

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff)

Langzeitanalyse der Mundhöhlenkarzinom- und Oropharynxkarzinompatienten in der
Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar bezüglich
Outcome und Rezidivverhalten.

Dr. med. Claudia Enza Catarina Schwarzer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk
2. Prof. Dr. Herbert Deppe

Die Dissertation wurde am 27.02.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Fragestellung und Ziel der Dissertation.....	7
3	Methoden und Technik.....	8
3.1	Einschluss und Ausschlusskriterien	8
3.2	Diagnostische Methoden der Nachsorgeuntersuchungen.....	8
3.3	Statistische Auswertung	9
4	Ergebnisse	10
4.1	Deskriptive Ergebnisse.....	10
4.1.1	Eigenschaften des gesamten Patientengutes.....	10
4.1.2	Eigenschaften des Patientengutes mit vollständig resezierten Tumoren im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippe	13
4.1.3	Rezidivanalyse.....	26
4.1.4	Therapie nach Rezidiv	36
4.2	Analyse des Gesamtüberlebens und der Rezidiv-freien Überlebenszeit....	38
5	Diskussion.....	42
5.1	Prognose	43
5.1.1	Rezidivinzidenz und -lokalisierung	43
5.1.2	Gesamtüberlebenszeit.....	44
5.1.3	Rezidiv-freie Überlebenszeit	47
5.2	Diskussion der patienten-, tumor- und therapiespezifischen Parameter und deren Abhängigkeit vom Gesamtüberleben und der Rezidiventwicklung.....	48
5.2.1	Follow-up	48
5.2.2	Geschlecht.....	49
5.2.3	Alter	50
5.2.4	Komorbiditäten.....	51
5.2.5	Tumorlokalisierung.....	51
5.2.6	T-Status	52

5.2.7	N-Status.....	54
5.2.8	Grading und andere histologische Kriterien.....	55
5.2.9	Tumorstadium.....	57
5.2.10	Resektionsstatus.....	58
5.2.11	Knöcherne Resektion.....	59
5.2.12	Neck Dissection	60
5.2.13	Adjuvante Therapie	61
5.2.14	Rekonstruktion	63
5.3	Problematik der Zweittumoren.....	64
5.4	Lymph node ratio.....	69
5.5	Therapie nach Rezidiv.....	72
5.6	Grenzen und Schwächen der Studie.....	74
6	Zusammenfassung.....	76
7	Anhänge.....	78
7.1	Literaturverzeichnis	78
7.2	Abkürzungsverzeichnis	85
7.3	Tabellenverzeichnis.....	86
7.4	Abbildungsverzeichnis.....	89
8	Danksagung.....	90

1 Einleitung

Weltweit stehen Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx an 6. Stelle der häufigsten malignen Tumoren und machen circa 4-6% aller bösartigen Tumorerkrankungen aus (Jemal et al., 2009; Jerjes et al., 2010; Shield et al., 2017; Warnakulasuriya, 2009). Jährlich werden weltweit 500000 Mundhöhlen- und Oropharynxkarziome neu diagnostiziert (Chi, Day, & Neville, 2015; Jansen et al., 2018; Jemal et al., 2009; Shield et al., 2017). In 95% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (PECAs) und von allen Kopf-Hals-Tumoren, ausgeschlossen Hauttumore, sind PECAs in der Mundhöhle die häufigste maligne Erkrankung (Chi et al., 2015; Wolff, Follmann & Nast, 2012). Hinsichtlich der Geographie werden sehr unterschiedliche Inzidenzen weltweit beobachtet, so werden Mundhöhlenkarzinome in Südostasien deutlich häufiger im Vergleich zu Europa (6,4 vs. 4,6 pro 100000 Einwohner) diagnostiziert (Chi et al., 2015). Der Altersmedian liegt bei 62 Jahren (Chi et al., 2015). Männer sind im Vergleich zu Frauen häufiger betroffen, das Verhältnis ist jedoch ebenfalls regional unterschiedlich und wird von 1,4 bis 5,2 zu 1 beim Mundhöhlenkarzinom angegeben (Chi et al., 2015; Shield et al., 2017). Ein Anstieg der weiblichen Tumorpatienten ist vor allem durch den steigenden Abusus von Alkohol und Zigaretten durch Frauen in der Vergangenheit zu werten (Sundermann, Uhlmann, Hoffmann, Freier, & Thiele, 2017).

Die Mortalität weltweit beträgt beim Mundhöhlenkarzinom 2,7 pro 100000 Einwohner und beim Oropharynxkarzinom 2,2 pro 10000 Einwohner (Chi et al., 2015).

Die klassischen Risikofaktoren sind Tabakrauchen und Alkoholabusus (Chi et al., 2015; Jansen et al., 2018). Hier besteht eine dosisabhängige Beziehung zur Entwicklung eines Tumors. Der genaue karzinogene Mechanismus bleibt unklar, jedoch besteht ein synergistischer Effekt zwischen Alkohol und Zigarettenkonsum mit bis zu 15-fach erhöhtem Erkrankungsrisiko für schweren kombinierten Zigaretten- und Alkoholabusus (Brennan et al., 1995; Chi et al., 2015; Wolff et al., 2012). Zudem ist vor allem beim Oropharynxkarzinom in den letzten Jahren eine zunehmende Assoziation zur HPV-Infektion zu beobachten (Chi et al., 2015; Jansen et al., 2018). Auch hier sind unterschiedliche Häufigkeiten der Prävalenz abhängig von der Tumorlokalisierung und der Geographie zu beobachten, so sind Oropharynxkarzinome in Nordamerika in 60% HPV assoziiert und Südamerika nur zu 15%, wohingegen Mundhöhlenkarzinome in Asien im Vergleich zu anderen Ländern am häufigsten

HPV assoziiert sind (Chi et al., 2015). Das genaue Zusammenwirken von Rauchen, Alkohol und HPV-Infektion ist noch nicht ausreichend verstanden (Chi et al., 2015).

Weltweit wird in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Inzidenz von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen beobachtet (Chi et al., 2015; Shield et al., 2017). Dies steht wohl im Verhältnis zu den regional unterschiedlichen Trends des Tabakrauchens und Alkoholtrinkens bzw. zur Verbreitung der HPV-Infizierten (Chi et al., 2015). Vor allem bei jungen Tumorpatienten wird eine schwächere Assoziation zu Alkohol und Tabak beschrieben (Toporcov et al., 2015). Weitere Risikofaktoren sind Betelnuss-Kauen, vor allem in asiatischen Ländern, Ernährung, Immunstatus, seltene genetische Syndrome wie Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, oder auch chronisch entzündliche Zustände, wie beim Lichen ruber mucosae oder unzureichender Mundhygiene und bestimmte Mikroorganismen der Mundhöhle (Chi et al., 2015; Sundermann et al., 2017).

Die Pathogenese des Mundhöhlen- und Rachenkarzinoms ist ein sog. multistep-process mit vielen genetischen und zellulären Veränderungen (Kolk, 2018; Marcazzan, Varoni, Blanco, Lodi, & Ferrari, 2018). Klinische Vorläuferläsionen sind häufig leukoplakische und/ oder erythroplakische Schleimhautveränderungen (Chi et al., 2015). Das Risiko für eine maligne Transformation einer Leukoplakie in eine dysplastische Läsion und dann in ein invasives Karzinom liegt bei 8 bis 18% (Chi et al., 2015). Erythroplakische Veränderungen zeigen häufig hochgradige dysplastische Anteile, ein Carcinoma in situ oder invasive Karzinomzellen (Chi et al., 2015; Napier & Speight, 2008; van der Waal, 2009). Ein invasives Karzinom zeigt kein einheitliches klinisches Bild, meist jedoch fällt es als Ulcus mit irregulärer Oberfläche beziehungsweise als exophytischen und/ oder endophytischen Raumforderung auf (Casiglia & Woo, 2001; Chi et al., 2015; Ord & Blanchaert, 2001). Tumoren fallen klinisch erstmalig abhängig von der Lokalisation meist als Raumforderung, durch Schwellung oder Schmerzen, Ulzeration oder aufgrund von Schluckbeschwerden auf (Casiglia & Woo, 2001; Ord & Blanchaert, 2001).

In der Literatur werden die diversen Lokalisationen häufig uneinheitlich betrachtet, so werten manche Autoren Oropharynxkarzinome zu Mundhöhlenkarzinomen und weiterhin werden Subgruppen der Lokalisationen unterschiedlich gebildet und analysiert. (Chi et al., 2015). In den westlichen Ländern ist bei Mundhöhlentumoren die Zunge mit bis zu 50% die am häufigsten beschriebene Lokalisation, als zweithäufigste Lokalisation wird der Mundboden angegeben, seltener werden

Tumoren im Bereich der Wange, Gingiva oder Hartgaumen beschrieben (Chi et al., 2015). Bei Oropharynxkarziomen werden Tumoren in der Tonsillenregion und im Bereich des Zungengrundes am häufigsten aufgeführt (Chi et al., 2015).

Die frühzeitige Diagnosestellung ist essentiell zur Verbesserung der Prognose, meist erfolgt die Diagnosestellung durch den Hauszahnarzt. Symptome wie Dysphagie und Dysarthrie treten jedoch oft erst spät ein und auch aufgrund von psychischen Komorbiditäten wie Alkoholabusus erfolgt die Diagnosestellung oft erst verzögert (Blatt, Ziebart, Krüger, & Pabst, 2016; Chi et al., 2015; Woolgar, 2006). Nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung wird die Diagnose mittels Entnahme einer Probebiopsie bestätigt. Ergänzend wird eine Schichtbildgebung mittels Computertomographie und/ oder Magnetresonanztomographie des Kopf-Hals-Bereiches durchgeführt, um die lokale Ausdehnung des Primärtumors und den Lymphknotenstatus zu untersuchen. Hierfür kann auch eine sonographische Untersuchung des Halses durchgeführt werden (Blatt et al., 2016; Chi et al., 2015; Loeffelbein et al., 2015; Rasse, 2008; Wolff et al., 2012). Ergänzend sollte zum Staging eine Untersuchung des Thorax mittels konventionellem Röntgen oder Computertomographie erfolgen. Zusätzlich können zum Ausschluss von Fernmetastasen oder eines Zweittumors, welche in bis zu 15% der Kopf-Hals-Tumorpatienten beschrieben werden, Untersuchungen beim Hals-Nasen-Ohrenarzt, eine Ösophagogastroduodenoskopie oder Abdomensonographie indiziert sein (González-García, Naval-Gías, Román-Romero, Sastre-Pérez, & Rodríguez-Campo, 2009; Kokemueller, Brachvogel, Eckardt, & Hausamen, 2002; Koo, Lim, Lee, & Choi, 2006; Licciardello, Spitz, & Hong, 1989; Wolff et al., 2012). Eine FDG-PET/CT (Positronen-Emissions-Tomographie) wird bei speziellen Fragestellungen, wie der Rezidivdiagnostik, angewandt (Blatt et al., 2016; Chi et al., 2015; Wolff et al., 2012). Weiterhin müssen bei Patienten mit PECA im Kopf-Hals-Bereich aufgrund des häufigen und oft langjährigen Nikotin- und Alkoholkonsums schwerwiegende Erkrankungen anderer Organsysteme, wie beispielsweise der Leber, der Lunge oder des kardiovaskulären Systems, prätherapeutisch abgeklärt werden (Wolff et al., 2012).

Die Einteilung des PECA der Mundhöhle und des Oropharynx erfolgt nach den Richtlinien der UICC (Union for international cancer control). Die sog. TNM-Klassifikation (Tabelle 1) beschreibt die Eindringtiefe des Primärtumors, die Lymphknotenmetastasierung und die hämatogene Fernmetastasierung (Wittekind, 2010). Die Tumoren werden weiterhin nach den Kriterien der AJCC (American Joint

Committee on Cancer) in die Progressionsstadien I-IV eingeteilt (Tabelle 2) (Edge, 2010). Diese berücksichtigt neben der TNM-Klassifikation auch das histopathologische Grading und wird zur klinischen Prognoseeinschätzung genutzt (Chi et al., 2015).

UICC TNM-Klassifikation

T	is	in situ carcinoma	
	1	bis 2 cm	
	2	über 2 cm, max. 4 cm	
	3	über 4 cm	
		Oropharynx tumor: Tumorausbreitung auf linguale Fläche der Epiglottis	
	4	Infiltration von Nachbarorganen	
		Lippentumor: Kortikaler Knochen, N. alveolaris inferior, Mundhöhlenboden oder Haut von Kinn oder Nase	
		Mundhöhlentumor: Kortikaler Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut	
		Oropharynx tumor: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina med. d. Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer	
	b	Mundhöhlentumor: Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis oder Tumor umschließt A. carotis interna	
Oropharynx tumor: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis, tumoröse Ummauerung d. A. carotis interna.			
N	0	keine Lymphknotenmetastasen	
	1	solitäre Lymphknotenmetastase, max. 3 cm	
	2	a	solitäre Metastase über 3 cm, max. 6 cm
		b	mehrere Metastasen ipsilateral, max. 6 cm
		c	Metastasen bilateral oder kontralateral, max. 6 cm
	3	Metastase über 6 cm Oropharynx: 3b=bis in Supraclaviculargrube	
M	0	keine Fernmetastasen	
	1	Fernmetastasen	

Tabelle 1: UICC-TNM-Klassifikation (UICC 2010, 7. Auflage) (Wittekind, 2010)

AJCC-Stadium	UICC-TNM-Klassifikation		
	T	N	M
0	is	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	1, 2	1	0
	3	0, 1	0
IV A	1, 2, 3	2	0
	4a	0, 1, 2	0
IV B	jedes T	3	0
	4b	jedes N	0
IV C	jedes T	jedes N	1

Tabelle 2: AJCC-Tumorstadien-Einteilung (Edge, 2010)

Das 5-Jahres-Überleben wird für Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome mit circa 45 bis 63% beschrieben (Bagan & Scully, 2008; Blatt et al., 2016; Chi et al., 2015; Jerjes et al., 2010; Marcazzan et al., 2018; Sundermann et al., 2017; Wolff et al., 2012). HPV-assoziierte PECAs des Oropharynx haben eine deutlich bessere Prognose im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren, hier werden, wohl aufgrund der besseren Ansprechrate auf Chemotherapie und Radiotherapie, 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 93% angegeben (Ang et al., 2010; Chi et al., 2015; Kolk, 2018). Die Prognose hängt unter anderem von TNM-Tumorstadium, Primärtumorlokalisation, Tumordicke, Resektionsstatus, HPV-Status, Alkoholabusus, Anzahl der Pack Years, Alter, Geschlecht, aber auch wesentlich von den molekularen Tumoreigenschaften ab (Burke, 2004; Chi et al., 2015; Granata et al., 2012; Jerjes et al., 2010, 2010; Leemans, Braakhuis, & Brakenhoff, 2011; Sundermann et al., 2017; Takahashi et al., 2014). Rezidive werden in circa 20% der Fälle beschrieben und das Rezidiv-freie Überleben wird mit 43,9% nach fünf Jahren beschrieben (Wolff et al., 2012). Metastasen werden meist in Form von Lymphknotenmetastasen beobachtet, bis zu 20-40% auch als okkulte Metastasen bei klinisch unauffälligem Hals (Chi et al., 2015; Monroe & Gross, 2012; Wolff et al., 2012). Für die Entwicklung von Metastasen spielen vor allem die T-Klassifikation, das Grading und auch die Tumordicke und perineurale oder lymphovaskuläre Invasion eine Rolle (Chi et al., 2015). Auch spielt die Primärtumorlokalisation eine Rolle, so werden Lymphknotenmetastasen bei Zungentumoren häufiger als bei Mundbodentumoren beschrieben (Jerjes et al., 2010; Woolgar, 2006). Fernmetastasen werden seltener, aber vor allem in Lunge, Knochen und Mediastinum beobachtet (Marcazzan et al., 2018; Neville & Day, 2002; Takahashi et al., 2014).

Die Therapie von Mundhöhlen- und Oropharynxkarziomen ist meist eine multimodale Therapie (Jerjes et al., 2010). Das prätherapeutische Staging mit Einbeziehung patientenspezifischer Risikofaktoren sowie die Wünsche und Compliance des Patienten stellen die Basis für eine AWMF-leitliniengerechte (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V), jedoch individuell angepasste und interdisziplinäre, Therapie des PECAs der Mundhöhle, Lippe und des Oropharynx (Chi et al., 2015; Jerjes et al., 2010; Wolff et al., 2012). Die prätherapeutische Diskriminierung zwischen potentiell kurativer und inkurabler Erkrankung ist bei der Wahl der Therapie zu beachten. Jeder Fall sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Beisein verschiedener Fachdisziplinen

wie Radiologen, Pathologen, Hals-Nasen-Ohrenärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Strahlentherapeuten, Nuklearmediziner und internistischer Onkologen, besprochen werden und in diesem Rahmen die optimale therapeutische Option beschlossen werden (Chi et al., 2015; Wolff et al., 2012). Die primäre chirurgische Resektion des Primärtumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand und mit selektiver Halslymphknotenausräumung ist die Therapie der ersten Wahl beim Mundhöhlenkarzinom, wenn von einem nicht fernmetastasierten und lokalem Tumor ausgegangen werden kann (Chi et al., 2015; Sundermann et al., 2017; Wolff et al., 2012). Die Therapie des Oropharynxkarzinoms stellt sich etwas komplexer als die des Mundhöhlenkarzinoms dar, mit diversen Kombinationen von Chemotherapie, Radiotherapie und/ oder Chirurgie (Chi et al., 2015). Ausgedehnte Resektionen erfordern meist die Rekonstruktion mittels mikrochirurgisch anastomosierten, freien Transplantaten, meist einzeitig im Rahmen der Tumorresektion, um eine ästhetische und funktionelle Rehabilitation zu erreichen (Chi et al., 2015; Kansy et al., 2014; Kansy et al., 2017). Die neoadjuvante Radiochemotherapie spielt beim PECA der Mundhöhle, Lippe und des Oropharynx keine routinemäßige Rolle, muss jedoch bei fortgeschrittenen Tumoren überdacht werden (Eich et al., 2008; Kreppel et al., 2012). Eine adjuvante postoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie kommen jedoch regelmäßig bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei Tumoren mit positiven Lymphknotenmetastasen, positiven Absetzungsrändern oder perineuralem Wachstum oder lymphovaskulärer Invasion zum Einsatz (Chi et al., 2015; Quinlan-Davidson et al., 2017; Wolff et al., 2012). Bei Patienten mit inoperablem Tumor oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand kommt oft eine definitive Radiotherapie oder Radiochemotherapie zur Anwendung (Chi et al., 2015). Eine rein palliative Therapie, wie eine palliative Chemotherapie, operatives Tumor-Debulking, Tracheotomie oder Anlage einer Ernährungssonde, muss dann ebenso in Betracht gezogen werden (Chi et al., 2015; Ellis et al., 2017). Präventive Maßnahme ist natürlich die Verhaltensaufklärung bezüglich des Nikotins- und Alkoholkonsums, aber auch die Durchführung einer HPV-Impfung wird in Zukunft mit in Betracht gezogen werden müssen (Chi et al., 2015; Kolk, 2018). Posttherapeutisch wird die Einbindung in regelmäßige klinische und radiologische Nachsorgekontrollen empfohlen (Wolff et al., 2012).

2 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Das Ziel dieser Arbeit war die Auswertung eines Kollektivs von Patienten mit PECAs im Kopf-Hals-Bereich an einem sog. „high volume Zentrum“ für Kopf-Hals-Chirurgie.

Diese retrospektive Studie soll das Gesamtüberleben, das Rezidivmuster und -lokalisationen und zeitliche Zusammenhänge in Abhängigkeit von diversen tumorspezifischen Faktoren, Therapiemodalitäten sowie patientenspezifischen Eigenschaften überprüfen.

Weiterhin wurden die therapeutischen Maßnahmen bei Eintreten eines Rezidivs und auch der Zusammenhang mit der Entwicklung von Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich erfasst.

Diese Arbeit soll somit zur Qualitätssicherung für Therapie- und auch Nachsorgekonzepte beitragen und als Grundlage für weiterführende prospektive Studien dienen.

3 Methoden und Technik

3.1 Einschluss und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden die Daten von 850 männlichen und weiblichen Patienten, die im Zeitraum vom 1984 bis 2016 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aufgrund eines histologisch gesicherten PECA des Kopf-Hals-Bereichs behandelt wurden, ausgewertet.

Die detaillierte Auswertung wurde dann für das Patientengut mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippen nach primär kurativer operativer Therapie vorgenommen (n=680). Bezüglich der Rezidivanalyse wurden Patienten nach makro- und mikroskopisch vollständiger Tumorresektion einbezogen. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation mindestens 18 Jahre alt. Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie wurden ausgeschlossen.

Die umfassende, langjährige Follow-up Datenerhebung fand bis Februar 2016 statt.

3.2 Diagnostische Methoden der Nachsorgeuntersuchungen

Patienten, bei denen die onkologischen Kontrolluntersuchungen im Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurden, wurden in den ersten beiden postoperativen Jahren vierteljährlich untersucht und in den darauffolgenden Jahren halbjährlich. Bei jedem Kontrolltermin wurde neben einer ausführlichen Anamnese auch eine klinische Untersuchung durchgeführt und bei jedem zweiten Termin ergänzend eine dreidimensionale Bildgebung des Kopf-Hals-Bereiches, im Sinne einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, durchgeführt. Zudem wurden bei klinisch verdächtigen Befunden ergänzende diagnostische Maßnahmen, wie eine Computertomographie des Thorax oder Sonographie der zervikalen Weichteile, eingeleitet. Bei Patienten bei denen die onkologische Nachsorge nicht in unserer Klinik durchgeführt wurde, wurde das sog. Follow-up ebenfalls leitliniengerecht heimatnah durchgeführt (Wolff et al., 2012). Patienten, die klinisch und radiologisch keinen Anhalt für ein Rezidiv, Metastasen oder Zweitumor zeigten und bei denen die Operation über 60 Monate zurücklag, wurden als tumorfrei bezeichnet und schieden gemäß Leitlinien in der Regel aus der Nachsorge aus.

3.3 Statistische Auswertung

Die Datengewinnung erfolgte durch sorgfältiges Studium der Patientenakten, welche im Archiv der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie bewahrt werden und in den digitalen Patientenakten des „SAP“-Softwaresystems des Klinikums rechts der Isar gespeichert sind. Weiterhin wurden die Informationen, welche im Tumorregister München gesammelt werden, ergänzend eingefügt.

Die Daten wurden systematisch nach Alter, Geschlecht, Tumoreigenschaften wie TNM-Klassifikation und histologischem Grading, therapeutischen Maßnahmen, Follow-up Zeitpunkt bzw. Todeszeitpunkt und falls eingetreten, Rezidivlokalisierung, -datum und -therapie, mittels Microsoft Excel zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv und vergleichend. Hierfür wurden Median, prozentuale Verteilungen und auch der Interquartilenabstand (25%-75%) berechnet und verglichen. Zum multiplen Testen wurde das Proportional Hazard Modell nach Cox und Holm benutzt. Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt (Cox, 1972; Holm, 1979). Sowohl für den p-Wert als auch den adjustierten p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen. Diese Analysen erfolgten mittels IBM SPSS Statistics 23.

Auch Patienten, die innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben und Patienten, bei denen keine vollständigen Informationen zum Follow-up vorlagen, wurden in die weitere Auswertung einbezogen.

Als Lokalrezidiv wurde ein Tumor, welcher an selbiger Lokalisation wie der Ersttumor und innerhalb von 24 Monaten nach Operation festgestellt wurde, gewertet. Ein Zweitumor wurde als Tumor in anderer Lage oder in selbiger Lage über 24 Monate nach Diagnose des Ersttumors definiert. Als Überlebenszeit wurde der Zeitraum zwischen Operation und Todestag bzw. dem letzten Follow-up Tag definiert. Die Rezidiv-freie Überlebenszeit ist als Zeit zwischen Operationstag und Todestag bzw. Tag der Diagnose des Rezidivs definiert. Bei Patienten mit Rezidiven an multiplen Lokalisationen bzw. mehreren Rezidiven wurde das Datum der am ersten festgestellten Rezidivlokalisierung zur Berechnung der Überlebenszeit gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse

4.1.1 Eigenschaften des gesamten Patientengutes

Das gesamte Patientenkollektiv umfasste 850 Patienten, die an einem PECA im Kopf-Hals-Bereich erkrankt waren. Davon waren 605 (71,2%) männlich.

Bei 203 (23,9%) der Patienten wurde ein Zweittumor und bei 48 (5,6%) Patienten ein Dritttumor diagnostiziert. In diesen Gruppen lag die Anzahl der männlichen Patienten bei 146 (71,9%) bzw. 35 (72,9%). Insgesamt wurde bei vier Patienten ein viertes PECA im Kopf-Hals-Bereich festgestellt.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag beim Ersttumor bei 59,5 (IQR 52,8-67,5) Jahren, beim Zweittumor bei 60,6 (IQR 54,9-67,3) Jahren und beim Dritttumor bei 61,4 (IQR 56,0-67,6) Jahren.

Das zeitliche Intervall zwischen Diagnose des Ersttumors und des Zweittumors lag im Median bei 36,2 (IQR 10,5-64,8) Monaten und zwischen Diagnose des Ersttumors und Diagnose des Dritttumors bei 71,3 (IQR 35,2-101,5) Monaten. Teilt man das Intervall zwischen Diagnose des Erst- und Zweittumors in zwei Gruppen, so waren in der Gruppe „unter 40,0 Monate“ 107 (52,7%) Patienten und in der Gruppe „größer gleich 40,0 Monate“ 96 (47,3%) Patienten.

126 (14,8%) der Patienten erlitten weitere maligne Komorbiditäten, abgesehen von einem zweiten PECA im Kopf-Hals-Bereich.

406 (47,8%) der Patienten mit einem Tumor waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Bei Patienten mit Zweittumor waren 134 (66,0%) und bei Patienten mit Dritttumor 31 (64,6%) verstorben.

Die Verteilung der Lokalisationen der Tumoren im gesamten Patientengut ergeht aus Tabelle 3. Die Verteilung der Lokalisation des Zweit- bzw. Dritttumors abhängig von der Lokalisation des Ersttumors ist in Tabelle 4 und Tabelle 5 ersichtlich.

Tumorlokalisationen gesamtes Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		850	203	48
Mundhöhle	n	607	86	16
		71,4%	42,4%	33,3%
Oropharynx	n	110	30	4
		12,9%	14,8%	8,3%
Lippe	n	26	7	1
		3,1%	3,4%	2,1%
Larynx	n	47	8	5
		5,5%	3,9%	10,4%
Hypopharynx	n	42	17	5
		4,9%	8,4%	10,4%
Nasenhöhle	n	13	0	2
		1,5%	0,0%	4,2%
Ösophagus	n	2	16	5
		0,2%	7,9%	10,4%
Lunge	n	3	39	10
		0,4%	19,2%	20,8%

Tabelle 3: Verteilung der Tumorlokalisationen im gesamten Patientengut

Lokalisation Zweitumor abhängig von Ersttumorlokalisation gesamtes Patientengut		Lokalisation des Zweitumors								
		Lippe	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	Lunge	Ösophagus	gesamt n	
Lokalisation des Ersttumors	Mundhöhle	n	4	55	20	13	4	22	10	128
			3,1%	43,0%	15,6%	10,2%	3,1%	17,2%	7,8%	100,0%
	Oropharynx	n	0	13	8	1	1	8	5	36
			0,0%	36,1%	22,2%	2,8%	2,8%	22,2%	13,9%	100,0%
	Lippe	n	2	0	0	0	0	2	0	4
			50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	Hypopharynx	n	1	1	2	2	0	3	1	10
			10,0%	10,0%	20,0%	20,0%	0,0%	30,0%	10,0%	100,0%
	Larynx	n	0	9	2	0	3	3	0	17
			0,0%	52,9%	11,8%	0,0%	17,6%	17,6%	0,0%	100,0%
Nasenhöhle	n	0	2	0	0	1	0	0	3	
		0,0%	66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	100,0%	
Ösophagus	n	0	0	2	0	0	0	0	2	
		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Lunge	n	0	2	1	0	0	0	0	3	
		0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
gesamt n			7	82	35	16	9	38	16	203

Tabelle 4: Verteilung der Zweitumorlokalisationen abhängig vom Ersttumor im gesamten Patientengut

Lokalisation Drittumor abhängig von Zweitumorlokalisation gesamtes Patientengut		Lokalisation des Drittumors									
		Lippe	Mundhöhle	Nasenhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	Lunge	Ösophagus	gesamt n	
Lokalisation des Ersttumors	Mundhöhle	n	1	13	0	3	3	0	3	4	27
			3,7%	48,1%	0,0%	11,1%	11,1%	0,0%	11,1%	14,8%	100,0%
	Oropharynx	n	0	2	1	0	1	1	2	0	7
			0,0%	28,6%	14,3%	0,0%	14,3%	14,3%	28,6%	0,0%	100,0%
	Nasenhöhle	n	0	0	1	0	0	1	0	0	2
			0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	Larynx	n	0	0	0	0	1	3	3	1	8
			0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	37,5%	37,5%	12,5%	100,0%
	Hypopharynx	n	0	0	0	1	0	1	1	0	3
			0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	100,0%
Lunge	n	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
gesamt n			1	16	2	4	5	5	10	5	48

Tabelle 5: Verteilung der Drittumorlokalisationen abhängig vom Ersttumor im gesamten Patientengut

Von allen 850 Tumorpatienten zeigten fünf (0,6%) Patienten als Ersttumor ein Lungen- bzw. Ösophaguskarzinom. Bei den 203 Patienten mit Zweitumor war dieser Anteil bei 27,1% (n=55) und bei den 48 Patienten mit Drittumor bei 31,3% (n=15).

Die Häufigkeiten der Tumorlokalisationen der Patienten mit ausschließlich primär operativer Therapie und Kopf-Hals- Tumor ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tumorlokalisation primär operative therapiertes Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt n		836	122	24
Larynx	n	44	5	3
		5,3%	4,1%	12,5%
Hypopharynx	n	40	11	4
		4,8%	9,0%	16,7%
Oropharynx	n	110	24	2
		13,2%	19,7%	8,3%
Mundhöhle	n	604	77	14
		72,2%	63,1%	58,3%
Nase	n	12	0	0
		1,4%	0,0%	0,0%
Lippe	n	26	5	1
		3,1%	4,1%	4,2%

Tabelle 6: Verteilung der Tumorlokalisationen im primär operativ therapierten Patientengut

Bei 757 (90,6%) der 836 Patienten mit Ersttumor im Kopf-Hals-Bereich und primär operativer Therapie erfolgte eine mikro- und makroskopisch tumorfreie Resektion. Unter den Patienten mit Zweitumor erfolgte bei 98 von 122 (80,3%) eine R0-Resektion, bei denjenigen mit Dritttumor bei 22 von 24 (91,7%).

4.1.2 Eigenschaften des Patientengutes mit vollständig resezierten Tumoren im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippe

Insgesamt wurden 680 Fälle mit einem Ersttumor im Bereich des Oropharynx, der Mundhöhle oder den Lippen und R0-Resektion gezählt. 89 Patienten wiesen einen Zweittumor im Bereich dieser Lokalisationen auf, welcher ebenfalls R0-reseziert wurde. Bei 16 Patienten fiel ein Dritttumor mit primär operativer Therapie und R0-Resektion auf.

4.1.2.1 Lokalisation

Mundhöhlentumore traten am häufigsten auf, bei Ersttumoren 82,8% (n=563), bei Zweittumoren 77,5% (n=69) und bei Dritttumoren 81,3% (n=13). Die Häufigkeiten der diversen Tumorlokalisationen ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

detaillierte Tumorlokalisation im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Dritttumor
gesamt n		680	89	16
Oropharynx	n	92	15	2
		13,5%	16,9%	12,5%
Zunge	n	134	15	2
		19,7%	16,9%	12,5%
Mundboden und Unterkiefer	n	254	25	5
		37,4%	28,1%	31,3%
Oberkiefer	n	37	6	1
		5,4%	6,7%	6,3%
Wange	n	37	10	2
		5,4%	11,2%	12,5%
Oberlippe	n	4	2	0
		0,6%	2,2%	0,0%
Unterlippe	n	21	3	1
		3,1%	3,4%	6,3%
Speicheldrüsen	n	3	0	0
		0,4%	0,0%	0,0%
Zungengrund und Alveolarkamm und Zunge und Mundboden und Wange	n	37	5	1
		5,4%	5,6%	6,3%
Mundboden und Zunge	n	61	8	2
		9,0%	9,0%	12,5%

Tabelle 7: Verteilung der Tumorlokalisationen im Detail im R0-resezierten Patientengut

4.1.2.2 Geschlecht

Die Anteile männlicher Patienten unter den Erst-, Zweit- und Dritttumorpatienten lag bei 68,5% (n=466), 64,0% (n=57) und 62,5% (n=10).

Die Verteilung des männlichen Geschlechts abhängig von den Tumorlokalisationen wird in Tabelle 8 dargestellt.

Geschlechterverteilung abhängig von Tumorlokalisation im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
Mundhöhle	gesamt n	563	69	13
	n	369	42	8
		65,5%	60,9%	61,5%
Oropharynx	gesamt n	92	15	2
	n	81	11	2
		88,0%	73,3%	100,0%
Lippe	gesamt n	25	5	1
	n	16	4	0
		64,0%	80,0%	0,0%

Tabelle 8: Geschlechterverteilung im R0-resezierten Patientengut abhängig von Tumorlokalisation

4.1.2.3 Alter

Das Alter bei der Diagnose in diesem Teil des Patientengutes lag im Median bei 59,2 (IQR 52,3-67,8) Jahren beim Ersttumor, bei 61,8 (IQR 56,3-67,9) Jahren beim Zweittumor und 63,2 (IQR 61,1-70,0) beim Drittumor.

Teilt man die Fälle in Altersgruppen „unter 50 Jahre“, „50 bis 70 Jahre“ und „70 Jahre und älter“ ein, ergaben sich bei der Ersttumorgruppe Verteilungen von 17,9% (n=122), 61,3% (n=417) und 20,7% (n=141) und bei der Zweittumorgruppe Verteilungen von 19,1% (n=9), 68,5% (n=61) und 21,3% (n=19).

4.1.2.4 Komorbidität

Maligne Komorbiditäten außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches wurden bei 14,3% (n=97) der Patienten mit R0-reseziertem Ersttumor und bei 27,0% (n=24) der R0-resezierten Zweittumorpatienten und bei sechs von 16 (37,5%) mit Drittumor festgestellt.

Bei sieben (1,0%) der Ersttumorpatienten und einem (1,1%) der Zweittumorpatienten lag eine Immunsuppression vor.

4.1.2.5 Behandlungszeitraum

Die Behandlungszeiträume wurde in die Jahre „vor 2003“, „2004 bis 2007“, „2008-2009“ und „ab 2010“ eingeteilt und die Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 9 abgebildet.

Behandlungszeitraum		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt n		680	89	16
bis 2003	n	170	17	1
		25,0%	19,1%	6,3%
2004 bis 2007	n	175	23	4
		25,7%	25,8%	25,0%
2008 bis 2009	n	154	17	5
		22,6%	19,1%	31,3%
ab 2010	n	181	32	6
		26,6%	36,0%	37,5%

Tabelle 9: Verteilung der R0-resezierten Patienten abhängig vom Behandlungszeitraum

4.1.2.6 Follow-up, Überlebensstatus und Todesursache

Zum Endpunkt der Datenerhebung waren 286 (42,1%) der Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor verstorben. Bei denjenigen mit R0-reseziertem Zweitumor waren 43 (48,2%) und denjenigen mit Drittumor sieben (43,8%) nachweislich verstorben.

Die Verteilung der nachweislich Verstorbenen war bei Ersttumoren bei den männlichen Patienten bei 45,5% (n=212) und bei den weiblichen Patienten bei 34,6% (n=74). Bei den Zweittumoren lag diese Verteilung bei 54,4% (n=31) bzw. 37,5% (n=12).

Die Krankenhausmorbidity, definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ, lag nach Operation des Ersttumors bei 0,9% (n=6), nach operativer Therapie des Zweittumors bei 1,1% (n=1) und des Drittumors bei 6,3% (n=1).

Ein Follow-up kürzer als vier Monate war im R0-resezierten Patientengut mit Mundhöhlen-, Oropharynx- oder Lippentumor, unter den nicht nachweislich Verstorbenen, bei Ersttumor in 4,3% (n=17) und nach Zweitumor bei 8,7% (n=4) aufgefallen. Insgesamt lag das Follow-up Intervall im Median bei 55,0 (IQR 22,3-80,2; n=680) Monaten für Ersttumore und bei 36,2 (IQR 19,3-76,0; n=89) für Zweittumore. Das Intervall des Follow-up bei den nicht nachweislich Verstorbenen bzw. Lebenden nach Ersttumor lag im Median bei 65,3 (IQR 49,3-94,8; n=394) Monaten, nach Zweitumor bei 58,2 (IQR 29,8-88,2; n=46) und nach Drittumor bei 26,6 (IQR 7,0-53,7; n=16) Monaten. Unter den nicht nachweislich Verstorbenen wurde ein Follow-up Intervall von mindestens 60 Monaten für Ersttumore in 61,7% (n=243) und für Zweittumore in 47,8% (n=22) erreicht. Ein Follow-up Intervall von weniger als 36 Monaten wurde in 16% (n=63) der Fälle mit Ersttumor und 30,4% (n=14) der Patienten mit Zweitumor erreicht.

Zusammenfassend konnte ein vollständiges Follow-up bei 77,8% (n=529) nach Primärtumor und von 73,3% (n=65) nach Zweittumor und 50% (n=8) nach Dritttumor verzeichnet werden.

Die Todesursachen wurden in tumorabhängig, tumorunabhängig und unbekannt unterteilt und sind in Tabelle 10 dargestellt.

Todesursache im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Dritttumor
gesamt n		286	43	7
tumorabhängig	n	206	29	5
		72,0%	67,4%	71,4%
tumorunabhängig	n	44	7	1
		15,4%	16,3%	14,3%
unbekannt	n	36	7	1
		12,6%	16,3%	14,3%

Tabelle 10: Todesursachen im R0-Patientengut

4.1.2.7 TNM-Status, Grading und Tumorstadium

Die Häufigkeitsverteilungen der Patienten abhängig vom T-Status (Tabelle 11 und Tabelle 12), N-Status (Tabelle 13 und Tabelle 14), vom Grading (Tabelle 15 und Tabelle 16) und vom Tumorstadium (Tabelle 17 und Tabelle 18) gesamt und abhängig von den Tumorlokalisationen sind in den folgenden Tabellen detailliert aufgelistet. Bei einem der Patienten mit Primärtumor im Bereich der Mundhöhle mit primärer R0-Resektion zeigte sich zum Operationszeitpunkt eine bereits vorliegende ossäre und intrabdominale Lymphknotenmetastasierung.

T-Status im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Dritttumor
gesamt n		680	89	16
T1	n	316	58	8
		46,5%	65,2%	50,0%
T2	n	203	16	6
		29,9%	18,0%	37,5%
T3	n	51	5	0
		7,5%	5,6%	0,0%
T4x	n	16	2	0
		2,4%	2,2%	0,0%
T4a	n	91	5	1
		13,4%	5,6%	6,3%
Tx	n	3	3	1
		0,4%	3,4%	6,3%

Tabelle 11: T-Status im gesamten R0-resezierten Patientengut

T-Status abhängig von Tumorlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor	
Mundhöhle	gesamt n	563	69	13	
	T1	n	261	43	6
			46,4%	62,3%	46,2%
	T2	n	161	13	5
			28,6%	18,8%	38,5%
	T3	n	35	5	0
			6,2%	7,2%	0,0%
T4	n	104	6	1	
		18,5%	8,7%	7,7%	
Tx	n	2	2	1	
		0,4%	2,9%	7,7%	
Oropharynx	gesamt n	92	15	2	
	T1	n	37	12	1
			40,2%	80,0%	50,0%
	T2	n	37	2	1
			40,2%	13,3%	50,0%
	T3	n	15	0	0
			16,3%	0,0%	0,0%
T4	n	2	1	0	
		2,2%	6,7%	0,0%	
Tx	n	1	0	0	
		1,1%	0,0%	0,0%	
Lippe	gesamt n	25	5	1	
	T1	n	18	3	1
			72,0%	60,0%	100,0%
	T2	n	5	1	0
			20,0%	20,0%	0,0%
	T3	n	1	0	0
			4,0%	0,0%	0,0%
T4	n	1	0	0	
		4,0%	0,0%	0,0%	
Tx	n	0	1	0	
		0,0%	20,0%	0,0%	

Tabelle 12: T-Status abhängig von Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

N-Status im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt n		680	89	16
N0	n	390	47	1
		57,4%	52,8%	6,3%
N1	n	95	5	1
		14,0%	5,6%	6,3%
N2x	n	8	1	0
		1,2%	1,1%	0,0%
N2a	n	2	0	0
		0,3%	0,0%	0,0%
N2b	n	101	0	0
		14,9%	0,0%	0,0%
N2c	n	37	1	0
		5,4%	1,1%	0,0%
N3	n	1	0	0
		0,1%	0,0%	0,0%
Nx	n	46	35	14
		6,8%	39,3%	87,5%

Tabelle 13: N-Status im gesamten R0-resezierten Patientengut

N-Status abhängig von Tumorlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor	
Mundhöhle	gesamt n	563	69	13	
	N0	n	339	40	1
			60,2%	58,0%	7,7%
	N1	n	86	3	1
			15,3%	4,3%	7,7%
	N2	n	107	1	0
			19,0%	1,4%	0,0%
N3	n	1	0	0	
		0,2%	0,0%	0,0%	
Nx	n	30	25	11	
		5,3%	36,2%	84,6%	
Oropharynx	gesamt n	92	15	2	
	N0	n	39	5	0
			42,4%	33,3%	0,0%
	N1	n	8	2	0
			8,7%	13,3%	0,0%
	N2	n	38	1	0
			41,3%	6,7%	0,0%
N3	n	0	0	0	
		0,0%	0,0%	0,0%	
Nx	n	7	7	2	
		7,6%	46,7%	100,0%	
Lippe	gesamt n	25	5	1	
	N0	n	12	2	0
			48,0%	40,0%	0,0%
	N1	n	1	0	0
			4,0%	0,0%	0,0%
	N2	n	3	0	0
			12,0%	0,0%	0,0%
N3	n	0	0	0	
		0,0%	0,0%	0,0%	
Nx	n	9	3	1	
		36,0%	60,0%	100,0%	

Tabelle 14: N-Status abhängig von Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

Grading im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt n		680	89	16
G1	n	88	14	6
		12,9%	15,7%	37,5%
G2	n	420	50	5
		61,8%	56,2%	31,3%
G3	n	155	11	2
		22,8%	12,4%	12,5%
G4	n	2	0	0
		0,3%	0,0%	0,0%
Gx	n	15	14	3
		2,2%	15,7%	18,8%

Tabelle 15: Grading im gesamten R0-resezierten Patientengut

Grading abhängig von Tumorlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor	
Mundhöhle	gesamt n	563	69	13	
	G1	n	73	11	4
			13,0%	15,9%	30,8%
	G2	n	369	43	5
			65,5%	62,3%	38,5%
	G3	n	109	6	1
			19,4%	8,7%	7,7%
G4	n	1	0	0	
		0,2%	0,0%	0,0%	
Gx	n	11	9	3	
		2,0%	13,0%	23,1%	
Oropharynx	gesamt n	92	15	2	
	G1	n	1	1	1
			1,1%	6,7%	50,0%
	G2	n	44	5	0
			47,8%	33,3%	0,0%
	G3	n	42	5	1
			45,7%	33,3%	50,0%
G4	n	1	0	0	
		1,1%	0,0%	0,0%	
Gx	n	4	4	0	
		4,3%	26,7%	0,0%	
Lippe	gesamt n	25	5	1	
	G1	n	14	2	1
			56,0%	40,0%	100,0%
	G2	n	7	2	0
			28,0%	40,0%	0,0%
	G3	n	4	0	0
			16,0%	0,0%	0,0%
G4	n	0	0	0	
		0,0%	0,0%	0,0%	
Gx	n	0	1	0	
		0,0%	20,0%	0,0%	

Tabelle 16: Grading abhängig von Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

UICC Stadium im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt n		680	89	16
I	n	248	53	8
		36,5%	59,5%	50,0%
II	n	106	14	5
		15,6%	15,7%	31,3%
III	n	96	11	1
		14,1%	12,4%	6,3%
IV A	n	224	8	1
		32,9%	9,0%	6,3%
IV B	n	1	0	0
		0,1%	0,0%	0,0%
IV C	n	2	0	0
		0,3%	0,0%	0,0%
nnb	n	3	3	1
		0,4%	3,4%	6,3%

Tabelle 17: UICC-Stadium im gesamten R0-resezierten Patientengut

UICC-Stadium abhängig von Tumorlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor	
Mundhöhle	gesamt n	563	69	13	
	I	n	210	40	6
			37,3%	58,0%	46,2%
	II	n	83	12	4
			14,7%	17,4%	30,8%
	III	n	84	8	1
			14,9%	11,6%	7,7%
	IV	n	184	7	1
		32,7%	10,1%	7,7%	
nnb	n	2	2	1	
		0,4%	2,9%	7,7%	
Oropharynx	gesamt n	92	15	2	
	I	n	21	10	1
			22,8%	66,7%	50,0%
	II	n	20	1	1
			21,7%	6,7%	50,0%
	III	n	10	3	0
			10,9%	20,0%	0,0%
	IV	n	40	1	0
		43,5%	6,7%	0,0%	
nnb	n	1	0	0	
		1,1%	0,0%	0,0%	
Lippe	gesamt n	25	5	1	
	I	n	17	3	1
			68,0%	60,0%	100,0%
	II	n	3	1	0
			12,0%	20,0%	0,0%
	III	n	2	0	0
			8,0%	0,0%	0,0%
	IV	n	3	0	0
		12,0%	0,0%	0,0%	
nnb	n	0	1	0	
		0,0%	20,0%	0,0%	

Tabelle 18: UICC-Stadium abhängig von Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

Bei 2,8% (n=19) der Primärtumorpatienten fiel histologisch ein multilokuläres Tumorwachstum auf, mehrheitlich bei Mundhöhlenkarzinomen (n=17). Bei 3,4% (n=3) der Zweitumorfälle zeigte sich dieses Wachstumsverhalten.

4.1.2.8 Lymph node ratio

Bei 617 Patienten war die Anzahl der resezierten bzw. der positiven Lymphknoten bekannt. Die Lymph node ratio (LNR) ist definiert als Verhältnis der Anzahl von tumorpositiven Lymphknoten zur Anzahl der resezierten Lymphknoten. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 19 dargestellt. Im Median wurden bei allen durchgeführten Neck Dissections 26,5 (IQR 16,0-40,0, n=656) Lymphknoten reseziert.

LNR		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		617	47	1
LNR 0	n	378	38	0
		61,3%	80,9%	0,0%
LNR bis 0,049	n	82	3	0
		13,3%	6,4%	0,0%
LNR 0,05 bis 0,09	n	68	1	1
		11,0%	2,1%	100,0%
LNR 0,1 bis 0,149	n	39	2	0
		6,3%	4,3%	0,0%
LNR 0,15 bis 0,19	n	16	1	0
		2,6%	2,1%	0,0%
LNR ab 0,2	n	34	2	0
		5,5%	4,3%	0,0%

Tabelle 19: LNR im R0-resezierten Patientengut

4.1.2.9 Resektionsausmaß

Eine knöcherne Resektion wurde bei 38,1% (n=259) der Primärtumorfälle und bei 23,6% (n=21) der Zweittumorfälle und bei 43,8% (n=7) der Drittumorfälle durchgeführt. Bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom wurde bei Ersttumor in 44% (n=248) eine knöcherne Resektion durchgeführt und bei fortgeschrittenen, mehrere Teilbereiche überlappenden Oropharynxkarzinomen in 12% (n=11) der Fälle. Detaillierte Aufschlüsselung abhängig von Ausmaß der Knochenresektion und Bezug zur Tumorlokalisation gibt Tabelle 20.

Ausmaß Knochenresektion im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		680	89	16
Keine Knochenresektion	n	421	68	9
		61,9%	76,4%	56,3%
Kastenresektion	n	104	12	5
		15,3%	13,5%	31,3%
Unterkieferkontinuitätsresektion	n	103	3	1
		15,1%	3,4%	6,3%
Oberkieferreilektomie	n	33	3	0
		4,9%	3,4%	0,0%
Knochenresektion nnb	n	18	3	1
		2,6%	3,4%	6,3%
Unter- und Oberkieferresektion	n	1	0	0
		0,1%	0,0%	0,0%

Tabelle 20: Ausmaß Knochenresektion im R0-resezierten Patientengut

Bezüglich des Resektionsabstandes wurden drei Gruppen gebildet. Mindestens fünf mm Abstand, unter fünf mm Abstand und R0-Resektion ohne nähere Angaben zum genauen Resektionsabstand. Bei Ersttumor wurde in 23,1% (n=157) ein Abstand von mindestens fünf mm erreicht, bei Zweittumor in 15,7% (n=14). Ein Abstand von weniger als fünf mm wurde nach Therapie des Primärtumors in 35,7% (n= 243) und nach Zweittumor in 32,6% (n=29) erreicht. Bei 280 (n=41,2%) Primärtumorfällen und 46 (51,7%) der Zweittumorfälle waren keine genauen Informationen zum

Resektionsabstand vorliegend. In Tabelle 21 werden die Häufigkeiten abhängig von der Tumorlokalisation angegeben.

Resektionsabstand abhängig von Tumorlokalisation im R0-Patientengut			Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
Mundhöhle	gesamt n		563	69	13
	R0 mit mind. 5 mm	n	134	10	1
			23,8%	14,5%	7,7%
	R0 unter 5 mm		194	25	4
			34,5%	36,2%	30,8%
R0 nnb		235	34	8	
		41,7%	49,3%	61,5%	
Oropharynx	gesamt n		92	15	2
	R0 mit mind. 5 mm	n	11	4	0
			12,0%	26,7%	0,0%
	R0 unter 5 mm		42	2	2
			45,7%	13,3%	100,0%
R0 nnb		39	9	0	
		42,4%	60,0%	0,0%	
Lippe	gesamt n		25	5	1
	R0 mit mind. 5 mm	n	12	0	0
			48,0%	0,0%	0,0%
	R0 unter 5 mm		7	2	1
			28,0%	40,0%	100,0%
R0 nnb		6	3	0	
		24,0%	60,0%	0,0%	

Tabelle 21: Resektionsabstand abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut

4.1.2.10 Neck Dissection

Bei 633 (93,1%) der Patienten mit Primärtumor im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippe wurde eine Neck Dissection durchgeführt. In Zweittumorfällen wurde in 52,8% (n=47) und in Dritttumorfällen in 18,8% (n= 16) eine Halslymphknotenausräumung durchgeführt. Tabelle 22 zeigt dies für die Tumorlokalisationen aufgeschlüsselt. Bei 6,5% (n= 41) der Primärtumorfälle wurde diese zweizeitig zur lokalen Tumorresektion durchgeführt. Weiterhin wurde das Ausmaß und die Art der Neck Dissection und der Bezug zur klinischen oder radiologischen Lage des Tumors analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 und Tabelle 24 dargestellt.

Neck Dissection abhängig von Tumorlokalisation im R0-Patientengut			Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
Mundhöhle	gesamt n		563	69	13
	n		534	37	3
			94,8%	53,6%	23,1%
Oropharynx	gesamt n		92	15	2
	n		94,8%	53,6%	23,1%
Lippe	gesamt n		25	5	1
	n		15	1	0
			60,0%	20,0%	0,0%

Tabelle 22: Neck Dissection abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut

Bezug der Neck Dissection zur Tumorage im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		633	47	3
unilateraler Tumor mit ipsilateraler ND	n	218	15	2
		34,4%	31,9%	66,7%
unilateraler Tumor mit bilateraler ND	n	246	20	0
		38,9%	42,6%	0,0%
mittellinienüberschreitender Tumor mit bilateraler ND	n	116	2	0
		18,3%	4,3%	0,0%
mittellinienüberschreitender Tumor mit ipsilateraler ND	n	10	1	0
		1,6%	2,1%	0,0%
nnb	n	43	9	1
		6,8%	19,1%	33,3%

Tabelle 23: Bezug der Neck Dissection zur Tumorage im R0-resezierten Patientengut

Ausdehnung der Neck Dissection im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		633	47	3
unilateral I-III	n	154	10	0
		24,3%	21,3%	0,0%
bilateral I-III	n	220	11	0
		34,8%	23,4%	0,0%
unilateral bis V	n	65	7	1
		10,3%	14,9%	33,3%
bilateral bis V	n	122	9	0
		19,3%	19,1%	0,0%
nnb und LK Picking	n	18	6	2
		2,8%	12,8%	66,7%
(M)RND	n	54	4	0
		8,5%	8,5%	0,0%

Tabelle 24: Ausdehnung der Neck Dissection im R0-resezierten Patientengut

4.1.2.11 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie nach primär kurativer Resektion wurde nach Ersttumor bei 277 (40,7%) Fällen, nach kurativer Resektion eines Zweittumors bei 15 (16,9%) Fällen und nach Drittumor bei einem (6,3%) Fall durchgeführt. Die Art der Therapie und die Verteilung abhängig von der Tumorlokalisierung sind in Tabelle 25 ersichtlich. Weiterhin wurde das Bestrahlungsfeld analysiert. Hier wurde zwischen Primärtumor und Lymphabflusswegen unterschieden und die Häufigkeiten sind in Tabelle 26 abgebildet. Bei den Patienten bei denen Informationen zum Beginn der adjuvanten Therapie vorlagen, lag das zeitliche Intervall zwischen Tumoroperation und Beginn der adjuvanten Therapie, alle Fälle zusammen ausgewertet, im Median bei 55 (IQR 47-64) Tage.

Adjuvante Therapie abhängig von Tumorlokalisation im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt	gesamt n	277	15	1
	adjuvante RTx	n	228	13
			82,3%	86,7%
	adjuvante RCTx	n	49	2
		17,7%	13,3%	0,0%
Mundhöhle	gesamt n	219	11	1
	adjuvante RTx	n	181	9
			82,6%	81,8%
	adjuvante RCTx	n	38	2
		17,4%	18,2%	0,0%
Oropharynx	gesamt n	56	4	0
	adjuvante RTx	n	45	4
			80,4%	100,0%
	adjuvante RCTx	n	11	0
		19,6%	0,0%	0,0%
Lippe	gesamt n	2	0	0
	adjuvante RTx	n	2	0
		100,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 25: Art der adjuvanten Therapie abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut

Bestrahlungsfeld abhängig von Tumorlokalisation im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
gesamt	gesamt n	277	15	1
	nur PT	n	29	3
			10,5%	20,0%
	PT und LAW	n	156	8
			56,3%	53,3%
nbn	n	92	4	1
		33,2%	26,7%	100,0%
Mundhöhle	gesamt n	219	11	1
	nur PT	n	25	2
			11,4%	18,2%
	PT und LAW	n	124	5
			56,6%	45,5%
nbn	n	70	4	1
		32,0%	36,4%	100,0%
Oropharynx	gesamt n	56	4	0
	nur PT	n	4	1
			7,1%	25,0%
	PT und LAW	n	32	3
			57,1%	75,0%
nbn	n	20	0	0
		35,7%	0,0%	0,0%
Lippe	gesamt n	2	0	0
	nbn	n	2	0
		100,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 26: Bestrahlungsfeld bei adjuvanter Therapie abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut

4.1.2.12 Rekonstruktion

Zudem wurden die rekonstruktiven Maßnahmen im Patientengut nach Tumorresektion analysiert. Hier wurden die häufigsten Varianten in Gruppen zusammengefasst und in Tabelle 27 dargestellt. Weiterhin wurde für die Auswertung abhängig von der Tumorlokalisation in die Übergruppen „primärer Verschluss inklusive gestielte Transplantate“ und „mikrovaskuläre Weichteiltransplantate“ und „mikrovaskuläre ossäre Transplantate“ zusammengefasst (Tabelle 28). Bei 7,5% (n=51) der Primärtumorfälle wurde die Rekonstruktion nicht im Rahmen der primären Tumorresektion, sondern zweizeitig durchgeführt. Nach Zweitumor war dies bei 5,6% (n=5) und nach Drittumor bei 12,5% (n=2) der Fall. Das zeitliche Intervall bis

zur endgültigen Rekonstruktion betrug alle Fälle zusammen betrachtet 17 (IQR 1-41) Monate.

Rekonstruktive Maßnahmen im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		680	89	16
primär	n	156	34	7
		22,9%	38,2%	43,8%
Platysma	n	90	5	0
		13,2%	5,6%	0,0%
mikrovaskulär nnb	n	32	4	0
		4,7%	4,5%	0,0%
Radialis	n	179	20	5
		26,3%	22,5%	31,3%
ALT	n	52	5	0
		7,6%	5,6%	0,0%
Knöchern mikrovaskulär	n	29	2	1
		4,3%	2,2%	6,3%
nnb	n	142	19	3
		20,9%	21,3%	18,8%

Tabelle 27: Rekonstruktive Maßnahmen im R0-resezierten Patientengut

Rekonstruktion abhängig von Tumorlokalisation im R0-Patientengut			Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt	gesamt n		680	89	16
	Primäre Rekonstruktion	n	246	38	7
			36,2%	42,7%	43,8%
	mikrovaskulär	n	263	30	5
			38,7%	33,7%	31,3%
	knöchern mikrovaskulär	n	29	2	1
		4,3%	2,2%	6,3%	
nnb	n	142	19	3	
		20,9%	21,3%	18,8%	
Mundhöhle	gesamt n		563	69	13
	Primäre Rekonstruktion	n	206	30	7
			36,6%	43,5%	53,8%
	mikrovaskulär	n	244	27	4
			43,3%	39,1%	30,8%
	knöchern mikrovaskulär	n	29	2	1
		5,2%	2,9%	7,7%	
nnb	n	84	10	1	
		14,9%	14,5%	7,7%	
Oropharynx	gesamt n		563	69	13
	Primäre Rekonstruktion	n	206	30	7
			36,6%	43,5%	53,8%
	mikrovaskulär	n	244	27	4
			43,3%	39,1%	30,8%
	knöchern mikrovaskulär	n	29	2	1
		5,2%	2,9%	7,7%	
nnb	n	84	10	1	
		14,9%	14,5%	7,7%	
Lippe	gesamt n		25	5	1
	Primäre Rekonstruktion	n	23	2	0
			92,0%	40,0%	0,0%
	nnb	n	2	3	1
		8,0%	60,0%	100,0%	

Tabelle 28: Rekonstruktive Maßnahmen abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut

4.1.3 Rezidivanalyse

Im gesamten Patientengut mit Kopf-Hals-Tumoren mit primär operativer Therapie und R0-Resektion zeigte sich der Ersttumor in 24,2% (n=183) rezidivierend. Bei 26 (26,5%) der Zweittumorfälle und bei 40,9% (n=9) der Dritttumoren fiel ein Rezidiv auf.

In der Gruppe der Patienten mit Tumor im Bereich des Oropharynx, der Mundhöhle und der Lippe fielen entsprechende Rezidiv-Inzidenzen von 25,3% (n=172), 27,0% (n=24) und 43,8% (n=7) für Erst-, Zweit- bzw. Dritttumor auf. Für diesen Teil des Patientengutes wurden die diversen Manifestationen der Rezidive ausgewertet. Hier wurde in das Auftreten von Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv, Haut- bzw. Weichgewebismetastasen und Fernmetastasen unterteilt. Zudem wurden lokoregionäre Rezidive im Sinne von Lokalrezidiv in Kombination mit Lymphknotenmetastasen und lokoregionäre Rezidive in Kombination mit Fernmetastasierung bzw. Rezidivierung ohne eindeutige Angaben zur Lokalisation festgehalten (Tabelle 29).

Rezidivlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor				Zweitumor				Dritttumor			
		ges.	Oro	MH	Lippe	ges.	Oro	MH	Lippe	ges.	Oro	MH	Lippe
gesamt n		172	19	152	1	24	5	17	2	7	0	6	1
Lokal	n	62	7	55	0	14	3	9	2	4	0	3	1
		36,0%	36,8%	36,2%	0,0%	58,3%	60,0%	52,9%	100,0%	57,1%	0,0%	50,0%	100,0%
LK	n	23	0	23	0	3	1	2	0	2	0	2	0
		13,4%	0,0%	15,1%	0,0%	12,5%	20,0%	11,8%	0,0%	28,6%	0,0%	33,3%	0,0%
Haut und WG	n	5	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2,9%	5,3%	2,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Fern	n	14	5	9	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		8,1%	26,3%	5,9%	0,0%	4,2%	0,0%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
nmb	n	9	2	6	1	2	1	1	0	0	0	0	0
		5,2%	10,5%	3,9%	100,0%	8,3%	20,0%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Lokoregionär	n	33	3	30	0	3	0	3	0	1	0	1	0
		19,2%	15,8%	19,7%	0,0%	12,5%	0,0%	17,6%	0,0%	14,3%	0,0%	16,7%	0,0%
Lokoregionär und Fern	n	26	1	25	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		15,1%	5,3%	16,4%	0,0%	4,2%	0,0%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 29: Rezidivlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

Unter den Ersttumorfällen lag der Anteil männlicher Patienten in der Population mit Rezidiv bei 69,2% (n=119) und in der Population ohne nachgewiesenes Rezidiv bei 68,3% (n=508). Bei Zweittumor war die Verteilung 70,8% (n=17) bzw. 61,5% (n=40)

und bei Dritttumor 57,1% (n=4) bzw. 66,7% (n=6) entsprechend. Der Anteil der männlichen Patienten, die ein Rezidiv entwickelt haben, abhängig von der Tumorlokalisierung wird in Tabelle 30 dargestellt.

Anteil männliches Geschlecht abhängig von Rezidiv und Tumorlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Dritttumor	
Mundhöhle	kein Rezidiv	gesamt n	411	52	7
		n	265	31	4
			64,5%	59,6%	57,1%
	Rezidiv	gesamt n	152	17	6
		n	104	11	4
			68,4%	64,7%	66,7%
Oropharynx	kein Rezidiv	gesamt n	73	10	2
		n	66	7	2
			90,4%	70,0%	100,0%
	Rezidiv	gesamt n	19	5	0
		n	15	4	0
			78,9%	80,0%	0,0%

Tabelle 30: Anteil männlicher Patienten von abhängig von Rezidiventwicklung und Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

Ein multilokuläres Wachstumsmuster des Primärtumors wurde bei Patienten ohne Rezidiv nach Ersttumor in 2,6% (n=13) festgestellt, bei Patienten mit Rezidiv nach Ersttumor in 3,5% (n=6). Zweitumoren mit Rezidiventwicklung zeigten in keinem der Fälle ein multilokuläres Wachstum, bei Zweitumoren ohne nachgewiesenes Rezidiv jedoch in 4,6% (n=3) der Fälle.

Im Folgenden stellen Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33 und Tabelle 34 die Häufigkeiten der verschiedenen T-Stadien, N-Stadien, histopathologische Differenzierungen (Grading) und dem UICC-Stadium, jeweils für die Subpopulationen mit nachgewiesenem Rezidiv und ohne Rezidiv dar.

T-Status abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Rezidiv	gesamt n	172	24	7	
	T1	n	48	13	3
			27,9%	54,2%	42,9%
	T2	n	68	7	3
			39,5%	29,2%	42,9%
	T3	n	20	3	0
			11,6%	12,5%	0,0%
T4	n	35	1	1	
		20,3%	4,2%	14,3%	
Tx	n	1	0	0	
		0,6%	0,0%	0,0%	
kein Rezidiv	gesamt n	508	65	9	
	T1	n	268	45	5
			52,8%	69,2%	55,6%
	T2	n	135	9	3
			26,6%	13,8%	33,3%
	T3	n	31	2	0
			6,1%	3,1%	0,0%
T4	n	72	6	0	
		14,2%	9,2%	0,0%	
Tx	n	2	3	1	
		0,4%	4,6%	11,1%	

Tabelle 31: T-Status von abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

N-Status abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Rezidiv	gesamt n	172	24	7	
	N0	n	69	15	0
			40,1%	62,5%	0,0%
	N1	n	25	2	1
			14,5%	8,3%	14,3%
	N2	n	69	0	0
			40,1%	0,0%	0,0%
N3	n	1	0	0	
		0,6%	0,0%	0,0%	
Nx	n	8	7	6	
		4,7%	29,2%	85,7%	
kein Rezidiv	gesamt n	508	65	9	
	N0	n	321	32	1
			63,2%	49,2%	11,1%
	N1	n	70	3	0
			13,8%	4,6%	0,0%
	N2	n	79	2	0
			15,6%	3,1%	0,0%
N3	n	0	0	0	
		0,0%	0,0%	0,0%	
Nx	n	38	28	8	
		7,5%	43,1%	88,9%	

Tabelle 32: N-Status von abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Grading abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Rezidiv	gesamt n	172	24	7	
	G1	n	13	4	2
			7,6%	16,7%	28,6%
	G2	n	110	14	3
			64,0%	58,3%	42,9%
	G3	n	48	5	1
			27,9%	20,8%	14,3%
G4	n	1	0	0	
		0,6%	0,0%	0,0%	
Gx	n	0	1	1	
		0,0%	4,2%	14,3%	
kein Rezidiv	gesamt n	508	65	9	
	G1	n	75	10	4
			14,8%	15,4%	44,4%
	G2	n	310	36	2
			61,0%	55,4%	22,2%
	G3	n	107	6	1
			21,1%	9,2%	11,1%
G4	n	1	0	0	
		0,2%	0,0%	0,0%	
Gx	n	15	13	2	
		3,0%	20,0%	22,2%	

Tabelle 33: Grading abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

UICC Stadium abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Rezidiv	gesamt n	172	24	7	
	I	n	32	12	3
			18,6%	50,0%	42,9%
	II	n	25	6	2
			14,5%	25,0%	28,6%
	III	n	24	5	1
			14,0%	20,8%	14,3%
V	n	90	1	1	
		52,3%	4,2%	14,3%	
nnb	n	1	0	0	
		0,6%	0,0%	0,0%	
kein Rezidiv	gesamt n	508	65	9	
	I	n	216	41	5
			42,5%	63,1%	55,6%
	II	n	81	8	3
			15,9%	12,3%	33,3%
	III	n	72	6	0
			14,2%	9,2%	0,0%
V	n	137	7	0	
		27,0%	10,8%	0,0%	
nnb	n	2	3	1	
		0,4%	4,6%	11,1%	

Tabelle 34: UICC-Stadium abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Zudem wurde das Eintreten eines Rezidivs und die Lokalisation des Rezidivs in Abhängigkeit von der LNR nach Neck Dissection ausgewertet. Dies ist für die Patienten, bei denen die Angaben zur Anzahl der entfernten bzw. positiven Lymphknoten vorlagen, in Tabelle 35 und Tabelle 36 dargestellt.

LNR abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut mit positiven LK		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Rezidiv	gesamt n	94	3	1	
	bis 0,049	n	28	1	0
			29,8%	33,3%	0,0%
	0,05 bis 0,099	n	22	0	1
			23,4%	0,0%	100,0%
	0,1 bis 0,1499	n	14	1	0
			14,9%	33,3%	0,0%
0,15 bis 0,19	n	7	0	0	
		7,4%	0,0%	0,0%	
ab 0,2	n	23	1	0	
		24,5%	33,3%	0,0%	
kein Rezidiv	gesamt n	145	6	0	
	bis 0,049	n	54	2	0
			37,2%	33,3%	0,0%
	0,05 bis 0,099	n	46	1	0
			31,7%	16,7%	0,0%
	0,1 bis 0,1499	n	25	1	0
			17,2%	16,7%	0,0%
0,15 bis 0,19	n	9	1	0	
		6,2%	16,7%	0,0%	
ab 0,2	n	11	1	0	
		7,6%	16,7%	0,0%	

Tabelle 35: LNR abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut bei positiven LK

LNR abhängig Rezidivlokalisierung im R0-Patientengut mit positiven LK			Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
nur Lokalrezidiv	gesamt n		24	0	0
	bis 0,049	n	7	0	0
			29,2%	0,0%	0,0%
	0,05 bis 0,099	n	9	0	0
			37,5%	0,0%	0,0%
	0,1 bis 0,1499	n	2	0	0
			8,3%	0,0%	0,0%
0,15 bis 0,19	n	1	0	0	
		4,2%	0,0%	0,0%	
ab 0,2	n	5	0	0	
		20,8%	0,0%	0,0%	
mit Beteiligung LK	gesamt n		56	1	1
	bis 0,049	n	19	0	0
			33,9%	0,0%	0,0%
	0,05 bis 0,099	n	10	0	1
			17,9%	0,0%	100,0%
	0,1 bis 0,1499	n	12	0	0
			21,4%	0,0%	0,0%
0,15 bis 0,19	n	3	0	0	
		5,4%	0,0%	0,0%	
ab 0,2	n	12	1	0	
		21,4%	100,0%	0,0%	
Fern und nnb	gesamt n		14	2	0
	bis 0,049	n	2	1	0
			14,3%	50,0%	0,0%
	0,05 bis 0,099	n	3	0	0
			21,4%	0,0%	0,0%
	0,1 bis 0,1499	n	0	1	0
			0,0%	50,0%	0,0%
0,15 bis 0,19	n	3	0	0	
		21,4%	0,0%	0,0%	
ab 0,2	n	6	0	0	
		42,9%	0,0%	0,0%	

Tabelle 36: LNR abhängig von Rezidivlokalisierung im R0-resezierten Patientengut bei positiven LK

Tabelle 37 zeigt den Resektionsabstand in den Übergruppen „unter 5 mm“ und „mind. 5 mm“. In Tabelle 38 ist die Art der rekonstruktiven Maßnahmen in den Übergruppen „primärer Verschluss, lokale und regionale Lappen“ und „mikrovaskuläre Weichteiltransplantate“ und „mikrovaskuläre ossäre Transplantate“ dargestellt.

Resektionsabstand abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut			Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
kein Rezidiv	gesamt n		508	65	9
	R0 mit mind. 5 mm	n	123	9	0
			24,2%	13,8%	0,0%
	R0 unter 5 mm	n	170	20	4
			33,5%	30,8%	44,4%
R0 nnb	n	215	36	5	
		42,3%	55,4%	55,6%	
Rezidiv	gesamt n		172	24	7
	R0 mit mind. 5 mm	n	34	5	1
			19,8%	20,8%	14,3%
	R0 unter 5 mm	n	73	9	3
			42,4%	37,5%	42,9%
R0 nnb	n	65	10	3	
		37,8%	41,7%	42,9%	

Tabelle 37: Resektionsabstand abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Rekonstruktive Maßnahmen abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
kein Rezidiv	gesamt n	508	65	9	
	Primäre Rekonstruktion	n	194	28	4
			38,2%	43,1%	44,4%
	mikrovaskulär	n	180	19	3
			35,4%	29,2%	33,3%
	knöchern mikrovaskulär	n	19	2	0
		3,7%	3,1%	0,0%	
nnb	n	115	16	2	
		22,6%	24,6%	22,2%	
Rezidiv	gesamt n	172	24	7	
	Primäre Rekonstruktion	n	52	10	3
			30,2%	41,7%	42,9%
	mikrovaskulär	n	83	11	2
			48,3%	45,8%	28,6%
	knöchern mikrovaskulär	n	10	0	1
		5,8%	0,0%	14,3%	
nnb	n	27	3	1	
		15,7%	12,5%	14,3%	

Tabelle 38: Rekonstruktive Maßnahmen abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Bei Patienten mit Rezidiv nach Primärtumorresektion wurde in 6,7% (n=11) und bei Patienten ohne Rezidiv in 6,4% (n=30) die Neck Dissection zweizeitig durchgeführt. In Tabelle 39 ist die Ausdehnung der Neck Dissection abhängig von der Rezidiventwicklung angegeben.

ND Ausdehnung abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
kein Rezidiv	gesamt n	468	34	2	
	unilateral I-III	n	119	7	0
			25,4%	20,6%	0,0%
	bilateral I-III	n	178	6	0
			38,0%	17,6%	0,0%
	unilateral bis V	n	50	6	0
			10,7%	17,6%	0,0%
	bilateral bis V	n	75	6	0
		16,0%	17,6%	0,0%	
nnb und LK Picking	n	16	6	2	
		3,4%	17,6%	100,0%	
(M)RND	n	30	3	0	
		6,4%	8,8%	0,0%	
Rezidiv	gesamt n	165	13	1	
	unilateral I-III	n	35	3	0
			21,2%	23,1%	0,0%
	bilateral I-III	n	42	5	0
			25,5%	38,5%	0,0%
	unilateral bis V	n	15	1	1
			9,1%	7,7%	100,0%
	bilateral bis V	n	47	3	0
		28,5%	23,1%	0,0%	
nnb und LK Picking	n	2	0	0	
		1,2%	0,0%	0,0%	
(M)RND	n	24	1	0	
		14,5%	7,7%	0,0%	

Tabelle 39: Ausdehnung der Neck Dissection abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Im Patientengut mit Primärtumor wurde bei Fällen ohne Rezidiv bei 36,8% (n=187) eine adjuvante Therapie durchgeführt. Bei Rezidivfällen war dies in 52,3% (n=90) der Fall. Bei 33 (6,5%) Fällen bzw. bei sechs (3,5%) Fällen lagen keine definitiven

Informationen zur adjuvanten Behandlung vor. Bei Zweitumoren war der Anteil der Patienten mit adjuvanter Therapie bei Rezidiv 12,5% (n=3) und ohne Rezidiv 18,5% (n=12). Die Art der angewandten Therapie und die Bestrahlungsfelder im Bezug zur Tumoralage sind in den Tabelle 40 und Tabelle 41 angegeben.

Adjuvante Therapie abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut			Ersttumor	Zweitumor	Dritttumor
kein Rezidiv	gesamt n		187	12	0
	adjuvante RTx	n	158	10	0
			84,5%	83,3%	0,0%
	adjuvante RCTx	n	29	2	0
		15,5%	16,7%	0,0%	
Rezidiv	gesamt n		90	3	1
	adjuvante RTx	n	70	3	1
			77,8%	100,0%	100,0%
	adjuvante RCTx	n	20	0	0
		22,2%	0,0%	0,0%	

Tabelle 40: Art der adjuvanten Therapie abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Bestrahlungsfeld abhängig von Rezidiv im R0-Patientengut			Ersttumor	Zweitumor	Dritttumor
kein Rezidiv	gesamt n		187	12	0
	PT	n	24	2	0
			12,8%	16,7%	0,0%
	PT und LAW	n	104	7	0
			55,6%	58,3%	0,0%
nnb	n	59	3	0	
		31,6%	25,0%	0,0%	
Rezidiv	gesamt n		90	3	1
	PT		5	1	0
			5,6%	33,3%	0,0%
	PT und LAW	n	52	2	0
			57,8%	66,7%	0,0%
nnb	n	33	1	1	
		36,7%	33,3%	100,0%	

Tabelle 41: Bestrahlungsfeld bei adjuvanter Therapie abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut

Maligne Komorbiditäten abgesehen von PECAs im Kopf-Hals-Bereich wurden in den Ersttumorfällen mit Rezidiv bei 12,8% (n=22) und ohne Rezidiv bei 14,8% (n=75) und bei den Zweitumorfällen mit Rezidiv bei 20,8% (n=5) und ohne Rezidiv in 29,2% (n=) beobachtet.

Die Rezidiventwicklung abhängig vom Behandlungsjahr ist in Tabelle 42 dargestellt, jeweils für Erst-, Zweit- und Dritttumor.

Rezidiventwicklung abhängig von Behandlungsjahr im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweitumor	Drittumor
bis 2003	gesamt n	170	17	1
	n	31	2	1
		18,2%	11,8%	100,0%
2004 bis 2007	gesamt n	175	23	4
	n	41	8	0
		23,4%	34,8%	0,0%
2008 bis 2009	gesamt n	154	17	5
	n	48	4	3
		31,2%	23,5%	60,0%
ab 2010	gesamt n	181	32	6
	n	52	10	3
		28,7%	31,3%	50,0%

Tabelle 42: Rezidiventwicklung abhängig von Behandlungsjahr im R0-resezierten Patientengut

Weiterhin wurden im Patientengut mit R0-reseziertem Mundhöhlen-, Oropharynx und Lippentumor und Rezidiventwicklung für Erst- und Zweitumoren die Rezidivlokalisationen nach T-Status (Tabelle 43), N-Status (Tabelle 44), LNR (Tabelle 45), UICC-Tumorstadium (Tabelle 46), Resektionsabstand (Tabelle 47), Neck Dissection (Tabelle 48), rekonstruktiven Maßnahmen (Tabelle 49) und adjuvanter Therapie (Tabelle 50) angegeben.

Rezidivlokalisation abhängig vom T-Status im R0-Patientengut		T1	T2	T3	T4	Tx	
Ersttumor	gesamt n	48	68	20	35	1	
	nur Lokalrezidiv	n	18	24	7	13	0
			37,5%	35,3%	35,0%	37,1%	0,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	25	35	9	17	1
			52,1%	51,5%	45,0%	48,6%	%
Zweitumor	Fern und nnb	n	5	9	4	5	0
			10,4%	13,2%	20,0%	14,3%	0,0%
	gesamt n		13	7	3	1	0
	nur Lokalrezidiv	n	9	3	2	0	0
			69,2%	42,9%	66,7%	0,0%	0,0%
Zweitumor	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	4	3	0	0	0
			30,8%	42,9%	0,0%	0,0%	0,0%
	Fern und nnb	n	0	1	1	1	0
			0,0%	14,2%	33,3%	100%	0,0%

Tabelle 43: Rezidivlokalisation abhängig vom T-Status im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisation abhängig vom N-Status im R0-Patientengut		N0	N+ und Nx
Ersttumor	gesamt n	69	103
	Lokal	n	33
			47,8%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	27
			39,1%
Zweitumor	Fern und nnb	n	9
			13,0%
	gesamt n		15
	Lokal	n	9
			60,0%
Zweitumor	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	4
			26,7%
	Fern und nnb	n	2
			13,3%

Tabelle 44: Rezidivlokalisation abhängig vom N-Status im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisierung abhängig von LNR im R0-Patientengut		bis 0,049	0,05 bis 0,19	ab 0,2
Ersttumor	gesamt n	28	43	23
	Lokal	n 7 25,0%	12 27,9	5 21,7%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n 19 67,9%	25 58,1	12 52,2%
	Fern und nnb	n 2 7,1%	6 14,0	6 26,1%
Zweitumor	gesamt n	1	1	1
	Lokal	n 0 0,0%	0 0	0 0,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n 0 0,0%	0 0	1 100,0%
	Fern und nnb	n 1 100,0%	1 100,0%	0 0,0%

Tabelle 45: Rezidivlokalisierung abhängig vom LNR im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisierung abhängig vom UICC-Stadium im R0-Patientengut		I	II	III	IV	nnb
Ersttumor	gesamt n	32	25	24	90	1
	Lokal	n 16 50,0%	11 44,0%	6 25,0%	29 32,2%	0 0,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n 13 40,6%	10 40,0%	16 66,7%	47 52,2%	1 100,0%
	Fern und nnb	n 3 9,4%	4 16,0%	2 8,3%	14 15,6%	0 0,0%
Zweitumor	gesamt n	12	6	5	1	0
	Lokal	n 9 75,0%	3 50,0%	2 40,0%	0 0,0%	0 0,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n 3 25,0%	3 50,0%	1 20,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Fern und nnb	n 0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%	1 100,0%	0 0,0%

Tabelle 46: Rezidivlokalisierung abhängig vom UICC-Stadium im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisierung abhängig vom Resektionsabstand im R0-Patientengut		R0 mit mind. 5 mm	R0 unter 5 mm	R0 onA
Ersttumor	gesamt n	34	73	65
	Lokal	n 13 38,2%	27 37,0%	22 33,8%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n 16 47,1%	37 50,7%	34 52,3%
	Fern und nnb	n 5 14,7%	9 12,3%	9 13,8%
Zweitumor	gesamt n	5	9	10
	Lokal	n 2 40,0%	6 66,7%	6 60,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n 2 40,0%	2 22,2%	3 30,0%
	Fern und nnb	n 1 20,0%	1 11,1%	1 10,0%

Tabelle 47: Rezidivlokalisierung abhängig vom Resektionsstatus im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisierung abhängig vom ND-Ausmaß im R0-Patientengut		keine ND	unilateral er Tumor mit ipsilateral er ND	unilateral er Tumor mit bilateraler ND	ML-überschr eitender Tumor mit bilateraler ND	ML-überschr eitender Tumor mit unilateraler ND	nbn	
Ersttumor	gesamt n	7	49	69	35	4	8	
	Lokal	n	3	25	22	8	0	4
			42,9%	51,0%	31,9%	22,9%	0,0%	50,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	4	17	40	21	3	2
			57,1%	34,7%	58,0%	60,0%	75,0%	25,0%
	Fern und nbn	n	0	7	7	6	1	2
			0,0%	14,3%	10,1%	17,1%	25,0%	25,0%
Zweitumor	gesamt n	11	4	7	1	0	1	
	Lokal	n	8	2	4	0	0	0
			72,7%	50,0%	57,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	3	1	1	1	0	1
			27,3%	25,0%	14,3%	100,0%	0,0%	100,0%
	Fern und nbn	n	0	1	2	0	0	0
			0,0%	25,0%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 48: Rezidivlokalisierung abhängig von Ausdehnung der Neck Dissection im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisierung abhängig von rekonstruktiven Maßnahmen im R0-Patientengut		nicht mikrovasculäre Rekonstruktion	mikrovasculäre Rekonstruktion	
Ersttumor	gesamt n	79	93	
	Lokal	n	29	33
			36,7%	35,5%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	38	49
		48,1%	52,7%	
	Fern und nbn	n	12	11
			15,2%	11,8%
Zweitumor	gesamt n	13	11	
	Lokal	n	9	5
			69,2%	45,5%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	3	4
		23,1%	36,4%	
	Fern und nbn	n	1	2
			7,7%	18,2%

Tabelle 49: Rezidivlokalisierung abhängig von rekonstruktiven Maßnahmen im R0-resezierten Patientengut

Rezidivlokalisierung abhängig von adjuvanter Therapie im R0-Patientengut		keine adjuvante Therapie	adjuvante Therapie	
Ersttumor	gesamt n	82	90	
	Lokal	n	34	28
			41,5%	31,1%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	40	47
		48,8%	52,2%	
	Fern und nbn	n	8	15
			9,8%	16,7%
Zweitumor	gesamt n	21	3	
	Lokal	n	11	3
			52,4%	100,0%
	LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	n	7	0
		33,3%	0,0%	
	Fern und nbn	n	3	0
			14,3%	0,0%

Tabelle 50: Rezidivlokalisierung abhängig von adjuvanter Therapie im R0-resezierten Patientengut

4.1.4 Therapie nach Rezidiv

Es wurden weiterhin die therapeutischen Maßnahmen, falls ein Rezidiv eingetreten ist, analysiert. Hier kamen Radiotherapie, Radiochemotherapie, palliative Chemotherapie, erneute operative Therapie oder eine Kombination aus Operation und Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie zum Einsatz (Tabelle 51).

Therapie des Rezidivs im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor
gesamt n		172	24	7
R(C)Tx	n	33	5	2
		19,2%	20,8%	28,6%
CTx	n	18	0	0
		10,5%	0,0%	0,0%
OP	n	27	11	4
		15,7%	45,8%	57,1%
BSC	n	13	1	1
		7,6%	4,2%	14,3%
OP plus R(C)Tx	n	34	4	0
		19,8%	16,7%	0,0%
n nb	n	47	3	0
		27,3%	12,5%	0,0%

Tabelle 51: Therapeutische Maßnahmen nach Rezidiv im R0-resezierten Patientengut

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Therapieoptionen abhängig von durchgeführter adjuvanter Therapie nach dem Indextumor (Tabelle 52), der primären Tumorlokalisation (Tabelle 53) und der Rezidivlokalisation (Tabelle 54) aufgeschlüsselt.

Therapie des Rezidivs abhängig von adjuvanter Therapie im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
keine adjuvante Therapie	gesamt n	82	21	6	
	R(C)Tx	n	20	4	2
			24,4%	19,0%	33,3%
	CTx	n	2	0	0
			2,4%	0,0%	0,0%
	OP	n	16	10	3
			19,5%	47,6%	50,0%
	BSC	n	7	0	1
			8,5%	0,0%	16,7%
	OP plus R(C)Tx	n	19	4	0
		23,2%	19,0%	0,0%	
n nb	n	18	3	0	
		22,0%	14,3%	0,0%	
adjuvante Therapie	gesamt n	90	3	1	
	R(C)Tx	n	13	1	0
			14,4%	33,3%	0,0%
	CTx	n	16	0	0
			17,8%	0,0%	0,0%
	OP	n	11	1	1
			12,2%	33,3%	100,0%
	BSC	n	6	1	0
			6,7%	33,3%	0,0%
	OP plus R(C)Tx	n	15	0	0
		16,7%	0,0%	0,0%	
n nb	n	29	0	0	
		32,2%	0,0%	0,0%	

Tabelle 52: Therapie des Rezidivs abhängig von adjuvanter Therapie im R0-resezierten Patientengut

Therapie des Rezidivs abhängig von Tumorlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Oropharynx	gesamt n	19	5	0	
	R(C)Tx	n	7	1	0
			36,8%	20,0%	0,0%
	CTx	n	2	0	0
			10,5%	0,0%	0,0%
	OP	n	2	3	0
		10,5%	60,0%	0,0%	
kein Angaben	n	8	1	0	
		42,1%	20,0%	0,0%	
Mundhöhle	gesamt n	152	17	6	
	R(C)Tx	n	26	4	2
			17,1%	23,5%	33,3%
	CTx	n	16	0	0
			10,5%	0,0%	0,0%
	OP	n	25	6	3
			16,4%	35,3%	50,0%
	BSC	n	13	1	1
			8,6%	5,9%	16,7%
	OP plus R(C)Tx	n	34	4	0
		22,4%	23,5%	0,0%	
kein Angaben	n	38	2	0	
		25,0%	11,8%	0,0%	
Lippe	gesamt n	1	2	1	
	OP	n	0	2	1
			0,0%	100,0%	100,0%
	kein Angaben	n	1	0	0
		100,0%	0,0%	0,0%	

Tabelle 53: Therapie des Rezidivs abhängig von Primärtumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

Therapie des Rezidivs abhängig von Rezidivlokalisierung im R0-Patientengut		Ersttumor	Zweittumor	Drittumor	
Lokal	gesamt n	62	14	4	
	R(C)Tx	n	12	2	1
			19,4%	14,3%	25,0%
	CTx	n	5	0	0
			8,1%	0,0%	0,0%
	OP	n	19	10	3
			30,6%	71,4%	75,0%
	BSC	n	4	1	0
			6,5%	7,1%	0,0%
OP plus R(C)Tx	n	13	1	0	
		21,0%	7,1%	0,0%	
kein Angaben	n	9	0	0	
		14,5%	0,0%	0,0%	
LK, WG, Lokoregional, Lokoregional und Fern	gesamt n	87	7	3	
	R(C)Tx	n	18	3	1
			20,7%	42,9%	33,3%
	CTx	n	12	0	0
			13,8%	0,0%	0,0%
	OP	n	7	1	1
			8,0%	14,3%	33,3%
	BSC	n	8	0	1
			9,2%	0,0%	33,3%
OP plus R(C)Tx	n	21	3	0	
		24,1%	42,9%	0,0%	
kein Angaben	n	21	0	0	
		24,1%	0,0%	0,0%	
Fern und nnb	gesamt n	23	3	0	
	R(C)Tx	n	3	0	0
			13,0%	0,0%	0,0%
	CTx	n	1	0	0
			4,3%	0,0%	0,0%
	OP	n	1	0	0
			4,3%	0,0%	0,0%
BSC	n	1	0	0	
		4,3%	0,0%	0,0%	
kein Angaben	n	17	3	0	
		73,9%	100,0%	0,0%	

Tabelle 54: Therapie des Rezidivs abhängig von Rezidivlokalisierung im R0-resezierten Patientengut

4.2 Analyse des Gesamtüberlebens und der Rezidiv-freien Überlebenszeit

Auch die Überlebensanalyse wurde separat für Ersttumor und Zweitumor durchgeführt. Die Überlebensraten nach primär kurativer Resektion des Ersttumors gehen aus Tabelle 55 und aus Abbildung 1 hervor.

Überlebensrate nach Ersttumor im R0-Patientengut	alle Lokalisationen Kopf-Hals	Mundhöhle/ Oropharynx/ Lippe	Mundhöhle	Oropharynx
n	757	680	563	92
Gesamtüberleben (Monate) MW (95%-CI)	110,3 (102,2-118,5)	112,5 (102,9-122,1)	115,6 (104,6-126,6)	94,9 (76,7-113,1)
1 Jahr	80%	80%	80%	77%
2 Jahre	72%	73%	73%	69%
3 Jahre	67%	67%	68%	60%
4 Jahre	63%	63%	64%	55%
5 Jahre	57%	58%	60%	45%
10 Jahre	39%	42%	43%	33%
15 Jahre	21%	18%	25%	0%

Tabelle 55: Überlebensanalyse nach Ersttumor im R0-resezierten Patientengut

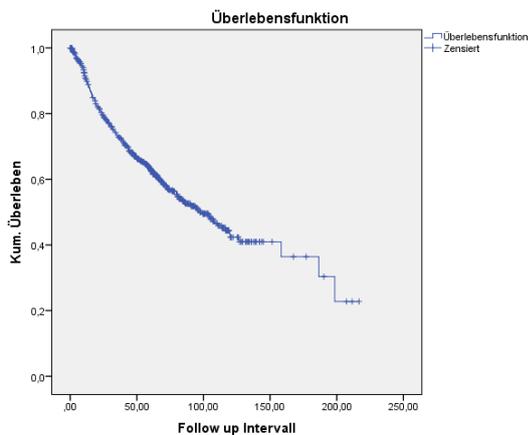


Abbildung 1: Überlebenskurve nach R0-Resektion eines Primärtumors in Mundhöhle, Oropharynx oder Lippe

Die Überlebensraten nach Diagnose eines Zeittumors, welcher komplett reseziert wurde, sind in Tabelle 56 und Abbildung 1 dargestellt.

Überlebensrate nach Zweittumor im R0-Patientengut	alle Lokalisationen	Mundhöhle/ Oropharynx/ Lippe
n	98	89
Gesamtüberleben (Monate) MW (95%-CI)	82,0 (67,5-96,5)	72,3 (61,3-83,1)
1 Jahr	79%	77%
2 Jahre	63%	63%
3 Jahre	61%	63%
4 Jahre	59%	61%
5 Jahre	50%	51%
10 Jahre	25%	20%
15 Jahre	25%	-

Tabelle 56: Überlebensanalyse nach Zweittumor im R0-resezierten Patientengut

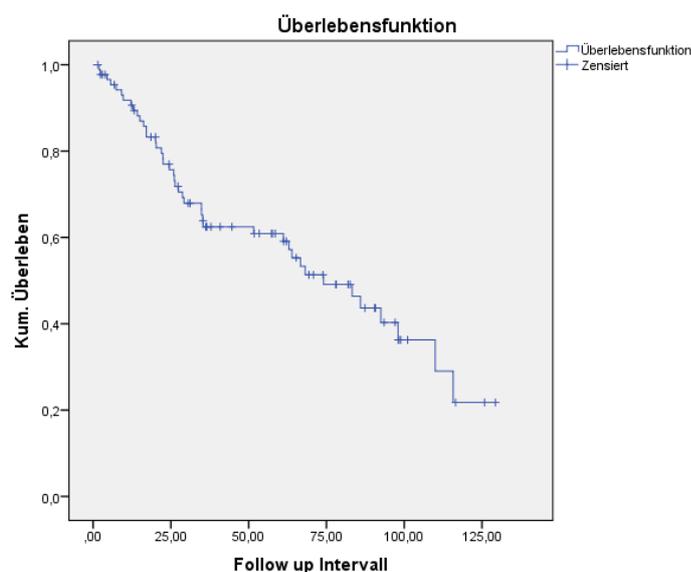


Abbildung 2: Überlebenskurve nach R0-Resektion eines Zweittumors in Mundhöhle, Oropharynx oder Lippe

Das Rezidiv-freie Intervall bei rezidivierendem Primärtumor im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx oder der Lippe lag im Median bei 9,5 (IQR 5,8-15,4) und beim Zweittumor im Median bei 11,0 (IQR 6,8-19,5) Monaten.

Die Assoziationen von Gesamtüberlebenszeit mit demographischen und klinischen Charakteristiken, wie Alter bei Diagnose, Geschlecht, T- und N-Status, Grading, UICC-Stadium, R-Status, LNR, maligne Komorbiditäten, Rezidiventwicklung, Wachstumsmuster, adjuvanter Therapie und Rekonstruktion sowie Immunsuppression wurden bei Erst- und Zweittumoren mittels Cox Proportional Hazard Modell analysiert und sind in Tabelle 57 und Tabelle 58 abgebildet.

Zudem wurden die Zusammenhänge zwischen den diversen klinischen und demographischen Parametern mit der Rezidiv-freien Überlebenszeit getestet. Die

Ergebnisse sind für Ersttumore in Tabelle 59 und Tabelle 60 für Zweittumore dargestellt.

Gesamtüberleben Ersttumor	Referenzgruppe	HR	95% CI	p-Wert	korrigierter p-Wert	
Alter bei Diagnose	-	1,03	1,02-1,04	<0,001	0,023	
männliches Geschlecht	weibliches Geschlecht	1,34	1,02-1,74	0,032	0,224	
Zweitumor	kein Zweitumor	1,35	1,05-1,74	0,018	0,176	
Grading (≥G2)	G1	2,06	1,37-3,11	0,001	0,023	
Tumorgröße (T3/T4)	T1/T2	1,50	1,16-1,95	0,002	0,030	
N-Status (N+)	N0	1,97	1,56-2,49	<0,001	0,023	
UICC	II	I	1,59	1,09-2,32	0,017	0,176
	III	I	1,91	1,31-2,77	0,001	0,023
	IV	I	2,67	1,99-3,58	<0,001	0,023
			1,48	1,09-2,00	0,011	0,143
R-Status (<5mm)	≥5mm	1,48	1,09-2,00	0,011	0,143	
multilokuläres Wachstum	kein multilokuläres Wachstum	1,15	0,61-2,16	0,672	1,000	
LNR	0,001-0,0049	LNR=0	1,56	1,08-2,26	0,019	0,176
	0,05-0,099	LNR=0	1,61	1,09-2,37	0,016	0,176
	0,1-0,149	LNR=0	2,70	1,75-4,15	<0,001	0,023
	0,15-0,199	LNR=0	2,55	1,34-4,85	0,005	0,070
	≥0,2	LNR=0	4,78	3,19-7,17	<0,001	0,023
maligne Komorbidität	keine maligne Komorbidität	1,04	0,76-1,43	0,814	1,000	
Rezidiv	kein Rezidiv	5,33	4,19-6,80	<0,001	0,023	
adjuvante Therapie	keine adjuvante Therapie	1,22	0,97-1,54	0,093	0,465	
rekonstruktive Maßnahmen	keine mikrovaskuläre Rekonstruktion	1,08	0,84-1,38	0,559	1,000	
Immunsuppression	keine Immunsuppression	0,69	0,17-2,79	0,607	1,000	

Tabelle 57: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Gesamtüberleben nach Ersttumor im R0-resezierten Patientengut

Gesamtüberleben Zweittumor	Referenzgruppe	HR	95% CI	p-Wert	korrigierter p-Wert
Alter bei Diagnose	-	1,02	0,99-1,05	0,156	1,000
männliches Geschlecht	weibliches Geschlecht	1,49	0,76-2,89	0,245	1,000
Grading (≥G2)	G1	1,08	0,55-2,13	0,817	1,000
Tumorgröße (T3/T4)	T1/T2	1,99	0,87-4,53	0,104	1,000
N-Status (N+)	N0	1,52	0,46-4,96	0,493	1,000
R-Status (<5mm)	≥5mm	1,01	0,40-2,58	0,982	1,000
multilokuläres Wachstum	kein multilokuläres Wachstum	0,76	0,10-5,53	0,786	1,000
maligne Komorbidität	keine maligne Komorbidität	1,16	0,61-2,19	0,661	1,000
Rezidiv	kein Rezidiv	1,76	0,93-3,32	0,082	0,984
adjuvante Therapie	keine adjuvante Therapie	0,73	0,32-1,65	0,447	1,000
rekonstruktive Maßnahmen	keine mikrovaskuläre Rekonstruktion	0,97	0,49-1,91	0,923	1,000

Tabelle 58: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Gesamtüberleben nach Zweittumor im R0-resezierten Patientengut

Rezidiv-freies Überleben Ersttumor	Referenzgruppe	HR	95% CI	p-Wert	korrigierter p-Wert	
Alter bei Diagnose	-	1,01	1,00-1,03	0,034	0,272	
männliches Geschlecht	weibliches Geschlecht	1,04	0,75-1,44	0,819	1,000	
Grading (≥G2)	G1	2,32	1,32-4,08	0,004	0,056	
Tumorgroße (T3/T4)	T1/T2	1,66	1,20-2,29	0,002	0,034	
N-Status (N+)	N0	2,39	1,77-3,23	<0,001	0,021	
UICC	II	1,93	1,15-3,26	0,014	0,130	
	III	2,04	1,20-3,47	0,008	0,096	
	IV	3,47	2,32-5,19	<0,001	0,021	
R-Status (<5mm)	≥5mm	1,29	0,88-1,87	0,189	1,000	
multilokuläres Wachstum	kein multilokuläres Wachstum	1,24	0,55-2,79	0,612	1,000	
LNR	0,001-0,0049	LNR=0	2,03	1,31-3,15	0,002	0,034
	0,05-0,099	LNR=0	1,90	1,17-3,06	0,009	0,099
	0,1-0,149	LNR=0	2,30	1,29-4,09	0,005	0,065
	0,15-0,199	LNR=0	2,69	1,23-5,85	0,013	0,130
	≥0,2	LNR=0	4,54	2,82-7,30	<0,001	0,021
maligne Komorbidität	keine maligne Komorbidität	0,88	0,56-1,37	0,564	1,000	
adjuvante Therapie	keine adjuvante Therapie	1,57	1,16-2,11	0,003	0,045	
rekonstruktive Maßnahmen	keine mikrovaskuläre Rekonstruktion	1,69	1,25-2,28	0,001	0,021	
Immunsuppression	keine Immunsuppression	0,56	0,08-3,97	0,559	1,000	

Tabelle 59: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Rezidiv-freiem Überleben nach Ersttumor im R0-resezierten Patientengut

Rezidiv-freies Überleben Zweitumor	Referenzgruppe	HR	95% CI	p-Wert	korrigierter p-Wert
Alter bei Diagnose	-	1,02	0,98-1,05	0,408	1,000
männliches Geschlecht	weibliches Geschlecht	1,38	0,57-3,33	0,474	1,000
Grading (≥G2)	G1	1,78	0,66-4,75	0,254	1,000
Tumorgroße (T3/T4)	T1/T2	1,55	0,53-4,55	0,429	1,000
N-Status (N+)	N0	1,24	0,29-5,30	0,770	1,000
R-Status (<5mm)	≥5mm	0,58	0,22-1,57	0,286	1,000
maligne Komorbidität	keine maligne Komorbidität	0,68	0,25-1,82	0,443	1,000
adjuvante Therapie	keine adjuvante Therapie	0,64	0,19-2,13	0,462	1,000
rekonstruktive Maßnahmen	keine mikrovaskulär Rekonstruktion	1,73	0,77-3,87	0,185	1,000

Tabelle 60: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Rezidiv-freiem Überleben nach Zweitumor im R0-resezierten Patientengut

5 Diskussion

Insgesamt wurde in unserem Patientengut eine sehr große Fallzahl an Tumoren, die in unserer mund-kiefer-gesichtschirurgischen Abteilung behandelt wurden, beschrieben. Die Daten von 680 Patienten, die als Primärtumor ein Plattenepithelkarzinom im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx oder der Lippen zeigten und 89, die Tumoren in einer dieser Lokalisationen als zweite Tumormanifestation entwickelten und 16 als dritte Tumormanifestation wurden ausgewertet. Nur wenige Studien analysierten retrospektiv vergleichbar große Kohorten bezüglich des Outcomes, prospektive Analysen mit entsprechend großen Fallzahlen lagen keine vor (González-García et al., 2009). Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien ist insgesamt aufgrund unterschiedlicher Gruppierung und Dokumentation sowie unterschiedlichem Studiendesign und Follow-up Methoden und - Zeiträumen sehr schwer. Zudem wurden im Verlauf der letzten Jahre therapeutische insbesondere chirurgische Konzepte, wie beispielsweise die zunehmend selektivere ipsilaterale Neck Dissection im Vergleich zur früher propagierten radikalen Neck Dissection, geändert (D'Cruz et al., 2015; Wolff et al., 2012).

Man muss davon ausgehen, dass veränderte und auch verbesserte Behandlungsmethoden zu einer veränderten Morbidität und Mortalität geführt haben (González-García et al., 2009). Garzino-Demo et al. zeigten in ihrer Arbeit 2016 ein besseres Gesamtüberleben bei Patienten, die innerhalb der letzten zehn Jahre behandelt wurden, im Vergleich zu denen die im Jahrzehnt davor behandelt wurden (Garzino-Demo et al., 2016). Andere Autoren zeigen jedoch, dass sich trotz der Verbesserung der Diagnostik, des chirurgischen Managements und auch der adjuvanten Therapiemethoden das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in den letzten Jahrzehnten nur gering verbessert hat (Kolokythas, Park, Schlieve, Pytynia, & Cox, 2015). Die Rezidivquoten abhängig vom Behandlungsjahr waren in unserem Kollektiv ebenfalls eher zunehmend für spätere Jahre.

Einige Faktoren, die mit einem schlechten Outcome verbunden sind, wurden, wie beispielsweise verspätete Diagnosestellung und Therapiebeginn, identifiziert (Kolokythas et al., 2015). Jedoch bleiben viele Variablen, wie beispielsweise die abweichende Ansprechrate auf Therapie, unklar (Kolokythas et al., 2015). Tumorcharakteristika und Staging, molekulare Marker, aber auch soziale Habits und

Patientenalter wurden als Risikofaktoren für unterschiedliches Therapieansprechen und Outcome ausfindig gemacht (Kolokythas et al., 2015). Klinische und pathologische Risikofaktoren für die Entwicklung von Lokalrezidiven, Metastasen und Zweittumoren müssen identifiziert werden, da es bekannt ist, dass diese Patienten eine schlechtere Prognose haben (González-García et al., 2009; Kramer, Janssen, & Eckardt, 2004).

5.1 Prognose

In der Literatur wurden vielfach Zusammenhänge von diversen klinischen und histopathologischen Parametern sowohl mit dem Gesamtüberleben aber auch mit der Rezidiventwicklung diskutiert. Neben der vergleichenden Auswertung der prozentualen Verteilung wurden in unserer Studie die verschiedenen patienten-, tumor- und therapiespezifischen Faktoren, bezogen auf das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben mithilfe von Bildung von Referenzgruppen getestet. Hier wurde zwischen Erst- und Zweittumor unterschieden. In der Gruppe der Zweittumoren konnten aufgrund der geringeren Fallzahl keine statistisch signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden (Tabelle 57, Tabelle 58, Tabelle 59, Tabelle 59 und Tabelle 60). Ein Zusammenlegen der Fälle erschien jedoch nicht korrekt.

5.1.1 Rezidivinzidenz und -lokalisierung

Bei circa einem Fünftel (25,3%) unserer Patienten mit primärer kurativer Resektion eines Erstumors in der Mundhöhle, Oropharynx oder Lippe fiel ein Rezidiv auf. Nach Zweittumor lag die Rezidivrate bei 27,0% und nach Dritttumor bei 43,8%.

Auch Arduino et al. versuchten 2008 in ihrer retrospektiven Analyse von 334 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom klinische und histopathologische Prognosefaktoren aufzuzeigen. Ein Rezidiv wurde bei 30% beobachtet, dies ist mit den Angaben in der Literatur kongruent, in welcher eine Rezidivinzidenz von 16% bis 42% beschrieben wird (Arduino et al., 2008; Garzino-Demo et al., 2016; Liu, Chen, Wang, Chen, & Chang, 2013; Sayed et al., 2013).

Nach Erstumor wurde in knapp über einem Drittel der Rezidivfälle ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Diese Verteilung war beim Oropharynx und Mundhöhlentumor vergleichbar (Tabelle 29). Ausschließlich Lymphknotenmetastasen wurden lediglich

bei Mundhöhlenkarzinomen gefunden (13,4%). Eine ausschließliche Fernmetastasierung trat in 15,1% der Fälle auf, prozentual jedoch häufiger bei Oropharynxkarzinomen als bei Mundhöhlenkarzinomen. Lokoregionäre Metastasen im Sinne von Lokalrezidiv mit Lymphknotenmetastasen traten in knapp einem Fünftel der Fälle ein (19,2%) und lokoregionäre Metastasen mit Fernmetastasen in 15,1% der Fälle. Verglichen mit Rezidiven nach Ersttumor wurden nach Zweittumordiagnose prozentual deutlich häufiger Lokalrezidive festgestellt (58,3%), aber vergleichbar häufig Lymphknotenrezidive (12,5%), seltener jedoch Fernmetastasen und lokoregionäre Rezidive.

Auch bei Mochizuki et al. wurde eine höhere Lokalrezidivrate für Patienten mit mehr als einem singulären Tumor beschrieben (Mochizuki et al., 2015).

Gonzalez-Garcia et al. untersuchten 2009 retrospektiv 500 Fälle mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarziomen bezüglich der Entwicklung eines Lokalrezidivs und Zweittumoren (González-García et al., 2009). 39% zeigten in deren Kohorte ein Lokalrezidiv und 14,2% zeigten Halslymphknotenmetastasen, wohingegen nur 9,6% eine Fernmetastasierung aufwiesen (González-García et al., 2009). Die häufigste Lokalisation des Rezidivs nach Mundhöhlenkarzinom und primärer Operation lag bei Liu et al. beim regionalen Rezidiv (50%), gefolgt von Lokalrezidiven (38,9%) und lokoregionären Rezidiven (13%) (Liu et al., 2013). Auch Lim et al. zeigte nach primärer Operation eine Häufigkeit von regionalen Rezidiven in 50% und Lokalrezidiven von 31% (Lim & Choi, 2008). Woolgar et al. beschrieben Lymphknotenmetastasen bei 59-64% der Zungentumoren, Tumoren der retromolaren Region sowie des Oropharynx, im Vergleich dazu aber zeigten sie Lymphknotenmetastasen bei nur 22% der Wangentumoren und 7% der Alveolarfortsatztumoren (Woolgar et al., 1995; Woolgar, 2006).

5.1.2 Gesamtüberlebenszeit

Das 5-Jahres-Überleben lag bei uns bei 58% für das gesamte R0-Kollektiv (Tabelle 55). In unserem Patientengut mit kurativ operiertem Ersttumor im Bereich Mundhöhle, Oropharynx und Lippe zeigte sich ein Gesamtüberleben von durchschnittlich 112,5 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58% sowie eine 3-Jahres-Überlebensrate von 67%. Bei Mundhöhlenlokalisierung zeigte sich eine

5-Jahres-Überleben von 60% und beim Oropharynx von 45%, wenn diese als Ersttumor auftraten.

Garzino-Demo et al. zeigten 2006 in der Analyse von 245 Patienten mit operativ behandeltem Mundhöhlenkarzinom ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 63% und ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 72,5% (Garzino-Demo et al., 2006). Aksu et al. zeigten 2006 in ihrer Analyse die Auswertung von 80 Zungenkarzinomen in der Türkei bezüglich Risikofaktoren und Therapieauswertung. Nach operativer Therapie wurde hier ein Gesamtüberleben von 49% nach fünf Jahren beobachtet (Aksu et al., 2006).

Nach R0-Resektion eines Zweittumors in Mundhöhle, Oropharynx und Lippe wurden bei uns ein Gesamtüberleben im Mittel von 72,3 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51% beobachtet sowie eine 3-Jahres-Überlebensrate von 63% (Tabelle 56). Bei Oropharynxkarzinomen lag diese etwas niedriger als bei Mundhöhlenkarzinomen.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit scheint für weiter posterior gelegene Tumoren signifikant geringer zu sein (Arduino et al., 2008; Garzino-Demo et al., 2016; Jerjes et al., 2010; Scully & Bagan, 2009; Woolgar, 2006). Eine geringere Überlebensrate scheint vor allem durch den Einfluss der Tumorlokalisation auf die Entstehung von Lymphknotenmetastasen zu entstehen (Woolgar, 2006). Tumoren im Bereich des Alveolarkammes wiesen zwar häufig eine Knocheninvasion auf, trotzdem war das Risiko für Lymphknotenmetastasen in diesen Regionen gering (Woolgar et al., 1995; Woolgar, 2006). T4N0-Tumoren mit Knochenbeteiligung zeigten in der Literatur eine bessere Prognose im Vergleich zu Tumoren mit IVA-Stadium in anderer Lokalisation (Woolgar, 2006).

In der Studie von Mochizuki et al. zeigte sich eine krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei singulärem Primarius von 87,3% und bei multiplen von 90,7%. Die Gesamtüberlebensrate war in dieser Arbeit bei Patienten mit rezidivierenden multiplen Primarien im Bereich der Mundhöhle ebenfalls nicht verringert (Mochizuki et al., 2015). Möglicherweise fiel die bessere krankheitsspezifische Überlebensrate bei Zweittumor auf, da dieser in eher frühem Stadium diagnostiziert wurde.

In der Arbeit von Gonzalez-Garcia et al. wurde bei 500 Fällen mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarziomen eine deutlich reduzierte Überlebensrate bei Patienten mit Lokalrezidiv festgestellt, verglichen mit einer moderat reduzierten Überlebensrate bei

Zweitumor, möglicherweise aufgrund unterschiedlichen biologischen Verhaltens der Tumoren (González-García et al., 2009). Dahingegen war das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Kramer et al. in deren Gesamtkollektiv bei 34,1%, jedoch sank die Überlebensrate bei Diagnose eines Zweitkarzinoms von 62,3% auf 30,5% im Vergleich zum singulären Karzinom (Kramer et al., 2004). Ebenso wurde bei Cianfriglia et al. bei Diagnose eines Zweikarzinoms ein kürzeres 5-Jahres-Gesamtüberleben festgestellt (72% vs. 40%) (Cianfriglia, 1999). Auch viele weitere Autoren beschrieben eine verringerte 5-Jahres-Überlebensrate bei Zweittumordiagnose (Adel et al., 2016; Jones et al., 1995; Jung, Lim, Jung, Ryu, & Won, 2015; Liao et al., 2007; Lindenblatt et al., 2012). Dieses reduzierte Gesamtüberleben nach Zweittumordiagnose entsprach unserer Beobachtung, die teils kürzere Nachsorgeperiode kann jedoch auch mit zu dieser Beobachtung beitragen.

Das reduzierte Gesamtüberleben bei Patienten mit Zweitumor oder Lokalrezidiv wird häufig auch der erschwerten Diagnostik und der erschwerten Therapie bei irregulärer Anatomie und Narbenformation zugeschrieben (González-García et al., 2009). Und es wurden auch als überlebensminimierende Faktoren die Ausschöpfung der vorangegangenen Therapie und ein reduzierter Allgemeinzustand sowie die TNM-Klassifikation des Zweit- bzw. Rezidivtumors beschrieben (González-García et al., 2009). Weiterhin wiesen Jerjes et al. auf die signifikanten Komorbiditäten hin, welche mit dem häufig bei den Patienten beobachteten Alkohol- und Nikotin-Abusus einhergehen. Auch diese müssen miteinbezogen werden, da diese schon für sich alleine betrachtet einen großen Einfluss auf die initiale Tumorthherapie und auch auf das Gesamtüberleben haben können (Jerjes et al., 2010).

Bezüglich des Gesamtüberlebens nach kurativ operierten Mundhöhlen und Oropharynx tumor in unserer Studie zeigten Patienten mit einem gut differenzierten Tumor (G1) eine doppelt so hohe Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit schlechter differenziertem Tumor (HR 2,06, korrigierter p-Wert 0,023). Ebenso erwies sich ein kleiner Tumor (pT1/ pT2) erwartungsgemäß prognostisch günstiger im Vergleich zu pT3 oder pT4 Tumoren. (HR 1,50; korrigierter p-Wert 0,030). Nodal positive Patienten zeigten im Vergleich zur nodal negativen Gruppe ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, dies fiel auch für Tumorstadium III und IV im Vergleich zum Stadium I auf. Patienten mit einer LNR von „größer 0,1 bis 0,149“ bzw. „mindestens 0,2“ zeigten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als nodal negative Patienten. Bei den anderen LNR-Gruppen bei fiel zwar ebenfalls ein

geringeres Gesamtüberleben auf, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Auswertung der LNR ausschließlich bei nodal positiven und ein Vergleich der Prognose untereinander bleibt zu untersuchen. Ebenso fiel auf, dass Patienten mit adjuvanter Therapie kein signifikant erhöhtes Sterberisiko hatte, obwohl jedoch von einem höheren Tumorstadium bei Patienten mit adjuvanter Therapie ausgegangen werden muss. Erwartungsgemäß war das Sterberisiko für Patienten mit Rezidiv jedoch statistisch signifikant erhöht (HR 5,33, korrigierter p-Wert 0,023). Bei der Gruppe der Zweittumoren wurde zwar keine statistische Signifikanz gefunden, jedoch zeigt sich in der Analyse auch hier, dass Patienten mit Rezidiv eine tendenziell schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens hatten.

Bei uns zeigte weder das Geschlecht noch das Vorhandensein eines Zweittumors und auch nicht der Resektionsabstand einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

5.1.3 Rezidiv-freie Überlebenszeit

Das Rezidiv-freie Intervall bei den Patienten mit rezidivierendem Ersttumor lag nach Oropharynx, Mundhöhlen oder Lippentumor bei medianen 9,5 Monaten, im Falle eines Rezidivs eines Zweittumors nach im Median elf Monaten.

Die in der Literatur angegebenen Intervalle variieren sehr stark, so lag das durchschnittliche Intervall zwischen Operation und lokoregionärem Rezidiv bei Garzino-Demo et al. bei 15,67 Monaten (Garzino-Demo et al., 2016). In der Patientenkohorte von Liu et al. wurde in 72,2% der Fälle das Rezidiv innerhalb von zwei Jahren festgestellt, die Rezidiv-freien Überlebensraten lagen nach einem Jahr bei 84,5% und nach drei Jahren bei 74,1% (Liu et al., 2013). Bei Quinlan-Davidson et al. wurde nach adjuvanter Strahlentherapie eines Mundhöhlenkarzinoms ein Rezidiv-freies Intervall von medianen vier Monaten beschrieben und 83% der Rezidive fielen im ersten posttherapeutischen Jahr auf (Quinlan-Davidson et al., 2017). Jerjes et al. zeigten, dass die meisten Rezidive innerhalb von 30 Monaten nach Diagnosestellung eintraten (Jerjes et al., 2010).

Die Entwicklung eines Rezidivs wird in der Literatur einheitlich mit einer reduzierten Gesamtprognose in Verbindung gebracht (Chandu, Adams, & Smith, 2005; Dissanayaka et al., 2012). Ein kurzes Rezidiv-freies Intervall, unter einem Jahr,

wurde als signifikanter Risikofaktor für ein schlechtes Gesamtüberleben beschrieben (Chang, Wu, Yuan, Wu, & Wu, 2017).

Beim Rezidiv-freien Überleben (Tabelle 59) fiel eine eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit größerem Tumor (pT3/ pT4), für nodal positive Patienten und für Patienten mit einem Tumorstadium IV auf. Auffallend war, dass für Patienten mit einer LNR von „mindestens 0,2“ und für Patienten mit einer LNR von „0,001 bis 0,0049“, aber nicht für die anderen Gruppen, ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben auffiel. Das Stattfinden einer adjuvanten Therapie zeigte hier, im Vergleich zum Gesamtüberleben, jedoch ein signifikant verringertes Rezidiv-freies Überleben und selbiges galt für das Durchführen einer mikrovaskulären Rekonstruktion, mutmaßlich aus der Notwendigkeit einer mikrochirurgischen Maßnahme bei fortgeschrittenerem Primärtumor.

5.2 Diskussion der patienten-, tumor- und therapiespezifischen Parameter und deren Abhängigkeit vom Gesamtüberleben und der Rezidiventwicklung

5.2.1 Follow-up

Mit einem Follow-up von im Median 65 Monaten nach Ersttumor unter den nicht nachweislich verstorbenen Patienten, fiel in unserem Patientengut ein vergleichbar langes Follow-up Ergebnis im Vergleich zu ähnlich angelegten Studien auf (Warren & Gates, 1932; Zirk et al., 2017). Ein komplettes Follow-up von mindestens 60 Monaten - bis zum Ausscheiden aus der Tumornachsorge- oder bis zum Eintritt eines Rezidivs oder des Todes lag bei sogar 78% der Ersttumorpatienten und 73% der Zweittumorpatienten vor. Die Anzahl der nachweislich Verstorbenen zum Endpunkt der Datenerhebung lag zwischen 42% und 48%. Die Krankenhausmorbidity war gering und lag bei 1%. Unter den männlichen Patienten waren nachweislich mehr verstorben als unter den weiblichen Ersttumorpatienten (46% vs. 35%), ein vergleichbares Verhältnis fiel auch bei den Zweittumorfällen auf.

Auch bei Kramer et al. starben 44,9% der Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes, von den Zweitkarzinompatienten lag der Anteil bei 66,7% und sie beschrieben ebenfalls eine bessere Prognose für Frauen als für Männer (Kramer et al., 2004).

Bei 72% der verstorbenen Ersttumorpatienten wurde eine tumorabhängige Todesursache angegeben, bei den Patienten mit Zweittumor bei 67%.

Nach Zweit- und Dritttumoren wurde insgesamt ein kürzeres Follow-up Intervall als nach Ersttumor beobachtet. Ursächlich für diese Beobachtung könnte sein, dass bei diesen Patienten, wenn eine konservative Therapie im Sinne einer Chemotherapie oder Radiotherapie empfohlen wurde, diese meist heimatnah in peripheren Kliniken durchgeführt wurde und die entsprechenden Nachsorgedaten nicht zur Verfügung standen. Eine erneute retrospektive Auswertung der Daten zu einem späteren Zeitpunkt könnte ebenfalls zur Ergänzung der Daten hierzu sinnvoll sein. Weiterhin werden solche Patienten in den letzten Jahren zunehmend unter Studienbedingungen neueren konservativen Therapiearmen, wie z.B. die Checkpoint-Blockade, an großen Zentren zugeführt. Auch hier ist eine bessere langfristige Kontrolle zu erwarten.

Im Rahmen der Tumornachsorge müssen zukünftig nicht nur die onkologische Tumorfreiheit, sondern auch wie bei Bissinger et al. 2017 erwähnt, die Lebensqualität der Patienten posttherapeutisch eruiert werden (Bissinger et al., 2017). So können Therapiekonzepte entsprechend den Bedürfnissen der Patienten besser angepasst werden und so kann auch die Patientenbindung an die primär behandelnde Einrichtung und damit auch deren langfristige Kontrolle verbessert werden.

5.2.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung in unserem gesamten Patientenpool ist für die Gruppen mit Erst-, Zweit- und Dritttumor jeweils vergleichbar mit knapp über 70% Männern bzw. einem Verhältnis von circa 1,4:1. In der Literatur werden meist ein größerer Anteil an erkrankten Männern beschrieben, jedoch mit sehr variierenden Verhältnissen, abhängig von Tumorlokalisierung und Geographie von 1,2 bis 7,2 zu 1 reichend (Jones et al., 1995; Pires et al., 2013; Shield et al., 2017; Sundermann et al., 2017). Bei Mochizuki et al. wurden bei Zweittumoren Frauen häufiger beobachtet (Mochizuki et al., 2015).

Wird die Geschlechterverteilung abhängig von der Tumorlokalisierung betrachtet, zeigt sich allerdings ein größerer Anteil an männlichen Patienten beim Oropharynxkarzinom im Vergleich zu Mundhöhlenkarzinomen (Tabelle 8), auch diese

Beobachtung deckt sich mit den Angaben in der vorliegenden Literatur (Shield et al., 2017; Vries, van der Waal, & Snow, 1986).

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten im Patientengut mit Rezidiv und ohne Rezidiv war nach Ersttumor vergleichbar (circa 70%) (Tabelle 30). Auch Jerjes et al. zeigten keinen Zusammenhang von Geschlecht mit Rezidiv (Jerjes et al., 2010).

Zirk et al. konnten bezüglich des Geschlechts keinen Unterschied in der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beobachten (Zirk et al., 2017). Gonzalez-Garcia et al. beschrieb, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf das Eintreten eines Lokalrezidivs oder Zweittumors hatte (González-García et al., 2009).

5.2.3 Alter

Im gesamten Patientenpool lag das Diagnosealter beim Ersttumor im Median bei 59,5 Jahren und ist vergleichbar mit den Angaben der vorhandenen Literatur (Zirk et al., 2017). Das mediane Diagnosealter bei Zweittumor lag bei 60,6 und bei Dritttumor bei 61,4 Jahren. Ein höheres Alter bei Patienten mit multiplen Primarien wurde auch bei anderen Autoren beschrieben (Mochizuki et al., 2015; Rennemo, Zätterström, & Boysen, 2008).

Das Diagnosealter im R0-resezierten Patientengut lag beim Primärtumor im Median bei 59 Jahren, beim Zweittumor bei 62 Jahren und beim Dritttumor bei 63 Jahren. In unserer Kohorte waren über 60% der Patienten bei Diagnose des Ersttumor im Alter zwischen 50 und 70 Jahre. Je circa die Hälfte der restlichen Patienten erkrankte davor bzw. danach. Unsere Ergebnisse sind somit vergleichbar mit denen der vorhandenen Literatur (Chen et al., 2017; Sundermann et al., 2017; Zirk et al., 2017).

Das Alter wurde in der Literatur mit unterschiedlichem Einfluss auf das Gesamtüberleben und das Rezidiveintreten bewertet. Bei Jerjes et al. schien ein junges Patientenalter einen Zusammenhang mit schlechterer Gesamtprognose zu haben. Sie zeigten, dass gerade jüngere Patienten aufgrund von Metastasen starben, wohingegen ältere Patienten häufiger aufgrund von Herz-Kreislaufversagen oder Pneumonie starben (Jerjes et al., 2010). Patel et al. zeigten jedoch, dass bezogen auf das Gesamtüberleben das männliche Geschlecht und höheres Alter einen negativen Einfluss hatten (Patel et al., 2013). Negativere Ergebnisse für

Patienten mit höherem Alter bei Diagnose zeigten auch andere Autoren (Chang et al., 2017; Garzino-Demo et al., 2016). Entsprechend mit unseren Ergebnissen wurde bei Arduino et al. ein Zusammenhang eines schlechteren Outcomes mit einem Alter über 70 Jahre bei Diagnosestellung beschrieben (Arduino et al., 2008). Zirk et al. konnten in ihrer Arbeit jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied in den verschiedenen Altersgruppen für das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben zeigen (Zirk et al., 2017).

5.2.4 Komorbiditäten

In unserem R0-resezierten Patientengut wurde bei 14,3% der Primärtumorpatienten eine weitere maligne Erkrankung außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches festgestellt, bei denen mit Zweittumor lag dieser Anteil bei 27% und bei denen mit Dritttumor sogar bei 38%. Maligne Komorbiditäten außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches wurden bei uns nach Ersttumor in Patienten etwa vergleichbar häufig bei Patienten mit Rezidiv und ohne Rezidiv beobachtet (12,8% vs. 14,8%).

So müssen diese Ergebnisse auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen mit Diagnose eines Zweit- bzw. Dritttumors in Zusammenhang mit möglichen systemischen oder genetischen Erkrankungen gesehen werden.

Komorbiditäten, wie Alkoholkonsumation und Gewichtsverlust, schienen in anderen Studien sowohl auf die Lokalrezidivrate als auch das Gesamtüberleben einen negativen Einfluss zu haben (Regueiro et al., 1994).

5.2.5 Tumorlokalisation

Der Großteil der Patienten in unserem gesamten Patientengut litt an einem Mundhöhlentumor, zweitgrößte Gruppe stellten Patienten mit PECAs im Oropharynxbereich dar (Tabelle 3).

In der Gruppe der Erstumoren nach R0-Resektion lag die Lokalisation Mundboden und Unterkiefer mit 37,4% an häufigster Stelle, danach folgte die Lokalisation Zunge mit knapp 20% und daraufhin die Lokalisation Oropharynx mit 13,5% (Tabelle 7). Bei den Zweittumoren waren mit 28,1% ebenfalls Mundboden- und Unterkieferkarzinome am häufigsten vertreten. Unsere Beobachtungen der Lokalisationshäufigkeit werden

in der Literatur bestätigt (Chandu et al., 2005; Cianfriglia, 1999; Jerjes et al., 2010; Kramer et al., 2004; Schmidt, Dierks, Homer, & Potter, 2004; Sturgis, Wei, & Spitz, 2004; Sundermann et al., 2017; Vries et al., 1986). Auch bei uns wurden Oberkieferkarzinome vergleichsweise selten beobachtet (circa 6% bei Erst- und Zweittumorfällen) und auch dies ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Literatur vergleichbar (Sagheb, Sagheb, Taylor, Al-Nawas, & Walter, 2014).

Unter anderem wird als Ursache für die Häufigkeit der Tumorlokalisation im Mundboden und im Bereich der anterioren Zunge die Ansammlung von karzinogenhaltigem Speichel in diesem Bereich vermutet (Garzino-Demo et al., 2006; Sturgis et al., 2004; Zirk et al., 2017).

Bei Sundermann et al. wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Tumorlokalisation Maxilla und Zunge gezeigt und weiterhin wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Stadium IV sowie jüngeres Alter mit den Lokalisationen Zunge und Maxilla beschrieben. Bei den anderen unterteilten Lokalisationen wurde kein statistischer Zusammenhang mit dem Alter, dem Geschlecht, Alkohol- oder Tabakabusus, dem Grading und dem Tumorstadium beschrieben (Sundermann et al., 2017).

Bezüglich der Gesamtprognose schien auch eine posteriore Tumorumlage relevant und negativ zu sein (Garzino-Demo et al., 2006; Regueiro et al., 1994).

5.2.6 T-Status

Betrachtet man die Häufigkeiten der Tumoren nach Primärtumorgröße (Tabelle 11), fällt auf, dass auch bei uns bei Erst-, Zweit- und Dritttumorfällen in absteigender Reihenfolge pT1-, pT2-, pT4- und pT3-Tumore festgestellt wurden (Arduino et al., 2008). Bei Zweittumoren ist der Anteil an pT1-Tumoren circa 15% grösser, möglicherweise aufgrund einer früheren Tumordiagnostik im Rahmen der Tumornachsorge, in welcher sich die Patienten in der Regel aufgrund des Ersttumors befinden.

Betrachtet man nun den pT-Status abhängig von der Tumorlokalisation (Tabelle 12), kann man beobachten, dass bei Oropharynx Tumoren pT1- und pT2-Tumoren gleich häufig vertreten waren. Danach folgten zu einem geringeren Prozentsatz pT3- und erst danach pT4-Tumoren. Also waren Oropharynx Tumoren im Vergleich zu

Mundhöhlenkarzinomen häufiger mit schon größerem Tumordurchmesser diagnostiziert, was den Angaben der Literatur entspricht (Kramer et al., 2004). Bei Lippenkarzinomen lag in mehr als zwei Drittel der Fälle ein pT1-Tumor vor, mutmaßlich aufgrund der klinischen Lage und der damit frühzeitigeren klinischen Manifestation.

In der Patientengruppe mit Ersttumor in unserer Studie waren in der Gruppe der Rezidivpatienten am häufigsten pT2-Tumore (39,5%) vertreten, noch vor pT1- und pT4-Tumoren (27,9% bzw. 20,3%). pT3 Tumore wurden mit 11,6% am seltensten diagnostiziert (Tabelle 31). In der Gruppe ohne Rezidive fielen am häufigsten pT1-Tumore auf (52,8%), darauf folgten mit absteigender Häufigkeit pT2- (26,6%) und pT4-Tumore (14,2%) auf. Ebenfalls am seltensten waren pT3-Tumore vertreten (6,1%). pT1- und pT2-Tumore zusammengerechnet fielen in der Rezidivgruppe jedoch erwartungsgemäß seltener auf (67,4% vs. 79,6%). Bei Zweitumoren fiel auf, dass sowohl bei der Rezidiv- und Nicht-Rezidiv-Gruppe pT1- und pT2-Tumore zusammengerechnet gleich häufig vertreten sind (83% bzw. 83,4%) und insgesamt häufiger als beim Ersttumor. Unter Zweitumorpatienten fielen jedoch häufiger pT1-Tumoren bei Rezidiv als bei den Ersttumorpatienten (54,2% vs. 27,9%). Die Häufigkeit der Rezidivlokalisationen nach Ersttumor ist bei den verschiedenen T-Stadien vergleichbar. Etwas häufiger sind bei pT3-Tumoren Fernmetastasen aufgetreten, jedoch ist die Fallzahl hier gering (Tabelle 43).

Auch Quinlan-Davison et al. zeigten 2017 bezüglich der Lokalrezidivrate eine zunehmend schlechtere Prognose mit steigendem T-Status, dies war jedoch nicht statistisch signifikant (Quinlan-Davidson et al., 2017). pT1/ pT2 Tumoren zeigten in der Studie von Arduino et al. von 2008, seltener ein Rezidiv als pT3/ pT4 Tumoren (26,9% vs. 38,9%) (Arduino et al., 2008).

Auch in der Literatur wurde ein signifikantes Absinken der 5-Jahres-Überlebensrate mit zunehmenden pT-Status beschrieben, so lag diese bei Zirk et al. bei pT1/ pT2 bei 84% und bei pT3/ pT4 bei 50% (Arduino et al., 2008; Chandu et al., 2005; Garzino-Demo et al., 2006; González-García et al., 2009, 2009; Zirk et al., 2017). Vorhandensein von Knocheninfiltration wurde mit dem Eintreten eines Lokalrezidivs in Verbindung gebracht (Garzino-Demo et al., 2006; González-García et al., 2009). Größere Tumorstadien waren mit Lymphknotenmetastasen, Rezidivrate und schlechterer Prognose assoziiert (Jerjes et al., 2010; Quinlan-Davidson et al., 2017; Woolgar, 2006). Im Review von Woolgar wurde der Zusammenhang von großer

Tumorgröße mit erhöhtem Risiko für Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen und schlechterem Gesamtüberleben beschrieben (Woolgar, 2006). Ein präziser „cutt off-Wert“ bei der Tumordicke konnte aber nicht etabliert werden. Eine zunehmende Dicke wurde jedoch aufgrund von aggressivem Tumorwachstum mit Lymphknotenmetastasen assoziiert (Garzino-Demo et al., 2016; Hayashi, Ito, Taira, & Katsura, 2001; Huang, Hwang, Lockwood, Goldstein, & O'Sullivan, 2009; Jerjes et al., 2010; Kang et al., 2011). Die durchschnittliche Tumordicke von Patienten die an einem Tumor starben, war größer als die von Patienten, die tumorunabhängig starben oder überlebten (Woolgar et al., 1995; Woolgar, 2006).

5.2.7 N-Status

Bezüglich des Lymphknotenstatus bei Operation fiel bei Erst- und Zweittumor auf, dass über 50% nodal negativ waren (Tabelle 13). Bei Zweit- und Drittkarzinom stiegen die Anteile der Fälle mit nicht bestimmten pN-Status (Nx), wohl auch aufgrund der häufig schon beim Ersttumor durchgeführten Lymphknotenresektion. Unter Mundhöhlenkarzinomen als Erst- und Zweittumore zeigten sich je etwa 60% nodal negativ und die Ersttumorfälle hatten in 15% einen pN1- und in 19% einen pN2-Tumor (Tabelle 13 und Tabelle 14). Patienten mit einem primären Oropharynx tumor waren seltener als Mundhöhlentumorpatienten nodal negativ (42% vs. 60%). Etwa genauso viele Patienten, die nodal negativ waren, zeigten einen pN2-Status. Diese Beobachtung geht mit den Angaben der Literatur einher, dass Tumoren, welche weiter dorsal gelegen sind, ein höheres Risiko für die Präsentation von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose haben (Woolgar, 2006).

Bezüglich des Lymphknotenstatus wurde nach Ersttumor bei Rezidivpatienten im Gegensatz zu Patienten ohne Rezidiv deutlich häufiger der pN2-Status festgestellt 40,2% vs. 15,6% (Tabelle 32). Bei Patienten ohne Rezidiv des Ersttumors lag jedoch der Anteil der nodal negativen Fälle deutlich höher (63,2%). Im Gegensatz zur Ersttumorgruppe waren in der Zweittumorgruppe unter den Rezidivpatienten (Tabelle 32) häufiger pN0-Tumoren als unter denen ohne Rezidiv (62,5% vs. 49,2%). Bei den Ersttumoren lag der Prozentsatz für pN0 unter Rezidivpatienten bei 40,1% und bei denjenigen ohne Rezidiv bei 63,2%. Wie zu erwarten traten bei initial nodal positiven Patienten häufiger Lymphknotenmetastasen auf (Tabelle 44).

Bei Sayed et al. zeigten sich nach Mundhöhlenkarzinom bei nodal positiven Patienten in 23,7% Rezidive und für bei nodal negativen Patienten wurden 13,4% Rezidive beschrieben (Sayed et al., 2013).

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei Diagnose, vor allem, wenn diese extrakapsuläres Wachstum aufweisen, ist als prognoseverschlechternder Faktor, bezogen auf die Rezidiventwicklung und das Gesamtüberleben, bekannt (Arduino et al., 2008; Chandu et al., 2005; Garzino-Demo et al., 2016; Jerjes et al., 2010; Kang et al., 2011; Künzel et al., 2013; Patel et al., 2013; Quinlan-Davidson et al., 2017; Sayed et al., 2013; Zirk et al., 2017).

5.2.8 Grading und andere histologische Kriterien

Sowohl bei der Erst- als auch bei der Zweittumorggruppe waren am häufigsten (Tabelle 15) mäßig differenzierte Tumoren (G2) zu finden. Unter Ersttumoren folgten dann als zweithäufigste schlecht differenzierte (G3) vor gut differenzierten Tumoren (G1) im Gegensatz zu den Zweittumoren. Diese Reihenfolge ist ebenso im Patientengut mit Mundhöhlentumoren zu beobachten, nicht jedoch bei Oropharynx Tumoren (Tabelle 16). Hier sind sowohl bei Erst- als auch bei Zweittumoren mäßig und schlecht differenzierte Tumoren etwa gleich häufig und deutlich vor gut differenzierten Tumoren vertreten. Sundermann et al., wie auch viele andere Autoren zeigten in ihrer Arbeit, dass die meisten Patienten ein mäßig differenziertes Karzinom hatten, gefolgt von schlecht differenzierten Karzinomen und gut differenzierten Karzinomen (Arduino et al., 2008; Pires et al., 2013; Sundermann et al., 2017).

Bei Patienten mit Rezidiv nach Ersttumor wurden am häufigsten mäßiggradig differenzierte Tumoren diagnostiziert (64,0%). Knapp halb so häufig wurden schlecht differenzierte Tumoren festgestellt. In nur 7,6% der Fälle lagen gut differenzierte Tumoren vor (Tabelle 33). Bei denjenigen Ersttumorpatienten ohne nachgewiesenes Rezidiv waren vergleichbar häufig mäßig differenzierte Tumoren zu finden (61,0%), jedoch fielen im Vergleich zur Rezidivpatientengruppe häufiger gut (14,8%) und seltener schlecht (21,1%) differenzierte Tumoren auf. Bei den Zweittumorpatienten wurden sowohl bei der Gruppe mit und der Gruppe ohne Rezidiv weniger G3-Tumoren gefunden und etwa gleich viele G2-Tumoren im Vergleich zur Ersttumorgruppe. Bei der Rezidivgruppe zeigten sich mehr G1-Tumoren und bei der

Gruppe ohne Rezidiv mehr Gx-Tumoren im Vergleich zur Patientengruppe mit Ersttumor.

Der Einfluss des histopathologischen Gradings als Indikator für ein schlechteres Outcome wird in der Literatur widersprüchlich beschrieben (Arduino et al., 2008; Jerjes et al., 2010). So zeigten Kademani et al., dass das Grading einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von lokoregionären Rezidiven hat und auch einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung hat (Jerjes et al., 2010; Kademani et al., 2005; Larsen, Johansen, Sørensen, & Krogh, 2009). Dies konnte allerdings bei anderen Autoren nicht bestätigt werden (Jerjes et al., 2010).

Bei anderen wurde ein besseres histopathologisches Grading für die Prognose des Gesamtüberlebens als signifikant beschrieben, so zeigten Zirk et al. bei G1-Tumoren ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 100%, wohingegen G3-Tumoren nur 53% aufwiesen (Dissanayaka et al., 2012; Garzino-Demo et al., 2006; Woolgar, 2006; Zirk et al., 2017).

Auch Invasion von Lymphgefäßen, Vorhandensein einer perineuralen Invasion und bestimmte Invasionsmuster erwiesen sich als statistisch signifikante schlechte Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens (Chandu et al., 2005; Dissanayaka et al., 2012; Garzino-Demo et al., 2006; Sayed et al., 2013; Woolgar, 2006; Zirk et al., 2017). Weiterhin wurden das Vorliegen von Lymphgefäßinvasion und perineuraler Invasion nicht nur mit einem verringerten Gesamtüberleben, sondern auch einem erhöhten lokoregionärem Rezidivrisiko verbunden (Jerjes et al., 2010; Rahima, Shingaki, Nagata, & Saito, 2004; Scully & Bagan, 2009; Woolgar, 2006).

Neuerdings wurden weitere histopathologische Parameter wie die die sog. „tumour budding activity“ und die „cell nest size“ als ergänzende Faktoren zur Prognosebestimmung bezüglich des Gesamtüberlebens, krankheitsfreien- und krankheitsspezifischen Überlebens beim Mundhöhlenkarzinom beschrieben und müssen für die Entwicklung neuer Staging-Methoden in Betracht gezogen werden (Boxberg et al., 2017). Hier geht es um die Berücksichtigung spezieller histomorphologischer Charakteristika, welche für ein besonders malignes Wachstumspotential sprechen können (Boxberg et al., 2017).

5.2.9 Tumorstadium

Betrachtet man die Häufigkeiten der Tumoren entsprechend der UICC-Tumorstadieneinteilung (Tabelle 17), fällt auf, dass bei Ersttumoren je etwa ein Drittel im Stadium I und IV waren. Seltener mit circa 15% waren jeweils Stadium II und III vertreten. Auch andere Studien zeigten, dass Tumoren am Häufigsten im Stadium IV beobachtet wurden (Aksu et al., 2006; Koch, Ridge, Forastiere, & Manola, 2009; Kreppel et al., 2011).

Bei Zweittumoren jedoch fiel auf, dass etwa zwei Drittel an einem Karzinom im Stadium I litten, deutlich häufiger als an einem Tumor im Stadium II, III oder IV. Unsere Beobachtung geht mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen einher, dass Zweittumoren seltener im lokal fortgeschrittenen oder nodal metastasierten Stadium beobachtet werden (Cianfriglia, 1999; Jones et al., 1995, 1995; Mochizuki et al., 2015). Dies kann als Phänomen einer verfrühten Diagnose eines Zweitkarzinoms im Rahmen regelmäßiger Tumornachsorgekontrollen gewertet werden.

Die genannten Beobachtungen wurden ebenso in der Unterkategorie Mundhöhlenkarzinom gemacht (Tabelle 18), jedoch nicht für die Lokalisation Oropharynx, hier wurde in über 40% der Tumoren im Stadium IV diagnostiziert und knapp halb so häufig im Stadium I und II. Auch hier kann das fortgeschrittenere Stadium bei klinischer Manifestation ursächlich gewertet werden (Woolgar, 2006).

Es fällt auf, dass über die Hälfte der Rezidivpatienten nach Ersttumor im fortgeschrittenen Tumorstadium IV waren und nur 18,6% im Stadium I (Tabelle 34). Bei denen ohne Rezidiv waren erwartungsgemäß deutlich mehr mit Stadium I und weniger mit Stadium IV (27,0% bzw. 42,5%). Bei Zweittumorpatienten war dieser Häufigkeitsunterschied nicht so stark ausgeprägt. Bei der Betrachtung der Rezidivmanifestation in Zusammenhang mit fortschreitendem UICC-Tumorstadium fiel auf, dass lokalisierte Rezidive nach Erst- und Zweittumor mit zunehmenden Tumorstadium in abnehmender Häufigkeit zu beobachten waren (Tabelle 46).

Die Gesamtüberlebensrate wurde in der Literatur für III/ IV-Tumorstadien als signifikant schlechter im Vergleich zu I/ II-Tumorstadien beschrieben (Chang et al., 2017; Garzino-Demo et al., 2016; Kang et al., 2011; Woolgar, 2006). Gonzales-Garcia et al. zeigten auch einen Zusammenhang zwischen III/ IV-Tumorstadium und dem Auftreten eines Lokalrezidivs (González-García et al., 2009).

5.2.10 Resektionsstatus

Bei 91% der Patienten mit Ersttumor im Kopf-Hals-Bereich wurde eine R0-Resektion, das heißt eine makroskopisch und mikroskopisch vollständige Tumorresektion mit Sicherheitsabstand durchgeführt.

Zirk et al. zeigten eine R0-Resektionsrate bei Mundbodenkarzinomen von 80% (Zirk et al., 2017). Bei Patienten mit Zweittumor und primär operativer Therapie dieses Tumors, wurde eine R0-Resektionsrate von 80% erreicht und nach Dritttumor 92%.

Die Einteilung des minimalen Resektionsabstandes erfolgte in unserer Studie in die Gruppen „unter 5 mm“ und „mindestens 5 mm“ sowie Resektionsabstand „nicht näher bezeichnet“ (Tabelle 21). „Über 5 mm“ wurde bei Ersttumorpatienten bei etwas weniger als einem Viertel der Patienten erreicht und nach Zweittumoren in 16%. „Weniger als 5 mm“ Sicherheitsabstand wurde bei etwas mehr als einem Drittel der Erst- und auch der Zweittumorgruppe beobachtet. Gerade bei der Lokalisation Oropharynx in der Ersttumorgruppe wurde, sofern bekannt, deutlich seltener ein Sicherheitsabstand von „mindestens 5 mm“ erreicht.

Wie in Tabelle 37 abgebildet, fiel wie zu erwarten auf, dass unter den Rezidivpatienten der Anteil derer mit Resektionsabstand von „mindestens 5 mm“ geringer war und der Anteil derer mit Resektionsabstand „weniger als 5 mm“ größer war im Vergleich zur Rezidiv-freien Gruppe. Die Rezidivlokalisationen (Tabelle 47) nach Ersttumor waren vergleichbar häufig aufgetreten, unabhängig davon, ob ein Resektionsabstand von „unter“ oder „über 5 mm“ erreicht wurde.

Positive Schnittränder wurden einheitlich in der Literatur mit negativer Prognose beschrieben (Chandu et al., 2005; Dissanayaka et al., 2012; Patel et al., 2013; Sayed et al., 2013; Woolgar, 2006). Das Vorhandensein von ausgeprägten dysplastischen bzw. invasiven Zellen am Absetzungsrand ist bekanntermaßen auch als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv zu werten (Jerjes et al., 2010; Weijers, Snow, Bezemer, van der Wal, & van der Waal, 2002; Weijers, Snow, Bezemer, van Wal, & van der Waal, 2004; Zirk et al., 2017).

Der klinische Resektionsabstand entspricht aufgrund der Gewebeschrumpfung im Fixierungsprozess nicht immer dem histopathologischen Resektionsstatus und so ist eine genaue Korrelation zwischen Ausmaß des tumorfreien Absetzungsrandes und

der Überlebensprognose bzw. der Lokalrezidivrate schwierig (Garzino-Demo et al., 2016). In manchen Studien werden sog. „closed margins“ (1-5 mm Sicherheitsabstand) mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben verbunden (Jerjes et al., 2010; Jones, Lodge-Rigal, Reddick, Tudor, & Shockley, 1992; Ravasz, Slootweg, Hordijk, Smit, & van der Tweel, 1991; Spiro, Guillaumondegui, Paulino, & Huvos, 1999). Andere Studien jedoch zeigten, wie beispielsweise bei Kang et al., dass sog. „closed margins“, hier definiert als ein Absetzungsrand von maximal 4 mm, keine prognostische Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens hat (Kang et al., 2011). Und auch bei Quinlan-Davidson et al. wurde keine erhöhte Lokalrezidivrate bei „closed margins“, hier unter 5 mm, im Vergleich zu Resektaten mit höherem Sicherheitsabstand, gefunden (Quinlan-Davidson et al., 2017). Auch Woolgar zeigte in ihrem Review eine unklare Definition eines anzustrebenden Resektionsstatus und dadurch unterschiedliche Angaben zum Einfluss auf das Rezidivrisiko und das Überleben (Woolgar, 2006).

5.2.11 Knöcherne Resektion

Betrachtet man das Ausmaß der knöchernen Resektion in unserem Patientengut, zeigt sich (Tabelle 20), dass bei über 60% der Primärtumorfälle keine Knochenresektion durchgeführt wurde. Bei je 15% wurden eine Kastenresektion im Bereich des Alveolarkammes oder eine Unterkieferkontinuitätsresektion durchgeführt. In der Untergruppe der Zweitumoren wurde bei über drei Viertel der Patienten keine knöcherne Resektion durchgeführt.

Auch die Angaben bezüglich der Notwendigkeit des Ausmaßes der knöchernen Resektion werden in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet (Brown et al., 2002; Kansy et al., 2017). Häufig wird bei Unterkieferkarzinomen eine Kontinuitätsresektion zur onkologischen Hygiene vorausgesetzt, jedoch ist die hohe Anzahl der präoperativ fälschlicherweise als knocheninvasiv eingeschätzten Fälle und das damit einhergehende sog. „Overtreatment“ zu bedenken (Gou et al., 2018; Guerra, Campo, Gías, & Pérez, 2003; Kansy et al., 2017; O'Brien et al., 2003). In einer Meta-Analyse von Gou et al. 2018 wurde bei Markrauminfiltation zwar nach Unterkieferkontinuitätsresektion im Vergleich zur kontinuieritätserhaltenden Mandibularesektion eine bessere krankheitsfreie Überlebensrate, jedoch keine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate festgestellt (Gou et al., 2018). Nicht nur

die Gruppe um O'Brien zeigte 2003 einen Zusammenhang von lokaler Rezidivkontrolle und Gesamtüberleben mit befallenen Absetzungsrändern, jedoch keinen Zusammenhang mit Knocheninvasion oder kontinuierlicher konservativer Kieferresektion (Guerra et al., 2003; O'Brien et al., 2003). Die Arbeitsgruppe aus Liverpool zeigte, dass trotz Vorhandensein von knöcherner Invasion des Unterkiefers, Faktoren, welche die Weichteile betrafen wichtiger bezüglich der Prognose waren (Brown et al., 2002; Shaw et al., 2004). Trotzdem kann eine Knocheninvasion als Marker für eine aggressive Tumorbiologie angesehen werden und sollte in der Tumorklassifikation berücksichtigt werden (Shaw et al., 2004).

5.2.12 Neck Dissection

Eine Neck Dissection erfolgte in 93% der primären Tumorfälle, bei Zweittumoren in nur 53% und nach Dritttumor in lediglich 19%. Diese Verhältnisse sind bei den Lokalisationen Mundhöhle und Oropharynx vergleichbar (Tabelle 22). Die Halslymphknoten wurden bei 6,5% zweizeitig zur Primärtumorresektion durchgeführt. Bei circa einem Drittel der Ersttumorpatienten mit Neck Dissection handelte es sich um Fälle mit unilateralem Tumor und ipsilateraler Neck Dissection, bei 39% um einen unilateralen Tumor mit beidseitiger Neck Dissection und bei 18% um einen mittellinienüberschreitenden Tumor mit bilateraler Neck Dissection und bei nur 1,6% um einen mittellinienüberschreitenden Tumor mit lediglich unilateraler Neck Dissection (Tabelle 23). Sowohl in der Erst- als auch Zweittumorgruppe erfolgte (Tabelle 24) am häufigsten eine bilaterale selektive Neck Dissection der Level I-III vor der unilateralen Ausräumung der Level I-III. In je 8,5% der Fälle erfolgte eine radikale bzw. modifiziert radikale Neck Dissection.

Die Inzidenz von okkulten Lymphknotenmetastasen in T1- und T2-Tumoren wurde mit 27% bis 40% beziffert (Jerjes et al., 2010). Ein besseres Outcome, bezogen auf Gesamt- und krankheitsfreies Überleben nach elektiver Halslymphknotenausräumung im Vergleich zur therapeutischen Halslymphknotenausräumung bei Mundhöhlenkarzinomen im Frühstadium wurde unter anderem durch D'Cruz et al. 2015 bewiesen (Abu-Ghanem et al., 2016; D'Cruz et al., 2015). Die Häufigkeit der „unnötigen“ Halslymphknotenausräumungen - im Sinne eines Overtreatments - wurde in der Literatur jedoch mehrfach in Frage gestellt (Martínez-Gimeno et al., 2011).

Im Fall von Patienten mit Rezidiv nach Erstumor wurde nach lediglich einseitiger Neck Dissection bei bilateralem Tumor immer ein fortgeschritteneres Rezidiv gefunden (Tabelle 48). Streng einseitig gelegene Tumoren mit unilateraler Neck Dissection zeigten häufiger nur ein lokales Rezidiv im Vergleich zu unilateralen Tumoren mit beidseitiger Neck Dissection. Dies fällt wohl auf, weil eine beidseitige Neck Dissection nur bei Patienten mit intraoperativ positiven oder präoperativ auffälligen Lymphknoten durchgeführt wurde. Bei uns wurde nur bei wenigen Patienten eine zweizeitige Neck Dissection durchgeführt, hier wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Rezidiv beobachtet.

5.2.13 Adjuvante Therapie

Bei 40,7% der Patienten mit kurativ reseziertem PECA im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx wurde eine adjuvante Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie durchgeführt. Nach Zweit- bzw. Dritttumor wurde nur bei 16,9% bzw. 6,3% eine adjuvante Therapie eingeleitet (Tabelle 25).

Bei den Erstumorfällen wurde, wenn eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, deutlich häufiger (82,3% vs. 17,7%) eine alleinige Radiotherapie durchgeführt. Diese Häufung ist bei Mundhöhlen- und Oropharynxtumoren vergleichbar (Tabelle 26). Unter den Erstumoren wurden in nur 10,5% der Fälle nur die Primärtumorregion bestrahlt und in 56,3% der Fälle sowohl die Primärtumorregion und die Lymphabflusswege, auch hier sind die Angaben für die einzelnen Tumorlokalisationen vergleichbar. Bei je circa einem Drittel der Fälle waren keine genauen Angaben hierüber verfügbar.

Die sinkende Häufigkeit der adjuvanten Therapie bei multiplen Tumoren ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass eine Re-Bestrahlung bei vielen Patienten mit Zweittumor nicht möglich war. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beobachteten Kramer et al. jedoch in ihrer Analyse ein Behandlungskonzept, welches sich beim Auftreten von Zweittumoren zunehmend von chirurgisch zu nicht-chirurgisch zeigte (Kramer et al., 2004).

In der Rezidivgruppe erhielt ein größerer Anteil nach Primärtumor eine adjuvante Therapie als in der Gruppe ohne Rezidiv (52,3% vs. 36,8%). Diese Beobachtung liegt nahe, wenn man bedenkt, dass eine adjuvante Therapie bei fortgeschrittenerem

Tumor durchgeführt wurde. Bei Zweittumoren war der Anteil der adjuvant Behandelten insgesamt geringer, bei Patienten mit und ohne Rezidiv (12,5% vs. 18,5%), möglicherweise wie oben geschildert aufgrund der ausgeschöpften Strahlendosis nach adjuvanter Therapie des Ersttumors (Tabelle 40 und Tabelle 50).

Im Rezidivfall nach adjuvanter Therapie des Ersttumors wurden in knapp einem Drittel der Fälle lediglich Lokalrezidive beobachtet und Rezidivpatienten, die keine adjuvante Therapie postoperativ erhielten wiesen häufiger (41,5%) ausschließlich ein lokales Rezidiv auf (Tabelle 50). Bei den Rezidivfällen nach Zweittumor erhielten 21 von 24 keine adjuvante Therapie, hiervon hatten 52,4% (n=11) lediglich ein Lokalrezidiv.

Bezüglich des gehäuften Eintreten eines Lokalrezidivs nach adjuvanter Radiotherapie wurden in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Manche erklärten ein erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko dadurch, dass eine postoperative Radiotherapie generell bei initial größeren Tumoren durchgeführt wird (González-García et al., 2009; Jones et al., 1995). Andere argumentieren jedoch, dass eine Radiotherapie eine Art Schutzeffekt haben könnte, wieder andere aber, dass eine Radiotherapie potentiell DNA-schädigend ist und so zu einem erhöhten Tumorrisiko führen kann (González-García et al., 2009). Quinlan-Davidson et al. beschrieben in ihrer Arbeit das Outcome von Mundhöhlenkarzinomen bei Patienten nach operativer Therapie plus adjuvanter Radiotherapie (n=289). Hier wurde bei einem Follow-up von im Median 35 Monaten in 22% ein lokoregionäres Rezidiv beobachtet., 11% der Fälle zeigten ein Lokalrezidiv und 7% zeigten Lymphknotenmetastasen und 4% an beiden Lokalisationen (Quinlan-Davidson et al., 2017).

Entgegen unseren Beobachtungen zeigten bei Zirk et al. Patienten mit alleiniger operativer Therapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 94%, wohingegen Patienten mit OP und adjuvanter Radiotherapie bzw. adjuvanter Radiochemotherapie eine Überlebensrate von 74% bzw. 55% zeigten (Zirk et al., 2017). Auch andere Autoren brachten mit dem Zustand nach adjuvanter Therapie eine reduzierte Prognose in Verbindung (Chandu et al., 2005). Patel et al. zeigten, dass die Gruppe mit alleiniger Operation eine schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und des Rezidiv-freien Überlebens hatte (Patel et al., 2013). Gonzales-Garcia et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen postoperativer Radiotherapie mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs (González-García et al., 2009).

5.2.14 Rekonstruktion

Bei knapp über einem Drittel (36,2%) der Patienten wurde nach Resektion des Primärtumors eine Rekonstruktion mittels lokaler Deckung, Nahlappenplastik oder gestielter Fernlappenplastik durchgeführt. Mikrovaskuläre Rekonstruktionen wurden bei 42,9% durchgeführt, bei 7,5% jedoch erst zweizeitig zur Tumorresektion (Tabelle 27). Über die Hälfte der mikrovaskulären Transplantate waren Radialis-Transplantate. Die Häufigkeit der mikrovaskulären und nicht mikrovaskulären rekonstruktiven Maßnahmen war bei Mundhöhlenkarzinomen und Oropharynxkarzinomen bei Primärtumorfällen vergleichbar. Bei Zweittumorfällen wurden nur bei 35,9% mikrovaskuläre Maßnahmen ergriffen und bei 42,7% nicht mikrovaskuläre lokale bzw. gestielte Plastiken durchgeführt (Tabelle 28).

In der Studie von Kansy et al. zeigte sich in einer weltweiten Umfrage, dass nur zwei von 53 weltweit angefragten Zentren nach Unterkieferkontinuitätsresektion eine mikrovaskuläre knöcherne Rekonstruktion durchführen. 21 dieser Zentren führen einen primär lokalen Verschluss und zehn der Zentren ein sog. Pedicle-flap, also eine gestielte Lappenplastik, durch (Kansy et al., 2017). In der Literatur werden für die weichgewebige Rekonstruktion, beispielsweise der Zunge, wenig Angaben gemacht, eine Überlegenheit der mikrochirurgischen Rekonstruktion bei fortgeschrittenen Tumoren und ein zufriedenstellendes Ergebnis für lokale Plastiken bei kleinen Tumoren wird jedoch beschrieben (Boyapati, Shah, Flood, & Stassen, 2013; Canis et al., 2016; Chen, Zhou, Huang, & Song, 2016; Kansy et al., 2014; Kansy et al., 2015, 2017; Li, Zhang, Li, Liu, & Kan, 2016). Kansy et al. zeigten weiterhin, dass weltweit zur mikrovaskulären Rekonstruktion das Radialis-Transplantat mit 49,5% am häufigsten gewählt wurde, zur knöchernen Rekonstruktion wurde das Fibula-Transplantat am häufigsten angewandt (Kansy et al., 2015).

Mikrochirurgische rekonstruktive Maßnahmen wurden in der Rezidivgruppe häufiger ergriffen als in der Rezidiv-freien Gruppe (Tabelle 38). Diese Beobachtung liegt nahe, wenn man bedenkt, dass kleinere weniger weit fortgeschrittene Karzinome möglicherweise häufiger mittels lokalen Plastiken versorgt wurden. Nach Ersttumor fiel kein Unterschied in der Rezidivmanifestation auf, unabhängig von der Art der Rekonstruktion (Tabelle 49).

Hanken et al. zeigten, dass eine sofortige knöchernerne Rekonstruktion beim pT4 Mundhöhlentumor kein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv bedeutete (Hanken et al., 2015).

Quinlan-Davidson et al. zeigten 2017, dass in ihrem Patientengut nach adjuvanter Radiotherapie eines Mundhöhlenkarzinoms eine mikrovaskuläre Rekonstruktion prognosebestimmend für eine bessere lokale und lokoregionäre Rezidivkontrolle war, diese Gruppe jedoch kein besseres Gesamtüberleben zeigte (Quinlan-Davidson et al., 2017).

5.3 Problematik der Zweittumoren

Die epidemiologischen Daten zu Patienten mit multiplen Karzinomen sind in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben (Kramer et al., 2004; Mochizuki et al., 2015). Erschwerend kommt hinzu, dass in der Literatur die Unterscheidung zwischen Zweittumor und Lokalrezidiv sehr uneinheitlich durchgeführt wird (Boysen & Loven, 1993; González-García et al., 2009). Die Kontroverse der Definition von Zweittumor bzw. Lokalrezidiv wurde in der Literatur vielfach diskutiert und viele Autoren haben versucht Klarheit unter anderem durch histologische Unterscheidung zu erlangen, was in der klinischen Praxis jedoch nicht routinemäßig durchgeführt wird (González-García et al., 2009; Warren & Gates, 1932). Die klinische Unterscheidung zwischen Erst- und Zweittumor wurde bereits 1932 durch Warren und Gates postuliert, ist aber irreführend und muss auch aufgrund neuerer genetischer Untersuchungen, überdacht werden (Braakhuis et al., 2002; Warren & Gates, 1932). Bestimmte genetische Profile unter Zweittumoren und unter rezidivierenden Tumoren konnten bestimmt werden. Ähnlichkeiten zwischen Erst- und Zweittumor konnten gefunden werden, wohingegen Unterschiede zwischen Ersttumor und Rezidiv gefunden wurden und so vermuten ließen, dass klinische und pathologische Kriterien nicht immer gut genug zwischen diesen Entitäten unterscheiden (Gutiérrez et al., 2012). Es gibt verschiedene Theorien zur Entstehung von Zweittumoren, zum einen die sog. Feld-Kanzerisierung, aber auch die Hypothese, dass multiple Läsionen durch Migration von transformierten Zellen entstehen (González-García et al., 2009; Slaughter, Southwick, Smejkal, 1953). Aufgrund der hohen Karzinogenexposition durch die genannten Risikofaktoren sind Karziomvorläuferläsionen der Mukosa im gesamten Mund-Rachen-Raum bzw. in den Atemwegen häufig und häufig generalisiert, so dass multiple Primärtumoren naheliegen (Chen et al., 2017). Eine

genetische Prädisposition bei Patienten mit multiplen Primarien wird angenommen (Rennemo et al., 2008) und ein genetisches Profiling kann möglicherweise zur Diagnose und Prognose hilfreich sein (Gutiérrez et al., 2012).

Die Häufigkeit eines Zweittumors im Kopf-Hals-Bereich lag in unserer Studie in der gesamten Patientenkohorte bei knapp einem Viertel (23,9%). Die Angaben der Häufigkeit eines Zweittumors variieren in der Literatur von 1 bis 28%, was auch an unterschiedlicher Diagnostik, aber auch an unterschiedlichem Studiendesign und abweichenden Follow-up Methoden liegen kann (Boysen & Loven, 1993; Cianfriglia, 1999; González-García et al., 2009; Jones et al., 1995; Jung et al., 2015; Kramer et al., 2004; Liao et al., 2007). Bei Kramer et al. wurde in einer retrospektiven Analyse nach Mundhöhlen- und Oropharynxkarziomen (n=981) bei 9,2% ein Zweitkarzinom festgestellt und 1,5% zeigten ein Drittkarzinom (Kramer et al., 2004). Laio et al. beobachteten 2007 in ihrer Studie die Analyse von 816 Patienten mit primär operativer Therapie eines Mundhöhlenkarzinoms bei 15,7% einen Zweittumor, 70,3% davon in der Mundhöhle, und bei 18,8% ein Drittkarzinom (Liao et al., 2007). Adel et al. zeigte 2016 bei 1836 Patienten mit primär operativ behandelten Mundhöhlenkarzinom eine Zweittumorhäufigkeit von 18,7%, und Dritttumorhäufigkeit von 3,6% (Adel et al., 2016).

Am häufigsten waren diese erneut im Kopf-Hals-Bereich, im Ösophagus oder der Lunge lokalisiert, so werden Lungentumore in der Literatur mit 31% und Mundhöhlentumore mit 17% angegeben (Chen et al., 2017; Jung et al., 2015). Die Lokalisationen des Zweittumors abhängig vom Ersttumor in unserem Patientengut sind in Tabelle 4 dargestellt und zeigen, dass Patienten mit Zweitkarzinom nach Mundhöhlenkarzinomen in 43% der Fälle erneut ein Mundhöhlenkarzinom erlitten. Zweithäufigste Lokalisation danach war die Lunge mit 17% und der Oropharynx mit 16%. Bei circa einem Drittel der Oropharynxkarzinom Patienten wurde bei Diagnose eines Zweitkarzinoms dieses im Bereich der Mundhöhle festgestellt und zu je circa 22% ein zweites Oropharynxkarzinom oder Lungenkarzinom festgestellt. Etwa die Hälfte der Patienten mit primärem Mundhöhlenkarzinom erlitten im Falle eines Drittkarzinoms in unserer Kohorte erneut ein Mundhöhlenkarzinom. Insgesamt fielen bei circa einem Viertel der Zweittumorfälle und bei circa einem Drittel der Dritttumorfälle Ösophagus- oder Lungenkarzinome auf. Im Gegensatz dazu fiel bei Kramer et al. auf, dass Patienten mit einem Mundboden- oder Pharynxkarzinom ein höheres Zweittumorrisiko im Vergleich zu Zungen- oder Lippenkarzinomen zeigten,

und dass Zweit- bzw. Drittkarzinome weiter kaudal lokalisiert waren als das sog. Indexkarzinom (Kramer et al., 2004).

Zwischen Ersttumor- und Zweittumordiagnose lagen in unserer Analyse im Median etwa 36 Monate. Der Zeitraum zwischen Ersttumor und Dritttumor lag bei uns bei etwa 71 Monaten. Etwa die Hälfte der Patienten mit Zweittumor zeigten dies innerhalb von 40 Monaten und etwa die Hälfte nach über 40 Monaten.

Bei Liu et al. wurden die Zweittumoren mit einem medianen Intervall von 32 Monaten nach Ersttumordiagnose festgestellt, 80% innerhalb von fünf Jahren (Liu et al., 2013). In der Arbeit von Chen et al. wurde angegeben, dass circa 11% der Zweittumorfälle innerhalb von sechs bis zwölf Monaten festgestellt wurden und 31% innerhalb von ein bis drei Jahren nach dem Ersttumor, 26% nach drei bis fünf Jahren und 32% der Fälle nach über fünf Jahren diagnostiziert wurden (Chen et al., 2017). Kramer et al. beobachteten ein durchschnittliches Zeitintervall von 3,4 Jahren zwischen Diagnose des Erst- und des Zweittumors (Kramer et al., 2004). Cianfriglia et al. zeigten eine Inzidenzrate eines Zweitkarzinoms nach Mundhöhlenkarzinom von 1,5% pro Jahr, es wurde kein Erreichen eines Plateaus beschrieben und das mediane Intervall zwischen Erst- und Zweittumor lag hier bei 22 Monaten (Boysen & Loven, 1993; Cianfriglia, 1999; Hsu et al., 2008). Gonzalez-Garcia et al. zeigten, dass Zweittumoren am häufigsten innerhalb von drei Jahren nach Diagnose des Ersttumors auffielen (González-García et al., 2009). Mochizuki et al. verglichen 2015 in ihrer retrospektiven Analyse klinische Parameter von 961 Patienten mit einem singulären Primarius im Bereich der Mundhöhle mit den Parametern von 54 multiplen Mundhöhlen Primarien. Es wurde eine kumulative Inzidenzrate eines Zweitkarzinoms nach fünf Jahren von 2,8% und nach zehn Jahren von 8% beobachtet (Mochizuki et al., 2015). Auch andere Autoren zeigten vergleichbare Inzidenzraten (Boysen & Loven, 1993; Rigueiro et al., 1994; Shikhani, Matanoski, Jones, Kashima, & Johns, 1986). Das mediane Intervall zwischen Erst- und Zweittumor lag bei Mochizuki et al. angegebenen mit 90 Monaten deutlich über unserem Ergebnis (Mochizuki et al., 2015).

Die prognostischen Einflussfaktoren für die Entwicklung von Zweittumoren und die Hypothese einer Kanzerisierung des gesamten aerodigestiven Traktes werden in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben (Hosokawa et al., 2017).

Liao et al. postulierte, dass die Lokalisation des Ersttumors und Lymphgefäßinvasion Risikofaktoren für die Entwicklung eines Zweittumors waren (Liao et al., 2007). Hosokawa et al. fanden Alter und männliches Geschlecht als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms, auch Rauchen und Alkohol zeigten sich als signifikante Risikofaktoren (Hosokawa et al., 2017).

Bei Kramer et al. und auch bei Jones et al. fiel auf, dass sich bei Patienten mit kleinerem Primärtumor und pN0-Status ebenfalls häufiger ein Zweittumor zeigte, vergleichbar zu den Ergebnissen anderer Studien. Es wurde angenommen, dass Patienten mit fortgeschrittenen Erstkarzinomen sterben, bevor sie ein Zweitkarzinom entwickeln (Jones et al., 1995; Kramer et al., 2004). Boysen et al. jedoch beschrieben, dass Alter, Geschlecht oder T-Stadium des Ersttumors nicht signifikant die Inzidenz eines Zweittumors beeinflussen (Boysen & Loven, 1993). Bei Hosokawa et al. korrelierten Alter, männliches Geschlecht, Rauchen und Alkohol nicht nur mit dem erhöhten Risiko, ein Zweitkarzinom zu entwickeln, sondern diese Faktoren waren auch mit einer niedrigeren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert (Hosokawa et al., 2017). Klare Risikofaktoren für die Entwicklung von multiplen Tumoren bleiben jedoch unklar und andere Risikofaktoren wie Ernährung, HPV-Infektion und viele andere müssen korreliert werden, um Prävention und Screening zu optimieren (Cianfriglia, 1999; Hosokawa et al., 2017; Qaisi, Vorrasi, Lubek, & Ord, 2014). Bei Cianfriglia wurde bei Patienten mit Mundhöhlenkarziom unter 55 Jahren eine signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zweittumors bei starkem Rauchen beobachtet (Cianfriglia, 1999).

Eine niedrigere krankheitsspezifische Überlebensrate sowie eine höhere postoperative Morbidität- und Mortalitätsrate bei multiplen Primarien wurde mehrfach beschrieben und wird möglicherweise auf ein unterschiedliches biologisches Verhalten zurückgeführt (Esposito, Bevilacqua, & Guadagno, 2000; González-García et al., 2009; Jones et al., 1995; Mochizuki et al., 2015). Es wird bezüglich der Prognose des Überlebens des Zweittumor ein Effekt durch die Therapie des Ersttumors und auch durch den Allgemeinzustand des Patienten angenommen (Cankovic, Ilic, Vuckovic, & Bokor-Bratic, 2013; Mochizuki et al., 2015).

Bezüglich der Therapie erscheint bei multiplen Karzinomen auch die Operation die Therapie der Wahl (Mochizuki et al., 2015). Die Prognose bei Patienten mit Zweittumor ist besser als bei Patienten mit Rezidiv, so sollte auch bei der Therapie unterschieden werden (Chen et al., 2017).

In einer Studie von Chen et al. wurden 2016 die Prognosekriterien für metachrone Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich untersucht (Chen et al., 2017). Sie zeigten eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit multiplen Primarien innerhalb von weniger als drei Jahren, sowie eine Abhängigkeit vom Stadium des Erst- und Zweittumors bezüglich des Gesamtüberlebens (Chen et al., 2017).

In der Literatur wurde das Vorhandensein von Zweittumoren im Vergleich zu unseren Beobachtungen mit einer reduzierten Gesamtüberlebensrate verbunden (Woolgar, 2006). Echte Rezidive traten laut Woolgar früher auf als Zweittumoren und hatten jedoch eine schlechtere Prognose (Woolgar, 2006).

Da die lokoregionale Rezidivkontrolle bei Kopf-Hals-Tumoren in der Vergangenheit immer besser wurde, wurden Fernmetastaten und das Auftreten von Zweittumoren Hauptgründe für ein reduziertes Überleben (Hsu et al., 2008).

In Anbetracht unserer Ergebnisse und auch der Ergebnisse anderer Studien erscheint eine frühzeitig auch interdisziplinäre Nachsorgestrategie, für bestimmte Risikogruppen möglicherweise von über fünf Jahren sinnvoll, um Zweittumoren frühzeitig zu diagnostizieren und sollte weiter sinnvoll im Rahmen der Erstellung von neuen Leitlinien überdacht werden (Braakhuis et al., 2002; Chen et al., 2017; Cianfriglia, 1999; González-García et al., 2009; Hosokawa et al., 2017; Jung et al., 2015; Qaisi et al., 2014; Sundermann et al., 2017).

Und gerade für Patienten mit bereits manifesten multiplen Primarien im Kopf-Hals-Bereich muss eine engmaschigere Nachsorge durchgeführt werden (Mochizuki et al., 2015). Kramer et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die meisten Zweittumoren durch Panendoskopie diagnostiziert wurden (Kramer et al., 2004). Die Indikation für eine regelmäßige Panendoskopie sollte jedoch mit dem Risiko und den Kosten im Vergleich zu anderen bildgebenden Maßnahmen abgewogen und so muss auch die sog. Tripple Endoskopie (Gastroskopie, Bronchoskopie und Laryngoskopie) bezüglich ihres Kosten-Nutzen in weiteren Studien kritisch beurteilt werden (Boysen & Loven, 1993; Cianfriglia, 1999; Kramer et al., 2004). Es müssen Konzepte zur Identifizierung von klinischen und histopathologischen und auch genetischen Markern erstellt werden, um Hochrisiko-Patienten zu identifizieren und diese besonderen Screening Programmen zuführen zu können (Cianfriglia, 1999). Gerade wie bei Cianfriglia identifizierte Risikogruppe der jungen, starken Rauchern mit Karzinomen im unteren Mundhöhlenbereich müssen in der Nachsorge besonders

beachtet werden (Cianfriglia, 1999). Auch das bei Jung et al. in ihrer multiinstitutionellen Analyse von metachronen Zweitkarzinomen nach Kopf-Hals-Tumor gezeigtes höheres Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Vorhandensein eines Ersttumors im Oropharynxbereich sollte ebenfalls in weiterführenden Studien erforscht werden (Jung et al., 2015).

5.4 Lymph node ratio

Voraussagen über das Outcome einer Tumorerkrankung sind schwierig zu treffen und neben den immer mehr in den Fokus tretenden molekularen und histologischen Parametern bleibt die Bedeutung der TNM-Klassifikation unstrittig (Arduino et al., 2008; Hall, Groome, Irish, & O'Sullivan, 2009; Kreppel et al., 2016; Sayed et al., 2013; Woolgar, 2006; Zirk et al., 2017). Meist wird hier der pathologische, postoperative TNM-Status ausgewertet. Die Abweichungen zwischen pathologischen und klinischem TNM-Status sind meist hoch, jedoch zeigte Koch et al. 2009, dass beide Staging-Methoden bezogen auf das Gesamtüberleben ähnliche Ergebnisse liefern (Koch et al., 2009). Trotz der Abweichung zwischen klinischen präoperativen und pathologischen postoperativen TNM-Stadien ist die klinische TNM-Einstufung ausschlaggebend für die Wahl der Therapie (Kreppel et al., 2016).

Der Lymphknotenbefall und dessen Ausdehnung ist ein wichtiger prognostischer Faktor und kann zur Identifizierung von Patienten mit schlechtem Outcome dienen (Patel et al., 2013; Prabhu et al., 2015; Shrima et al., 2009). Gerade beim nodal positiven Patienten fehlen genauere prognostische Parameter, jedoch hat sich die LNR als nützlicher prognostischer Parameter gezeigt (Ebrahimi et al., 2011; Lieng, Gebiski, Morgan, & Veness, 2016; Ong et al., 2016; Prabhu et al., 2015; Zirk et al., 2017). Die UICC TNM-Klassifikation korreliert zwar mit dem Gesamtüberleben und der Komplexität der notwendigen Therapie, jedoch wird immer wieder angemerkt, dass das alleinige TNM-Staging zur Prognoseabschätzung nicht ausreicht (Garzino-Demo et al., 2006; Garzino-Demo et al., 2016; Jerjes et al., 2010). Die Analyse der LNR kann als ergänzendes diagnostisches Mittel zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten dienen, um diese einer aggressiveren adjuvanten Therapie zukommen zu lassen (Patel et al., 2013; Zirk et al., 2017).

Die LNR wurde bei Zirk et al. als signifikanter Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens und des Rezidiv-freien Überlebens bei Mundhöhlenkarzinomen

beschrieben (Zirk et al., 2017). Patienten mit einer LNR von maximal 0,07 zeigten in Zirks Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85%, wohingegen diese bei Patienten mit einer höheren LNR bei lediglich 25% lag. Die Rate des Rezidiv-freien 5-Jahres-Überlebens lag bei der Gruppe mit einer LNR von maximal 0,07 bei 72% und bei der über 0,07 bei 17% (Zirk et al., 2017).

Sayed et al. beschrieben 2013 in ihrer Arbeit die Überlegenheit der LNR über dem klassischen N-Status des TNM-Stagings bezüglich der Prognosefähigkeit, so zeigten eine LNR von 0,088 eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben und mit der Lokalrezidivrate (Sayed et al., 2013).

Die Wahrscheinlichkeit, positive Lymphknoten zu finden, steigt mit der Menge der entfernten Lymphknoten und mit höherer Anzahl der entfernten Lymphknoten sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass positive Lymphknoten verbleiben (Shrime et al., 2009). Ebrahimi et al. empfahl die Entfernung von mindestens 18 Lymphknoten (Ebrahimi et al., 2011; Shrime et al., 2009). Auch die Überlebensanalyse von anderen soliden Organumoren zeigte, dass die absolute Lymphknotenanzahl und die LNR Prognoseparameter sind (Shrime et al., 2009). Son et al. zeigten 2017 eine Assoziation der LNR mit dem Gesamtüberleben, so hatten Patienten mit einer LNR von über 0,05 ein sechsmal größeres Risiko bezüglich der Rezidiv- und Mortalitätsrate (Son et al., 2017)

Shrime et al. zeigten 2009 in ihrer Arbeit bei der Analyse von 2955 neu diagnostizierten pN1 und pN2 Mundhöhlenkarzinomen den starken statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen LNR und dem Gesamtüberleben. Hier wurden drei Risikogruppen gebildet, 0% bis 6%, 6% bis 12,% und über 12,5%. Die erste Gruppe (unter 0,06) zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 47%, wohingegen dies bei der zweiten Gruppe bei 37,5% und bei der dritten Gruppe bei 29,5% lag. Die LNR wurde als ein von Alter, pT-Status und Geschlecht unabhängiger Parameter zur Prognose des Gesamtüberlebens gewertet (Shrime et al., 2009).

Auch Patel et al. zeigten 2013 bei der Auswertung von über 4000 Fällen mit Mundhöhlenkarzinom, dass die Bedeutung der LNR im Staging überdacht werden muss und kreierte ein modifiziertes Staging System. In der multiinstitutionellen Studie zeigten sie für Patienten mit einer LNR von maximal 0,07 ein Gesamtüberleben von 49% im Vergleich zu 35% bei Patienten mit einer LNR von über 0,07. Ebenso wurde für die Rezidiv-freie Überlebensrate, die Lokalrezidivrate und

lokoregionäre Rezidivrate ein besseres Ergebnis für die Gruppe mit einer LNR von maximal 0,07 beobachtet (60% vs. 41%) (Patel et al., 2013). Auch Ong et al. wählte ein Cut Off Wert von 0,06 und zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben beim Zungenkarzinom (Lieng et al., 2016; Ong et al., 2016). Die Gruppe um Prabhu et al. fand ein deutlich erhöhtes Risiko für lokoregionäre Rezidive und ein reduziertes Gesamtüberleben bei einer LNR von 0,2 oder mehr (Prabhu et al., 2015).

Vergleicht man die LNR in unserem Kollektiv, so fällt auf, dass nach Ersttumor in der Rezidivgruppe deutlich mehr Patienten eine LNR von über 0,2 hatten, als in der Rezidiv-freien Gruppe (7,6% vs. 24,5%) und insgesamt seltener eine LNR unter 0,1 (68,9% vs. 52,2%) (Tabelle 35). Ersttumorpatienten mit Fernmetastasierung zeigten etwa doppelt so häufig eine LNR von über 0,2 im Vergleich zu Patienten mit Lokalrezidiv und oder Lymphknotenrezidiv. Vergleicht man alleiniges lokales Rezidiv mit Lymphknotenmetastasen bzw. lokoregionärem Rezidiv, so zeigt sich, dass bei letzterem häufiger eine höhere LNR diagnostiziert wurde (Tabelle 36). Betrachtet man die LNR bei positiven Lymphknoten, fallen keine großen Unterschiede in der Tumorlokalisierung auf, tendenziell traten bei einer LNR größer 0,2 seltener lediglich Lokalrezidive auf (Tabelle 45). Bei uns war eine LNR von „größer 0,1 bis 0,149“ und „mind. 0,2“ mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben verbunden und für Patienten mit einer LNR von mindestens 0,2 und mit einer LNR von 0,001 bis 0,0049 fiel ein signifikant schlechteres Rezidiv-freies Überleben auf.

Ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen bzw. der Ergebnisse in der Literatur untereinander fällt schwer, da die Kategorisierung der LNR sehr unterschiedlich durchgeführt wurde. Zudem wurde in den letzten Jahren beim klinisch unauffälligen Hals eine zunehmend zurückhaltendere Herangehensweise bezüglich des Ausmaßes der Neck Dissection propagiert, wohingegen früher radikalere Konzepte angestrebt wurden und dementsprechend sehr unterschiedliche Lymphknotenanzahlen im Präparat erreicht wurden (D'Cruz et al., 2015; Wolff et al., 2012).

5.5 Therapie nach Rezidiv

Bei 47 der 172 (27,3%) Rezidivfälle nach Ersttumor lagen keine näheren Daten zu den therapeutischen Maßnahmen vor, nach Zweittumor fehlten bei 12,5% die Daten hierzu (Tabelle 51). Das Fehlen dieser Informationen liegt möglicherweise daran, dass Patienten häufig bei palliativer Therapieintention nach Rezidivdiagnose in heimatnahen Kliniken oder bei niedergelassenen Onkologen weiterbetreut wurden. Hier wurde die Weitergabe der Informationen bezüglich der Therapiemodalität und auch des Outcomes oft nicht lückenlos durchgeführt.

Best Supportive Care wurde in 7,6% bzw. 4,2% beschlossen. Eine definitive Radio- oder Radiochemotherapie des Rezidivs wurde bei Erst- und Zweittumor in vergleichbarer Häufigkeit durchgeführt (19,2% vs. 20,8%). Eine erneute Operation wurde bei 15,7% nach Ersttumor und sogar bei 45,8% der Zweittumorfälle und 57,1% der Dritttumorfälle durchgeführt. Operation mit anschließender Radio- oder Radiochemotherapie wurde in 19,8% bzw. 16,7% der Fälle durchgeführt. Eine alleinige Chemotherapie, meist in palliativer Intention, wurde in 10,5% der Ersttumorfälle durchgeführt. Nach Zweittumor oder Dritttumor wurde keine Chemotherapie des Rezidivs durchgeführt, möglicherweise aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten.

Wie in Tabelle 52 zu entnehmen ist, wurde trotz adjuvanter Therapie des Ersttumors im Rezidivfall bei 14,4% eine Radio- oder Radiochemotherapie durchgeführt. Patienten ohne adjuvante Therapie erhielten in 24,4% eine definitive Radiotherapie oder Radiochemotherapie des Rezidivs. Operation plus Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie wurde bei 23,2% ohne und bei 16,7% mit adjuvanter Therapie durchgeführt. Eine alleinige operative Therapie des Rezidivs wurde in 19,5% bzw. 12,2% durchgeführt. Bei Patienten mit adjuvanter Therapie lag der Prozentsatz derer, bei denen keine Angaben zur Therapie vorhanden waren jedoch um circa 10% höher. Best Supportive Care wurde bei Patienten ohne adjuvante Therapie knapp doppelt so häufig beobachtet wie bei Patienten mit adjuvanter Therapie. Wohingegen diese Patienten im Gegensatz dazu deutlich häufiger eine palliative Chemotherapie nach Rezidivdiagnose erhielten (17,8% vs 2,4%).

Bei der Analyse dieser Parameter beim Zweittumor wurden die mögliche Überschneidung der Strahlenfelder und das Ausschöpfen der maximal möglichen Gesamtstrahlendosis bei adjuvanter oder primär kurativer Bestrahlung des Primärtumors nicht bedacht.

Bei Eintreten eines Zweittumors wurde möglicherweise häufig bereits eine adjuvante Radiotherapie des Ersttumors durchgeführt und so bestand keine weitere Option zur Radiotherapie und demnach wurde möglicherweise häufiger zu chirurgischen Option gegriffen. Aber auch das beim Zweittumor häufigere geringere Tumorstadium kann als Grund für die häufiger angewandte Operation gewertet werden.

Für Patienten mit Lokalrezidiv wird ein besseres Überleben beschrieben als für Patienten mit regionalem Rezidiv (Al-Rajhi et al., 2000; Jerjes et al., 2010). Eine höhere Überlebensrate wurde bei Patienten, deren Rezidivtumor erneut resektabel war beobachtet (Chang et al., 2017; Liao et al., 2007). Die Prognose von Operationen bei rezidivierendem Tumor nach primärer Operation des Ersttumors scheint besser zu sein als bei Patienten, deren Primärtumor mit postoperativer Radiotherapie behandelt wurde (Brown et al., 2007; Liu et al., 2013; Schwartz, Mehta, Wenig, Shaligram, & Portugal, 2000). Schwartz et al. zeigten, dass das Stadium des Primärtumors zwar auch nach Eintreten eines Rezidivs signifikant mit dem Überleben korreliert, aber dass das Stadium des Rezidivs wiederum nicht signifikant mit dem Überleben korreliert (Schwartz et al., 2000). Besonders profitieren Patienten von der Rezidivtherapie, wenn der Primärtumor Stadium I oder II war, das Rezidiv nach einem Intervall von mehr als sechs Monaten nach Ersttumordiagnose eintrat und das Rezidiv resektabel war (Schwartz et al., 2000). Jedoch zeigte Chang et al., dass das Stadium des Rezidivtumors einen Effekt auf das chirurgische funktionelle Outcome und die operative Mortalität sowie operativen Komplikationen hatte (Chang et al., 2017).

5.6 Grenzen und Schwächen der Studie

Die Analyse erfolgte retrospektiv, so fehlte eine einheitliche und qualitativ hochwertige Dokumentation, wie sie bei einer prospektiven Analyse möglich ist. Ferner muss erwähnt werden, dass die Studiendaten aufgrund deren langer Erhebungszeit auf der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC von 2010 basieren und der Vergleich mit aktuellen Daten, die auf der 8. Auflage von 2017 basieren unter anderem daher erschwert ist.

Der Vergleich von Ergebnissen mit anderen Studien ist vor allem aber aufgrund der inhomogenen Patientengruppen, Therapiegruppen sowie Analyse und Präsentation der Daten schwierig. Gerade die auch in der Literatur nicht immer einheitliche Unterscheidung zwischen Zweittumor und Rezidiv stellt ein Problem dar. Auch die Dokumentation und Analyse von Tumorlokalisationen, gerade wenn diese einander überlappen, ist sehr schwierig zu gestalten und wurde auch in der vorliegenden Literatur alles andere als einheitlich durchgeführt. Ebenso verhält es sich mit der Dokumentation von Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich, welche in den meisten Studien nicht näher spezifiziert wurden. So ist die Art der Dokumentation in dieser Arbeit zwar teils unübersichtlich, jedoch aus unserer Sicht notwendig, da diese Fälle nicht einfach zusammengewertet werden sollten und auch zur Auswertung des Outcomes aus unserer Sicht gesondert berücksichtigt werden müssen. Zusätzlich sollten in die Analyse nicht nur Erst- und Zweittumoren separat aufgeführt werden, auch deren Zusammenhänge müssten näher analysiert werden. Hierfür sind weiterführend Konzepte zur besseren Dokumentation und Analyse zu prüfen.

Trotz der vergleichsweise hohen Fallzahl des Gesamtkollektivs ist eine statistische Auswertung und Korrelation für viele Parameter aufgrund der zu geringen Fallzahlen in den verschiedenen Untergruppen nicht möglich gewesen, so konnten hier nur die absoluten Zahlen bzw. die Prozentwerte verglichen werden. Verwunderlich erscheint es da, dass in vielen Studien mit vergleichbarer Fragestellung, jedoch bei meist deutlich kleineren Fallzahlen, eine statistische Analyse von vielen Parametern durchgeführt wurde.

Die nachträgliche Analyse des histopathologischen Probenmaterials auf diverse neuere histopathologische Zusatzparameter oder auch auf eine mögliche Infektion mit onkogenen Viren im Sinne eines Kokarzinogens könnte, sofern noch verfügbar, in weiterführenden Studien ergänzt werden und mit den Outcome Ergebnissen dieser Studie korreliert werden (Kolk, 2018).

Bezüglich der Todesursache ließ sich bei multiplen malignen Erkrankungen oft kein eindeutiger Bezug zum Tumorgeschehen nachvollziehen, so dass die Validität der Ergebnisse hier sehr kritisch betrachtet werden muss.

Weiterhin konnte bei synchronem Eintritt mehrerer Rezidivlokalisationen in dieser Arbeit nicht analysiert werden, welches davon zuerst eintrat. Diese Information hätte möglicherweise Konsequenzen zur Anpassung der Diagnostik und Therapie nach Diagnose der ersten Rezidivlokalisation, erschien aber aufgrund der steigenden Anzahl an Einflussparametern für die Auswertung nicht sinnvoll.

Weitere Auswertung des Therapieerfolgs nach Rezidiveintritt, z.B. im Sinne einer Überlebenszeitanalyse, muss ebenfalls in weiterführenden Studien durchgeführt werden. Hier ist möglicherweise eine multiinstitutionelle Zusammenarbeit sinnvoll, da viele Patienten bei beispielsweise palliativer Situation nach Rezidivdiagnostik in heimatnahen Kliniken weiterbehandelt werden.

6 Zusammenfassung

Weltweit sind 4-6% aller malignen Tumoren Karzinome im Mundhöhlen- und Oropharynxbereich, bei steigender Inzidenz. Therapieansätze werden zunehmend patientenspezifischer abhängig von diversen Staging-Parametern. Der Vergleich der vorhandenen Literatur zur Langzeitanalyse des Therapieoutcomes nach Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen fällt schwer, da Studiendesign und die Kategorisierung von Tumorlokalisation, Zweittumor und Rezidiv sehr häufig abweichen. Follow-up Intervalle sind meist kurz und Patientenkohorten meist klein.

Die regelmäßige Analyse von tumor-, patienten- und therapiespezifischen Parametern, welche Einfluss auf die Entwicklung eines Rezidivs oder Zweittumors sowie Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, ist die Basis der Qualitätssicherung. Um das Langzeitoutcome in einem sog. „high volume Zentrum“ für Kopf-Hals-Chirurgie zu untersuchen, wurden 680 Patienten mit einem neu diagnostizierten Tumor im Mundhöhlen- bzw. Oropharynxbereich nach primärer Operation retrospektiv analysiert. Klinische tumor-, patienten- und therapiespezifische Parameter wurden unterkategorisiert und verglichen. Das Gesamtüberleben und auch das Rezidivmuster wurden ausgewertet. Die prognostische Relevanz dieser Parameter wurden bezüglich des Rezidivrisikos und auch des Gesamtüberlebens getestet. Frühzeitige Diagnose sowie adäquate Therapie eines Zweittumors sind wichtige Faktoren, die das Gesamtüberleben der Patienten beeinflussen, da die Noxenexposition häufig fortbesteht. Folglich wurde auch die Inzidenz und das Outcome von Zweittumoren analysiert. Weiterhin wurde die LNR ausgewertet, um ihre Relevanz als Prognoseparameter im Staging zu testen.

680 Primärtumore, 89 Zweittumore und 16 Dritttumore im Mundhöhlen und Oropharynxbereich und mit primär operativer Therapie wurden analysiert. Ein komplettes Follow-up wurde bei 78% der Patienten durchgeführt, das mediane Follow-up Intervall lag hier bei 65 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 58% nach Primärtumor und bei 51% nach Zweittumor. 25% der Erstumorpatienten und 27% der Zweittumorpatienten erlitten ein Rezidiv. Für das Rezidiv waren signifikante Parameter wie Tumorgröße (HR 1,66; p 0,034), positiver Lymphknotenstatus (HR 2,39; p 0,021), fortgeschrittenes UICC-Tumorstadium (HR 3,47; p 0,021) und LNR über 0,2 (HR 4,54; p 0,021) verantwortlich. Für ein besseres Gesamtüberleben waren prognostisch signifikant höherer Differenzierungsgrad (HR 2,06; p 0,023), geringere Tumorgröße (HR 1,5; p 0,030), negativer Lymphknotenstatus (HR 1,97; p

0,023), bessere UICC-Tumorstadium (HR 4,78; p 0,023) und LNR unter 0,2 (HR 2,67; p 0,023).

Diese Studie bestätigt den Einfluss diverser Prognoseparameter, welche bereits in anderen Arbeiten beschrieben wurden, detailliert an einer großen Patientenkohorte. Um diese Daten weiter zu bekräftigen müssen prospektive Studien mit großen Patientenkohorten durchgeführt werden, welche besonderes Interesse auf die Diagnose und Therapie von Zweittumoren sowie auf die prognostische Signifikanz von alternativen diagnostischen Kriterien wie der LNR legen. Solche Studien sind jedoch im Hinblick auf die ethischen Standards oft schwierig durchzuführen.

7 Anhänge

7.1 Literaturverzeichnis

- Abu-Ghanem, S., Yehuda, M., Carmel, N.-N., Leshno, M., Abergel, A., Gutfeld, O. et al. (2016). Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 142 (9), 857–865. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.1281>
- Adel, M., Liao, C.-T., Lee, L.-Y., Hsueh, C., Lin, C.-Y., Fan, K.-H. et al. (2016). Incidence and Outcomes of Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Fourth Primary Tumors. A Long-term Follow-up Study in a Betel Quid Chewing Endemic Area. *Medicine*, 95 (12), e2950. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002950>
- Aksu, G., Karadeniz, A., Saynak, M., Fayda, M., Kadehçi, Z. & Kocaelli, H. (2006). Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer. Analysis of 80 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 35 (6), 506–513. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.01.006>
- Al-Rajhi, N., Khafaga, Y., El-Husseiny, J., Saleem, M., Mourad, W., Al-Otieschan, A. et al. (2000). Early stage carcinoma of oral tongue. Prognostic factors for local control and survival. *Oral oncology*, 36 (6), 508–514.
- Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tân, P. F. et al. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 363 (1), 24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>
- Arduino, P. G., Carrozzo, M., Chiecchio, A., Broccoletti, R., Tirone, F., Borra, E. et al. (2008). Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A retrospective study of 334 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66 (8), 1570–1579. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.024>
- Bagan, J. V. & Scully, C. (2008). Recent advances in Oral Oncology 2007. Epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral oncology*, 44 (2), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.008>
- Bissinger, O., Rau, A., Koerdt, S., Wolff, K.-D., Kesting, M. R. & Götz, C. (2017). Evaluating tumour after care in oral squamous cell carcinoma. Insights into patients' health related quality of life. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45 (2), 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.jcfs.2016.12.002>
- Blatt, S., Ziebart, T., Krüger, M. & Pabst, A. M. (2016). Diagnosing oral squamous cell carcinoma. How much imaging do we really need? A review of the current literature. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 44 (5), 538–549. <https://doi.org/10.1016/j.jcfs.2016.02.003>
- Boxberg, M., Jesinghaus, M., Dorfner, C., Mogler, C., Drecoll, E., Warth, A. et al. (2017). Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma. Proposal for an adjusted grading system. *Histopathology*, 70 (7), 1125–1137. <https://doi.org/10.1111/his.13173>
- Boyapati, R. P., Shah, K. C., Flood, V. & Stassen, L. F. A. (2013). Quality of life outcome measures using UW-QOL questionnaire v4 in early oral cancer/squamous cell cancer resections of the tongue and floor of mouth with reconstruction solely using local methods. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 51 (6), 502–507. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.09.013>
- Boysen, M. & Loven, J. O. (1993). Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 32 (3), 283–288.
- Braakhuis, B. J. M., Tabor, M. P., Leemans, C. R., van der Waal, I., Snow, G. B. & Brakenhoff, R. H. (2002). Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer. Molecular techniques provide new insights and definitions. *Head & neck*, 24 (2), 198–206.
- Brandwein-Gensler, M., Teixeira, M. S., Lewis, C. M., Lee, B., Rolnitzky, L., Hille, J. J. et al. (2005). Oral squamous cell carcinoma. Histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *The American journal of surgical pathology*, 29 (2), 167–178.
- Brennan, J. A., Boyle, J. O., Koch, W. M., Goodman, S. N., Hruban, R. H., Eby, Y. J. et al. (1995). Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*, 332 (11), 712–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321104>
- Brown, J. S., Blackburn, T. K., Woolgar, J. A., Lowe, D., Errington, R. D., Vaughan, E. D. et al. (2007). A comparison of outcomes for patients with oral squamous cell carcinoma at intermediate risk of recurrence treated by surgery alone or with post-operative radiotherapy. *Oral oncology*, 43 (8), 764–773. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.09.010>
- Brown, J. S., Kalavrezos, N., D'Souza, J., Lowe, D., Magennis, P. & Woolgar, J. A. (2002). Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 40 (4), 275–284.
- Burke, H. B. (2004). Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *Journal of the National Cancer Institute*, 96 (19), 1408–1409. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh293>
- Canis, M., Weiss, B. G., Ihler, F., Hummers-Pradier, E., Matthias, C. & Wolff, H. A. (2016). Quality of life in patients after resection of pT3 lateral tongue carcinoma. Microvascular reconstruction versus primary closure. *Head & neck*, 38 (1), 89–94. <https://doi.org/10.1002/hed.23862>
- Cankovic, M., Ilic, M. P., Vuckovic, N. & Bokor-Bratic, M. (2013). The histological characteristics of clinically normal mucosa adjacent to oral cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 9 (2), 240–244. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.113365>
- Casiglia, J. & Woo, S. B. (2001). A comprehensive review of oral cancer. *General dentistry*, 49 (1), 72–82.

- Chandu, A., Adams, G. & Smith, A. C. H. (2005). Factors affecting survival in patients with oral cancer. An Australian perspective. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34 (5), 514–520. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2004.10.006>
- Chang, J.-H., Wu, C.-C., Yuan, K. S.-P., Wu, A. T. H. & Wu, S.-Y. (2017). Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget*, 8 (33), 55600–55612. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16340>
- Chen, J.-H., Yen, Y.-C., Chen, T.-M., Yuan, K. S.-P., Lee, F.-P., Lin, K.-C. et al. (2017). Survival prognostic factors for metachronous second primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer medicine*, 6 (1), 142–153. <https://doi.org/10.1002/cam4.976>
- Chen, H., Zhou, N., Huang, X. & Song, S. (2016). Comparison of morbidity after reconstruction of tongue defects with an anterolateral thigh cutaneous flap compared with a radial forearm free-flap. A meta-analysis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 54 (10), 1095–1101. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.07.026>
- Cheng, S.-J., Ko, H.-H., Lee, J.-J. & Kok, S.-H. (2018). Comparison of long-term outcomes between pull-through resection and mandibular lip-split surgery for T4a tongue/floor of mouth cancers. *Head & neck*, 40 (1), 144–153. <https://doi.org/10.1002/hed.24994>
- Chi, A. C., Day, T. A. & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65 (5), 401–421. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>
- Cianfriglia, F. (1999). Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*, 35 (2), 157–163. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00105-5](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00105-5)
- Cox, D. R. (1972). *Regression models and life-tables*. [S.l.]: [s.n.].
- D'Cruz, A. K., Vaish, R., Kapre, N., Dandekar, M., Gupta, S., Hawaldar, R. et al. (2015). Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *The New England journal of medicine*, 373 (6), 521–529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506007>
- Dhanuthai, K., Rojanawatsirivej, S., Subarnbhesaj, A., Thosaporn, W. & Kintarak, S. (2016). A multicenter study of oral malignant tumors from Thailand. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 20 (3), 462–466. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.190949>
- Dhanuthai, K., Rojanawatsirivej, S., Thosaporn, W., Kintarak, S., Subarnbhesaj, A., Darling, M. et al. (2018). Oral cancer: A multicenter study. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 23 (1), e23-e29. <https://doi.org/10.4317/medoral.21999>
- Dissanayaka, W. L., Pitiyage, G., Kumarasiri, P. V. R., Liyanage, R. L. P. R., Dias, K. D. & Tilakaratne, W. M. (2012). Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113 (4), 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.001>
- Ebrahimi, A., Clark, J. R., Zhang, W. J., Elliott, M. S., Gao, K., Milross, C. G. et al. (2011). Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 33 (9), 1245–1251. <https://doi.org/10.1002/hed.21600>
- Edge, S. B. (2010). *AJCC cancer staging manual* (7th ed.). New York: Springer.
- Eich, H. T., Löscherke, M., Scheer, M., Kocher, M., Bongartz, R., Wacker, S. et al. (2008). Neoadjuvant radiochemotherapy and radical resection for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. Outcome of 134 patients. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]*, 184 (1), 23–29. <https://doi.org/10.1007/s00066-008-1725-6>
- Ellis, O. G., David, M. C., Park, D. J. & Batstone, M. D. (2016). High-Volume Surgeons Deliver Larger Surgical Margins in Oral Cavity Cancer. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 74 (7), 1466–1472. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.01.026>
- Ellis, M. A., Graboyes, E. M., Wahlquist, A. E., Neskey, D. M., Kaczmar, J. M., Schopper, H. K. et al. (2017). Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 194599817746909. <https://doi.org/10.1177/0194599817746909>
- Epstein, J. B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B. A., Kolnick, L. et al. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62 (6), 400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>
- Esposito, E. D., Bevilacqua, L. & Guadagno, M. T. (2000). Multiple primary malignant neoplasm in patients with laryngeal carcinoma. *Journal of surgical oncology*, 74 (1), 83–86.
- Garzino-Demo, P., Dell'Acqua, A., Dalmaso, P., Fasolis, M., La Terra Maggiore, G. M., Ramieri, G. et al. (2006). Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 34 (6), 344–350. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2006.04.004>
- Garzino-Demo, P., Zavattoni, E., Franco, P., Fasolis, M., Tanteri, G., Mettus, A. et al. (2016). Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 44 (9), 1414–1421. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.06.007>
- Gil, Z., Carlson, D. L., Boyle, J. O., Kraus, D. H., Shah, J. P., Shaha, A. R. et al. (2009). Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*, 115 (24), 5700–5710. <https://doi.org/10.1002/cncr.24631>
- González-García, R., Naval-Gías, L., Román-Romero, L., Sastre-Pérez, J. & Rodríguez-Campo, F. J. (2009). Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity. A retrospective analytic study of 500 patients. *Head & neck*, 31 (9), 1168–1180. <https://doi.org/10.1002/hed.21088>
- Gou, L., Yang, W., Qiao, X., Ye, L., Yan, K., Li, L. et al. (2018). Marginal or segmental mandibulectomy. Treatment modality selection for oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 47 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.07.019>

- Granata, R., Miceli, R., Orlandi, E., Perrone, F., Cortelazzi, B., Franceschini, M. et al. (2012). Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23 (7), 1832–1837. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr544>
- Guerra, M. F. M., Campo, F. J. R., Gías, L. N. & Pérez, J. S. (2003). Rim versus sagittal mandibulectomy for the treatment of squamous cell carcinoma. Two types of mandibular preservation. *Head & neck*, 25 (12), 982–989. <https://doi.org/10.1002/hed.10316>
- Gutiérrez, V. F., Marcos, C. Á., Llorente, J. L., Guervós, M. A., Iglesias, F. D., Tamargo, L. A. et al. (2012). Genetic profile of second primary tumors and recurrences in head and neck squamous cell carcinomas. *Head & neck*, 34 (6), 830–839. <https://doi.org/10.1002/hed.21824>
- Hall, S. F., Groome, P. A., Irish, J. & O'Sullivan, B. (2009). TNM-based stage groupings in head and neck cancer. Application in cancer of the hypopharynx. *Head & neck*, 31 (1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/hed.20917>
- Hanken, H., Wilkens, R., Riecke, B., Al-Dam, A., Tribius, S., Kluwe, L. et al. (2015). Is immediate bony microsurgical reconstruction after head and neck tumor ablation associated with a higher rate of local recurrence? *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43 (3), 373–375. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.01.006>
- Hasegawa, T., Shibuya, Y., Takeda, D., Iwata, E., Saito, I., Kakei, Y. et al. (2017). Prognosis of oral squamous cell carcinoma patients with level IV/V metastasis. An observational study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45 (1), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.011>
- Hashibe, M., Ritz, B., Le, A. D., Li, G., Sankaranarayanan, R. & Zhang, Z.-F. (2005). Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer letters*, 220 (2), 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.10.023>
- Hayashi, T., Ito, J., Taira, S. & Katsura, K. (2001). The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis. *Dento maxillo facial radiology*, 30 (5), 242–245. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600615>
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics : SJS ; theory and applications*, 6 (2), 65–70.
- Hosokawa, S., Takahashi, G., Okamura, J., Imai, A., Mochizuki, D., Takizawa, Y. et al. (2017). Risk and prognostic factors for multiple primary carcinomas in patients with head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx178>
- Hsu, Y.-B., Chang, S.-Y., Lan, M.-C., Huang, J.-L., Tai, S.-K. & Chu, P.-Y. (2008). Second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the tongue and larynx. An analysis of incidence, pattern, and outcome. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMS*, 71 (2), 86–91. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70080-7](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70080-7)
- Huang, S. H., Hwang, D., Lockwood, G., Goldstein, D. P. & O'Sullivan, B. (2009). Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity. A meta-analysis of reported studies. *Cancer*, 115 (7), 1489–1497. <https://doi.org/10.1002/cncr.24161>
- Jansen, L., Buttman-Schweiger, N., Listl, S., Ressing, M., Holleczer, B., Katalinic, A. et al. (2018). Differences in incidence and survival of oral cavity and pharyngeal cancers between Germany and the United States depend on the HPV-association of the cancer site. *Oral oncology*, 76, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.015>
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J. & Thun, M. J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59 (4), 225–249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>
- Jeon, J.-H., Kim, M. G., Park, J. Y., Lee, J. H., Kim, M. J., Myoung, H. et al. (2017). Analysis of the outcome of young age tongue squamous cell carcinoma. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 39 (1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40902-017-0139-8>
- Jerjes, W., Upile, T., Petrie, A., Riskalla, A., Hamdoon, Z., Vourvachis, M. et al. (2010). Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head & neck oncology*, 2, 9. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-2-9>
- Jones, K. R., Lodge-Rigal, R. D., Reddick, R. L., Tudor, G. E. & Shockley, W. W. (1992). Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 118 (5), 483–485.
- Jones, A. S., Morar, P., Phillips, D. E., Field, J. K., Husband, D. & Helliwell, T. R. (1995). Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 75 (6), 1343–1353.
- Jung, Y.-S., Lim, J., Jung, K.-W., Ryu, J. & Won, Y.-J. (2015). Metachronous Second Primary Malignancies after Head and Neck Cancer in a Korean Cohort (1993-2010). *PloS one*, 10 (7), e0134160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134160>
- Kademani, D., Bell, R. B., Bagheri, S., Holmgren, E., Dierks, E., Potter, B. et al. (2005). Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma. The influence of histologic grade. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 63 (11), 1599–1605. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.011>
- Kang, C.-J., Lin, C.-Y., Wang, H.-M., Fan, K.-H., Ng, S.-H., Lee, L.-Y. et al. (2011). The number of pathologically positive lymph nodes and pathological tumor depth predicts prognosis in patients with poorly differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81 (4), e223-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.060>
- Kansy, K., Mueller, A. A., Mücke, T., Kopp, J.-B., Koersgen, F., Wolff, K. D. et al. (2014). Microsurgical reconstruction of the head and neck--current concepts of maxillofacial surgery in Europe. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 42 (8), 1610–1613. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.04.030>

- Kansy, K., Mueller, A. A., Mücke, T., Koersgen, F., Wolff, K. D., Zeilhofer, H.-F. et al. (2015). Microsurgical reconstruction of the head and neck region. Current concepts of maxillofacial surgery units worldwide. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43 (8), 1364–1368. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.06.034>
- Kansy, K., Mueller, A. A., Mücke, T., Koersgen, F., Wolff, K. D., Zeilhofer, H.-F. et al. (2017). A worldwide comparison of the management of T1 and T2 anterior floor of the mouth and tongue squamous cell carcinoma - Extent of surgical resection and reconstructive measures. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45 (12), 2097–2104. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.09.012>
- Koch, W. M., Ridge, J. A., Forastiere, A. & Manola, J. (2009). Comparison of clinical and pathological staging in head and neck squamous cell carcinoma. Results from Intergroup Study ECOG 4393/RTOG 9614. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 135 (9), 851–858. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.123>
- Kokemueller, H., Brachvogel, P., Eckardt, A. & Hausamen, J. E. (2002). Neck dissection in oral cancer--clinical review and analysis of prognostic factors. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 31 (6), 608–614. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0265>
- Kolk, A. (2018). Einfluss onkogener Viren beim oralen Plattenepithelkarzinom. *Der MKG-Chirurg*, 11 (1), 21–29. <https://doi.org/10.1007/s12285-017-0137-y>
- Kolokythas, A., Park, S., Schlieve, T., Pytynia, K. & Cox, D. (2015). Squamous cell carcinoma of the oral tongue. Histopathological parameters associated with outcome. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44 (9), 1069–1074. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.027>
- Koo, B. S., Lim, Y. C., Lee, J. S. & Choi, E. C. (2006). Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 28 (10), 896–901. <https://doi.org/10.1002/hed.20423>
- Kramer, F.-J., Janssen, M. & Eckardt, A. (2004). Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical oral investigations*, 8 (2), 56–62. <https://doi.org/10.1007/s00784-003-0246-z>
- Kreppel, M., Drebber, U., Rothamel, D., Eich, H.-T., Kübler, A., Scheer, M. et al. (2011). Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 33 (10), 1467–1475. <https://doi.org/10.1002/hed.21630>
- Kreppel, M., Eich, H.-T., Brüggel, C., Dreiseidler, T., Rothamel, D., Drebber, U. et al. (2012). Preoperative vs. postoperative radiochemotherapy in patients with N2 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral oncology*, 48 (10), 1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.04.001>
- Kreppel, M., Nazarli, P., Grandoch, A., Safi, A.-F., Zirk, M., Nickenig, H.-J. et al. (2016). Clinical and histopathological staging in oral squamous cell carcinoma - Comparison of the prognostic significance. *Oral oncology*, 60, 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.07.004>
- Künzel, J., Mantsopoulos, K., Psychogios, G., Grundtner, P., Koch, M. & Iro, H. (2014). Lymph node ratio as a valuable additional predictor of outcome in selected patients with oral cavity cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 117 (6), 677–684. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.02.032>
- Künzel, J., Psychogios, G., Koch, M., Mantsopoulos, K., Kapsreiter, M. & Iro, H. (2013). Results of treatment for pT1/pT2 carcinomas of the floor of mouth. *Acta oto-laryngologica*, 133 (9), 1000–1005. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.796090>
- Larsen, S. R., Johansen, J., Sørensen, J. A. & Krogdahl, A. (2009). The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38 (8), 657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00797.x>
- Leemans, C. R., Braakhuis, B. J. M. & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature reviews. Cancer*, 11 (1), 9–22. <https://doi.org/10.1038/nrc2982>
- Li, Y., Bai, S., Carroll, W., Dayan, D., Dort, J. C., Heller, K. et al. (2013). Validation of the risk model. High-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head and neck pathology*, 7 (3), 211–223. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0412-1>
- Li, Y.-D., Ma, X., Han, Y.-L. & Peng, L.-W. (2017). Clinical features of multiple primary carcinomas of the oral cavity. *Experimental and therapeutic medicine*, 13 (2), 634–638. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3999>
- Li, W., Zhang, P., Li, R., Liu, Y. & Kan, Q. (2016). Radial free forearm flap versus pectoralis major pedicled flap for reconstruction in patients with tongue cancer. Assessment of quality of life. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 21 (6), e737-e742.
- Liao, C.-T., Chang, J. T.-C., Wang, H.-M., Ng, S.-H., Hsueh, C., Lee, L.-Y. et al. (2009). Preoperative 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake value of neck lymph nodes predicts neck cancer control and survival rates in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 74 (4), 1054–1061. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.045>
- Liao, L.-J., Chou, H.-W., Wang, C.-T., Chung, C.-S. & Lai, M.-S. (2013). The impact of second primary malignancies on head and neck cancer survivors. A nationwide cohort study. *PLoS one*, 8 (4), e62116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062116>
- Liao, C.-T., Kang, C.-J., Chang, J. T.-C., Wang, H.-M., Ng, S.-H., Hsueh, C. et al. (2007). Survival of second and multiple primary tumors in patients with oral cavity squamous cell carcinoma in the betel quid chewing area. *Oral oncology*, 43 (8), 811–819. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.10.003>
- Liao, C.-T., Lee, L.-Y., Huang, S.-F., Chen, I.-H., Kang, C.-J., Lin, C.-Y. et al. (2011). Outcome analysis of patients with oral cavity cancer and extracapsular spread in neck lymph nodes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81 (4), 930–937. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.1988>
- Licciardello, J. T., Spitz, M. R. & Hong, W. K. (1989). Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck. Second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 17 (3), 467–476.

- Lieng, H., Gebiski, V. J., Morgan, G. J. & Veness, M. J. (2016). Important prognostic significance of lymph node density in patients with node positive oral tongue cancer. *ANZ journal of surgery*, 86 (9), 681–686. <https://doi.org/10.1111/ans.13512>
- Lim, Y. C. & Choi, E. C. (2008). Surgery alone for squamous cell carcinoma of the oral cavity. Survival rates, recurrence patterns, and salvage treatment. *Acta oto-laryngologica*, 128 (10), 1132–1137. <https://doi.org/10.1080/00016480801901691>
- Lin, C.-Y., Lee, L.-Y., Huang, S.-F., Kang, C.-J., Fan, K.-H., Wang, H.-M. et al. (2008). Treatment outcome of combined modalities for buccal cancers. Unilateral or bilateral neck radiation? *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 70 (5), 1373–1381. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.022>
- Lindenblatt, R. d. C. R., Martinez, G. L., Silva, L. E., Faria, P. S., Camisasca, D. R. & Lourenço, S. d. Q. C. (2012). Oral squamous cell carcinoma grading systems--analysis of the best survival predictor. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 41 (1), 34–39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01068.x>
- Liu, C.-H., Chen, H.-J., Wang, P.-C., Chen, H.-S. & Chang, Y.-L. (2013). Patterns of recurrence and second primary tumors in oral squamous cell carcinoma treated with surgery alone. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 29 (10), 554–559. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.03.001>
- Loeffelbein, D. J., Eiber, M., Mayr, P., Souvatzoglou, M., Mücke, T., Bomhard, A. von et al. (2015). Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. Proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43 (8), 1546–1552. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.06.020>
- Marcazzan, S., Varoni, E. M., Blanco, E., Lodi, G. & Ferrari, M. (2018). Nanomedicine, an emerging therapeutic strategy for oral cancer therapy. *Oral oncology*, 76, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.014>
- Martínez-Gimeno, C., Rodríguez-Delgado, L. E., Perera-Molinero, A., Trujillo, M. d. C., Chivite, A., Maeso, M. C. et al. (2011). A new method for the prediction of cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. A combination of Martínez-Gimeno Scoring System and clinical palpation. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 39 (7), 534–537. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2010.10.027>
- Mochizuki, Y., Harada, H., Ikuta, M., Shimamoto, H., Tomioka, H., Tanaka, K. et al. (2015). Clinical characteristics of multiple primary carcinomas of the oral cavity. *Oral oncology*, 51 (2), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.013>
- Monroe, M. M. & Gross, N. D. (2012). Evidence-based practice: management of the clinical node-negative neck in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngologic clinics of North America*, 45 (5), 1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2012.06.016>
- Napier, S. S. & Speight, P. M. (2008). Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions. An overview of the literature. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 37 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x>
- Neville, B. W. & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52 (4), 195–215.
- O'Brien, C. J., Adams, J. R., McNeil, E. B., Taylor, P., Laniewski, P., Clifford, A. et al. (2003). Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 32 (5), 492–497.
- Ong, W., Zhao, R., Lui, B., Tan, W., Ebrahimi, A., Clark, J. R. et al. (2016). Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head & neck*, 38 Suppl 1, E859-66. <https://doi.org/10.1002/hed.24113>
- Ord, R. A. & Blanchaert, R. H. (2001). Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 132 Suppl, 19S-23S.
- Patel, S. G., Amit, M., Yen, T. C., Liao, C. T., Chaturvedi, P., Agarwal, J. P. et al. (2013). Lymph node density in oral cavity cancer. Results of the International Consortium for Outcomes Research. *British journal of cancer*, 109 (8), 2087–2095. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.570>
- Pires, F. R., Ramos, A. B., Oliveira, J. B. C. d., Tavares, A. S., Luz, P. S. R. d. & Santos, T. C. R. B. d. (2013). Oral squamous cell carcinoma. Clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 21 (5), 460–467. <https://doi.org/10.1590/1679-775720130317>
- Prabhu, R. S., Hanasoge, S., Magliocca, K. R., Hall, W. A., Chen, S. A., Higgins, K. A. et al. (2015). Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection. Implications for adjuvant therapy. *Head & neck*, 37 (6), 777–782. <https://doi.org/10.1002/hed.23662>
- Qaisi, M., Vorrasi, J., Lubek, J. & Ord, R. (2014). Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72 (8), 1511–1516. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.03.012>
- Quinlan-Davidson, S. R., Mohamed, A. S. R., Myers, J. N., Gunn, G. B., Johnson, F. M., Skinner, H. et al. (2017). Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral oncology*, 72, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.07.002>
- Rahima, B., Shingaki, S., Nagata, M. & Saito, C. (2004). Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 97 (4), 423–431. <https://doi.org/10.1016/S1079210403006346>
- Rasse, M. (2008). Indikationen zur chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 158 (9-10), 243–248. <https://doi.org/10.1007/s10354-008-0528-9>

- Ravasz, L. A., Slootweg, P. J., Hordijk, G. J., Smit, F. & van der Tweel, I. (1991). The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 19 (7), 314–318.
- Regueiro, C. A., Aragón, G., Millán, I., Valcárcel, F. J., La Torre, A. de & Magallón, R. (1994). Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 30A (14), 2060–2067.
- Rennemo, E., Zätterström, U. & Boysen, M. (2008). Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer. An analysis of 2,063 cases. *The Laryngoscope*, 118 (8), 1350–1356. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318172ef9a>
- Ridder, M. de, Marres, C. C. M., Smeele, L. E., van den Brekel, M. W. M., Hauptmann, M., Balm, A. J. M. et al. (2016). A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 469 (6), 635–641. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2015-9>
- Sagheb, K., Sagheb, K., Taylor, K. J., Al-Nawas, B. & Walter, C. (2014). Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla. A retrospective study of 25 years. *Clinical oral investigations*, 18 (4), 1221–1227. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1070-8>
- Sayed, S. I., Sharma, S., Rane, P., Vaishampayan, S., Talole, S., Chaturvedi, P. et al. (2013). Can metastatic lymph node ratio (LNR) predict survival in oral cavity cancer patients? *Journal of surgical oncology*, 108 (4), 256–263. <https://doi.org/10.1002/jso.23387>
- Schmidt, B. L., Dierks, E. J., Homer, L. & Potter, B. (2004). Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62 (9), 1055–1058.
- Schwartz, G. J., Mehta, R. H., Wenig, B. L., Shaligram, C. & Portugal, L. G. (2000). Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head & neck*, 22 (1), 34–41.
- Scully, C. & Bagan, J. V. (2008). Recent advances in Oral Oncology 2007. Imaging, treatment and treatment outcomes. *Oral oncology*, 44 (3), 211–215. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.006>
- Scully, C. & Bagan, J. (2009). Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral oncology*, 45 (4-5), 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.01.004>
- Shapiro, M. & Salama, A. (2017). Margin Analysis. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 29 (3), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2017.03.003>
- Shaw, R. J., Brown, J. S., Woolgar, J. A., Lowe, D., Rogers, S. N. & Vaughan, E. D. (2004). The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head & neck*, 26 (10), 861–869. <https://doi.org/10.1002/hed.20036>
- Sheahan, P., O'Keane, C., Sheahan, J. N. & O'Dwyer, T. P. (2003). Effect of tumour thickness and other factors on the risk of regional disease and treatment of the N0 neck in early oral squamous carcinoma. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 28 (5), 461–471.
- Shield, K. D., Ferlay, J., Jemal, A., Sankaranarayanan, R., Chaturvedi, A. K., Bray, F. et al. (2017). The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67 (1), 51–64. <https://doi.org/10.3322/caac.21384>
- Shikhani, A. H., Matanoski, G. M., Jones, M. M., Kashima, H. K. & Johns, M. E. (1986). Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 112 (11), 1172–1179.
- Shrime, M. G., Ma, C., Gullane, P. J., Gilbert, R. W., Irish, J. C., Brown, D. H. et al. (2009). Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head & neck*, 31 (9), 1129–1136. <https://doi.org/10.1002/hed.21073>
- SLAUGHTER, D. P., SOUTHWICK, H. W. & SMEJKAL, W. (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6 (5), 963–968.
- Son, H.-J., Roh, J.-L., Cho, K.-J., Choi, S.-H., Nam, S. Y. & Kim, S. Y. (2017). Nodal factors predictive of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. <https://doi.org/10.1111/coa.12995>
- Spiro, R. H., Guillaumondegui, O., Paulino, A. F. & Huvos, A. G. (1999). Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head & neck*, 21 (5), 408–413.
- Sturgis, E. M., Wei, Q. & Spitz, M. R. (2004). Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in oncology*, 31 (6), 726–733.
- Sundermann, B. V., Uhlmann, L., Hoffmann, J., Freier, K. & Thiele, O. C. (2017). The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity. A retrospective study of 1501 cases. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.10.019>
- Takahashi, M., Aoki, T., Nakamura, N., Carreras, J., Kajiwara, H., Kumaki, N. et al. (2014). Clinicopathological analysis of 502 patients with oral squamous cell carcinoma with special interest to distant metastasis. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine*, 39 (4), 178–185.
- Tamjid, B., Phan, P., John, T., Mitchell, P. & Gan, H. (2017). Outcomes for patients with synchronous and metachronous primary lung cancer after diagnosis of head and neck cancer. *Head & neck*, 39 (8), 1544–1549. <https://doi.org/10.1002/hed.24751>
- Tirelli, G., Gatto, A., Boscolo Nata, F., Bussani, R., Piccinato, A., Marcuzzo, A. V. et al. (2018). Prognosis of oral cancer. A comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 56 (1), 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.11.009>
- Toporcov, T. N., Znaor, A., Zhang, Z.-F., Yu, G.-P., Winn, D. M., Wei, Q. et al. (2015). Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *International journal of epidemiology*, 44 (1), 169–185. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu255>

- Van der Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral oncology*, 45 (4-5), 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.016>
- Vries, N. de, van der Waal, I. & Snow, G. B. (1986). Multiple primary tumours in oral cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 15 (1), 85–87.
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*, 45 (4-5), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
- Warren, S. & Gates, O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*, 1932 (16), 1358–1414.
- Weijers, M., Snow, G. B., Bezemer, P. D., van der Wal, J. E. & van der Waal, I. (2002). The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma. An analysis of 37 patients. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 31 (1), 11–15.
- Weijers, M., Snow, G. B., Bezemer, D. P., van Wal, J. E. & van der Waal, I. (2004). The status of the deep surgical margins in tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma and risk of local recurrence; an analysis of 68 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 33 (2), 146–149. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0469>
- Wittekind, C. (2010). *TNM. Klassifikation maligner Tumoren* (7. Aufl.). Somerset: Wiley-Blackwell.
- Wolff, K.-D., Follmann, M. & Nast, A. (2012). The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Deutsches Arzteblatt international*, 109 (48), 829–835. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0829>
- Woolgar, J. A. (2006). Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral oncology*, 42 (3), 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.05.008>
- Woolgar, J. A., Scott, J., Vaughan, E. D., Brown, J. S., West, C. R. & Rogers, S. (1995). Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 77 (5), 325–331.
- Zirk, M., Safi, A.-F., Buller, J., Nickenig, H.-J., Dreiseidler, T., Zinser, M. et al. (2017). Lymph node ratio as prognosticator in floor of mouth squamous cell carcinoma patients. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.11.021>

7.2 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
bds.	beidseits
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
CTx	Chemotherapie
et al.	et alii
G	histopathologischer Differenzierungsgrad
ges.	gesamt
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilenrange 25-75
LAW	Lymphabflussweg
LK	Lymphknoten
LNR	Lymph node ratio
M.	Musculus
max.	Maximum
MH	Mundhöhle
min.	Minimum
mind.	mindestens
ML	Mittellinie
mm	Millimeter
MRND	Modifiziert radikale Neck Dissection
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ND	Neck Dissection
nnb	nicht näher bekannt/ bezeichnet
Oro	Oropharynx
p	p-Wert
PECA	Plattenepithelkarzinom
PT	Primärtumorregion
pTNM	pathologisches Tumor-Staging (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
R0	makroskopisch und mikroskopisch komplett tumorfrei
R1	Resektionsränder mikroskopisch nicht komplett tumorfrei
R2	Resektionsränder makroskopisch nicht komplett tumorfrei
RCTx	Radiochemotherapie
RND	Radikale Neck Dissection
RTx	Radiotherapie
Rx	Tumorfreiheit der Resektionsränder kann nicht eindeutig beurteilt werden
sog.	sogenannte(r/ s)
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorstaging (Primärtumor, Lymphknoten, Metastasen)
UICC	Union for international cancer control
vs.	versus
WG	Weichgewebe
ypTNM	pathologisches Tumor-Staging nach multimodaler Therapie (Primärtumor, Nodi, Metastasen)
z.B.	zum Beispiel

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-TNM-Klassifikation (UICC 2010, 7. Auflage) (Wittekind, 2010).....	4
Tabelle 2: AJCC-Tumorstadien-Einteilung (Edge, 2010)	4
Tabelle 3: Verteilung der Tumorlokalisationen im gesamten Patientengut	11
Tabelle 4: Verteilung der Zweittumorlokalisationen abhängig vom Ersttumor im gesamten Patientengut	11
Tabelle 5: Verteilung der Dritttumorlokalisationen abhängig vom Ersttumor im gesamten Patientengut	11
Tabelle 6: Verteilung der Tumorlokalisationen im primär operativ therapierten Patientengut	12
Tabelle 7: Verteilung der Tumorlokalisationen im Detail im R0-resezierten Patientengut	13
Tabelle 8: Geschlechterverteilung im R0-resezierten Patientengut abhängig von Tumorlokalisation ..	14
Tabelle 9: Verteilung der R0-resezierten Patienten abhängig vom Behandlungszeitraum	15
Tabelle 10: Todesursachen im R0-Patientengut	16
Tabelle 11: T-Status im gesamten R0-resezierten Patientengut	16
Tabelle 12: T-Status abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut	17
Tabelle 13: N-Status im gesamten R0-resezierten Patientengut	17
Tabelle 14: N-Status abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut.....	18
Tabelle 15: Grading im gesamten R0-resezierten Patientengut	18
Tabelle 16: Grading abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut.....	19
Tabelle 17: UICC-Stadium im gesamten R0-resezierten Patientengut.....	19
Tabelle 18: UICC-Stadium abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut	20
Tabelle 19: LNR im R0-resezierten Patientengut.....	21
Tabelle 20: Ausmaß Knochenresektion im R0-resezierten Patientengut	21
Tabelle 21: Resektionsabstand abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut	22
Tabelle 22: Neck Dissection abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut.....	22
Tabelle 23: Bezug der Neck Dissection zur Tumurlage im R0-resezierten Patientengut	23
Tabelle 24: Ausdehnung der Neck Dissection im R0-resezierten Patientengut	23
Tabelle 25: Art der adjuvanten Therapie abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut.....	24
Tabelle 26: Bestrahlungsfeld bei adjuvanter Therapie abhängig von Tumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut.....	24

Tabelle 27: Rekonstruktive Maßnahmen im R0-resezierten Patientengut.....	25
Tabelle 28: Rekonstruktive Maßnahmen abhängig von Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut.....	25
Tabelle 29: Rezidivlokalisierung im R0-resezierten Patientengut	26
Tabelle 30: Anteil männlicher Patienten von abhängig von Rezidiventwicklung und Tumorlokalisierung im R0-resezierten Patientengut.....	27
Tabelle 31: T-Status von abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut.....	28
Tabelle 32: N-Status von abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut	28
Tabelle 33: Grading abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut	28
Tabelle 34: UICC-Stadium abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut	29
Tabelle 35: LNR abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut bei positiven LK.	29
Tabelle 36: LNR abhängig von Rezidivlokalisierung im R0-resezierten Patientengut bei positiven LK..	30
Tabelle 37: Resektionsabstand abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut....	30
Tabelle 38: Rekonstruktive Maßnahmen abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut.....	31
Tabelle 39: Ausdehnung der Neck Dissection abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut.....	31
Tabelle 40: Art der adjuvanten Therapie abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut.....	32
Tabelle 41: Bestrahlungsfeld bei adjuvanter Therapie abhängig von Rezidiventwicklung im R0-resezierten Patientengut.....	32
Tabelle 42: Rezidiventwicklung abhängig von Behandlungsjahr im R0-resezierten Patientengut	33
Tabelle 43: Rezidivlokalisierung abhängig vom T-Status im R0-resezierten Patientengut.....	33
Tabelle 44: Rezidivlokalisierung abhängig vom N-Status im R0-resezierten Patientengut	33
Tabelle 45: Rezidivlokalisierung abhängig vom LNR im R0-resezierten Patientengut	34
Tabelle 46: Rezidivlokalisierung abhängig vom UICC-Stadium im R0-resezierten Patientengut	34
Tabelle 47: Rezidivlokalisierung abhängig vom Resektionsstatus im R0-resezierten Patientengut.....	34
Tabelle 48: Rezidivlokalisierung abhängig von Ausdehnung der Neck Dissection im R0-resezierten Patientengut.....	35
Tabelle 49: Rezidivlokalisierung abhängig von rekonstruktiven Maßnahmen im R0-resezierten Patientengut.....	35
Tabelle 50: Rezidivlokalisierung abhängig von adjuvanter Therapie im R0-resezierten Patientengut ...	35
Tabelle 51: Therapeutische Maßnahmen nach Rezidiv im R0-resezierten Patientengut	36

Tabelle 52: Therapie des Rezidivs abhängig von adjuvanter Therapie im R0-resezierten Patientengut	36
Tabelle 53: Therapie des Rezidivs abhängig von Primärtumorlokalisation im R0-resezierten Patientengut.....	37
Tabelle 54: Therapie des Rezidivs abhängig von Rezidivlokalisation im R0-resezierten Patientengut	37
Tabelle 55: Überlebensanalyse nach Ersttumor im R0-resezierten Patientengut	38
Tabelle 56: Überlebensanalyse nach Zweittumor im R0-resezierten Patientengut	39
Tabelle 57: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Gesamtüberleben nach Ersttumor im R0-resezierten Patientengut.....	40
Tabelle 58: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Gesamtüberleben nach Zweittumor im R0-resezierten Patientengut.....	40
Tabelle 59: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Rezidiv-freiem Überleben nach Ersttumor im R0-resezierten Patientengut	41
Tabelle 60: Assoziationen zwischen klinischen Parametern und Rezidiv-freiem Überleben nach Zweittumor im R0-resezierten Patientengut	41

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebenskurve nach R0-Resektion eines Primärtumors in Mundhöhle, Oropharynx oder Lippe..... 38

Abbildung 2: Überlebenskurve nach R0-Resektion eines Zweittumors in Mundhöhle, Oropharynx oder Lippe 39

8 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk möchte ich mich sehr herzlich für die Überlassung des überaus interessanten Themas dieser Arbeit bedanken. Besonderer Dank gebührt ihm für seine stets freundliche Unterstützung sowie seine Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, mit der er mir trotz seiner vielfältigen Belastung durch Klinik und Forschung immer begegnete. In sämtlichen Phasen der Erstellung dieser Arbeit wurde ich von ihm professionell mit kompetentem Rat, stetiger Hilfe und Motivation begleitet.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn und Univ.-Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff und seiner gesamten Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Bei Herrn Jakob Schöpe vom Institut für medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität des Saarlandes bedanke ich mich herzlichst für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin und der Zahnmedizin ermöglichten und mir auch während der gesamten Zeit der Anfertigung dieser Arbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.