 0 = nein, 1 = Lunge, 2 = Knochen, 3 = Lymphknoten, 4 = Haut, 8 = Sonstiges

/ 4

Bei nicht kompletter Remission: Lokalisation des Resttumors/Rezidivs/Zweittumors

Lokalisation	C	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

5

Remissionsrate nach nicht operativer Behandlung (in %): Tumor

Lymphknoten	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
-------------	----------------------	----------------------	----------------------

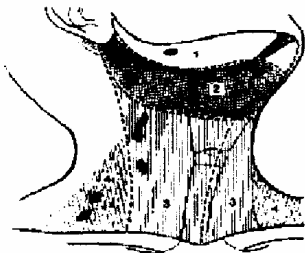
6

Neuer mikroskopischer Befund 0 = nein, 1 = histologisch, 2 = zytologisch

7

Regionäre Lymphknoten 0 = nein, 1 = rechts, 2 = links, 3 = beidseits, X = unbekannt

8



1 = beweglich, 2 = fixiert an Umgebung, 3 = fixiert an A. carotis

Fixation (S14):	rechts			links			
	1	2	3	1	2	3	
Level 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> 9
Level 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> 10
Level 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> 11
Level 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> 12

Bleibende Folgen bzw. Folgeerkrankungen

<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>
----------------------	---	----------------------	---	----------------------

13

Verlauf bei unveränderter Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens: (bei Veränderungen bitte neuen Bogen ausfüllen)

Text	Datum			Leistungszust. ECOG	WV Monate
	Tag	Monat	Jahr		
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 14
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 15
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 16
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 17
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 18
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 19
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 20
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 21
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 22
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 23
<hr/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 24



Klinik-Nr. (DÖSAK) (A2,S1)	
Patientenidentifikation (A3,S2)	
Geburtsdatum	
Geschlecht (1=M, 2=W)	
Tumoridentifikations-Nr. (A4,S3)	
Bogen-Nr.	6

V. ABSCHLUSS

Zeilen-Nr.

Grund des Abschlusses

1 = Patient verstorben, 2 = Patient nicht auffindbar, 3 = Patient aus Nachsorge entlassen, 4 = Patient anderorts in Behandlung,
5 = Patient lehnt Weiterbehandlung bzw. Nachsorge ab

1

Wenn Patient nicht verstorben: Letztes bekanntes Untersuchungsdatum (S40)

Wenn Patient anderorts in Behandlung bzw. Nachsorge, wo ?

Tag	Monat	Jahr

2

3

Wenn Patient verstorben:

Todesdatum

Todesursache

Tag	Monat	Jahr

4

5

Tod therapiebedingt (z.B. postoperativer Exitus) (S41) 0 = nein, 1 = ja

6

Tod tumorabhängig (S42) 0 = nein, 1 = ja, 2 = fraglich, X = unbekannt

(Wenn der Tod tumorabhängig war, kann im letzten Nachsorgebogen keine Komplettremission eingetragen sein !)

7

Wenn Tod nicht tumorabhängig:

Tumorzeichen zum Zeitpunkt des Todes vorhanden ? 0 = nein, 1 = ja, X = unbekannt

8

Fernmetastasen (S43) 0 = nein, 1 = ja

9

Lokalisation 0 = nein 1 = ja

Lunge

Knochen

Haut

Sonstige

Wo:

10

11

12

13

Autopsie ? 0 = nein, 1 = ja

14

Autoptische TNM-Klassifikation (S15)

Y	T	(m)	C	/	N	C	/	M	C

15

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Dr. Jürgen Hoffmann, der durch die Bereitstellung der Arbeit sowie durch die persönliche und unkomplizierte Betreuung zugleich Basis und Unterstützung für meine Arbeit dargestellt hat. Bei Herrn Dr. Dr. Christian Adam möchte ich mich für die Tipps und Anregungen bedanken, die mir die Anfangsphase der Arbeit deutlich erleichterten. Frau Dr. Dr. Constanze Krimmel stellte mir freundlicherweise einige Daten aus der Sprechstunde für Tumornachsorge zur Verfügung, herzlichen Dank dafür. Für die Unterstützung und Ratschläge zur Datenauswertung, insbesondere der Überlebenskurven bedanke ich mich bei Herrn Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie. Nicht zuletzt und von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinem Vater der mich immer unterstützt hat und der mir bei kleinen und größeren Problemen immer zur Seite stand.

Lebenslauf

Carola Stoll, geb. Sperling

- **Persönliche Angaben:**

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

geboren: 27.04.77

Geburtsort: Radolfzell

- **Schulische Ausbildung:**

1983-1987: Grundschule in Allensbach

Baden-Württemberg

1987-1996: Ellenrieder-Gymnasium in Konstanz,

Baden-Württemberg

- **Berufsausbildung:**

1997-2000: Lehre als Zahntechnikerin

Februar 2000: Gesellenprüfung als Zahntechnikerin

- **Universitäre Ausbildung:**

April 2000- Februar 2005: Studium der Zahnmedizin in Tübingen

1. Juni 2005: Zahnärztliche Prüfung

13. Juni 2005: Approbation als Zahnärztin

- **Sonstige Qualifikation:**

Betriebsassistentin (Management im Handwerk)

Sprachen: Englisch, Französisch