



**Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff**

Der Einfluss des Therapieregimes auf die postoperative Rezidiv- und Überlebensrate bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom

---

Dr. Tobias Unterhuber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Dr. M. R. Kesting  
2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 29.12.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2016 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle .....	4
1.2 Therapie von Mundhöhlenkarzinomen nach den deutschen Leitlinien von 2012.....	5
1.2.1 Chirurgische Therapie .....	6
1.2.2 Adjuvante Therapie .....	7
1.3 Tumorrezidive .....	8
1.4 Einteilung der Tumorstadien nach TMN.....	9
2 Problemstellung .....	12
3 Material und Methoden .....	13
3.1 Datenerhebung.....	13
3.2 Studienpopulation.....	15
3.3 Statistische Auswertung .....	16
4 Ergebnisse.....	17
4.1 Deskriptive Ergebnisse.....	17
4.1.1 Patientenkollektiv und Erkrankung.....	17
4.1.2 Therapieregime.....	19
4.1.3 Tumorrezidive .....	21
4.1.4 Patientenüberleben .....	23
4.2 Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung eines Tumorrezidivs .....	25
4.3 Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung eines Tumorrezidivs hinsichtlich verschiedener pN-Stadien.....	31
4.4 Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung von postoperativen Tumorrezidiven bei Kapselüberschreitung der befallenen Lymphknoten .....	32
4.5 Einfluss des Therapieregimes auf das Überleben der Patienten.....	33
5 Diskussion .....	38
6 Zusammenfassung .....	43
7 Abbildungsverzeichnis .....	45
8 Tabellenverzeichnis.....	46
9 Literaturverzeichnis .....	47
10 Anhang: Patientendaten (Auszug: Microsoft Excel Tabelle).....	56
Danksagung.....	60
Lebenslauf .....	61

## Abkürzungen

adj.	adjuvant, adjuvante
3D	dreidimensional, drei Dimensionen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	centimeter/Zentimeter
CT	Computertomographie
DNA	deoxyribonucleic acid (DNS; Desoxyribonukleinsäure)
ECE	extracapsular extension (Kapselüberschreitung)
et al.	et alii, et aliae, et alia, und andere
Gy	Gray
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRI	München rechts der Isar (Klinikum der Technischen Universität München)
MRT	Magnetresonanztomographie
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
s.o.	siehe oben
s.S.	siehe Seite
Std.	Standard

## 1 Einleitung

### 1.1 Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle stellt mit einer weltweiten Inzidenz von 300 000 eine der zehn häufigsten malignen Tumorerkrankungen der Menschheit dar (Jerjes, W., et al., 2010, 9; Sharma, P., et al., 2010, 316-319). Allein in Deutschland werden jedes Jahr etwa 10 000 Neuerkrankungen diagnostiziert, davon ca. 7000 unter Männern und 3000 unter Frauen, mit steigender Tendenz (Wolff, K.-D., et al., 2012). Unter Männern gilt das Mundhöhlenkarzinom als die sechsthäufigste bösartige Tumorentität (Robert-Koch-Institut, 2013). 95 % der Mundhöhlentumore leiten sich von den Plattenepithelien der Mundschleimhäute ab und werden nach der Morphologie in eine ulzerös-endophytisch und eine verrukös-exophytisch wachsende Form eingeteilt. Je nach Grad des Fortschreitens besitzen Mundhöhlenkarzinome eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 bis 70 % (Wolff, K.-D., et al., 2012; Rusthoven, K., et al., 2008, 345-351). 2012 starben in Deutschland über 3000 Patienten an Mundhöhlenkarzinomen und deren Folgen (Robert-Koch-Institut, 2012).

Einen der entscheidenden Faktoren stellt hierfür die lymphogene Metastasierung dar (Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94). Aufgrund der raschen Streuung von Mundhöhlenkarzinomen können bei den betroffenen Patienten Lymphknotenmetastasen (pN+) bereits in Frühstadien auftreten (Greene, F. L., 2002, 13-15). Zudem ist bekannt, dass auch bei Patienten mit klinisch und radiologisch unauffälligem Befund (cN0) in 20 bis 40 % der Fälle okkulte Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (Byers, R. M., et al., 1998, 138-144; Coatesworth, A. P. & MacLennan, K., 2002, 258-261; Nieuwenhuis, E. J., et al., 2002, 282-289; Spiro, R. H., et al., 1996, 650-653). Bereits in verschiedenen Untersuchungen wurde eine eingeschränkte Prognose bei Patienten mit schon bestehender lymphogener Metastasierung in der Literatur postuliert (Jerjes, W., et al., 2010, 9; Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94).

Auch Komorbiditäten spielen eine entscheidende Rolle. Die Therapieregimes bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen bringen Risiken mit sich, die die Letalität erhöhen. Umfassende Operationen im Mund-Kiefer-Bereich führen nicht nur zu vorübergehender bzw. dauerhafter Einschränkung des Schluckvorgangs und zum Verlust der Sprache, auch die Atmung bzw. Ernährung der Patienten kann entscheidend beeinträchtigt werden (Hsing, C. Y., et al., 2011, 522-527; Yu, P., et al., 2010, 1718-1724). So wurde in einer Studie im Jahr 2011 gezeigt, dass sowohl Langzeitintubationen, als auch die künstliche Ernährung von Patienten nach primär operativer Therapie mit einer verringerten Überlebensrate einhergehen (Sobani, Z. U., et al., 2011, 1042-1045). Diese Faktoren werden in der Literatur als entscheidende Nachteile der primären Chirurgie angesehen (Barry, C. P., et al., 2013, 30-36; Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94).

Die Radio(chemo)therapie verursacht mit dem Auftreten von Xerostomie, Schluckbeschwerden, Osteoradionekrose und Rezidivtumoren lebenslimitierende Komorbiditäten (Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94).

Aus diesen Gründen wird das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen weiterhin kontrovers diskutiert. In Deutschland wurden im Jahr 2012 zur Standardisierung S3-Leitlinien vorgestellt (Wolff, K.-D., et al., 2012).

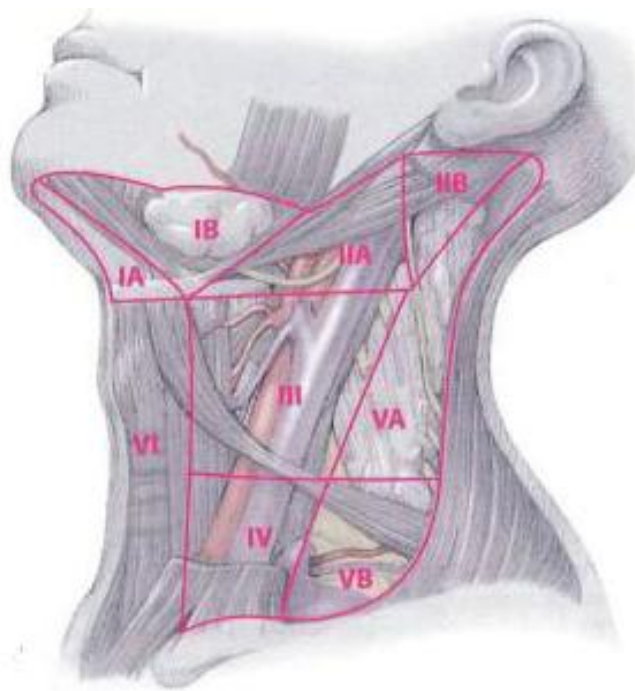
### **1.2 Therapie von Mundhöhlenkarzinomen nach den deutschen Leitlinien von 2012**

Nach den S3-Leitlinien von 2012 soll die Entscheidung der Therapie von Mundhöhlenkarzinomen zunächst die individuelle Situation des Patienten einbeziehen und in interdisziplinärer Abstimmung mehrerer Fachkliniken innerhalb eines Tumorboards erfolgen. Die Entscheidung einer chirurgischen Therapie wird immer unter Berücksichtigung der Erreichbarkeit von tumorfreien Resektionsrändern (R0-Situation) und der postoperativen Lebensqualität getroffen. Eine Untersuchung mittels CT/MRT der Kopf-Halsregion und eine Probeexzision mit

histopathologischer Sicherung des Befunds, sowie eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung zum Ausschluss synchroner Zweittumoren sind Voraussetzungen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom soll zum Ausschluss des Lungenbefalls eine Computertomographie (CT) des Thorax in Betracht gezogen werden (Wolff, K.-D., et al., 2012).

### 1.2.1 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie umfasst nach der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) folgende Schritte: Bei klinisch unauffälliger Lymphknotensituation (cN0) erfolgt zunächst die Resektion des bioptisch gesicherten Primärtumors mit einem Mindestabstand von 10 mm zum Gesunden. Zusätzlich wird eine Entfernung der Halslymphknoten („Neck-Dissection“) im Level I, II und III vorgenommen, welche die submentale, die submandibuläre, die obere juguläre sowie die mittlere juguläre Lymphknotengruppe beschreibt (Abbildung 1) (Wolff, K.-D., et al., 2012).



**Abbildung 1** Laterale Halsübersicht mit Lymphknotenlevel I–VI nach Robbins (Hausamen et al. 2012, 448, with kind permission of Springer Science+Business Media)

Zur Kontrolle von tumorfreien Resektionsrändern des Primärtumors, sowie dem Status des Lymphknotenbefalls, werden intraoperativ Schnellschnitte gewonnen und histologisch untersucht. Im Fall eines positiven Lymphknotenbefunds in Level II/III wird die Neck-Dissection auf die Level IV und V ipsilateral sowie Level I–III kontralateral erweitert („selektive Neck-Dissection“). Ist die Resektionsgrenze des Primärtumors nicht im Gesunden (R1, R2) wird eine Nachresektion vorgenommen (Wolff, K.-D., et al., 2012).

Patienten mit klinischem Verdacht auf Lymphknotenbefall (cN+) erhalten in der Regel eine modifiziert radikale Neck-Dissection. Dabei werden die Lymphknotenlevel I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht lymphatischer Strukturen, wie den Nervus accessorius oder die Vena jugularis interna ausgeräumt. Es ist bekannt, dass der Erhalt nicht lymphatischer Strukturen, insbesondere des Nervus accessorius, zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt (Inoue, H., et al., 2006, 662-666). Bei steigender T-Kategorie (T3, T4), Befall mehrerer ipsilateraler Knoten und höherem Grading (G2, G3, G4) ist eine elektive Ausräumung der Level I–III auf der kontralateralen Seite in Betracht zu ziehen. Zusätzlich sind rekonstruktive Maßnahmen aufgrund häufig großer Defekte nach Entfernung des Primärtumors und zur Wiederherstellung von Sprech-, Kau-, Schluckfunktionen wichtiger Bestandteil des chirurgischen Konzepts (Wolff, K.-D., et al., 2012). Dabei sollen mikrochirurgische Transplantate, die eine bewährte Methode in der heutigen Wiederherstellungschirurgie darstellen, in Erwägung gezogen werden (Azizzadeh, B., et al., 2001, 807-810; Chiarini, L., et al., 2002, 177-186; Jol, J. K., et al., 2003, 552-558; Makitie, A. A., et al., 2003, 547-555).

### 1.2.2 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie im Anschluss an die chirurgische Behandlung ist prinzipiell bei fortgeschrittenen Stadien von Mundhöhlenkarzinomen indiziert: Patienten mit hohen T-Stadien (T3, T4), knappen bzw. positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion

und/oder Patienten mit Lymphknotenbefall (N+). Es wird eine adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie der Primärtumorregion, sowie der betroffenen Lymphknotenregionen empfohlen, wobei gerade die kombinierte Radiochemotherapie bei knappen Resektionsrändern und extrakapsulärem Lymphknotenwachstum Vorteile zu haben scheint (Bernier, J., 2007, 823-827).

Die postoperative Strahlentherapie wird konventionell fraktioniert intensitätsmoduliert (imrt) oder in Rapid Arc Technik nach CT-gestützter 3D-Bestrahlungsplanung über sechs Wochen durchgeführt. Die Gesamtdosis der Bestrahlungsintensität sollte zwischen 50 bis 60 Gy über 25 bis 30 Sitzungen betragen. Bei erhöhtem Rezidivrisiko, wie dem extrakapsulären Lymphknotenwachstum oder positiven Resektionsrändern, können Dosisaufsättigungen bis zu 70 Gy appliziert werden. Mit diesen sogenannten „Boosts“ kann eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erreicht werden (Zelevsky, M. J., et al., 1993, 17-21). Insgesamt sollte die adjuvante Strahlentherapie so früh wie möglich begonnen werden und innerhalb elf Wochen nach dem Operationstermin abgeschlossen sein (Ang, K. K., et al., 2001, 571-578; Awwad, H. K., et al., 2002, 517-523). Bei Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen oder Transplantatverlust, die eine weiterführende Therapie nicht innerhalb dieser Zeitspanne erhalten können, wird auf eine adjuvante Radio(chemo)therapie verzichtet. In der kombinierten Radiochemotherapie wird als Chemotherapeutikum Cisplatin empfohlen und simultan verabreicht (Bachaud, J. M., et al., 1996, 999-1004; Cooper, J. S., et al., 2004, 1937-1944).

### 1.3 Tumorrezidive

Trotz konsequenter chirurgischer und radiochemotherapeutischer Therapie ist das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle mit einem erhöhten Risiko von Tumorrezidiven assoziiert. So wurde bereits gezeigt, dass fortgeschrittene T3-/T4-Karzinome mit alleiniger Strahlentherapie eine höhere Neigung zu Rezidiven als andere Tumore im Kopf-Hals-Bereich besitzen



(Levendag, P. C., et al., 1996, 469-477). In der Literatur wird vor allem das extrakapsuläre Wachstum der Lymphknotenmetastasen als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten von Tumorrezidiven eingeschätzt (Barzan, L. & Talamini, R., 1996, 1299-1302; Hinerman, R. W., et al., 2004, 984-994; Woolgar, J. A., et al., 2003, 130-137). Ebenfalls eine Rolle spielen ein fortgeschrittenes Tumorstadium, knappe oder positive Resektionsränder, multipler Lymphknotenbefall, jegliche betroffene Lymphknoten mit einem Durchmesser größer als drei Zentimeter und Gefäß- oder Nerveninfiltration (McMahon, J., et al., 2003, 224-231; Peters, L. J., et al., 1993, 3-11).

Tumorrezidive werden nach der Lokalisation ihres Auftretens eingeteilt: Lokalrezidive, die an der Stelle des ehemaligen Primärtumors auftreten; lokoregionäre Rezidive, die an der Stelle des ehemaligen Primärtumors liegen bzw. in den abfließenden regionären Lymphknotenbahnen und Fernrezidive, die als Fernmetastasen in einem anderen Organ bzw. Kompartiment vorkommen (Nagata, M., et al., 2013, 410; Stoll, C., Reinert, S., 2006). Zudem werden Rezidive allgemein nach dem Zeitpunkt des Auftretens eingeteilt. So bezeichnet man jene als Frührezidive, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der primären Therapie diagnostiziert werden, und jene ab sechs Monaten als Spätrezidive (Hiddemann, W. & Bartram, C.W., 2010, 1000).

### **1.4 Einteilung der Tumorstadien nach TMN**

In der folgenden Übersicht werden die einzelnen Tumorstadien von Mundhöhlenkarzinomen nach der TMN-Klassifikation dargestellt (Schwenzer, N. & Ehrenfeld, M., 2011, 70 - 73; Wolff, K.-D., et al., 2012).

**T-Klassifikation** (Primärtumor)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größe Tumorausdehnung 2 cm
T2	Tumorausdehnung 2–4 cm
T3	Größe Tumorausdehnung > 4 cm
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

**N-Klassifikation** (regionäre Lymphknotenmetastasen)

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

**M-Klassifikation** (Fernmetastasen)

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

**G-Klassifikation** (Grading)

G1	Gut differenziertes bösartiges Gewebe („low-grade“)
G2	Mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
G3	Schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe
G4	nicht-differenziertes/undifferenziertes bösartiges Gewebe („high-grade“)

**R-Klassifikation** (Residualtumor)

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

**L-Faktor** (Lymphgefäßinvasion)

L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

**V-Faktor** (Veneninvasion)

V0	Veneninvasion nicht nachweisbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar

## 2 Problemstellung

Trotz der Standardisierung und Einführung allgemeiner Richtlinien ist die Therapie von Mundhöhlenkarzinomen weiterhin wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung. In dieser Untersuchung wurden im Hinblick auf die deutschen Leitlinien von 2012 Patienten aus der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar (Technische Universität München) mit der Diagnose eines bioptisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle untersucht und auf folgende Fragestellungen analysiert:

1. Treten postoperative Tumorrezidive bei alleiniger chirurgischer Therapie von pN1 bzw. pN2+ metastasierten Mundhöhlenkarzinomen häufiger auf als bei chirurgischer Therapie mit adjuvanter Radio(chemo)therapie?
2. In welchem Zeitraum treten die Tumorrezidive bei Patienten mit alleiniger chirurgischer Therapie und bei Patienten mit chirurgischer Therapie mit adjuvanter Radio(chemo)therapie auf?
3. Sterben Patienten mit pN1 bzw. pN2+ Karzinomen und alleiniger chirurgischer Therapie signifikant früher als Patienten mit chirurgischer Therapie und adjuvanter Radio(chemo)therapie?

Mit Hilfe dieser klinischen Untersuchung sollen die Therapieleitlinien von fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen evaluiert werden. Kern der Studie ist es Patienten, die trotz pN1- bzw. pN2+-Stadien keine adjuvante Therapie erhielten, mit Patienten, bei welchen eine chirurgische Therapie und adjuvanter Radio(chemo)therapie durchgeführt wurde, hinsichtlich der Entstehung von postoperativen Tumorrezidiven bzw. deren Überleben zu vergleichen.

### 3 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, die zwischen Dezember 2006 und März 2014 in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MKG-Chirurgie MRI), behandelt wurden.

#### 3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand in der MKG-Chirurgie MRI anhand des Klinikinformationssystems PACS, sowie des klinikeigenen Intranets statt. Dabei wurde die Datenbank der wöchentlichen interdisziplinären Tumorkonferenz für Kopf-Hals-Tumoren ausgewertet. Es wurden insgesamt 753 Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in der Studie analysiert. Die Einschlusskriterien für die Studie lauteten: (1) Erstdiagnose eines biotisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle; (2) sämtliche T-Stadien mit fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung ( $\geq$  pN1); (3) primäre Tumorresektion und Neck-Dissection.

Ausschlusskriterien waren: (1) Karzinome ohne Lymphknotenmetastasen (pN0); (2) Vorliegen eines Zweitkarzinoms; (3) Durchführung einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie; (4) diagnostisch gesicherte Fernmetastasen (M+); (5) Tod im primär postoperativen Verlauf. 161 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden im Folgenden in die Studie eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde anhand von Arztbriefen, Operationsberichten, pathologischen und radiologischen Befunden untersucht. Es wurden folgende Untersuchungsvariablen beleuchtet (Tabelle 1).

**Tabelle 1** Überblick über alle untersuchten Variablen der 161 eingeschlossenen Patienten

<b>Untersuchungsvariablen der n = 161 Patienten</b>	Alter Geschlecht Tumorstadien (nach TNM) Follow-up-Zeitraum Histopathologische Tumorgröße Anzahl befallener Lymphknoten Kapselüberschreitung (ECE) Histopathologischer Lymphknotendurchmesser Therapieregime <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alleinige chirurgische Therapie</li> <li>○ Adjuvante Radiotherapie</li> <li>○ Adjuvante Radiochemotherapie</li> </ul> Tumorrezidiv Tod der Patienten
---	---

Die Daten über die adjuvante Behandlung der Patienten wurden in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikum rechts der Isar generiert. Auch hier wurden Arztbriefe, sowie die hauseigene statistische Datenbank herangezogen. Es wurden Informationen über die Bestrahlungsart, die Bestrahlungsdauer und die Bestrahlungsintensität, sowie über die simultan durchgeführte adjuvante Chemotherapie gesammelt. Komplettiert wurden sämtliche Daten in Rücksprache mit den Hausärzten, Angehörigen und anderen weiterbehand-

delnden Kliniken (u.a. Klinikum Landshut, Klinikum Augsburg, Klinikum Nürnberg) der Patienten.

### 3.2 Studienpopulation

Von allen 161 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 111 Männer (69 %) und 50 Frauen (31 %) analysiert. Die Nachsorge bzw. die adjuvante Therapie wurden bei 116 Patienten (72 %) im Klinikum rechts der Isar und bei 45 Patienten (28 %) in anderen Kliniken in Deutschland (s.o.) vorgenommen. Der Follow-up-Zeitraum betrug 29 Monate (Median) (Range: 9–72 Monate).

Die Patienten wurden im Folgenden nach der TNM-Klassifikation (s. Seite 7–9) in unterschiedliche Gruppen eingeteilt: (1) Patienten mit einem histopathologisch gesicherten Stadium N1 (pN1-Gruppe); (2) Patienten mit den histopathologisch gesicherten Lymphknotenstadien N2a, N2b, N2c, N3 (pN2+-Gruppe).

Die Patienten wurden zudem nach der Wahl der Therapie eingeteilt. Es wurde zwischen der chirurgischen Therapie allein und der chirurgischen Therapie mit adjuvanter Behandlung unterschieden. Bei Letzterer wurden die adjuvante Radiotherapie, sowie die adjuvante Radiochemotherapie zudem separat betrachtet.

Die postoperativen Tumorrezidive wurden unterschieden als: (1) Lokalrezidive im Bereich des Primärtumors, (2) lokoregionäre Rezidive im Bereich der regionalen Lymphabflusswege, (3) Fernrezidive und (4) Kombinationen aus (1) oder (2) und (3). Weiterhin wurde das zeitliche Auftreten der Tumorrezidive betrachtet. Dabei wurden die Patienten auf Frührezidive, die innerhalb von sechs Monaten postoperativ auftraten und Spätrezidive, welche nach einem halben Jahr diagnostiziert wurden, untersucht.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die Datensammlung wurde mittels Microsoft Office Excel 2007, die statistische Auswertung mit PASW Statistics SPSS v17.0 durchgeführt. Dabei kamen zur deskriptiven Analyse Kreuztabellen, Perzentilen, Boxplots, Säulendiagramme und explorative Statistiken zum Einsatz. Die Perzentilen wurden anhand gewichteter Mittelwerte („Weighted Average“) analysiert. Die Auswertung erfolgte anhand des Pearson’s Chi-Quadrat-Test, der zwei Merkmale auf deren stochastische Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit überprüft. Der exakte Test nach Fisher („Fisher’s exact test“) kam bei einer geringen Anzahl an Beobachtungen (Gruppengröße) zur Anwendung. Gruppenvergleiche wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney- und Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Ersterer wurde bei Vergleich von zwei abhängigen Stichproben, letzterer bei der Analyse von zwei oder mehreren unabhängigen Stichproben angewandt. Das statistische Signifikanzniveau wird im Folgenden mit dem p-Wert beschrieben. Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass sich die Daten wie beobachtet realisieren, sofern in Wirklichkeit die Nullhypothese zutrifft. Ist der p-Wert klein, spricht dieses Ergebnis gegen die Nullhypothese und Evidenz für die Richtigkeit der Alternativhypothese ist gegeben. Bei einem p-Wert kleiner als 0,05 wird von statistischer Signifikanz gesprochen (Bender, R., Lange, S., 2007, 132:e115-e116).



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Ergebnisse

#### 4.1.1 Patientenkollektiv und Erkrankung

Der Altersmedian der 161 eingeschlossenen Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose des Mundhöhlenkarzinoms bei 61 Jahren. 89 Patienten (55 %) davon waren älter als 60 Jahre, 72 Patienten (45 %) jünger. Bei den 111 in der Studie untersuchten Männern (69 %) beträgt der Altersmedian bei Diagnose der Erkrankung 60 Jahre, bei den restlichen 50 Frauen (31 %) 71 Jahre ( $p = 0,001$  nach Kruskal-Wallis).

Die Plattenepithelkarzinome der Patienten wurden an unterschiedlichen Loci der Mundhöhle diagnostiziert. Sie befanden sich in Mundboden (39 %), Zunge (29 %), Gaumen (11 %), Wange (8 %) und in der Alveolarmukosa von Oberkiefer bzw. Unterkiefer (13 %) (Tabelle 2). Da T4-Karzinome auch Nachbarstrukturen infiltrieren und deren primäre Lokalisation somit nicht eindeutig zu benennen ist, wurden sie hierbei ausgeschlossen (38 Patienten).

**Tabelle 2** Übersicht über die Lokalisationen der Mundhöhlenkarzinome unter 123 Patienten bei Ausschluss von T4-Karzinomen

Karzinom-Lokalisation	Anzahl n Patienten	Prozent (%)
Mundboden	47	38,5
Zunge	36	29,2
Gaumen	14	11,2
Wange	10	8,1
Oberkiefer/Unterkiefer (Schleimhaut)	16	13,0
Total	123	100

Die Mundhöhlenkarzinome wurden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Bei 31 Patienten wurden ein pT1- (19 %), bei 67 Patienten ein pT2- (42 %), bei 25 Patienten ein pT3- (15 %) und bei 38 von allen 161 Patienten ein pT4-Stadium (24 %) diagnostiziert.

Bezüglich des Lymphknotenstadiums wiesen 55 Patienten ein pN1- (34 %), vier Patienten ein pN2a (2 %), 72 Patienten ein pN2b- (45 %), 29 Patienten ein pN2c- (18 %) und ein Patient ein pN3-Stadium (1 %) auf. Bei sämtlichen Patienten lag ein M0-Stadium vor, d.h. es wurden keine Fernmetastasen diagnostiziert. 55 Patienten wurden somit in die pN1-Gruppe und 106 Patienten in pN2+-Gruppe eingeteilt.

Der G-Status bzw. der Differenzierungsgrad der Karzinome lautete bei sechs Patienten G1 (4 %) und bei 111 Patienten G2 (69 %). Niedrig differenziert (G3) waren 44 Karzinome (27 %), undifferenziert (G4) lagen keine Karzinome vor.

Der R-Status, welcher das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors beschreibt, wurde bei 136 Patienten als R0 (85 %), bei 23 Patienten als R1 (14 %) und bei zwei Patienten als R2 (1%) diagnostiziert.

Der Durchmesser (Median) der Primärtumore betrug bei allen 161 in die Studie eingeschlossenen Patienten 30 mm (Range: 5–90 mm), der Durchmesser (Median) der metastasierten Lymphknoten bei 10 mm (Range: 1–55 mm). Insgesamt waren bei den Patienten zwischen einem und 18 Lymphknoten befallen (Median: zwei Lymphknoten). Ein extrakapsuläres Wachstum der befallenen Lymphknoten (ECE +) wurde in 82 von 161 untersuchten Fällen (51 %) festgestellt. Bei den übrigen 79 Patienten wurde histologisch ein intranodaler Befall (ECE -) diagnostiziert (49 %).

### 4.1.2 Therapieregime

Alle 161 in der Studie untersuchten Patienten erhielten nach pathohistologischer Sicherung der Diagnose eine primäre operative Therapie nach den deutschen Leitlinien. Bei klinisch unauffälligem Lymphknotenbefund (cN0) wurden eine R0-Resektion des Primarius und eine Neck-Dissection der Level I–III mit anschließender Schnellschnittuntersuchung angestrebt. Bei positivem Schnellschnittbefund wurde die Halslymphknotenausräumung auf die Level IV und V ipsilateral und I–III kontralateral erweitert. Eine modifiziert radikale Neck-Dissection wurde bei klinisch auffälligem Lymphknotenstatus (cN+) durchgeführt.

Bei 114 Patienten des Kollektivs wurde im Anschluss an die chirurgische Therapie eine adjuvante Behandlung durchgeführt. Von den restlichen 47 Patienten lehnten 19 eine weiterführende Therapie ab, bei zehn Patienten verzichtete man darauf aufgrund des Alters und der Berücksichtigung der posttherapeutischen Lebensqualität. 18 Patienten litten unter postoperativen Wundheilungsstörungen oder Transplantatverlusten, sodass eine Durchführung der adjuvanten Therapie nicht innerhalb der ersten elf postoperativen Wochen realisiert werden konnte (Wolff, K.-D., et al., 2012).

67 der 114 adjuvant behandelten Patienten erhielten eine adjuvante Radiotherapie, 47 Patienten eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie (Tabelle 3).

**Tabelle 3** Übersicht über die Therapieregimes der 161 untersuchten Patienten

		Häufigkeit n	Prozent %
<b>Therapie- regime</b>	Chirurgische Therapie allein	47	29,2
	Chirurgie + adj. Radiotherapie	67	41,6
	Chirurgie + adj. Radiochemotherapie	47	29,2
Total		161	100,0

Betrachtet man die beiden Untersuchungsgruppen separat (pN1 und pN2+), so wurden 34 Patienten in pN1 (61 %) und 80 Patienten (76 %) in pN2+ (> pN1) adjuvant therapiert. Bei sechs Patienten (11 %) mit einem pN1-Stadium beziehungsweise bei 41 Patienten (39 %) mit einem pN2+-Stadium wurde eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt.

Die adjuvante Therapie wurde bei den 114 Patienten vier Wochen (Median) nach der Tumoresektion begonnen (Range: 1–6 Wochen) und in 30 Sitzungen über einen Zeitraum von sechs Wochen durchgeführt. 52 Patienten erhielten eine perkutane Strahlentherapie in rapid arc Technik nach 3D-Behandlungsplanung, 61 Patienten eine intensitätsmodulierte Bestrahlung, die generell kurativ in Dosen von insgesamt 50 Gy durchgeführt wurde. Bei zwei Patienten wurde auf bis zu 70 Gy erhöht, da sie bereits im Verlauf der adjuvanten Therapie einen Rezidivnachweis hatten. Insgesamt 48 der strahlentherapierten Patienten erhielten zudem eine lokale Dosiserhöhung (Boost) bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 64 Gy in der Region des ehemaligen Primärtumors. Die adjuvante Chemotherapie wurde bei 47 Patienten in zwei Zyklen in Woche 1 und Woche 5 à fünf Gaben mit Cisplatin 20 mg/kg Körperoberfläche/Tag durchgeführt.

### 4.1.3 Tumorrezidive

Nach dem Follow-up-Zeitraum von 29 Monaten (Median; Range: 6–72 Monate) wurden bei 60 der 161 analysierten Patienten (37 %) Tumorrezidive im postoperativen Verlauf diagnostiziert. 101 Patienten (63 %) waren rezidivfrei.

Dabei konnte man unterscheiden in: 29 Lokalrezidive, 19 lokoregionäre Rezidive, fünf Fernrezidive und sieben Kombinationen aus Erstgenannten (Tabelle 4).

**Tabelle 4** Überblick über die Lokalisation der Tumorrezidive bei allen 161 Patienten

		Häufigkeit n	Prozent %
<b>Histopathologischer Befund</b>	Kein Rezidiv	101	62,7
	Lokalrezidiv	29	18,0
	Lokoregionäres Rezidiv	19	11,8
	Fernrezidiv	5	3,1
	Kombination aus o. g.	7	4,3
Total		161	100,0

Die Rezidive wurden in einem Zeitraum zwischen vier und 105 Wochen nach der operativen Therapie diagnostiziert (Median: 26 Wochen). Tabelle 5 zeigt eine Analyse der Perzentilen.

**Tabelle 5** Perzentilenanalyse hinsichtlich des Auftretens der Tumorrezidive nach „Weighted Average“

	Perzentilen						
	5	10	25	50	75	90	95
Zeitraum in Wochen bis Auftreten eines Tumorrezidivs	12,2	18,0	20,0	26,0	46,0	52,0	79,5

Frührezidive hatten einen Anteil von 55 % (33 Patienten), Spätrezidive von 45 % (27 Patienten) unter allen 60 „Rezidivpatienten“ (Tabelle 6).

**Tabelle 6** Überblick über Früh- bzw. Spätrezidive

Tumorrezidiv	Häufigkeit n	Prozent
Frührezidiv	33	55,0
Spätrezidiv	27	45,0
Total	60	100,0

Die Entstehung eines Tumorrezidivs nach Mundhöhlenkarzinomen stellt sich statistisch unabhängig vom Alter und dem Geschlecht der Patienten dar. Der Altersmedian bei den Patienten mit Nachweis eines Rezidivs beträgt 62 Jahre (Range: 43–88 Jahre), bei den Patienten ohne Nachweis eines Rezidiv 60 Jahre (Range: 29–89 Jahre) ( $p = 0,172$  nach Wilcoxon-

Mann-Whitney-Test). Insgesamt wiesen 38 % der Männer und 36 % der Frauen ( $p = 0,484$  nach Pearson's Chi Quadrat) postoperative Tumorrezidive auf.

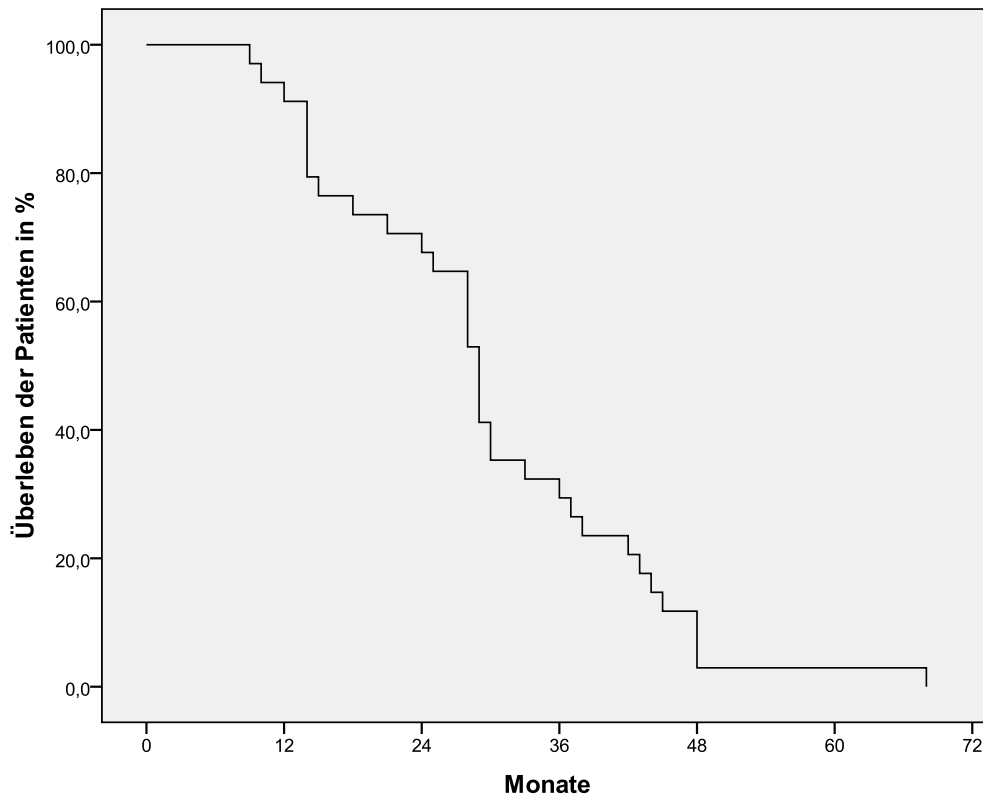
#### 4.1.4 Patientenüberleben

Von allen 161 in die Studie eingeschlossenen Patienten starben innerhalb des Follow-up-Zeitraums 48 Patienten (30 %), darunter 30 Männer (63 %) und 18 Frauen (37 %) ( $p = 0,249$ ).

**Tabelle 7** Patientenüberleben von 34 der insgesamt 48 verstorbenen Patienten

		Statistik	Std. - Fehler
Patienten- überleben in Monaten	Mittelwert	29,7	2,317
	Median	29,0	
	Std. Deviation	13,511	
	Minimum	9	
	Maximum	68	

Das mittlere Patientenüberleben (Median) von 34 der insgesamt 48 verstorbenen Patienten in dieser Untersuchung lag bei 29 Monaten (Range: 9–68 Monate). Von den restlichen 14 Patienten war das genaue Sterbedatum nicht eruierbar (Tabelle 7, Abbildung 2).



**Abbildung 2** Kaplan-Meier-Kurve: Zeitliche Darstellung der verstorbenen Patienten in Monaten

Die Letalität betrug 23 % (13 Patienten) in der Untersuchungsgruppe pN1 und 33 % (35 Patienten) in der Gruppe pN2+ ( $p = 0,123$ ) (Tabelle 8).



**Tabelle 8** Letalität der 161 Patienten hinsichtlich verschiedener pN-Gruppen

		Tod		Total
		Nein	Ja	
N-Gruppen	pN1	43 (77 %)	13 (23 %)	56
	pN2+	70 (67 %)	35 (33 %)	105
Total		113 (70 %)	48 (30 %)	161

#### 4.2 Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung eines Tumorrezidivs

Die Therapieregimes werden zunächst allgemein in alleinige chirurgische Therapie und Chirurgie mit adjuvanter Behandlung unterschieden. Von den 114 Patienten mit adjuvanter Behandlung wurde ein Tumorrezidiv bei 42 (37 %) im postoperativen Verlauf diagnostiziert. 18 der 47 Patienten (38 %) mit alleiniger chirurgischer Therapie waren betroffen. Es besteht keine statistische Signifikanz ( $p = 0,862$  nach Pearson's Chi Quadrat) (Tabelle 9).

**Tabelle 9** Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung postoperativer Tumorrezidive

		Tumorrezidiv		Total
		Nein	Ja	
<b>Therapieregime</b>	Chirurgie + adjuvante Therapie	72 (63 %)	42 (37 %)	114
	Chirurgische Therapie allein	29 (62 %)	18 (38 %)	47
<b>Total</b>		101 (63 %)	60 (37 %)	161

Ein Frührezidiv entwickelten 22 Patienten mit (51 %) und elf Patienten ohne adjuvante Therapie (65 %) ( $p = 0,255$  nach Fisher's Exact Test).

Betrachtet man die adjuvante Radiotherapie und die adjuvante Radiochemotherapie separat stellt sich dies ähnlich dar. Bei der kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie wurde bei 14 Patienten (30 %) ein postoperatives Tumorrezidiv diagnostiziert, bei der adjuvanten Radiotherapie bei 28 Patienten (42 %) (Tabelle 10). Auch hier zeigt sich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,420$  nach Pearson's Chi Quadrat).

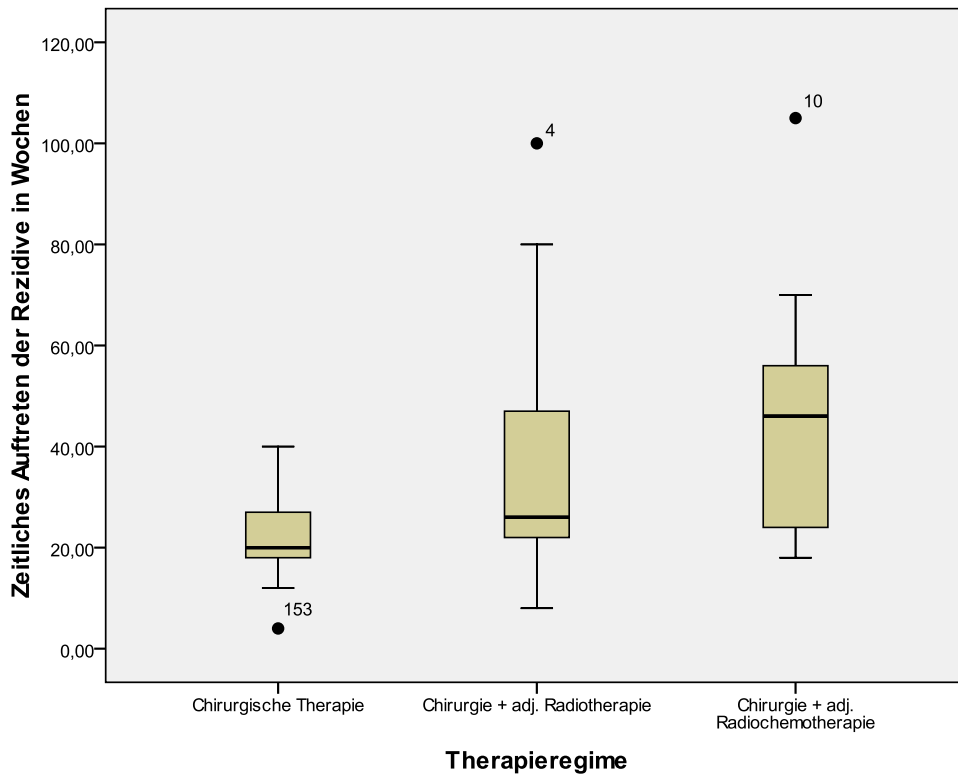
**Tabelle 10** Einfluss der chirurgischen Therapie, der adjuvanten Radiotherapie und der adjuvanten Radiochemotherapie auf die Entstehung postoperativer Tumorrezidive

		Tumorrezidiv		Total
		Nein	Ja	
<b>Therapieregime</b>	Chirurgische Therapie	29 (62 %)	18 (38 %)	47
	Chirurgie + adj. Radio- therapie	39 (58 %)	28 (42 %)	67
	Chirurgie + adj. Ra- diochemotherapie	33 (70 %)	14 (30 %)	47
<b>Total</b>		101 (63 %)	60 (37 %)	161

Die Rezidive waren wie bereits beschrieben im Median von 26 Wochen nach der Tumorresektion diagnostiziert worden. Das zeitliche Auftreten hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieregimes werden in Tabelle 11 und Abbildung 3 dargestellt.

**Tabelle 11** Einfluss der chirurgischen Therapie, der adjuvanten Radiotherapie und der adjuvanten Radiochemotherapie auf die Entstehung postoperativer Tumorrezidive

Therapieregime		Statistik (Wochen)	Std.-Fehler	Signifikanz p (nach Kruskal- Wallis)
Chirurgische Therapie allein	Mittelwert	22,4	2,506	0.018
	Median	20,0		
	Std.-Abweichung	9,378		
	Minimum	4,0		
	Maximum	40,0		
Chirurgie + adjuvante Radiotherapie	Mittelwert	36,7	4,068	
	Median	26,0		
	Std.-Abweichung	20,746		
	Minimum	8,0		
	Maximum	100,0		
Chirurgie + adjuvante Radiochemotherapie	Mittelwert	45,3	7,361	
	Median	46,0		
	Std.-Abweichung	25,503		
	Minimum	18,0		
	Maximum	105,0		



**Abbildung 3** Boxplots: Analyse des zeitlichen Auftretens der Tumorrezidive (in Wochen) hinsichtlich verschiedener Therapieregime

Postoperative Tumorrezidive traten bei der alleinigen chirurgischen Therapie mit 20 Wochen (Median) signifikant früher auf als Rezidive bei chirurgischer Therapie mit adjuvanter Radio- (Median: 26 Wochen) bzw. Radiochemotherapie (Median: 46 Wochen) ( $p = 0,018$  nach Kruskal-Wallis).

Frührezidive traten bei elf Patienten mit chirurgischer Therapie allein (61 %), bei 16 Patienten mit adjuvanter Radiotherapie (57 %) und bei sechs Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie (43 %) auf ( $p = 0,322$ ).

Die Lokalisationen der Tumorrezidive abhängig vom jeweils angewandten Therapieregime werden in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12** Übersicht über die Lokalisationen der Tumorrezidive bei allen 161 Patienten hinsichtlich der verschiedenen Therapieregimes

		Tumorrezidiv					Total
		Kein Rezidiv	Lokal	Loko- regionär	Fern- rezidiv	Kombi- nation	
<b>Therapie- regime</b>	Chirurgie allein	29 62 %	9 19 %	7 15 %	1 2 %	1 2 %	47 100 %
	Chirurgie + adj. RT	39 58 %	19 28 %	4 6 %	3 5 %	2 3 %	67 100 %
	Chirurgie + adj. RCT	33 70 %	1 2 %	8 17 %	1 2 %	4 9 %	47 100 %
<b>Total</b>		101 63 %	29 18 %	19 12 %	5 3 %	7 4 %	161 100 %

Während bei der alleinigen chirurgischen Behandlung (19 %) und bei der adjuvanten Radiotherapie (28 %) vorwiegend Lokalrezidive in der Gegend des ehemaligen Primärtumors diagnostiziert wurden, traten die Tumorrezidive bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie vor allem lokoregionär (17 %) und als Kombination (9 %) auf. Ein Lokalrezidiv wurde bei der adjuvanten Radiochemotherapie bei einem einzigen Patienten diagnostiziert (2 %) ( $p = 0,021$ ).

### 4.3 Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung eines Tumorrezidivs hinsichtlich verschiedener pN-Stadien

Im Folgenden wird das Auftreten von postoperativen Tumorrezidiven in einer multivariaten Analyse bei Betrachtung der verschiedenen Therapieregimes und der pN-Gruppen untersucht (Tabelle 13).

**Tabelle 13** Übersicht über die Entstehung von Tumorrezidiven bei den verschiedenen Therapieregimes hinsichtlich der pN1- und pN2+-Stadien

pN-Gruppen			Tumorrezidiv		Total
			Nein	Ja	
pN1	Therapie- regime	Chirurgische Therapie	19 (86 %)	3 (14 %)	22
		Chirurgie + adj. RT	19 (68 %)	9 (32 %)	28
		Chirurgie + adj. RCT	4 (67 %)	2 (33 %)	6
	Total	42 (75 %)	14 (25 %)	56	
pN2+	Therapie- regime	Chirurgische Therapie	10 (40 %)	15 (60 %)	25
		Chirurgie + adj. RT	20 (51 %)	19 (49 %)	39
		Chirurgie + adj. RCT	29 (71 %)	12 (29 %)	41
	Total	59 (56 %)	46 (44 %)	105	

Im pN1-Stadium zeigten sich postoperative Tumorrezidive bei 14 % der Patienten mit alleiniger chirurgischer Therapie, bei 32 % der Patienten mit adjuvanter Radiotherapie und bei 33 %

mit adjuvanter Radiochemotherapie ( $p = 0,156$ ). In der pN2+-Gruppe ergab sich eine Rezidivrate von 60 % (chirurgische Therapie allein), 49 % (RT) bzw. 29 % (RCT) ( $p = 0,012$  nach Pearson's Chi Quadrat).

#### 4.4 Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung von postoperativen Tumorrezidiven bei Kapselüberschreitung der befallenen Lymphknoten

Bei Kapselüberschreitung der befallenen Lymphknoten stellt sich das „Rezidivverhalten“ von Mundhöhlenkarzinomen bei den verschiedenen Therapieregimes wie folgt dar (Tabelle 14).

**Tabelle 14** Einfluss der verschiedenen Therapieregime auf die Entstehung von postoperativen Tumorrezidiven bei Kapselüberschreitung (ECE +) der befallenen Lymphknoten

		Tumorrezidiv		Total
		Nein	Ja	
<b>Therapieregime</b>	Chirurgische Therapie	8 (44 %)	10 (56 %)	18
	Chirurgie + adj. RT	13 (42 %)	18 (58 %)	31
	Chirurgie + adj. RCT	23 (70 %)	10 (30 %)	33
<b>Total</b>		44 (54 %)	38 (46 %)	82

Nach chirurgischer Therapie mit anschließender Radiochemotherapie entstanden bei Kapselüberschreitung der betroffenen Lymphknoten in 30 % der Fälle postoperative Tumorrezidive; gegenüber 58 % bei Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie und 56 % bei alleiniger chirurgischer Therapie ( $p = 0,046$  nach Pearson's Chi Quadrat).



#### 4.5 Einfluss des Therapieregimes auf das Überleben der Patienten

In dieser Untersuchung wurde darüber hinaus das Überleben der Patienten hinsichtlich der verschiedenen Therapieregimes analysiert (Tabelle 15).

**Tabelle 15** Letalität der Patienten hinsichtlich verschiedener Therapieregimes

		Tod		Total
		Nein	Ja	
<b>Therapieregime</b>	Chirurgische Therapie	32 (68 %)	15 (32 %)	47
	Chirurgie + adj. RT	47 (70 %)	20 (30 %)	67
	Chirurgie + adj. RCT	34 (72 %)	13 (28 %)	47
<b>Total</b>		113 (70 %)	48 (30 %)	161

Nach der alleinigen chirurgischen Therapie verstarben 15 Patienten (32 %), nach Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie 20 Patienten (30 %) und nach Chirurgie mit adjuvanter Radiochemotherapie 13 Patienten (28 %). Nach Pearson's Chi Quadrat zeigt sich im Letalitätsvergleich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,653$ ).

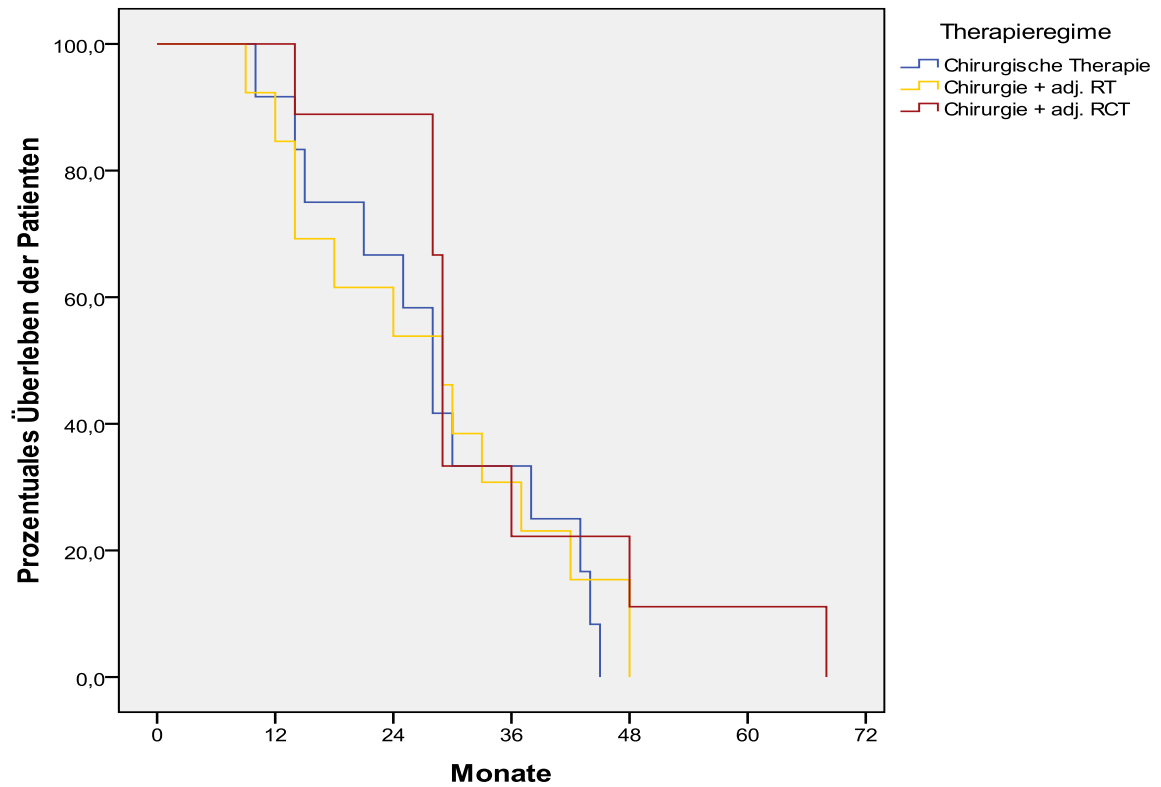
Des Weiteren wurde die Überlebensdauer aller verstorbenen Patienten untersucht. Patienten, die nur mittels chirurgischem Regime behandelt wurden, verstarben nach 28 Monaten (Median) postoperativ, Patienten mittels Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie und mittels Chi-

urgie mit adjuvanter Radiochemotherapie nach jeweils 29 Monaten (Median) ( $p = 0,781$  nach Kruskal-Wallis; Tabelle 16).

**Tabelle 16** Überleben der Patienten: Mittelwerte und Mediane bei den verschiedenen Therapieregimes

Therapieregime		Statistik	Std.- Fehler	p-Wert
Chirurgische Therapie	Mittelwert	28,4	3,502	0,781
	Median	28,0		
	Std.-Abweichung	12,132		
	Minimum	10		
	Maximum	45		
Chirurgie + adj. RT	Mittelwert	27,54	3,780	
	Median	29,0		
	Std.-Abweichung	13,630		
	Minimum	9		
	Maximum	48		
Chirurgie + adj. RCT	Mittelwert	34,33	5,140	
	Median	29,0		
	Std.-Abweichung	15,419		
	Minimum	14		
	Maximum	68		

Abbildung 4 zeigt einen Vergleich der Überlebensdauern hinsichtlich der verschiedenen Therapiekonzepte mittels Kaplan-Meier-Analyse.



**Abbildung 4** Kaplan-Meier-Kurve: Zeitliche Darstellung der 34 verstorbenen Patienten hinsichtlich verschiedener Therapieregimes

Abschließend wurden auch hier die beiden Untersuchungsgruppen pN1 und pN2+ separat betrachtet. Dabei wurden die Letalitätsraten und die Rezidivraten gegenüber gestellt und miteinander verglichen (Tabellen 17, 18).

**Tabelle 17** Einfluss des Therapieregimes im **pN1**-Stadium auf die Rezidivrate/Letalität

	<b>Therapieregime</b>		
	Chirurgische Therapie	Chirurgie + adjuvante RT	Chirurgie + adjuvante RCT
Rezidivrate in pN1	14,1 %	32,7 %	33,2 %
Letalität in pN1	9,1 %	28,6 %	50,0 %

In der pN1- Gruppe verstarben nach der chirurgischen Therapie allein zwei Patienten (9 %), nach Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie acht Patienten (29 %) und nach Chirurgie mit adjuvanter Radiochemotherapie drei Patienten (50 %) ( $p = 0,022$  nach Pearson's Chi Quadrat).

In der pN2+-Gruppe waren es 13 Patienten (52 %), zwölf Patienten (31 %) bzw. zehn Patienten (24 %) ( $p = 0,027$ ) (Tabelle 18).

**Tabelle 18** Einfluss des Therapieregimes in den pN2+-Stadien auf die Rezidivrate/Letalität

	<b>Therapieregime</b>		
	Chirurgische Therapie	Chirurgie + adjuvante RT	Chirurgie + adjuvante RCT
Rezidivrate in pN2+	60,2 %	48,7 %	29,1 %
Letalität in pN2+	52,0 %	30,8 %	24,4 %

Bei Gegenüberstellung der postoperativen Rezidivrate und der Letalität zeigt sich weder in pN1 ( $p = 0,168$ ), noch in pN2+ ( $0,375$ ) ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

## 5 Diskussion

Trotz der stetigen Entwicklung und Standardisierung der Therapie ist das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle auch heute noch mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet. Als Gründe hierfür werden in verschiedenen Studien die hohe behandlungsbedingte Morbidität, das oftmals fortgeschrittene Tumorwachstum und vor allem die hohe Rezidivrate aufgeführt (Jerjes, W., et al., 2010, 9; Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94; Sobani, Z. U., et al., 2011, 1042-1045). Mit der Einführung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im September 2012 in Deutschland wurde unter Berücksichtigung einer Vielzahl weltweit durchgeführter Untersuchungen und Statistiken ein weiterer Fortschritt zur Optimierung im Management und der Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen geschaffen.

In der hier durchgeführten retrospektiven Analyse wurden die Rezidivraten bzw. das Überleben von Patienten mit der Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms bei Verwendung verschiedener Therapieregimes untersucht. Dabei wurden die Lymphknotenstadien pN1 und pN2+ differenziert betrachtet. Die Ergebnisse werden im Folgenden in Hinblick auf die Empfehlungen der „German Guidelines“ von 2012 verglichen und diskutiert.

Der Altersmedian bei der Manifestation der Erkrankung lag bei allen 161 in der Studie analysierten Patienten bei 61 Jahren. Männer erkrankten mit einem Median von 60 Jahren signifikant früher als Frauen (71 Jahre;  $p = 0,001$ ). Die Ergebnisse decken sich mit einer Vielzahl anderer Studien, beispielsweise mit Pires et al., die in ihrer Untersuchung einen Altersmedian von 62,3 Jahren, sowie eine Prävalenz von 67 % bei Männern beobachteten. Zudem sahen auch sie in ihrer Analyse von 346 Patienten ein um ein Jahrzehnt späteres Auftreten der Erkrankung bei Frauen (Pires, F. R., et al., 2013, 460-467). Laut der Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes bzw. des DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis

für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) erkrankten Männer vorwiegend zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, Frauen hingegen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr (Howaldt HP, V.H., et al., 2004, 216-225; Robert-Koch-Institut, 2010; Wolff, K.-D., et al., 2012).

Eines der Hauptziele dieser Untersuchung war es, die Entstehung von postoperativen Tumorrezidiven bei Betrachtung der unterschiedlichen Therapieregimes zu analysieren. Es wurden zunächst sämtliche Patienten mit allen in dieser Studie eingeschlossenen Tumorstadien (s. Einschlusskriterien S. 13) berücksichtigt und eine Unterscheidung in chirurgisches Therapieregime und Chirurgie mit adjuvanter Therapie vorgenommen. Es konnte dabei kein statistisch signifikanter Vorteil des Regimes mit adjuvanter Therapie festgestellt werden ( $p = 0,862$ ), weder bei der Anwendung einer adjuvanten Radiotherapie, noch bei einer adjuvanten Radiochemotherapie ( $p = 0,420$ ). Die Rezidivrate war nicht signifikant niedriger als bei Patienten mit der alleinigen chirurgischen Therapie, wie in den deutschen Leitlinien von 2012 bereits postuliert wurde (Wolff, K.-D., et al., 2012). Vorteile einer adjuvanten Radiochemotherapie im Falle von extrakapsulären Wachstums der befallenen Lymphknoten können diesbezüglich hingegen bestätigt werden ( $p = 0,046$ ). Hinsichtlich des Auftretens von Frührezidiven hatte die adjuvante Therapie gegenüber der alleinigen chirurgischen Therapie keinen entscheidenden Einfluss ( $p = 0,255$ ).

Betrachtet man pN1- und pN2+ Karzinome separat, stellte sich dies wie folgt dar. Das chirurgische Regime mit anschließender adjuvanter Radio(chemo)therapie im pN1-Stadium ging nicht mit signifikant niedrigeren Rezidivraten einher. Bei den Patienten wurden tendenziell sogar häufiger postoperative Tumorrezidive diagnostiziert. Trotz fehlender Signifikanz hierfür ( $p = 0,156$ ) könnte eine Erklärung auf DNA-Ebene liegen. So fanden Polo et al. und Larsen et al. in ihren Untersuchungen heraus, dass eine Bestrahlung mittels Radiotherapie für Doppelstrangbrüche in der DNA verantwortlich ist (Larsen, D. H., et al., 2010, 731-740; Polo, S. E., et al., 2010, 3130-3139). Dies könnte nicht nur einen Zellverfall, sondern auch eine Zerstö-

rung von zelleigenen Reparaturproteinen verursachen. Eine zukünftige experimentelle Untersuchung wäre wünschenswert um herauszufinden, ob dies auch mit einer Zellentartung und somit möglicherweise mit einer vermehrten Entstehung von Tumorrezidiven zusammenhängt. Bei den Patienten mit pN2+-Stadien hingegen wurden bei chirurgischer Therapie mit einer adjuvanten Radio(chemo)therapie signifikant weniger Tumorrezidive diagnostiziert als mit chirurgischer Therapie allein ( $p = 0,012$ ). Vor allem die adjuvante Radiochemotherapie ging mit einer um fast 20 % niedrigeren Rezidivrate einher als das alleinige chirurgische Regime. Gegenteilig wird dies in der Literatur in einer Studie von Joo et al. 2011 beschrieben. Sie sahen keinen statistisch signifikanten Vorteil eines Regimes mit adjuvanter Radiotherapie bei Patienten mit pN2-Karzinomen (Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94). Es wurde mit 55 Patienten bei einem mittleren Follow-up-Zeitraum von 40 Monaten ein bedeutend kleineres Patientenkollektiv, jedoch mit einem längeren „Follow-up“ untersucht. Das alleinige chirurgische Regime und Chirurgie mit adjuvanter Therapie zeigten dabei vergleichbare Rezidivraten. In einer weiteren Studie wurde bereits bewiesen, dass bei fortgeschrittenen Karzinomen der Mundhöhle nach Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie höhere Rezidivraten nachweisbar sind als bei anderen Tumoren der Kopf-Hals-Region (Levendag, P. C., et al., 1996, 469-477). In den deutschen Leitlinien von 2012 wurden bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und Lymphknotenbefall (N+) niedrigere Rezidivraten bei einem Regime mit adjuvanter Radiochemotherapie beschrieben. Erkenntnisse über das „Rezidivverhalten“ bei Gegenüberstellung der Lymphknotenstadien pN1 und pN2+ sind bisher in der Literatur nicht verfügbar.

Hinsichtlich des Patientenüberlebens zeigten die Therapieregimes bei Betrachtung aller Tumorstadien der untersuchten Patienten keine signifikanten Unterschiede, weder in Bezug auf die Letalitätsrate ( $p = 0,653$ ), noch auf die mittlere Überlebensdauer der Patienten ( $p = 0,781$ ). Auch hier stellten sich die Ergebnisse in den unterschiedlichen pN-Gruppen differenziert dar. In der pN1-Gruppe ging die chirurgische Therapie mit adjuvanter Radio(chemo)therapie mit



einer höheren Letalität als mit der alleinigen operativen Behandlung einher ( $p = 0,022$ ). In der pN2+-Gruppe war die Letalität von Patienten mit adjuvanter Radiotherapie bzw. adjuvanter Radiochemotherapie um fast 30 bzw. 20 Prozentpunkte geringer als bei der alleinigen chirurgischen Therapie. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,027$ ). Das chirurgische Regime mit adjuvanter Radio(chemo)therapie könnte somit sowohl hinsichtlich der Entstehung von Tumorrezidiven bei pN2+ diagnostizierten Mundhöhlenkarzinomen als auch in Bezug auf das Patientenüberleben Vorteile besitzen. Bei Patienten mit kleinen ( $< 3\text{cm}$ ), solitär ipsilateral befallenen Lymphknoten (pN1) scheint dies eher gegenteilig zu sein.

In der Literatur wird dies kontrovers diskutiert. Zwar gibt es bereits Studien, die ebenfalls von einer höheren Letalität bei Verwendung einer adjuvanten Radiotherapie bei pN1-Karzinomen berichten, eine generelle Therapieempfehlung kann hier jedoch noch nicht ausgesprochen werden (Moergel, M., et al., 2011, 337-343). Im Fall von Mundhöhlenkarzinomen mit multiplen Lymphknotenmetastasen sprechen Autoren einerseits von einer höheren 5-Jahresüberlebensrate bei einem Therapieregime mit adjuvanter Radio(chemo)therapie gegenüber einem alleinigen chirurgischen Regime (Takahashi, H., et al., 2014, 680-685); aus der Untersuchung von Joo et al. ist andererseits bekannt, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei pN2-Karzinomen keinen bedeutenden Effekt bezüglich des Patientenüberlebens besitzt (Joo, Y. H., et al., 2012, 90-94). In der deutschen AWMF-Leitlinie von 2012 wird generell eine adjuvante Radiochemotherapie bei Karzinomen mit erhöhtem Rezidivrisiko, insbesondere bei einem R1-Status oder bei befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum, empfohlen (Wolff, K.-D., et al., 2012). Diese gehe nicht nur mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle, sondern auch mit verlängertem krankheitsfreiem Überleben bzw. Gesamtüberleben der Patienten einher (Bernier, J., et al., 2004, 1945-1952; Cooper, J. S., et al., 2004, 1937-1944; Fietkau, R., et al., 2006, 1284-1292; Pignon, J. P., et al., 2000, 949-955).

In einer multivariaten Analyse der hier durchgeführten Untersuchung konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und dem Überleben der Patienten bestätigt werden, weder bei Betrachtung der pN1- ( $p = 0,168$ ), noch der pN2+-Stadien ( $p = 0,375$ ). Aufgrund der Uneinigkeit in der Literatur und der Wichtigkeit in Hinblick auf das postoperative Management und der Letalität von Mundhöhlenkarzinomen, kann mittels dieser Erkenntnisse die Forderung von Moergel et al. nach einer weiteren kontrolliert klinisch-prospektiven Studie bekräftigt werden (Moergel, M., et al., 2011, 337-343). Eine differenzierte Betrachtung der Tumorstadien wäre wünschenswert.

Auffällig zeigte sich das zeitliche bzw. lokale Auftreten von Tumorrezidiven bei Betrachtung der verschiedenen Therapieregimes. Nach alleiniger chirurgischer Therapie traten Rezidive signifikant früher auf als nach Chirurgie mit adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie ( $p = 0,018$ ). Zudem entstanden sie nach Chirurgie allein vorwiegend als Frührezidive innerhalb von sechs Monaten nach der Operation und als Lokalrezidive im Bereich des ehemaligen Primärtumors. Das Regime mit adjuvanter Radiochemotherapie ging vorwiegend mit dem Auftreten von Spätrezidiven einher. Sie waren meist lokoregionär in den regionalen Lymphabflusswegen oder als Fernmetastase situiert ( $p = 0,021$ ). Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse einer Studie von Blanchard et al., die ebenfalls Vorteile hinsichtlich der zeitlichen, sowie der lokalen Tumorkontrolle mittels Chirurgie und kombiniert adjuvanter Radiochemotherapie postulierten (Blanchard, P., et al., 2011, 33-40).

Das Regime mit adjuvanter Radiotherapie lieferte diesbezüglich keine bedeutenden Vorteile und ist aus diesem Grund, aber auch vor dem Hintergrund der bereits bekannten Strahlenrisiken (Glanzmann, C. & Gratz, K. W., 1995, 94-100; Turner, S. L., et al., 1996, 21-29) grundsätzlich kritisch zu betrachten.

## 6 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die chirurgische Therapie mit adjuvanter Radio(chemo)therapie bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Lymphknotenmetastasen nicht generell Vorteile gegenüber der chirurgischen Therapie allein besitzt. Bei Betrachtung aller (positiven) N Stadien stellten sich vergleichbare Rezidiv-, sowie Letalitätsraten für die Therapiekonzepte heraus. Vorteile zeigte die adjuvante Radiotherapie, vor allem aber die adjuvante Radiochemotherapie, bei Vorliegen von pN2+-Stadien. Das adjuvante Regime ging nicht nur mit niedrigeren Rezidivraten, sondern auch mit einer verringerten Letalität gegenüber der chirurgischen Therapie allein einher. Zudem zeigte es einen positiven Effekt bei Kapselüberschreitung der betroffenen Lymphknoten.

Bei Vorliegen von pN1-Stadien ist dies hingegen nicht festzustellen. Hier führte sowohl die adjuvante Radiotherapie, als auch die adjuvante Radiochemotherapie sogar zu einem vermehrten Auftreten von Rezidiven und einer bedeutend höheren Letalität der Patienten als das alleinige chirurgische Therapieregime. In Hinblick auf die generellen Therapieempfehlungen wäre eine prospektive Untersuchung dieses Aspekts wünschenswert.

Darüber hinaus zeigten sich Vorteile der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich der lokalen und zeitlichen Tumorkontrolle. Postoperative Tumorrezidive traten nicht so häufig in der Gegend der primären Tumorlokalisation auf als nach chirurgischer Therapie allein und Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie. Zudem traten Rezidive signifikant später auf.

Abschließend kann man konstatieren, dass sich die Ergebnisse dieser Untersuchung größtenteils mit den AWMF-Leitlinien von 2012 bezüglich des Therapieregimes bei Mundhöhlenkarzinomen decken (Wolff, K.-D., et al., 2012). Eine adjuvante Therapie kann anhand dieser Untersuchung jedoch erst ab pN2 Lymphknotenbefall oder bei Kapselüberschreitung empfohlen werden. Eine simultane Radiochemotherapie scheint dabei Vorteile zu haben. Im Sinne einer verbesserten postoperativen Lebensqualität der Patienten sollte zukünftig evaluiert wer-

den, ob möglicherweise bei Karzinomen mit kleinen solitär ipsilateral befallenen Lymphknoten (pN1) eine alleinige chirurgische Therapie ausreichend ist.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung	Seite
Abbildung 1 Laterale Halsübersicht mit Lymphknotenlevel I–VI nach Robbins (Hausamen et al. 2012, 448, with kind permission of Springer Science+Business Media).....	6
Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve: Zeitliche Darstellung der verstorbenen Patienten in Monaten .....	24
Abbildung 3 Boxplots: Analyse des zeitlichen Auftretens der Tumorrezidive (in Wochen) hinsichtlich verschiedener Therapieregime .....	29
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve: Zeitliche Darstellung der 34 verstorbenen Patienten hinsichtlich verschiedener Therapieregimes .....	35

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite
Tabelle 1	Überblick über alle untersuchten Variablen der 161 eingeschlossenen Patienten ..... 14
Tabelle 2	Übersicht über die Lokalisationen der Mundhöhlenkarzinome unter 123 Patienten bei Ausschluss von T4-Karzinomen ..... 18
Tabelle 3	Übersicht über die Therapieregimes der 161 untersuchten Patienten ..... 20
Tabelle 4	Überblick über die Lokalisation der Tumorrezidive bei allen 161 Patienten .... 21
Tabelle 5	Perzentilenanalyse hinsichtlich des Auftretens der Tumorrezidive nach „Weighted Average“ ..... 22
Tabelle 6	Überblick über Früh- bzw. Spätrezidive ..... 22
Tabelle 7	Patientenüberleben von 34 der insgesamt 48 verstorbenen Patienten ..... 23
Tabelle 8	Letalität der 161 Patienten hinsichtlich verschiedener pN-Gruppen ..... 25
Tabelle 9	Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung postoperativer Tumorrezidive ..... 26
Tabelle 10	Einfluss der chirurgischen Therapie, der adjuvanten Radiotherapie und der adjuvanten Radiochemotherapie auf die Entstehung postoperativer Tumorrezidive ..... 27
Tabelle 11	Einfluss der chirurgischen Therapie, der adjuvanten Radiotherapie und der adjuvanten Radiochemotherapie auf die Entstehung postoperativer Tumorrezidive ..... 28
Tabelle 12	Übersicht über die Lokalisationen der Tumorrezidive bei allen 161 Patienten hinsichtlich der verschiedenen Therapieregimes ..... 30
Tabelle 13	Übersicht über die Entstehung von Tumorrezidiven bei den verschiedenen Therapieregimes hinsichtlich der pN1- und pN2+-Stadien ..... 31
Tabelle 14	Einfluss der verschiedenen Therapieregime auf die Entstehung von postoperativen Tumorrezidiven bei Kapselüberschreitung (ECE +) der befallenen Lymphknoten ..... 32
Tabelle 15	Letalität der Patienten hinsichtlich verschiedener Therapieregimes ..... 33
Tabelle 16	Überleben der Patienten: Mittelwerte und Mediane bei den verschiedenen Therapieregimes ..... 34
Tabelle 17	Einfluss des Therapieregimes im pN1-Stadium auf die Rezidivrate/Letalität ... 36
Tabelle 18	Einfluss des Therapieregimes in den pN2+-Stadien auf die Rezidivrate/Letalität ..... 37

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Ang, K. K., Trotti, A., Brown, B. W., Garden, A. S., Foote, R. L., Morrison, W. H., Geara, F. B., Klotch, D. W., Goepfert, H. & Peters, L. J.  
Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(3) (2001) 571-578
  
- 2 Awwad, H. K., Lotayef, M., Shouman, T., Begg, A. C., Wilson, G., Bentzen, S. M., Abd El-Moneim, H. & Eissa, S.  
Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation  
Br J Cancer 86(4) (2002) 517-523
  
- 3 Azizzadeh, B., Yafai, S., Rawnsley, J. D., Abemayor, E., Sercarz, J. A., Calcaterra, T. C., Berke, G. S. & Blackwell, K. E.  
Radial forearm free flap pharyngoesophageal reconstruction  
Laryngoscope 111(5) (2001) 807-810
  
- 4 Bachaud, J. M., Cohen-Jonathan, E., Alzieu, C., David, J. M., Serrano, E. & Daly-Schveitzer, N.  
Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 36(5) (1996) 999-1004
  
- 5 Barry, C. P., Katre, C., Papa, E., Brown, J. S., Shaw, R. J., Bekiroglu, F., Lowe, D. & Rogers, S. N.  
De-escalation of surgery for early oral cancer--is it oncologically safe?  
Br J Oral Maxillofac Surg 51(1) (2013) 30-36
  
- 6 Barzan, L. & Talamini, R.  
Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122(12) (1996) 1299-1302

- 7 Bender, R., Lange, S.  
Was ist der p-Wert? – Artikel Nr. 7 der Statistik-Serie in der DMW – What is the p - value?  
Dtsch. Med. Wochenschr., Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln (2007) 132:e115-e116
- 8 Bernier, J.  
[Adjuvant treatment of head and neck cancers: advances and challenges]  
Bull Cancer 94(9) (2007) 823-827
- 9 Bernier, J., Dometge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A. & van Glabbeke, M.  
Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer  
N Engl J Med 350(19) (2004) 1945-1952
- 10 Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J. & Pignon, J. P.  
Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site  
Radiother Oncol 100(1) (2011) 33-40
- 11 Byers, R. M., El-Naggar, A. K., Lee, Y. Y., Rao, B., Fornage, B., Terry, N. H., Sample, D., Hankins, P., Smith, T. L. & Wolf, P. J.  
Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?  
Head Neck 20(2) (1998) 138-144
- 12 Chiarini, L., De Santis, G., Bedogni, A. & Nocini, P. F.  
Lining the mouth floor with prelaminated fascio-mucosal free flaps: clinical experience  
Microsurgery 22(5) (2002) 177-186
- 13 Coatesworth, A. P. & MacLennan, K.



- Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck  
Head Neck 24(3) (2002) 258-261
- 14 Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N. & Fu, K. K.  
Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck  
N Engl J Med 350(19) (2004) 1937-1944
- 15 Fietkau, R., Barten, M., Klautke, G., Klar, E., Ludwig, K., Thomas, H., Brinckmann, W., Friedrich, A., Prall, F., Hartung, G., Kuchenmeister, U. & Kundt, G.  
Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer  
Dis Colon Rectum 49(9) (2006) 1284-1292
- 16 Glanzmann, C. & Gratz, K. W.  
Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors  
Radiother Oncol 36(2) (1995) 94-100
- 17 Greene, F. L.  
The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging  
Bull Am Coll Surg 87(7) (2002) 13-15
- 18 Hausamen, M., Reuther, J. F., Eufinger, H., Kübler, A., Schliephake, H.,  
Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Operationslehre und -atlas  
Springer Verlag 4. Auflage (Abb. 15.3a,b Einteilung der Level und Sublevel nach der Robbins-Klassifikation) (2012) 448, with kind permission of Springer  
Science+Business Media, Berlin
- 19 Hiddemann, W., Bartram, C.W.  
Die Onkologie - Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der  
Onkologie, Springer Verlag Heidelberg

- (2010) 1000
- 20 Hinerman, R. W., Mendenhall, W. M., Morris, C. G., Amdur, R. J., Werning, J. W. & Villaret, D. B.  
Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience  
Head Neck 26(11) (2004) 984-994
- 21 Howaldt, H. P., Vorast, H., Blecher, J. C., Reicherts, M., Kainz, M.  
Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister  
Mund Kiefer Gesichtschir (4 Suppl 1), o.O. (2004) 216-225
- 22 Hsing, C. Y., Wong, Y. K., Wang, C. P., Wang, C. C., Jiang, R. S., Chen, F. J. & Liu, S. A.  
Comparison between free flap and pectoralis major pedicled flap for reconstruction in oral cavity cancer patients--a quality of life analysis  
Oral Oncol 47(6) (2011) 522-527
- 23 Inoue, H., Nibu, K., Saito, M., Otsuki, N., Ishida, H., Onitsuka, T., Fujii, T., Kawabata, K. & Saikawa, M.  
Quality of life after neck dissection  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 132(6) (2006) 662-666
- 24 Jerjes, W., Upile, T., Petrie, A., Riskalla, A., Hamdoon, Z., Vourvachis, M., Karavidas, K., Jay, A., Sandison, A., Thomas, G. J., Kalavrezos, N. & Hopper, C.  
Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients  
Head Neck Oncol 2 (2010) 9
- 25 Jol, J. K., Quak, J. J., de Bree, R. & Leemans, C. R.  
Larynx preservation surgery for advanced posterior pharyngeal wall carcinoma with free flap reconstruction: a critical appraisal  
Oral Oncol 39(6) (2003) 552-558
- 26 Joo, Y. H., Cho, K. J., Park, J. O., Nam, I. C. & Kim, M. S.

- Factors influencing the outcomes of primary surgery with postoperative radiotherapy for pN2 oropharyngeal squamous cell carcinoma  
*Oral Oncol* 48(1) (2012) 90-94
- 27 Larsen, D. H., Poinsignon, C., Gudjonsson, T., Dinant, C., Payne, M. R., Hari, F. J., Rendtlew Danielsen, J. M., Menard, P., Sand, J. C., Stucki, M., Lukas, C., Bartek, J., Andersen, J. S. & Lukas, J.  
 The chromatin-remodeling factor CHD4 coordinates signaling and repair after DNA damage  
*J Cell Biol* 190(5) (2010) 731-740
- 28 Levendag, P. C., Nowak, P. J., van der Sangen, M. J., Jansen, P. P., Eijkenboom, W. M., Planting, A. S., Meeuwis, C. A. & van Putten, W. L.  
 Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck  
*Am J Clin Oncol* 19(5) (1996) 469-477
- 29 Makitie, A. A., Beasley, N. J., Neligan, P. C., Lipa, J., Gullane, P. J. & Gilbert, R. W.  
 Head and neck reconstruction with anterolateral thigh flap  
*Otolaryngol Head Neck Surg* 129(5) (2003) 547-555
- 30 McMahon, J., O'Brien, C. J., Pathak, I., Hamill, R., McNeil, E., Hammersley, N., Gardiner, S. & Junor, E.  
 Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer  
*Br J Oral Maxillofac Surg* 41(4) (2003) 224-231
- 31 Moergel, M., Meurer, P., Ingel, K., Wendt, T. G. & Al-Nawas, B.  
 Effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with small oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and concomitant ipsilateral singular cervical lymph node metastasis (pN1) : A meta-analysis  
*Strahlenther Onkol* 187(6) (2011) 337-343
- 32 Nagata, M., Noman, A. A., Suzuki, K., Kurita, H., Ohnishi, M., Ohyama, T., Kitamura, N., Kobayashi, T., Uematsu, K., Takahashi, K., Kodama, N., Kawase, T., Hoshina, H., Ikeda, N., Shingaki, S. & Takagi, R.

- ITGA3 and ITGB4 expression biomarkers estimate the risks of locoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma  
BMC Cancer 13 (2013) 410
- 33 Nieuwenhuis, E. J., Castelijns, J. A., Pijpers, R., van den Brekel, M. W., Brakenhoff, R. H., van der Waal, I., Snow, G. B. & Leemans, C. R.  
Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?  
Head Neck 24(3) (2002) 282-289
- 34 Peters, L. J., Goepfert, H., Ang, K. K., Byers, R. M., Maor, M. H., Guillaumondegui, O., Morrison, W. H., Weber, R. S., Garden, A. S., Frankenthaler, R. A. & et al.  
Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 26(1) (1993) 3-11
- 35 Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C. & Designe, L.  
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer  
Lancet 355(9208) (2000) 949-955
- 36 Pires, F. R., Ramos, A. B., Oliveira, J. B., Tavares, A. S., Luz, P. S. & Santos, T. C.  
Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single Oral Pathology service during an 8-year period  
J Appl Oral Sci 21(5) (2013) 460-467
- 37 Polo, S. E., Kaidi, A., Baskcomb, L., Galanty, Y. & Jackson, S. P.  
Regulation of DNA-damage responses and cell-cycle progression by the chromatin remodelling factor CHD4  
EMBO J 29(18) (2010) 3130-3139
- 38 Robert-Koch-Institut, Z. f. K.  
Datenbankabfrage: Mortalität, Fallzahlen von Mundhöhlenkarzinomen (2012).
-

- Retrieved 20.03.2015, from:  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html)
- 39 Robert-Koch-Institut, Z. f. K.  
Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin (2010).  
Retrieved 10.09.2013, from:  
[http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/re2vZ2t28Ir8Y/PDF/23GSS31yB0GKUhU.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ2t28Ir8Y/PDF/23GSS31yB0GKUhU.pdf)
- 40 Robert-Koch-Institut, Z. f. K.  
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs).  
Retrieved 10.09.2013, from  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html)
- 41 Rusthoven, K., Ballonoff, A., Raben, D. & Chen, C.  
Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma  
Cancer 112(2) (2008) 345-351
- 42 Schwenzer, N., Ehrenfeld, M.  
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie,  
Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage (2011) 70 - 73
- 43 Sharma, P., Saxena, S. & Aggarwal, P.  
Trends in the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in Western UP: an institutional study  
Indian J Dent Res 21(3) (2010) 316-319
- 44 Sobani, Z. U., Ghaffar, S. & Ahmed, B. N.  
Comparison of outcomes of enteral feeding via nasogastric versus gastrostomy tubes in post operative patients with a principle diagnosis of squamous cell carcinoma of the oral cavity

- J Pak Med Assoc 61(10) (2011) 1042-1045
- 45 Spiro, R. H., Morgan, G. J., Strong, E. W. & Shah, J. P.  
Supraomohyoid neck dissection  
Am J Surg 172(6) (1996) 650-653
- 46 Stoll, C., Reinert, S.  
Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, eine retrospektive Studie zur Tumordokumentation mit Hilfe der ADT-Bögen (Version III)  
Deutsche Digitale Bibliothek, o.O., (2006)
- 47 Takahashi, H., Yanamoto, S., Yamada, S., Umeda, M., Shigeta, T., Minamikawa, T., Shibuya, Y., Komori, T., Shiraishi, T., Asahina, I., Yokoo, S. & Ri, S.  
Effects of postoperative chemotherapy and radiotherapy on patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and multiple regional lymph node metastases  
Int J Oral Maxillofac Surg 43(6) (2014) 680-685
- 48 Turner, S. L., Slevin, N. J., Gupta, N. K. & Swindell, R.  
Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity-- evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck  
Radiother Oncol 41(1) (1996) 21-29
- 49 Wolff, K.-D., Bootz, F., Beck, J., Bikowski, K., Böhme, P., Budach, W., Burkhardt, A., Danker, H., Eberhardt, W., Engers, K., Fietkau, R., Frerich, B., Gauler, T., Germann, G., Gittler-Hebestreit, N., Grötz, K., Horch, R., Ihrler, S., Keilholz, U., Lell, M., Lübke, A., Mantey, W., Nusser-Müller-Busch, R., Pistner, H., Paradies, K., Reichert, T., Reinert, S., Schliephake, H., Schmitter, M., Singer, S., Westhofen, M., Wirz, S., Wittlinger, M.  
Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"  
Leitlinienprogramm Onkologie (2012)  
Retrieved from  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007\\_100OLI\\_S3](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3)
- 50 Woolgar, J. A., Rogers, S. N., Lowe, D., Brown, J. S. & Vaughan, E. D.

- Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread  
Oral Oncol 39(2) (2003) 130-137
- 51 Yu, P., Hanasono, M. M., Skoracki, R. J., Baumann, D. P., Lewin, J. S., Weber, R. S. & Robb, G. L.  
Pharyngoesophageal reconstruction with the anterolateral thigh flap after total laryngopharyngectomy  
Cancer 116(7) (2010) 1718-1724
- 52 Zelefsky, M. J., Harrison, L. B., Fass, D. E., Armstrong, J. G., Shah, J. P. & Strong, E. W.  
Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 25(1) (1993) 17-21

## 10 Anhang: Patientendaten (Auszug: Microsoft Excel Tabelle)

Name	Al- ter	T- Stadium	N	G	R	Tumor- lokalisa- tion	Fol- low-up	ECE	Adju- vant	Regime	Rezi- div	Rez..n. Wo- chen	Tod	Tod n. Mon.
S.M.	63	1	1	3	0	zu	70	ohne	Ja	RT	nein		nein	
M.R.	80	4	2b	2	1		54	mit	nein	nein	ja	29	nein	
W.W.	80	2	1	2	0	alv	52	ohne	nein	nein	ja	20	nein	
R.R.	75	2	1	2	0	zu	50	ohne	Ja	RT	ja	100	nein	
N.H.	70	1	1	3	0	zu	48	ohne	Ja	RT	ja	52	ja	48
B.E.	54	2	1	3	1	mubo	72	mit	Ja	RCT	ja	70	ja	
T.C.	50	2	1	2	0	mubo	49	ohne	Ja	RT	nein		nein	
S.A.	56	2	2b	3	0	zu	31	mit	Ja	RCT	nein		nein	
F.P.	54	3	1	2	0	zu	31	ohne	Ja	RCT	nein		nein	
S.F.	56	2	2c	3	0	alv	29	mit	Ja	RCT	ja	105	nein	
S.G.	74	3	1	1	0	mubo	30	ohne	Ja	RT	nein		ja	30
K.G.	52	2	2b	2	0	mubo	34	ohne	Ja	RT	ja	17	ja	
M.W.	69	1	2b	3	0	alv	28	mit	Ja	RCT	nein		nein	
M.I.	79	4	2b	2	0		28	ohne	nein	nein	nein		nein	
H.R.	75	2	1	2	1	alv	29	ohne	Ja	RT	ja	46	ja	29
A.K.	68	1	1	2	1	gau	27	ohne	Ja	RT	nein		ja	
R.H.	82	3	2b	2	0	zu	27	mit	nein	nein	ja	26	ja	28
T.C.	62	2	2b	3	0	mubo	27	mit	Ja	RT	nein		nein	
K.W.	53	1	2b	2	0	zu	26	ohne	Ja	RCT	nein		nein	
W.W.	59	3	2b	3	0	mubo	25	mit	Ja	RT	nein		nein	
T.L.	54	4	2c	3	1		25	mit	Ja	RCT	ja	20	ja	29
L.K.	72	2	2b	2	0	mubo	25	mit	nein	nein	nein		ja	25
H.G.	52	2	1	3	0	gau	25	mit	Ja	RT	nein		ja	
G.H.	74	4	2b	2	1		24	mit	Ja	RT	ja	18	nein	
S.W.	69	1	1	2	1	mubo	24	mit	Ja	RT	ja	26	nein	
K.K.	59	4	2b	2	0		25	ohne	Ja	RT	nein		nein	
F.P.	55	4	2a	2	0		24	mit	Ja	RT	nein		nein	
B.G.	53	1	1	2	0	mubo	24	ohne	nein	nein	nein		nein	
S.K.	63	4	2c	3	1		25	mit	nein	nein	nein		nein	
E.J.	61	4	1	3	0		24	ohne	Ja	RT	nein		nein	
S.W.	73	1	1	1	0	mubo	24	mit	Ja	RT	ja	23	nein	
S.S.	57	2	3	3	0	zu	23	mit	nein	nein	ja	18	nein	
C.K.	63	4	1	3	0		23	ohne	Ja	RT	nein		nein	
S.U.	55	4	2b	2	0		23	ohne	nein	nein	ja	30	ja	
W.W.	60	1	1	2	0	mubo	23	mit	Ja	RT	nein		nein	
S.A.	54	3	2b	2	0	zu	22	mit	Ja	RCT	ja	34	nein	
S.S.	71	2	1	2	0	gau	22	mit	Ja	RT	ja	24	nein	
G.U.	54	4	2c	2	0		21	mit	Ja	RT	nein		nein	
P.N.	43	2	2c	2	0	mubo	20	ohne	nein	nein	ja	26	nein	
B.F.	60	4	2c	2	0		19	mit	Ja	RCT	nein		nein	
E.K.	71	4	2c	2	2		19	mit	Ja	RT	nein		nein	
K.G.	63	1	1	2	0	gau	18	ohne	nein	nein	nein		nein	



ANHANG: PATIENTENDATEN (AUSZUG: MICROSOFT EXCEL TABELLE)

S.R.	60	3	2b	2	0	mubo	18	mit	Ja	RT	nein	nein	
O.W.	72	2	2b	3	0	alv	18	ohne	Ja	RT	nein	nein	
S.O.	49	2	1	2	0	mubo	19	ohne	nein	nein	nein	nein	
S.P.	62	2	2b	2	0	zu	18	mit	Ja	RCT	nein	nein	
A.A.	41	1	1	2	0	mubo	18	ohne	Ja	RT	nein	nein	
S.E.	56	2	2b	2	0	mubo	17	mit	Ja	RT	ja	52	nein
B.I.	59	2	2b	3	1	mubo	17	mit	Ja	RT	ja	46	ja 18
K.E.	69	4	2a	3	1		48	mit	Ja	RCT	ja	18	nein
W.I.	79	2	2b	3	0	mubo	48	mit	Ja	RT	ja	46	ja 48
B.M.	72	4	2b	2	0		46	ohne	Ja	RT	nein	nein	
M.W.	83	4	2b	2	1		45	ohne	nein	nein	nein	ja	45
E.W.	67	2	2b	2	0	zu	45	ohne	Ja	RT	ja	22	ja
V.M.	78	4	2b	2	0		43	ohne	nein	nein	ja	40	ja 43
Z.P.	65	4	1	2	0		44	ohne	Ja	RT	nein	nein	
K.E.	88	2	1	2	0	gau	44	mit	nein	nein	nein	ja	44
W.G.	85	1	1	2	0	wan	43	ohne	nein	nein	nein	nein	
M.E.	74	4	2b	2	0		42	mit	nein	nein	nein	nein	
K.A.	57	2	2c	3	0	gau	41	mit	Ja	RCT	ja	46	nein
P.S.	68	4	2b	2	0		40	ohne	Ja	RCT	ja	26	nein
L.C.	52	2	1	2	0	mubo	40	ohne	nein	nein	nein	nein	
W.M.	75	1	2c	2	0	alv	39	ohne	Ja	RT	ja	20	ja 42
K.P.	51	2	2c	3	0	mubo	38	mit	Ja	RT	ja	47	nein
N.M.	89	2	2b	2	0	zu	38	mit	nein	nein	nein	ja	38
B.D.	53	2	2c	3	0	gau	38	ohne	Ja	RCT	nein	nein	
F.E.	68	1	2b	3	0	mubo	45	ohne	nein	nein	ja	27	ja
W.R.	64	4	2c	2	0		38	ohne	Ja	RT	nein	nein	
K.K.	69	1	1	2	0	mubo	35	ohne	nein	nein	nein	nein	
N.G.	54	1	1	2	0	gau	35	mit	Ja	RCT	nein	nein	
K.J.	67	3	1	2	0	alv	35	ohne	Ja	RCT	ja	46	ja 48
M.R.	57	2	1	2	0	mubo	34	ohne	nein	nein	nein	nein	
K.E.	57	4	1	2	0		34	ohne	Ja	RT	nein	nein	
B.K.	56	2	2b	2	0	gau	34	mit	Ja	RT	ja	80	nein
E.A.	69	1	1	2	0	wan	34	ohne	nein	nein	nein	nein	
S.B.	88	2	2b	2	0	wan	10	mit	Ja	RT	ja	18	nein
K.J.	58	2	1	2	0	mubo	10	ohne	Ja	RT	nein	nein	
V.M.	71	3	1	3	0	mubo	10	ohne	nein	nein	nein	nein	
G.S.	52	2	2b	2	0	wan	9	ohne	Ja	RCT	nein	nein	
M.H.	70	1	2b	2	0	gau	9	mit	Ja	RT	nein	nein	
W.E.	62	3	2b	2	1	alv	9	mit	nein	nein	ja	23	nein
H.J.	55	3	2b	2	1	zu	9	mit	Ja	RT	ja	8	ja 9
S.R.	52	2	2b	2	0	mubo	9	mit	Ja	RT	ja	22	ja 12
K.W.	50	3	2c	2	0	mubo	8	ohne	Ja	RT	ja	25	ja
H.P.	68	4	1	2	0		8	ohne	Ja	RT	nein	ja	14
S.G.	53	1	2c	2	0	mubo	8	mit	Ja	RCT	nein	nein	
F.M.	29	2	2b	3	0	wan	8	ohne	Ja	RT	nein	nein	
S.F.	73	1	2b	2	0	zu	48	mit	Ja	RT	ja	25	nein
S.D.	66	3	2b	2	0	zu	30	mit	nein	nein	ja	40	ja 30
S.P.	54	3	2b	3	0	zu	48	mit	Ja	RCT	nein	nein	

ANHANG: PATIENTENDATEN (AUSZUG: MICROSOFT EXCEL TABELLE)

N.K.	67	1	1	2	0	alv	46	ohne	nein	nein	nein	nein		
M.N.	58	2	2b	2	0	mubo	45	mit	Ja	RCT	nein	nein		
H.I.	53	2	1	2	1	zu	24	mit	Ja	RT	ja	52	ja	24
F.A.	60	2	1	2	0	gau	45	ohne	Ja	RT	nein	ja		
B.B.	33	2	2b	2	0	zu	44	ohne	Ja	RCT	nein	ja		
K.R.	66	4	2b	2	1		44	mit	Ja	RCT	nein	ja		
L.L.	53	2	1	2	0	mubo	43	mit	Ja	RT	nein	ja		
M.F.	71	4	2c	3	0		28	mit	nein	nein	ja	12	nein	28
E.H.	58	4	2b	3	1		20	mit	Ja	RCT	ja	29	ja	29
M.R.	66	1	2c	2	0	mubo	42	ohne	Ja	RT	nein	nein		
B.H.	52	4	2c	3	0		40	mit	Ja	RCT	ja	26	nein	
H.I.	53	2	1	2	1	zu	30	mit	Ja	RT	ja	20	ja	
W.H.	68	2	2b	2	2	zu	30	ohne	Ja	RT	ja	46	ja	33
H.J.	58	2	2c	3	0	mubo	24	mit	Ja	RT	nein	nein		
K.H.	62	2	2c	2	0	zu	36	mit	nein	nein	ja	36	nein	
T.K.	63	3	2b	2	0	zu	36	mit	Ja	RCT	nein	nein		
K.W.	69	4	1	2	0		35	mit	Ja	RT	ja	26	ja	37
H.G.	62	3	2c	2	0	wan	30	ohne	Ja	RT	ja	52	ja	
D.E.	69	1	1	2	0	alv	22	mit	nein	nein	nein	nein		
W.W.	71	1	1	2	0	zu	33	ohne	nein	nein	nein	nein		
S.A.	60	4	2b	2	0		33	ohne	nein	nein	ja	20	nein	
B.H.	45	4	2b	2	0		32	mit	Ja	RCT	nein	nein		
R.B.	64	1	2b	3	0	mubo	22	mit	Ja	RCT	nein	ja		28
M.R.	51	4	2b	2	0		22	mit	Ja	RCT	ja	52	ja	29
G.K.	58	3	2b	2	0	zu	24	mit	nein	nein	ja	20	ja	
P.H.	82	2	1	2	0	wan	30	ohne	nein	nein	nein	nein		
K.M.	51	4	1	2	0		14	ohne	Ja	RCT	nein	ja		
H.P.	53	3	2c	2	0	zu	20	ohne	Ja	RCT	nein	ja		
K.W.	61	2	2b	3	0	zu	29	mit	nein	nein	nein	nein		
F.E.	53	4	2c	2	1		20	mit	Ja	RCT	nein	ja		28
H.W.	64	1	2b	2	0	zu	28	mit	Ja	RCT	nein	nein		
B.F.	54	2	2c	3	0	mubo	22	ohne	Ja	RCT	ja	60	ja	36
M.U.	56	3	2c	2	0	mubo	27	mit	Ja	RCT	nein	nein		
S.H.	34	3	2b	1	0	zu	27	mit	Ja	RCT	nein	nein		
W.M.	47	4	2b	1	0		27	mit	Ja	RCT	nein	nein		
S.M.	55	2	2b	3	0	alv	26	ohne	Ja	RCT	nein	nein		
F.K.	56	2	1	2	0	wan	26	mit	Ja	RCT	nein	nein		
K.B.	79	3	1	2	0	zu	26	ohne	nein	nein	nein	nein		
B.H.	78	2	1	3	0	wan	26	mit	nein	nein	nein	nein		
K.P.	70	2	2b	2	0	mubo	25	ohne	nein	nein	nein	nein		
K.P.	52	4	2b	2	1		24	ohne	Ja	RCT	ja	52	nein	
E.I.	74	2	2b	2	0	zu	23	ohne	nein	nein	nein	nein		
W.S.	64	2	1	1	0	alv	23	ohne	Ja	RT	nein	nein		
B.K.	61	2	2c	2	0	mubo	10	mit	Ja	RCT	nein	ja		68
P.R.	64	2	2c	3	1	mubo	9	mit	Ja	RCT	nein	ja		14
K.M.	53	2	2b	2	0	alv	22	mit	Ja	RT	nein	nein		
P.P.	57	2	2b	3	0	mubo	15	mit	Ja	RCT	ja	22	ja	
W.A.	69	4	2b	3	0		16	mit	Ja	RT	ja	30	ja	

ANHANG: PATIENTENDATEN (AUSZUG: MICROSOFT EXCEL TABELLE)

---

O.U.	51	1	1	1	0	gau	20	ohne	Ja	RT	nein	nein		
S.R.	62	3	2c	2	1	zu	20	mit	Nein	nein	ja	20	ja	21
G.R.	75	3	2b	2	0	zu	14	mit	Nein	nein	ja	18	ja	14
J.D.	59	2	2b	2	0	alv	18	ohne	Ja	RT	nein	nein		
V.G.	59	3	2b	2	0	gau	19	mit	Ja	RT	nein	nein		
R.M.	57	2	2b	2	1	gau	19	ohne	Ja	RCT	nein	nein		
J.H.	53	2	2a	3	0	mubo	18	mit	Ja	RCT	nein	nein		
Z.M.	78	1	2b	2	0	mubo	18	ohne	Ja	RT	nein	nein		
M.L.	67	2	1	2	0	zu	17	ohne	Ja	RT	nein	nein		
G.J.	76	2	2a	3	0	zu	10	ohne	Ja	RT	ja	26	ja	14
B.W.	61	2	1	2	0	mubo	16	ohne	Nein	nein	ja	15	nein	
J.W.	85	2	2b	2	0	mubo	15	ohne	Nein	nein	nein	ja		15
N.J.	74	2	2b	3	0	zu	14	mit	Ja	RCT	nein	nein		
L.T.	44	1	1	2	1	alv	13	ohne	Nein	nein	nein	nein		
A.E.	74	3	1	3	0	mubo	9	ohne	Nein	nein	ja	4	ja	10
S.T.	45	2	1	2	0	mubo	12	ohne	Ja	RT	nein	nein		
K.R.	48	4	2b	3	0		12	ohne	Ja	RCT	nein	nein		
M.T.	63	1	1	2	0	wan	12	ohne	nein	nein	nein	nein		
K.K.	44	1	2c	2	0	mubo	12	ohne	Ja	RT	nein	nein		
W.J.	47	2	2c	2	0	mubo	10	mit	Ja	RCT	nein	nein		
G.O.	62	3	2b	2	0	alv	10	ohne	Ja	RT	nein	nein		
S.S.	54	4	2b	3	0		10	mit	Ja	RT	ja	26	nein	
G.P.	50	2	1	3	0	zu	9	ohne	nein	nein	nein	nein		

## Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Dr. M. R. Kesting bedanken für die Erteilung des Themas, die raschen Korrekturen, sowie sein Engagement, das mir über die vergangenen Jahre entgegengebracht wurde. Die wissenschaftliche Arbeit an der Dissertation und der Veröffentlichung der Teilergebnisse hat mir stets große Freude bereitet und meine Faszination an der Forschungsarbeit bestätigt.

Ich danke der kompletten Abteilung der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar. Danke, dass mir zu jeder Zeit der Zugang zu den Akten bzw. Computern der Abteilung ermöglicht wurde, sowie mir alle Mitarbeiter ausnahmslos bei offenen Fragen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau PD Dr. M. N. Duma und der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München. Nur dank dieser konstruktiven und überaus freundschaftlichen Zusammenarbeit war es mir möglich die Daten meiner Studie zu vervollständigen.

Abschließend möchte ich mich vor allem bei meinen lieben Eltern, meinem Bruder und meiner Freundin bedanken. Ihr habt mich stets unterstützt und hattet immer ein offenes Ohr bei Problemen. Ohne euren Rückhalt wäre es mir nicht möglich gewesen, die Arbeit erfolgreich anzufertigen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Dr. Tobias Unterhuber  
Geburtsdatum: 24.09.1984  
Geburtsort: München  
Anschrift: Triftstr. 6 – 80538 München  
Telefon: +49 171 3895353  
Email: tobunterhuber@gmail.com



### Berufliche Laufbahn

Seit 07/2015 Assistenzarzt für Chirurgie/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in der Paracelsus-Klinik München unter der Leitung von Dr. Schimmeler/Prof. Dr. Dr. Paulus

01/2015 - 07/2015 Zahnärztlicher Vorbereitungsassistent in der Praxisklinik Dr. E. Unterhuber, Traunstein

01/2015 - 07/2015 Mitarbeit im Maxillofazialikum Dr. Suhr & Partner/Asklepios Kliniken Altona & St. Georg, Hamburg

### Akademische Laufbahn

10/2011 - 10/2014 Studium der Zahnmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Abschluss: Staatsexamen „sehr gut“)

08/2010 - 10/2011 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München (Praktisches Jahr) (Abschluss: Staatsexamen „gut“)

10/2005 - 08/2010 Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main

### Schulische Laufbahn

09/1995 - 06/2004 Chiemgau Gymnasium, Traunstein (Abschluss: Abitur)

09/1991 - 06/1995 Franz-von-Kohlbreuner-Grundschule, Traunstein

## Promotion/Forschung

- 03/2013 – 10/2014 Grundlagenforschung an der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Univ.-Prof. Dr. Dr. Wolff  
Schwerpunkt: Der Zusammenhang zwischen Reparaturproteinen und DNA-Doppelstrangbrüchen bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom in bestrahlten und unbestrahlten Hautschnitten
- Seit 2011 Zahnmedizinische Promotion: „Der Einfluss des Therapieregimes auf die Entstehung von Tumorrezidiven bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom“  
Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Technische Universität München, Univ.-Prof. Dr. Dr. Wolff (Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Kesting)
- 12/2012 Medizinische Promotion: „Narbenhernien nach orthotoper Lebertransplantation – Einflussfaktoren und Verlauf in Abhängigkeit von unterschiedlichen Zugangswegen“  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Univ.-Prof. Dr. Bechstein (Doktorvater: PD Dr. Mönch)

## Publikation

- 10/2015 Oral squamous cell carcinoma: the impact of stage-dependent therapy regimes on postoperative disease recurrence.  
T. Unterhuber, M.N. Duma, A. Rau, M. Nieberler, K.D. Wolff, M.R. Kesting. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;1-6

## Sprachkenntnisse

- Deutsch Muttersprache
- Englisch Fließend in Wort und Schrift
- Französisch Konversationssicher
- Italienisch Grundkenntnisse