

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

(Direktor: Univ. Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

Die präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie (HART)
des Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle

Eine retrospektive Studie 1993 - 2007

Mario Friedrich Konen

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. F. W. Hölzle

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff

Die Dissertation wurde am 18.11.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 27.01.2010 angenommen.

**Meiner Frau mit unserer Tochter, sowie meinem Vater in
Dankbarkeit gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	8
1.1 EINLEITUNG	8
1.2 ZIELSETZUNG	9
2. GRUNDLAGEN DES PLATTENEPIHELKARZINOMS IM MUNDHÖHLENBEREICH..	10
2.1 ÄTIOLOGIE	10
2.2 EPIDEMIOLOGIE	13
2.3 ANATOMISCHE EINTEILUNG	14
2.4. AKTUELLE THERAPIEFORMEN.....	17
2.4.1 <i>Chirurgie</i>	18
2.4.2. <i>Radiotherapie</i>	21
2.4.3 <i>Chemotherapie</i>	22
2.4.4 <i>Radiochemotherapie</i>	24
2.4.5 <i>Antikörpertherapie</i>	25
2.4.6 <i>Gentherapie</i>	26
2.4.7 <i>Photodynamische Therapie</i>	27
2.4.8 <i>Antivaskuläre Therapieverfahren</i>	28
2.4.9 <i>Interstitielle Lasertherapie</i>	28
2.4.10 <i>Sentinel Lymphknotentherapie</i>	29
2.4.11 <i>Präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie</i>	29
2.5 PROGNOTISCHE FAKTOREN	31
2.5.1 <i>TNM-Klassifikation</i>	32

2.5.2 Einteilung in Tumorstadien.....	36
2.5.3 Histologischer Differenzierungsgrad	37
2.5.4 Resektionsränder	37
2.6 NACHSORGE	38
3. MATERIAL UND METHODEN	40
3.1 PATIENTENGUT	40
3.2 BESTRAHLUNGSKONZEPT	40
3.3 DATENERHEBUNG	41
3.4 ERFASSTE DATEN	42
3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	43
4. ERGEBNISSE.....	44
4.1 DARSTELLUNG DES PATIENTENGUTES.....	44
4.1.1 Lokalisation des Primärtumors.....	48
4.1.2 Prognostische Faktoren	50
4.1.3 Therapie des Lymphabflussgebietes	69
4.1.4 Postoperative Radiotherapie.....	71
4.1.5 Auftreten von Rezidiven und Metastasen	73
4.2 BEHANDLUNGSMORBIDITÄT	76
4.2.1 Radiotoxizität.....	76
4.2.2 Präoperative Radiotherapie.....	77
4.2.3 Postoperative Radiotherapie.....	78
4.3 NACHSORGE	79

5. DISKUSSION	80
5.1 DISKUSSION DES PATIENTENGUTES.....	80
5.1.1 <i>Diskussion der Geschlechtsverteilung</i>	80
5.1.2 <i>Diskussion der Altersverteilung</i>	81
5.1.3 <i>Diskussion der Lokalisation des Primärtumors</i>	83
5.2 DISKUSSION DER PROGNOSEFAKTOREN	84
5.2.1 <i>TNM-Klassifikation</i>	84
5.2.2 <i>Tumorvolumen</i>	86
5.2.3 <i>Infiltration in Nachbarstrukturen</i>	87
5.2.4 <i>Histologische Differenzierung</i>	88
5.2.5 <i>Der Resektionsstatus</i>	90
5.3 DISKUSSION DER POSTOPERATIVEN RADIOTHERAPIE.....	91
5.4 DISKUSSION DER PRÄOPERATIVEN, HYPERFRAKTIONIERTEN, AKZELERierten RADIOTHERAPIE	93
5.4.1 <i>Bereits etablierte Behandlungskonzepte mit der HART</i>	93
5.4.2 <i>Vergleich der HART mit der präoperativen Radiochemotherapie</i>	93
6. ZUSAMMENFASSUNG	97
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	101
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	117
9. TABELLENVERZEICHNIS.....	119
10. ANLAGE	120
11. DANKSAGUNGEN	121
12. LEBENS LAUF	122

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

π	PI (mathematische Zahl 3,14159)
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
B	Breite
CT	Computer Tomograph
D	Durchmesser
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
EBV	Ebstein Barr Virus
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GDEPT	gene directed enzyme pro-drug therapy
Gy	Gray
H	Höhe
HART	hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
LK-E-bil	Lymphknotenextirpation bilateral
LK-E-uni	Lymphknotenextirpation unilateral
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

MV	Mega Volt
NCDB	National Cancer Data Base (Amerika)
ND bil	Neck dissection bilateral
ND uni	Neck dissection unilateral
NMR	Nuclear magnetic resonanz
n.n.b.	nicht näher bezeichnet
PEC	Plattenepithelcarcinom
PET	Positronen Emissions Tomograph
post-OP	postoperativ
prä-OP	präoperativ
T	Tiefe
TTV	Totales Tumolvolumen
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Von allen Tumoren, die im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich vorkommen, bilden die Tumoren der Lippen, Mundhöhle und des Oropharynx die Mehrheit (MORGENROTH et al., 1996, S.236). Von diesen Tumoren ist das Plattenepithelkarzinom die häufigste maligne Form im Kopf- und Halsbereich. Dabei weist es eine Prävalenz von nur 5 % auf (SCHMELZEISEN, 2003, S.87). Dennoch steht es an sechster Stelle in der Prävalenz der Tumorenmanifestationen weltweit (GANLY et al., 2000, S.14). Jährlich werden weltweit ca. 200.000 Mundhöhlenkarzinome neu diagnostiziert (FIGUERO et al., 2004, S.16). Laut dem Statistischen Bundesamt verstarben im Jahr 2005 insgesamt 211.396 Menschen an bösartigen Neubildungen. Davon entfallen 4819 Todesfälle auf bösartige Tumoren an der Lippe, im Mund und im Rachen. Dies entspricht 2,27 % aller Todesfälle durch bösartige Neubildungen bundesweit (STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, 2006). Neuere Studien zeigen, dass der Altersgipfel der Erstmanifestation den Trend aufweist, sich immer weiter in die jüngeren Lebensjahre zu verlagern (EL-HUSSEINY et al., 2000, S.194).

In den letzten 30 Jahren wurde viel Grundlagenforschung zur Tumorentstehung und Tumorthherapie betrieben, die unser molekularbiologisches Verständnis sehr vertieft hat. Somit gab es in den letzten Jahrzehnten auch viele Änderungen und Neuerungen in den Strategien zur Behandlung der Tumoren. Dem gegenüber steht allerdings die Tatsache, dass sich, trotz dieser Bemühungen, die Gesamtüberlebensrate kaum verändert hat. Daher ist zu erwarten, dass sich die Endergebnisse im Hinblick auf das Überleben bei neuen Therapieansätzen wahrscheinlich nur geringfügig ändern werden (DE VITA, 1983, S.2404).

Das Sammeln von Daten aus den täglichen Behandlungsplänen der Patienten, den Patientenakten, ist eine bewährte Methode an Informationen zu gelangen, die sich dann für medizinisch-wissenschaftliche Zwecke

auswerten lassen. Diese Informationen sind in der Regel massenhaft in den Archiven der Krankenhäuser vorhanden. Allerdings ist der individuelle Informationsgehalt der Patientenakten nur dann nutzbar, wenn die Daten aufgearbeitet, graphisch und tabellarisch darstellbar gemacht und somit vergleichbar werden.

1.2 Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Effizienz der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie anhand einer retrospektiven Analyse der Patientendaten zu eruieren.

Die erarbeiteten Überlebenszahlen sollen anhand der aktuellen Literatur diskutiert werden.

Eine Vergleichbarkeit der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie von Plattenepithelkarzinomen im Mundhöhlenbereich mit anderen Therapieverfahren, insbesondere der präoperativen Radiochemotherapie, soll ermöglicht werden.

2. Grundlagen des Plattenepithelkarzinoms im Mundhöhlenbereich

Laut Definition der World-Health-Organisation (WHO) ist "Gesundheit ein Zustand des umfassenden körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht lediglich das Frei sein von Krankheit und Schwäche". Alle Tumorerkrankungen sind Erkrankungen des gesamten Menschen und schließen den Körper und die Psyche mit ein. Dies gilt insbesondere für die Tumoren des Kopf- und Halsbereiches, denn diese wirken sich in besonderer Art und Weise auf das gesellschaftliche Leben der Patienten aus (METELMANN, 1998, S.275).

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen insbesondere die Patienten mit einem Tumor im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und des Hypopharynx Zeichen der Mangelernährung auf. Besondere Charakteristika dieser Patientengruppe im Hinblick auf ihre Ernährungs- und Lebensgewohnheiten sind ein ausgeprägter Konsum von Tabak und Alkohol, sowie eine einseitige Ernährung und ein instabiles soziales Umfeld (MAIER und SENNEWALD, 1994, S.108). Auch in der heutigen Zeit versterben noch immer rund 20 % aller Tumorpatienten an Kachexie (SCHAUDER, 1991, S.12).

2.1 Ätiologie

Bei der Entstehung von Karzinomen sowie deren Präkanzerosen sind im Ursachenkomplex die primär exogenen von endogenen Noxen zu unterscheiden. Diese haben sowohl große Bedeutung für die Prävention, als auch für die Therapie. So kann das Erkrankungsrisiko drastisch minimiert werden, wenn man alleine die Noxen eliminiert. Dennoch ist eine suffiziente Prophylaxe durch Ausschalten der Ursachen nicht vollständig ausreichend,

um die Inzidenzrate zu nivellieren, womit der rechtzeitigen Früherkennung des Tumors eine wesentliche Bedeutung zukommt (KRÜGER, 1976, S.357).

Dabei sind die exogenen Ursachen maßgeblich verantwortlich für die Entstehung von Karzinomen (GRIMM, 1990, S.263). Zu diesen exogenen Faktoren zählen Tabak- und Alkoholkonsum, eine schlechte Mundhygiene, sowie die Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (OGURA et al., 1999 S.78). Das Kauen der Betelnuss muss zudem noch in Asien zu den Risikofaktoren angefügt werden (REICHART et al., 1990, S.230; REICHART und PHILIPSEN, 1998, S.241). So müssen kulturelle Unterschiede bei der Entstehung von Tumoren mitberücksichtigt werden.

Als wichtigster ursächlicher Faktor für die Entstehung von Karzinomen im Mundhöhlenbereich ist der Tabakkonsum zu erwähnen, der das Rauchen von Zigaretten, Zigarren und Pfeifen beinhaltet. Aber auch der Konsum von Kautabak ist als exogene Ursache nicht zu vernachlässigen (CHEN und Myers, 2000, S.648). Hier sei das 3,4-Benzpyren im Teer des Tabaks zu erwähnen, welches besonders in Verbindung mit starkem Alkoholkonsum als prädisponierender Faktor gilt (KEßLER et al., 2004, S.308). Alkoholkonsum als Risikofaktor wird in der Literatur noch immer kontrovers diskutiert. So wird einerseits das Dosis-Wirkungs-Verhältnis als maßgebend beurteilt, wobei vielmehr die Häufigkeit der Alkoholfuhr als die Art des Getränkes eine Rolle spielt (MAIER und TISCH, 1999, S.765). Andererseits wird die Konzentration des konsumierten Alkohols als maßgeblicher Faktor beschrieben (CASTELSAGUE et al, 2004, S.745). Die meisten Patienten (84%) weisen eine schlechte Mundhygiene auf, sind starke Raucher und alkoholkrank (METELMANN, 1998, S.278). Zu einer Prämorbidität der Mundschleimhaut im Sinne einer chronischen Entzündung führen Alkoholabusus in Verbindung mit einer schlechten Mundhygiene, die häufig einhergeht mit einem schlechten Sanierungsstatus des Gebisses (REICHART, et al. 1991). Wieder andere Autoren bezweifeln den alleinigen Einfluss von Alkohol bei der Entstehung von Tumoren. (FIGUERO et al., 2004, S.18).

Auch wenn Tabak- und Alkoholkonsum die beiden Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung von Tumoren im Mundhöhlenbereich sind, und sich zudem noch ihre Wirkung potenziert, so entwickelt nur eine Minderheit der Menschen Karzinome. Diese Tatsache unterstützt die These, dass es individuell erhebliche Unterschiede bezüglich der genetischen Vulnerabilität gegenüber Karzinomen gibt (CHEN und MYERS, 2000, S.685).

So wurden in den letzten Jahren verschiedene Genmutationen als endogener Risikofaktor mit der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen in Verbindung gebracht (ROWLEY et al., 1998, S.59; XU et al., 1998, S.209; SHAH et al., 2000, S.1075). Insbesondere die p53-Genmutation kann gerade bei jüngeren Patienten nachgewiesen werden (KOCH et al., 1995, S.263). Auch steht diese p53-Genmutation in direktem Zusammenhang mit dem Tabakkonsum (XU et al., 1998, S.207; HSIEH et al., 2001, S.1501). Weitere endogene Faktoren sind vor allem das Alter und das Geschlecht, die zur Entstehung eines Tumors beitragen. So korreliert das Alter mit der Einwirkzeit der Noxen. Dabei liegt der Altersgipfel für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms in der fünften und sechsten Lebensdekade (MORGENROTH et al., 1996, S.236; EL-HUSSEINY et al., 2000, S.195). Bezüglich des Auftretens von Karzinomen im Mundhöhlenbereich liegt das Verhältnis zwischen Männern und Frauen zwischen 4:1 und 1,5:1 (FRIES et al., 1979, S.195; ERISEN et al., 1996, S.227).

2.2 Epidemiologie

In Abhängigkeit von geographischen Regionen variiert die Inzidenzrate und Verteilung von Tumoren im Kopf- und Halsbereich. Zudem hängen sie von der unterschiedlichen Verteilung bekannter Risikofaktoren wie Tabak- oder Betelnusskauen, Rauchen und Alkohol ab (SANKARANARAYANAN et al., 1998, S.4785). Durch steigenden Konsum von Früchten und Gemüse sinkt das Erkrankungsrisiko für Kopf- und Halstumoren. Demzufolge scheinen Ernährungsunterschiede eine wesentliche Bedeutung zu haben (SANKARANARAYANAN et al., 1998, S.4786).

Die wohl am leichtesten zu verhindernde Krebserkrankung scheint das oropharyngeale und orale Karzinom zu sein, da es zu 80 % in Verbindung mit Alkohol und Tabak steht. Gerade in Entwicklungsländern wie Indien, Brasilien und Ländern in Südostasien, in denen die Karzinome im Mundhöhlenbereich 35 % aller malignen Tumoren ausmacht, ist die primäre Prävention die einfachste Strategie die Inzidenz der Karzinome zu senken (SANKARANARAYANAN et al., 1998, S.4784).

In Industrieländern wie den USA machen Tumoren des Kopf- und Halsbereiches im Vergleich nur 4 % aller bösartigen Tumoren aus. Weltweit rangieren die Tumoren des Kopf- und Halsbereiches an Platz sechs (SCHMELZEISEN, 2003, S.87).

2.3 Anatomische Einteilung

Im Folgenden wird die anatomische Einteilung des Tumorursprunges im Mundhöhlenbereich nach WITTEKIND et al. (2002, S.24) (ICD-O) nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahre 2002 beschrieben. Dabei wird in Karzinome der Lippe, der Mundhöhle, der Zunge und denen sonstiger Lokalisation unterschieden.

Lippe (ausgenommen Lippenhaut [C43.0, C44.0]):

Äußere Oberlippe / Lippenrot	C00.0
Äußere Unterlippe / Lippenrot	C00.1
Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet	C00.2
Mundwinkel / Lippenkommissur	C00.6
Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	C00.8
Lippe, nicht näher bezeichnet	C00.9

Mundhöhle

Mundschleimhaut:

Schleimhaut der Oberlippe (Innenseite)	C00.3
Schleimhaut der Unterlippe (Innenseite)	C00.4
Lippe, Innenseite, nicht näher bezeichnet	C00.5
Wangenschleimhaut	C06.0
Retromolarregion	C06.2
Vestibulum oris	C06.1
Oberkieferschleimhaut (Mundschleimhaut)	C03.0
Gingiva im Oberkiefer (Mundschleimhaut)	C03.01
Unterkieferzahnfleisch	C03.4
Schleimhaut des Alveolarfortsatzes im Unterkiefer	C03.12
Harter Gaumen	C05.0
Sulcus buccomaxillaris	C06.12
Sulcus buccomandibularis	C06.13
Vorderer Mundboden	C04.0
Seitlicher Mundboden	C04.1

Mundboden (mehrere Teilbereiche überlappend)	C04.8
Mundboden o.n.A.	C04.9

Zunge:

Zungengrund (hinteres Zungendrittel/Zungenwurzel)	C01.9
Zungenrücken (vordere 2/3 der Zunge, Ventralfläche)	C02.0
Zungenrand	C02.1
Zungenunterseite (vordere 2/3 der Zunge, Dorsalfläche)	C02.2
Vordere 2/3 der Zunge (bewegliches Zungenteil) n.n.b.	C02.3
Zungentonsille (ausgenommen Tonsille n.n.b. C09.9)	C02.4

Sonstige

Sonstige und n.n.b. Teile des Mundes	C06.8
Mund nicht näher bezeichnet (inkl. kleine Speicheldrüse)	C06.9

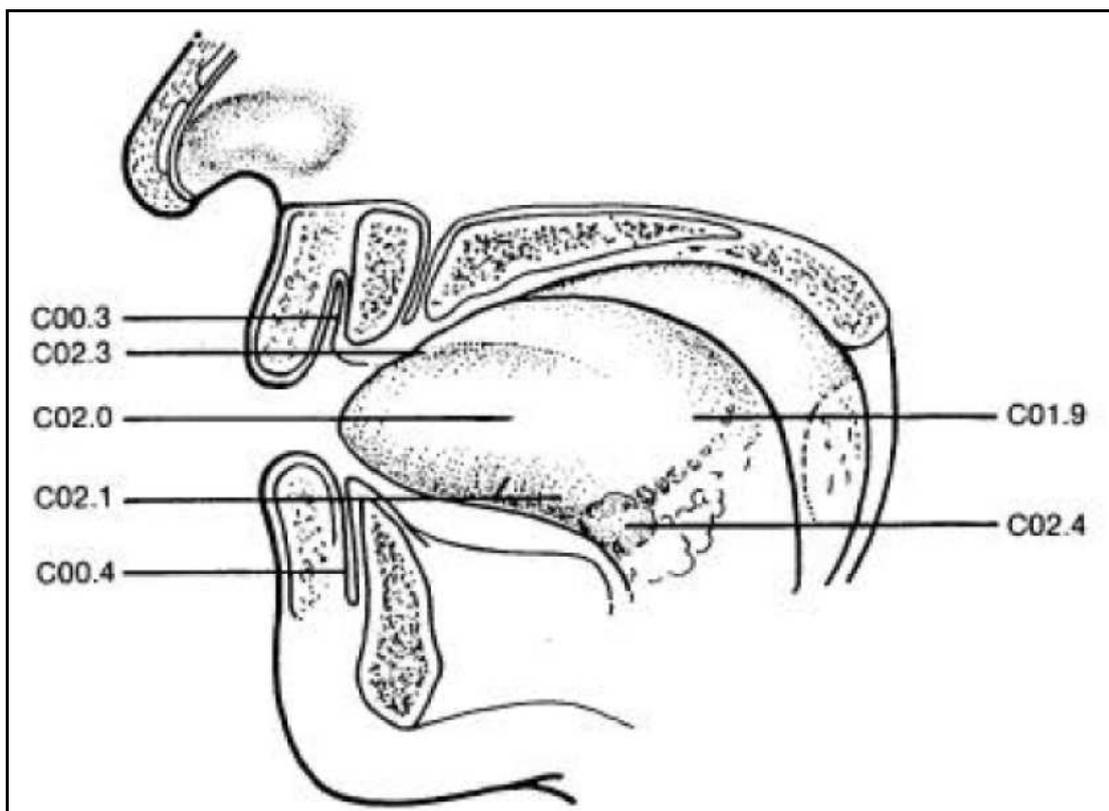


Abbildung 1: Anatomische Einteilung der Tumoren im Mundhöhlenbereich
Sagitalschnitt der Mundhöhle

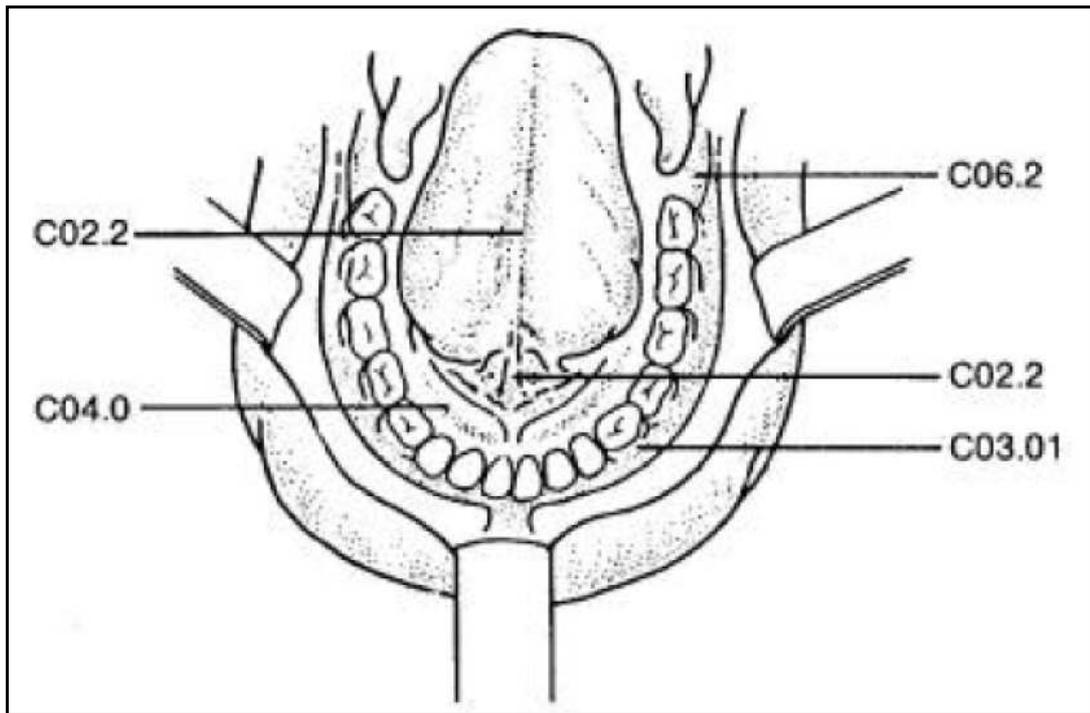


Abbildung 2: Anatomische Einteilung der Tumoren im Mundhöhlenbereich
Transversalschnitt der Mundhöhle

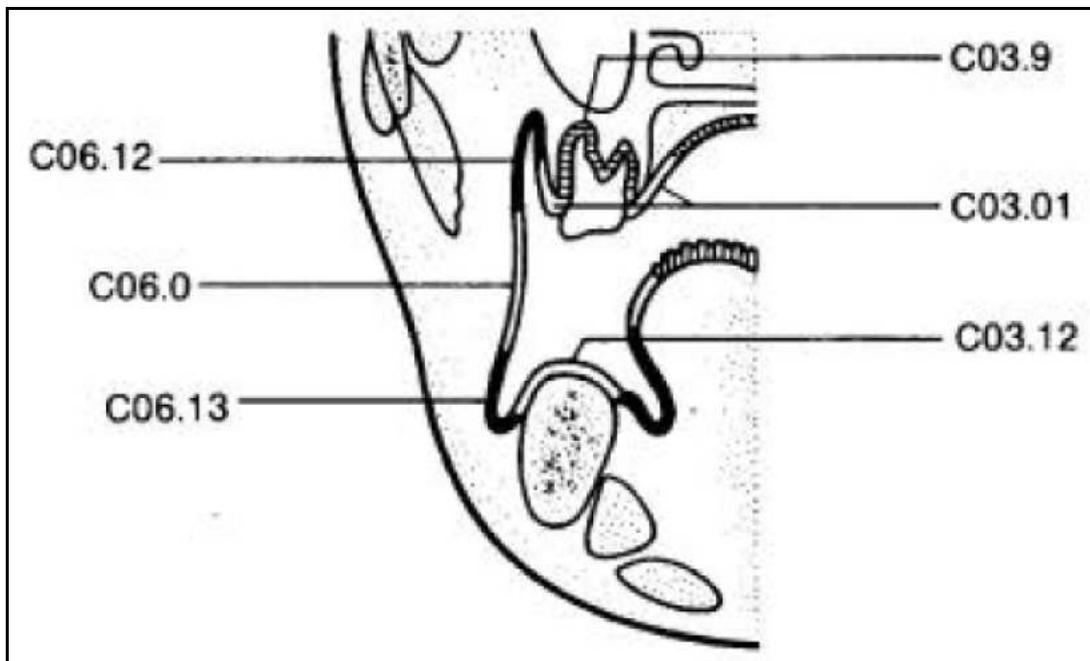


Abbildung 3: Anatomische Einteilung der Tumoren im Mundhöhlenbereich
Coronarschnitt der Mundhöhle

2.4. Aktuelle Therapieformen

Obwohl es in den letzten 30 Jahren immense Fortschritte in der Entwicklung neuer chemotherapeutischer Wirkstoffe, chirurgischer Rekonstruktionen und strahlentherapeutischer Protokolle gegeben hat, konnte die Überlebensrate nicht signifikant gesteigert werden (DE VITA, 1983, S.2405). Somit ist bis heute in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich der bedeutendste prognostische Faktor die radikale und komplette Entfernung des Tumors (WENNEBERG, 1996, S.2392).

Rückschläge in der Therapie sind insbesondere die Entstehung von Lokalrezidiven, das Entwickeln von Metastasen und Zweittumoren (GANLY et al., 2000, S.14).

Leider befinden sich bereits über 60 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium III und IV (siehe Tabelle 4). So kommt es bei jedem vierten Patienten mit einem Tumor im Kopf- und Halsbereich zu einer Fernmetastase. Lokalrezidive treten sogar bei 50-60 % aller Patienten auf (STUPP et al., 1994, S.353). Zweittumoren treten je nach Literatur in 10-40 % der Fälle auf (JONES et al., 1995, S.1348; DAMMER, 1999, S.64).

Die Lokalrezidive treten vermehrt bei inkompletter chirurgischer Resektion (R1 oder höher) oder primärer Radiotherapie mit einer hohen Gesamtstrahlenbelastung auf (SNOW, 1989, S.34).

Die Behandlung der Lokalrezidive beschränkt sich meist auf die erneute Resektion mit dem Versuch einen freien Resektionsrand zu erhalten. Sollten die Risiken der Operation zu groß sein, kommt die Strahlentherapie in Betracht (ZIESKE et al., 1986, S.864).

Die chemotherapeutische Intervention zeigt leider nur eine geringe Ansprechbarkeit bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Nur etwa jeder dritte Patient spricht auf diese Therapieform an (FORASTIERE, 1994, S.25).

Durch die Grundlagenforschung werden immer wieder neue therapeutische Ansätze gefunden, die es vermögen, selektiv den Tumor zu bekämpfen und dabei das umliegende gesunde Gewebe kaum oder gar nicht zu beeinflussen. Zu diesen Therapieformen gehören unter anderem die Gentherapie, die Antikörpertherapie, sowie die photodynamische Therapie. Heutzutage kommt aber noch keines dieser Verfahren routinemäßig zum Einsatz (BEER et al., 1998, S.744; MASTRANGELI et al., 1996, S.83).

Auch die präoperative hyperfraktionierte Strahlentherapie stellt eine neue Therapieoption dar. In dieser retrospektiven Studie soll sie unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienlage als gleichwertige Therapie zur präoperativen Radiochemotherapie eruiert werden.

2.4.1 Chirurgie

Sofern ein kuratives Vorgehen möglich ist, oder dem chirurgischen Eingriff eine signifikante palliative Bedeutung zukommt, ist die Chirurgie die Haupttherapieoption bei der Behandlung von Primärtumoren, sowie bei der Behandlung von Lokalrezidiven. Ziel der radikalen Resektion ist die Wahrung eines Sicherheitsabstandes, wobei sich die Literatur über die Größe des Sicherheitsabstandes nicht immer einig ist. Im Falle des Mundhöhlenkarzinoms sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens einem Zentimeter eingehalten werden. Dabei werden die Resektionsgrenzen histologisch durch einen intraoperativen Schnellschnitt beurteilt. Weiterhin wird der Sicherheitsabstand in einer definitiven histopathologischen Beurteilung des Präparates bestimmt.

Im selben operativen Eingriff wird die Lymphknotenausräumung durch den Operateur vorgenommen.

Zu den drei Möglichkeiten der Lymphknotenausräumung gehören die selektive Lymphknotenextirpation, die supra- (omo-) hyoidale Lymphknotenausräumung, sowie die Neck dissection, die als funktionell modifizierte Neck

dissection unter Erhalt des N. accessorius eine wichtige Therapieoption darstellt, und die klassisch radikale Neck dissection. Dabei entscheiden die Lokalisation, die Größe, sowie der Infiltrationsgrad des Primärtumors über die Art der Lymphknotenausräumung. Der Allgemeinzustand des Patienten muss bei dieser Entscheidung jedoch immer mit einbezogen werden.

In der 4. DÖSAK-Therapiestudie wurde die klassisch radikale Neck dissection mit der funktionell modifizierten Neck dissection verglichen. Bezüglich der Überlebenszeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen, was zur Folge hatte, dass sich die Chirurgie in Richtung des weniger radikalen Verfahrens entwickelt hat (BIER et al., 1992, S.110).

In der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und Plastische Operationen am Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer wird bei einem anterior gelegenen Tumor mit einem lymphknotenmetastasenfreien Befund eine bilaterale supraomohyoidale Lymphknotenausräumung durchgeführt. Liegt der Primarius im posterioren Bereich, wie z.B. retromolar, am Zungengrund oder Oropharynx, so wird ebenfalls eine bilaterale supraomohyoidale Lymphknotenausräumung angestrebt. Sollte sich in diesem Fall allerdings im intraoperativen, schnellschnittgestützten Lymphknotenstaging ein Nachweis von Metastasen erbringen lassen, so wird die bilaterale supraomohyoidale Lymphknotenausräumung zu einer funktionellen modifizierten oder sogar klassisch radikalen Neck dissection erweitert. Derzeit zeichnet sich allerdings keine generelle Empfehlung zum Vorgehen beim lymphknotenmetastasenfreien Hals ab, die allseits Akzeptanz findet (ROSS et al., 2004, S.214). Unabhängig von der Lage des Primarius erhält jeder Patient mit präoperativ vermuteter Lymphknotenfilialisierung (N1 und darüber hinaus) eine modifizierte funktionelle Neck dissection ipsilateral. Beim kleinen T1-Plattenepithelkarzinom der Unterlippe, des Oberkiefers, der Kieferhöhlen und einem klinischen N0- Lymphknotenstatus des Halses, wird in Erwägung gezogen, auf die Lymphknotenausräumung zu verzichten. Dabei bleibt die engmaschige Tumornachsorge allerdings obligat.

Wurde der Hals weder vorbestrahlt noch chirurgisch vorbehandelt kann ein ektopes Rezidiv chirurgisch versorgt werden. Wurde zuvor eine selektive Lymphknotenextirpation oder eine supraomohyoidale Lymphknotenausräumung durchgeführt und trat ein Rezidiv außerhalb des Bereiches auf, so kann eine komplette Neck dissection in Form einer modifizierten funktionellen, oder einer klassisch radikalen Neck dissection durchgeführt werden.

Im Zusammenhang mit der chirurgischen Therapie sollten einige Begriffe noch einmal gesondert besprochen werden.

Der Begriff der *adjuvanten Therapie* beschreibt postoperative Behandlungsformen, wie die Chemotherapie oder die Strahlentherapie, die *nach einer vorausgegangenen R0-Resektion* zum Zuge kommen.

Wurde allerdings bei der radikal intendierten Primäroperation ein *Resttumor belassen (R1-, R2-Resektion)*, so wird jede weitere onkologische Behandlungsform als *additive Therapie* bezeichnet.

Vom Begriff der adjuvanten Therapie abgeleitet versteht man unter dem Begriff der *neoadjuvanten Therapie* präoperative onkologische Behandlungsformen. Dabei unterscheidet man die alleinige, sequenzielle (alternierende) oder simultane Radio- oder Chemotherapie. Voraussetzung ist, dass anschließend eine radikalchirurgische Tumorsanierung erfolgt. Wenn die Chemotherapie jedoch vor einer definitiven Strahlentherapie erfolgt, wird sie auch als neoadjuvant bezeichnet.

2.4.2. Radiotherapie

Neben der Chirurgie ist die Bestrahlung ein unverzichtbarer Bestandteil in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Es besteht dabei die Möglichkeit einer neoadjuvanten, definitiven oder adjuvanten Bestrahlung.

Wie sehr ein bösartiger Tumor auf die Exposition von ionisierender Strahlung in seinem Reproduktionsverhalten beeinflusst wird, hängt vor allem von drei Faktoren ab:

1. Biologische Eigenschaften der Tumorzellen, beispielsweise die Verfügbarkeit von DNA-Repair-Mechanismen.
2. Sauerstoffpartialdruck im Tumorgewebe: Durch Ionisierungsvorgänge entstandene chemisch hochreaktive Substanzen können durch Sauerstoffmoleküle zeitlich stabilisiert werden.
3. Tumolvolumen: Die Homogenität der Dosisverteilung im Zielvolumen der Bestrahlung variiert mit der Größe der zu behandelnden Struktur. Außerdem sind große Tumoren durch eine unzureichende Vaskularisierung häufig hypoxisch und in der Folge strahlenresistent.

Die Tumorkontrolle und somit eine Heilung der bösartigen Erkrankung ist eindeutig von der applizierten Dosis abhängig. Je nach Tumortyp und histologischer Differenzierung müssen dabei Dosen von 45 bis 70 Gy eingestrahlt werden (GANLY et al, 2000, S.15).

Der größte Vorteil der definitiven Strahlentherapie, der Organ- und Funktionserhalt, wird durch eine Vielzahl von Nebenwirkungen relativiert, die zum Teil zur dauerhaften Einschränkung der Lebensqualität des Patienten führt.

Dazu gehören im Bereich der Kopf- Hals- Tumoren Mukositis, Xerostomie, Strahlenkaries, Dysphagie und Osteonekrose (BENSADOUN et al., 2001, S.485).

Üblicherweise wird die Strahlenbehandlung mit Linearbeschleunigern durchgeführt. Je nach Indikation kommen dabei Elektronen oder Photonen mit einer Beschleunigungsspannung zwischen 4 und 25 MeV zum Einsatz. Die Fraktionierung ist üblicherweise mit 5 x 1,8-2 Gy/W gewählt.

Die Gesamtdosis beträgt bei einer definitiven Radiotherapie 70 Gy und im adjuvanten Therapiesetting 50 bis 60 Gy.

Simulator- oder rechnergestützte Therapieplanungen sind heute Standard. Bei einer direkten Simulatoreinstellung werden meist bilaterale Gegenfelder oder 3-Felder-Techniken angewandt. In der rechnergestützten Bestrahlungsplanung werden komplexe koplanare Techniken mit Aufsättigungen eingesetzt. Die IMRT(= intensitätsmodulierte RT) ist eine in Zentren verfügbare Therapieoption der näheren Zukunft.

2.4.3 Chemotherapie

Um die Voraussetzungen für eine radikale Operation zu verbessern, kann die neoadjuvante Chemotherapie mit dem Ziel einer Tumorreduktion durchgeführt werden. Außerdem kann man einer bereits stattgefundenen Mikro-metastasierung entgegenwirken.

Dennoch spielt die Chemotherapie im Therapiekonzept des Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle, der Lippen und das Oropharynx nur eine untergeordnete Rolle. Aufgrund der mäßigen Chemosensibilität der Plattenepithelkarzinome im Mundhöhlenbereich kommt diese Therapieoption weitestgehend bei Tumoren im Stadium III und IV ohne Fernmetastasen zum Einsatz. Allerdings hat diese Option als kurative Kombinationstherapie zusammen mit der Radiotherapie hier ihren festen Platz. Immer unter der Voraussetzung, dass eine Operation nicht möglich ist, oder diese zur Verstümmelung des Patienten führen würde (HARAF et al., 2003,S .5938).

Auch bei Rezidiven oder Metastasen, die bereits chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt wurden, stellt eine ergänzende Chemotherapie keinen kurativen Ansatz mehr dar. Hier verfolgt die Chemotherapie als additive Therapieform nur noch die Zielsetzung der Lebenszeitverlängerung und der Lebensqualitätsverbesserung.

Die Chemotherapie kann über diverse Applikationsformen systemisch oder direkt intratumoral verabreicht werden. Dabei besteht die Möglichkeit Monopräparate wie Cisplatin oder Methotrexat zu verwenden, oder auf Kombinationspräparate wie das Cisplatin-5-Fluorouracil zurückzugreifen. Dabei steigern die Kombinationspräparate im Vergleich zu Einzelpräparaten die Gesamtansprechraten von 10-20 % auf 30-40 % (VOKES et al., 1996, S.27). Bei Cisplatin liegt die Ansprechraten als Monotherapie bereits bei 30 % (JACOBS et al., 1992, S.262). Taxanen, Docetaxel und Paclitaxel, alles Chemotherapeutika der neuen Generation, weisen mit einer Ansprechraten von 40 % eine signifikant höhere Aktivität bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich auf (FORASTIER et al., 1998, S.2273).

Die Überlebensrate liegt trotz der neuen Chemotherapeutika und wirksamerer Kombinationen, die bessere Ansprechraten aufweisen, immer noch bei 6 Monaten nach Diagnosestellung und hat damit die Überlebenszeit nicht wesentlich verbessert (FORASTIER, 1994, S.26).

Ähnliche Ergebnisse konnten JACOBS und MAKUCH (1990, S.845) bei R1- und R2-resezierten Tumoren veröffentlichen, bei denen die Chemotherapie als additive Therapieoption nach chirurgischer Intervention und postoperativer Strahlentherapie zum Zuge kam. Auch hier wurde kein Überlebensvorteil erbracht.

2.4.4 Radiochemotherapie

Untersuchungen zum Gesamtüberleben zeigen eine eindeutige Überlegenheit der Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie gegenüber den einzelnen Therapieoptionen (EL SAYED und NELSON, 1996, S.845).

Die Strahlenempfindlichkeit und umgekehrt die Strahlenresistenz belebter Materie, also auch von Tumorzellen, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, wie dem pH-Wert, dem Sauerstoffgehalt des Tumorgewebes und der Phase des Zellteilungszyklus der strahlenexponierten Zellen. Die Resistenz gegenüber ionisierenden Strahlen mit niedrigem linearem Energietransfer ist besonders in der S-Phase des Zellzyklus besonders groß.

Die Applikation von zytostatischen Substanzen während der Bestrahlungsbehandlung kann bewirken, dass die Wirkung an der DNA, vor allem des Zellkerns, verstärkt wird, indem die Zellteilung in besonders empfindlichen Phasen, allen voran der Mitose, blockiert wird.

Ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus der simultanen Therapie von Bestrahlung mit Zytostase ist die Wirkung auf Reparaturmechanismen. Strahleninduzierte DNA-Veränderungen, z.B. Doppelstrangbrüche, DNA-Proteinkomplexe, Basenschäden oder Defekte der Zuckerketten, werden dabei im wesentlich geringeren Umfang kompensiert.

Das qualitative und quantitative Ausmaß der Tumorvernichtung kann demnach vergrößert werden. Deshalb ist es möglich Gewebs- und Organdefekte einer Operation zu reduzieren, wenn die Radiochemotherapie der Operation vorgeschaltet ist. In bestimmten Fällen kann auch ganz auf eine chirurgische Therapie verzichtet werden.

Die derzeitige Indikation zur alleinigen Radiochemotherapie von Kopf- Hals-Tumoren besteht in erster Linie in der Behandlung funktionell oder lokal inoperabler Tumoren. Eine radikale verstümmelnde Operation kann einen erheblichen Verlust an Lebensqualität bedeuten (SCHULTZE et al., 2006, S.255). Die Abwägung zwischen der Inkaufnahme verringerter Lebens-

qualität und einer möglichen Kuration beinhaltet deshalb immer auch medizinethische Aspekte.

2.4.5 Antikörpertherapie

Die Antikörpertherapie ist ein weiterer Therapieansatz, der jedoch noch am Anfang der Entwicklung steht. Grundlage dieses Verfahrens ist es tumorzell-spezifische Antikörper zu finden, die man dann mit antitumorösen Substanzen versieht, wie zum Beispiel radioaktiven Substanzen. Auf diese Weise wird eine Therapieform erreicht, die höchst spezifisch gegen die Tumorzellen wirkt (WESSELS et al., 1989, S.827), aber das gesunde Gewebe in keiner Weise beeinträchtigt. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von monoklonalen Antikörpern gefunden, die für das Plattenepithelkarzinom von besonderer Bedeutung sind und sich in zwei Gruppen einteilen lassen. Auf der einen Seite findet man die monoklonalen Antikörper gegen das Plattenepithel-assoziierte Antigen, auf der anderen Seite die monoklonalen Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (Guus et al., 1997, S.489). Die Antikörper gegen den EGFR werden bei der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich eine wichtige Rolle spielen, da es hier besonders viele EGF-Rezeptoren gibt (RUBIN-GRANDIS et al. 1996, S.1289; VAN OIJEN et al., 1998, S.7).

2.4.6 Gentherapie

Diese Art der Therapie findet heutzutage im Klinikalltag noch sehr selten Anwendung. Dennoch stellt die Gentherapie eine viel versprechende Therapiealternative dar.

Es werden vier Gentyphen unterschieden, die in die Tumorzellen eingeschleust werden.

Zum einen gibt es die Anti-Onkogene, die Onkogene unterdrücken können. Zum zweiten können die Gene, die die defekten Tumorsuppressorgene reaktivieren, genannt werden. Diese Art der Therapie nennt man „replacement gene therapy“. Ein weiterer genetischer Ansatz stellt die Therapie mit Genen dar, die eine fördernde Wirkung auf das Immunsystem ausüben. Schließlich ist noch die „gene directed enzyme pro-drug therapy“ (GDEPT) zu erwähnen, in der Gene appliziert werden, die es vermögen, aus Vorläufersubstanzen der Chemotherapeutika, den so genannten pro-drugs, aktive Metaboliten zu bilden (GANLY et al. 2000, S.339).

Anwendung finden diese vier Therapieansätze bei der Behandlung von Lokalrezidiven durch Einspritzen in das Tumorgewebe selbst oder bei der Behandlung von mikroskopischen Residualtumoren (R1) durch die Injektion in die Resektionsränder zur Vorbeugung lokaler Rezidive.

Da die viralen Vektoren, die zur Gentransduktion verwendet werden, durch das körpereigene Immunsystem eliminiert werden, besteht immer noch die Notwendigkeit der direkten Tumordinjektion. Dieses ist zurzeit noch einer der größten Nachteile dieser Behandlung (GANLY et al. 2000, S.342). Für dieses Problem gibt es auch schon viel versprechende Ansätze, die aber allesamt keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben (BEER et al., 1998, S.745; MASTRANGELI et al., 1996, S.84).

2.4.7 Photodynamische Therapie

Bei dieser Therapieform wird ein lichtsensitivierendes Medikament appliziert, welches von den Tumorzellen aufgenommen wird und bei Lichtapplikation den Zelltod durch photochemische Reaktionen triggert (DAVIS, 1995, S60). Typische Bestrahlungsstärken liegen bei 100 mW/cm². Als lichtsensitivierendes Medikament kann das Photoferin II angewendet werden, welches ein Derivat des Hämatoporphyrin ist, aber erhebliche Nachteile aufweist (GUUS et al., 1997, S.488). Vielversprechender ist das Medikament Meta-tetrahydrophenylchlorin.

Für kleine, lokalisierte Primärtumoren, Sekundärtumoren, Rezidive, Feldkanzerisierung, mikroinvasive Tumoren und prämaligne Läsionen, wie die Leukoplakie, kann die Phototherapie bereits heute kurativ eingesetzt werden (GUUS et al., 1997, S.490). Allerdings werden zum jetzigen Zeitpunkt lediglich Läsionen photodynamisch therapiert, bei denen eine Operation oder eine Radiotherapie obsolet ist (GUUS et al., 1997, S.489).

Da diese Therapie eine homogene Durchleuchtung des Gewebes mit Licht voraussetzt, ist die Patientenzahl, die man dieser Behandlung zuführen kann, gering (GUUS et al., 1997, S.487). Ein weiteres Problem entsteht dadurch, dass der Photosensitizer nicht nur vom Tumorgewebe, sondern auch vom gesunden Gewebe aufgenommen wird und dadurch die Tumorselektivität nicht mehr gegeben ist. Hinzukommt, dass diese Behandlung sehr teuer und zeitaufwendig ist und daher bislang nur in wenigen Kliniken angeboten wird.

Es sei aber zu bemerken, dass bei der photodynamische Therapie nur geringe Behandlungsmorbiditäten auftreten. Im Vergleich zu der chirurgischen oder strahlentherapeutischen Therapie stellt dies ein Vorteil dar (GUUS et al., 1997, S.485).

2.4.8 Antivaskuläre Therapieverfahren

Im Gegensatz zu den anderen Therapieoptionen stehen bei der antivaskulären Therapie nicht die Tumorzellen an sich im Vordergrund, sondern die Gefäßversorgung des Tumorgewebes (DELLIAN et al. 2002, S.512). Bei der antivaskulären Therapie unterscheidet man das vascular targeting von der Antiangiogenese. Beim vascular targeting besteht das Ziel darin, das Gefäßsystem des Tumors selektiv zu zerstören. Die Antiangiogenese dagegen setzt bereits beim Wachstum der Gefäße an. So strebt man bei der Antiangiogenese eine selektive Hemmung des Gefäßwachstums innerhalb des Tumors an.

Die antivaskuläre Therapie bietet in der Behandlung der Karzinome im Kopf- und Halsbereich ein vielversprechendes Konzept, welches ihr Potential allerdings erst mit der Kombination etablierter Verfahren entfaltet. Zukünftig steht noch zur Debatte, ob die gut verträgliche antivaskuläre Therapie die Häufigkeit von Rezidiven, Metastasen und Zweitkarzinomen bei Patienten im Kopf- und Halsbereich reduziert.

2.4.9 Interstitielle Lasertherapie

Ein gering invasives Verfahren zur palliativen Reduktion des Tumolvolumens stellt die interstitielle Lasertherapie dar (FEYH et al., 1996, S.364). Es werden dort Laser mit einer infraroten Wellenlänge genutzt, wie der Nd-YAG-Laser, mit denen Tumolvolumen von mehreren Kubikzentimeter koaguliert werden können. Dabei kann das Ausmaß der durch die Koagulation erreichten Nekrose durch MRT-Untersuchungen eruiert werden. Eine Indikation dieser Therapie stellt vor allem das lokal begrenzte Rezidivkarzinom des Nasopharynx dar, wobei diese Therapie eine kurative Intention darstellt. Weitere Indikationen dieser Therapie sind die palliative Behandlung chirurgisch inkurabler Rezidive von Zunge, Mundhöhle, Zungengrund, Nasenhaut und Nasennebenhöhlen sowie die Blutstillung exulzierender Karzinome. Eine gute Steuerbarkeit, ein geringes

Blutungsrisiko, gute Verträglichkeit beim Patienten sowie minimale postoperative Schmerzen zählen zu den Vorteilen dieser Therapieoption.

2.4.10 Sentinel Lymphknotentherapie

Hinter diesem Therapiekonzept steht die Idee, dass die Metastasierung eines malignen Tumors über einen erstdrainierenden Lymphknoten innerhalb des lymphatischen Abflussgebietes des Tumors verläuft. Dieser wird als „Sentinel Node“ bezeichnet. Von diesem erstbefallenen „Wächterlymphknoten“ aus vollzieht sich dann die weitere Metastasierung. Ziel dieser Therapie ist es, den chirurgischen Eingriff im Lymphabflussgebiet des Primärtumors so gering wie möglich zu halten (VERONESI et al. 1997, S.1865). Bei klinisch unauffälligen Hälsen stellt der Befall des Sentinel-Lymphknoten mit Tumorzellen eine Indikation zur Neck-dissection dar (OESTREICHER et al., 2003, S.36). Auch STOECKLI et al. (2002, S.114) stellten erste ermutigende Untersuchungen zum Plattenepithelkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt bezüglich der Sentinel-Node-Therapie vor.

2.4.11 Präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie

Die hier untersuchte Behandlung mit einer Gesamtdosis von 20 Gy in einer Fraktionierung von 5 x 2 x 2 Gy ist ein hyperfraktioniertes und akzeleriertes Bestrahlungskonzept, das besondere radiobiologische Effekte nutzt. Die zweimalige tägliche Applikation ist in der Lage die Tumorzellen über einen längeren Zeitraum in der Mitosephase zu fixieren. Außerdem können Apoptosen in größerem Umfang eingeleitet werden. Dadurch kann die intraoperative Zellverschleppung reduziert und die Lokalrezidivrate beeinflusst werden.

Spättoxizitäten am bestrahlten Gewebe sind nur in geringerem Umfang nachweisbar, da ein Teil durch die anschließende Operation entfernt wird.

Weitere Indikationen zur präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Bestrahlungsbehandlung gibt es auch in anderen Bereichen der Onkologie. So werden ähnliche Schemata in neoadjuvanter Intention beim Rektumkarzinom mit guten Resultaten eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen dabei bis zu 91,7 % (COUCKE PH. A. et al., 2006, S.52). Im genannten Fall wurde dabei mit einer Einzeldosis von 1,6 Gy über 2,5 Wochen bis zur Gesamtdosis von 41,6 Gy bestrahlt. Die ideale Fraktionierung ist bis heute nicht klar. Es müssen in diese Überlegungen allerdings eine eventuell konkomittierende Zytostatikaapplikation und das biologische Verhalten des behandelten Tumors (Histologie, Grading, Tumormgröße, Molekularbiologische Aspekte) einbezogen werden.

2.5 Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren haben einen entscheidenden Einfluss auf die unterschiedlichen Verläufe der Tumorerkrankung (FIELDING et al., 1993, S.2427; GEORGE, 1988, S.468). Diese multiplen prognostischen Faktoren wirken sich unterschiedlich auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten, die rezidivfreie Zeit sowie den allgemeinen Verlauf der Tumorerkrankung vor, während und nach der Therapie aus.

Dabei wird eine Unterteilung in drei Kategorien vorgenommen (WENNERBERG, 1996, S.2389; HERMANEK et al., 1990, S.514):

1. Tumorkorrelierte Faktoren: Hierbei spielen vor allem die Tumorphistologie, die Tumordicke bzw. das totale Tumolvolumen (TTV) und der Lymphknotenbefall eine wichtige Rolle
2. Tumorunabhängige Faktoren: Diese Faktoren beziehen sich auf den Tumorträger und beinhalten vor allem Daten des Alters, des Geschlechtes, des Immunstatus, sowie der Allgemeinerkrankungen.
3. Therapieabhängige Faktoren: Diese Gruppe enthält zum Beispiel die R-Klassifikation, die Radiotherapie, die Chemotherapie, die Operationsart, sowie die Rehabilitation.

In der Literatur zeichnet sich ab, dass die prognostischen Faktoren nicht, wie früher üblich, univariant gesehen werden dürfen, sondern multivariant betrachtet werden müssen. Es hat sich gezeigt, dass zwischen den prognostischen Faktoren etliche Interaktionen vorkommen können. So wird die Prognose vieler Tumoren durch mehrere Faktoren beeinflusst. Aus diesem Grund können univariante Annahmen zu falschen Ergebnissen führen. Multivariante Analysen sind somit unbedingt notwendig, um unabhängige prognostische Faktoren zu identifizieren (HERMANEK et al., 1990, S.514).

2.5.1 TNM-Klassifikation

Zwischen 1943 und 1952 wurde von Denoix zur Klassifikation von malignen Tumoren das TNM-System entwickelt. Im Rahmen des Internationalen Radiologenkongresses 1953 einigte sich die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) auf eine allgemeine Klassifikation des Tumors auf Grundlage der anatomischen Ausbreitung unter Verwendung der TNM-Klassifikation. Dieses TNM-System bezieht sich auf die TumorgroÙe (T), die regionale Lymphknotenmetastasierung (N), sowie die Fernmetastasen (M). Durch zahlreiche Modifikationen und Verbesserungen wurde dieses System uneinheitlich. Aus diesem Grund wurde 1982 durch das TNM-Komitee eine einheitliche, maßgebliche TNM-Klassifikation formuliert. Zurzeit ist die 6. Auflage des TNM-System maßgeblich (WITTEKIND et al., 2002, S.5-6), die sich als organspezifische Einteilung etabliert hat.

Durch das TNM-System wird eine möglichst objektive klinische und histopathologische Beschreibung des Tumors angestrebt (CARR, 1983,S. 2503). Diese genaue Beschreibung dient der Erstellung von Behandlungsplänen, liefert Hinweise auf die Prognose (s.o.), erleichtert den Informationsaustausch zwischen den Behandlungszentren und erleichtert die Auswertung der Behandlungsergebnisse.

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

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Tumor in situ (intraepithelialer Tumor)
T1	Tumor \leq 2cm in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor $>$ 2cm bis 4cm in seiner größten Ausdehnung
T3	Tumor $>$ 4 cm in seiner größten Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Knochen und tiefe Muskulatur der Zunge

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

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilateral solitäre Lymphknotenmetastasen \leq 3cm
N2a	Lymphknotenmetastasen ipsilateral solitär $>$ 3 bis 6cm
N2b	Lymphknotenmetastasen ipsilateral multiple \leq 6cm
N2c	Lymphknotenmetastasen kontralateral bzw. bilateral \leq 6cm
N3	Lymphknotenmetastasen $>$ 6cm

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

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

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

Dieses Tumorstaging stellt heute eine der wichtigsten Grundlagen der Therapieentscheidung dar. Um prognostisch homologe Kollektive zu erhalten, reicht diese Tumorformel allerdings nicht aus (s.u.). So fehlen maßgeb-

liche prognostische Faktoren wie zum Beispiel die Tumordicke. Aus diesem Grund hat die TNM-Klassifikation vor allem deskriptiven Charakter (FRIES et al., 1977, S.130). Aufgrund seiner Einfachheit und seines klaren Aufbaus, hat sich dieses System trotz etwaiger Erweiterungen und Modifikationen bisher durchgesetzt (HOWALDT et al. 1993, S.97). Ein Vorteil des TNM-Systems ist gerade im klinischen Gebrauch die schnelle Übersicht über die Schwere der Erkrankung. Zu bezweifeln bleibt, ob dieses Einteilungssystem einen umfassenden Gesamtüberblick bieten kann.

Innerhalb des TNM-Systems kann zudem noch zwischen einer prätherapeutischen, klinisch erhobenen Klassifikation (cTNM oder TNM) und einer posttherapeutischen, pathologischen Klassifikation (pTNM) unterschieden werden.

Eine pathologische Klassifikation der Tumorausdehnung (**pT**) kann nur erfolgen, wenn eine Resektion des Primärtumors oder wenn Biopsien durchgeführt wurden, die zur Bestimmung der höchsten pT-Kategorie adäquat sind.

Die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (**pN**) erfordert die Entfernung von Lymphknoten in einem Ausmaß, welches die Aussage über das Fehlen regionärer Lymphknotenmetastasen (pN0) verlässlich macht und andererseits zur Bestimmung der höchsten pN-Kategorie ausreicht.

Die pathologische Feststellung von Fernmetastasen (**pM**) erfordert deren mikroskopische Untersuchung.

Zusätzliche TNM-Deskriptoren:

C-Faktor (Verlässlichkeit des TNM-Befundes)

Je nach angewandtem diagnostischem Verfahren ergibt sich eine Verlässlichkeitseinstufung für den jeweiligen T-, N- und M-Befund, die durch Angabe des C-Faktors ausgedrückt wird.

Er wird jeweils hinter die Kategorien für T, N und M gesetzt.

Eine Befundklassifikation kann also z.B. lauten: pT3C4 pN2C4 M0C2.

Definitionen des C-Faktors:

- C1 Ergebnisse aufgrund diagnostischer Standardmethoden, z.B. Inspektion, Palpation, Standardröntgenaufnahmen.
- C2 Ergebnisse aufgrund spezieller diagnostischer Maßnahmen, z.B. Endoskopie, Biopsie und Zytologie, Sonographie, Lymphographie, Angiographie, Röntgenaufnahmen in speziellen Projektionen, Computertomographie (CT), Nuklearmedizinische Untersuchungen, Positronenemissionstomographie (PET), Kernspintomographie (NMR).
- C3 Ergebnisse aufgrund chirurgischer Exploration einschließlich Biopsie und zytologischer Untersuchung.
- C4 Ergebnisse nach definitiver chirurgischer Therapie und pathologischer Untersuchung des Tumorresektates.
- C5 Ergebnisse aufgrund einer Autopsie.

Die klinische T-, N- und M-Klassifikation entspricht jeweils den Sicherheitsgraden C1, C2 oder C3. Eine endoskopische Untersuchung mit Biopsie gilt z.B. als C2-Sicherheit.

Nur die pathologische pTNM-Klassifikation nach definitiver chirurgischer Therapie und pathologischer Untersuchung des Tumorresektates entspricht dem Sicherheitsgrad C4.

Präfix: „y“ für bereits erfolgte Vorbehandlung

Erfolgt die TNM-Klassifikation nach Vorbehandlung des Tumors durch Strahlen- und/oder Chemotherapie (z.B. als Down-staging zur neoadjuvanten Reduzierung der Tumormasse), so wird der TNM-Formel das Präfix „y“ vorangestellt (z.B. y T2 N1 M0).

Präfix: „r“ für Rezidivtumoren

Rezidivtumoren nach krankheitsfreiem Intervall werden durch das Präfix „r“ gekennzeichnet (z.B. rT2 N0 M0). In diesem Fall bezieht sich die TNM-Angabe auf den Rezidivtumor, dessen T-, N- und M-Stadium also vom Primärtumor abweichen kann.

L für Lymphgefäßinvasion

Angaben: LX, L0 oder L1

V für Veneninvasion

Angaben: VX, V0, V1 (mikroskopisch), V2 (makroskopisch)

(m) für multiple Tumoren

Mit (m) werden multiple, simultane Tumoren in einem anatomischen Bezirk gekennzeichnet, die makroskopisch voneinander getrennt sind. Die Notation (m) bzw. die Anzahl der multiplen Tumoren wird in der TNM-Formel hinter der T-Kategorie angegeben, z.B. pT1 (m) bzw. pT1 (2).

2.5.2 Einteilung in Tumorstadien

Es wird folgende Einteilung für Karzinome im Mundhöhlen-, Lippen-, Oropharynx-, Speicheldrüsen- und Kieferhöhlenbereich vorgenommen:

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

Tabelle 4: Tumorstadien für Karzinome im Mundhöhlen-, Lippen-, Oropharynx-, Speicheldrüsen- und Kieferhöhlenbereich

Diese Stadieneinteilung soll die Möglichkeit bieten, bezüglich der Überlebensraten, ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten (WITTEKIND et al., 2002, S.11).

2.5.3 Histologischer Differenzierungsgrad

Der histologische Differenzierungsgrad, das so genannte Grading, beschreibt das Wachstumsverhalten, sozusagen die Aggressivität, des Tumors. Das Grading wird vom Histopathologen vorgenommen, der den Tumor in die Malignitätsgrade G1-4, sowie GX einteilt. Dies entspricht einem gut, mäßig, schlecht, undifferenziert und unbestimmt differenzierten Plattenepithelkarzinom gemäß den Kriterien der WHO. Um den Tumor in den richtigen histologischen Differenzierungsgrad einzuteilen, nutzt der Histopathologe das Zellreichtum, die Mitoserate, die Zellpleomorphie, das Vorliegen von Nekrosen, sowie das Verhältnis vom Zellkern zur übrigen Intrazellulärsubstanz.

2.5.4 Resektionsränder

Durch die R-Klassifikation wird das Vorhandensein von Residualtumoren, nach der chirurgischen Therapie des Tumors, in verschiedene Grade eingeteilt. Aus historischen Gründen gehört diese Einteilung nicht zur TNM-Klassifizierung. Dennoch ist sie aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung von nicht unerheblicher klinischer Relevanz. Für die chirurgische Therapie ist diese Einteilung unerlässlich und stellt daher einen grundlegenden Bestandteil der Tumordokumentation dar.

In der R-Klassifikation wird die lokoregionäre Situation berücksichtigt. Dass heißt der Primärtumor, das Lymphabflussgebiet, sowie auch evtl. vorhandene Fernmetastasen:

R0	Der Primärtumor wurde nach makroskopischer Beurteilung durch den Operateur komplett im Gesunden entfernt. Mikroskopisch sind die Resektionsflächen tumorzellfrei.
R1	Mikroskopisch ist noch Tumorgewebe im Resektionsrand festzustellen
R2a	Der Primärtumor wurde makroskopisch nicht, oder wahrscheinlich nicht entfernt. Mikroskopisch wurde der Befund aber nicht bestätigt
R2b	Sowohl mikroskopisch, wie auch makroskopisch ist ein Residualtumor festzustellen

Tabelle 5: Einteilung der Resektionsränder (R-Status)

2.6 Nachsorge

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird das in der folgenden Tabelle dargestellte Nachsorgeverfahren angewandt.

Behandlungsjahr	Nachsorgeintervall
1. Jahr und 2. Jahr	Alle 3 Monate
3. Jahr und 4. Jahr	Alle 6 Monate
5. Jahr	Jährlich
Ab dem 5. Jahr	Bei Bedarf

Tabelle 6: Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen

Wie aus der Tabelle 6 ersichtlich, findet die Nachsorge in kurzen Intervallen statt. Nur durch diese ist es möglich Lokalrezidive, Fernmetastasen und Zweittumore frühzeitig zu erkennen und fachgerecht zu behandeln. Zudem dienen sie, wie in diesem Fall, als Grundlage für klinische Studien. Auch

Komplikationen können gerade in der Frühphase der Nachsorge rechtzeitig erkannt werden (COONEY et al., 1999, S.380).

Der psychologische Aspekt spielt für die Patienten hierbei eine große Rolle, da sich diese durch die zahlreichen Nachuntersuchungen besser mit ihrer Krankheit auseinandersetzen können.

3. Material und Methoden

3.1 Patientengut

Die Untersuchung des Patientengutes in dieser Studie erfolgte retrospektiv anhand der Behandlungsunterlagen. Erfasst wurden zunächst alle Patienten mit einem Karzinom im Mundhöhlenbereich, die im Auftrag der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Knappschaftskrankenhauses Langendreer in Bochum mit der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotheapie durch die Klinik für Strahlentherapie des St. Josef-Hospitals Bochum behandelt wurden. Nach der Durchsicht der Patientenakten konnten 165 Patienten mit diversen Neubildungen im Mundhöhlenbereich in die Nachuntersuchung eingeschlossen werden. Diese Patienten wurden im Zeitraum vom 26. Februar 1993 bis zum 20. Februar 2006 erst strahlentherapeutisch und anschließend operativ behandelt. Folgende Tumorentitäten wurden mit der oben genannten Therapie behandelt:

- Plattenepithelkarzinome (n=162)
- Adenokarzinome (n=2)
- Carcinosarkome (n=1)

Reduziert wurde dieses Patientenkollektiv zum einen auf die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, zum anderen auf Patienten mit einem möglichen Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren.

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (n=162) wurde dadurch auf 118 dezimiert.

3.2 Bestrahlungskonzept

Im untersuchten Fall wurden die Bestrahlungen an einem Linearbeschleuniger von 1994 bis 1998 mit einer Photonenenergie von 3 MV

durchgeführt. Nach technischer Umrüstung des Bestrahlungsgerätes wurde ab 1998 eine Photonenenergie von 6 MV angewendet.

Das Zielvolumen umfasste die Tumorregion mit Sicherheitsabstand und die oberen zervikalen Lymphknoten ventral des zervikalen Rückenmarks, entsprechend Level I und II.

Ein ausgedehnter Tumor mit Infiltration der Nachbarorganstrukturen war die Hauptindikation zur präoperativen Strahlentherapie.

Auch psychologische Gründe spielten teilweise eine nicht unerhebliche Rolle. So wurden Patienten mit dieser Therapieoption behandelt, wenn zum Beispiel keine Operationskapazitäten vorhanden waren. Damit wurde ein einfacher und schneller Weg gefunden, kurzfristig mit der Therapie beginnen zu können.

3.3 Datenerhebung

Zunächst wurden aus den Bestrahlungsprotokollen der Klinik für Nuklear- und Strahlentherapie am St- Josef Hospital Bochum alle Patienten gefiltert, bei denen eine präoperative, hyperfaktionierte, akzelerierte Radiotherapie nach dem oben genannten Modus vorgenommen wurde. Diese Liste wurde mit den Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie abgeglichen.

Aus den nun verbliebenen Patientenakten wurden die unten genannten Informationen akquiriert. Um bei den recht aktuellen Daten eine möglichst genaue Überlebensrate zu erhalten, wurden zusätzlich die Patientenakten des Archives mit den Patientenakten der mund-, kiefer- und gesichts-chirurgischen Ambulanz abgeglichen. Da sich einige Patienten den regelmäßigen Nachuntersuchungen entzogen, wurde auf Daten der Meldeämter zurückgegriffen, um eine möglichst genaue Überlebensstatistik zu erhalten.

Zudem mussten für einige Patienten die Daten der Tumorumfänge aus dem Archiv der Pathologie gesammelt werden, um eine genaue Auswertung der Daten zu garantieren.

3.4 Erfasste Daten

Erfasst wurden persönliche Daten wie Vorname, Nachname, Geschlecht, Geburtsdatum und Hausarzt.

Weiterhin wurden histologische Daten akquiriert. Zu diesem Datenpaket gehört die Histologie, der Unterbezirk in dem sich der Tumor befand, das Grading, die TNM-Klassifikation, sowie das Volumen des Primärtumors und der Lymphknoten.

Zu den Daten der Behandlung gehörten der Beginn, das Ende, die Einzeldosis sowie die Gesamtdosis der präoperativen Bestrahlung. Weiterhin wurden das Datum, die Art der Operation des Primarius, sowie die Art der Behandlung der Lymphabflusswege und der Resektionsstatus erfasst. Falls sich eine postoperative Bestrahlung angeschlossen hat, wurden auch diese Daten mit aufgenommen.

Für die Überlebensraten wurde das Überlebensdatum, sprich das Datum des letzten Kontaktes mit dem Patient, bzw. das Sterbedatum des Patienten erfasst, zusätzlich die Daten des Auftretens von Rezidiven und von Metastasen. Soweit eine Metastase aufgetreten ist, wurde auch diese Lokalisation miterfasst.

Auch wurden die Folgen der präoperativen Radiotherapie, sowie der postoperativen Radiotherapie und eventuelle Spätfolgen, sowie deren zeitliches Auftreten dokumentiert.

Alle Daten wurden mit Hilfe einer selbst erstellten Maske im Programm Microsoft Access akquiriert. Anlage 1 zeigt eine Abbildung dieser Maske.

3.5 Statistische Auswertung

Die therapieassoziierte Mortalität wurde mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Signifikanzberechnung erfolgte mit Hilfe des Logrank-Tests.

Wurden zwei Gruppen miteinander verglichen, so wurde der Chi-Quadrat-Test zur Hilfe genommen. Er basiert auf dem Vergleich zweier Merkmale in einer Kreuztabelle. Über einen Signifikanz-Zusammenhang zwischen den beobachteten Merkmalen kann somit eine Aussage getätigt werden.

Als Signifikanzniveau wurde 5 % festgelegt.

Ist die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler höchstens 5 % ($p=0,05$), so spricht man von einem signifikanten, ist sie höchstens 1 % ($p=0,01$), so spricht man von einem hochsignifikanten Ergebnis.

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 für Windows der Firma SPSS Inc. bearbeitet.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Klaassen-Mielke vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum.

4. Ergebnisse

4.1 Darstellung des Patientengutes

Im Zeitraum zwischen dem 26. Februar 1996 und dem 20. Februar 2006 wurden in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie am Knappschaftskrankenhaus Bochum Langendreer in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie des St. Josef Hospital Bochum 165 Patienten mit einer malignen Entartung im Mundhöhlenbereich mit der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie behandelt.

Um ein einheitliches Patientenkollektiv zu erhalten, werden von den 165 Patienten mit einer malignen Entartung im Mundhöhlenbereich lediglich die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom weiter analysiert. Die Abbildung vier zeigt alle Tumorentitäten der 165 Patienten. Auf das Plattenepithelkarzinom entfallen 162 Patienten. Lediglich ein Patient mit Karzinosarkom und zwei Patienten mit einem Adenokarzinom werden präoperativ bestrahlt. Weiterhin wurde die Zahl der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom durch die Möglichkeit der fünf jährigen Nachbeobachtung weiter dezimiert. Damit beziffert sich die analysierte Fallzahl auf 118 Patienten.

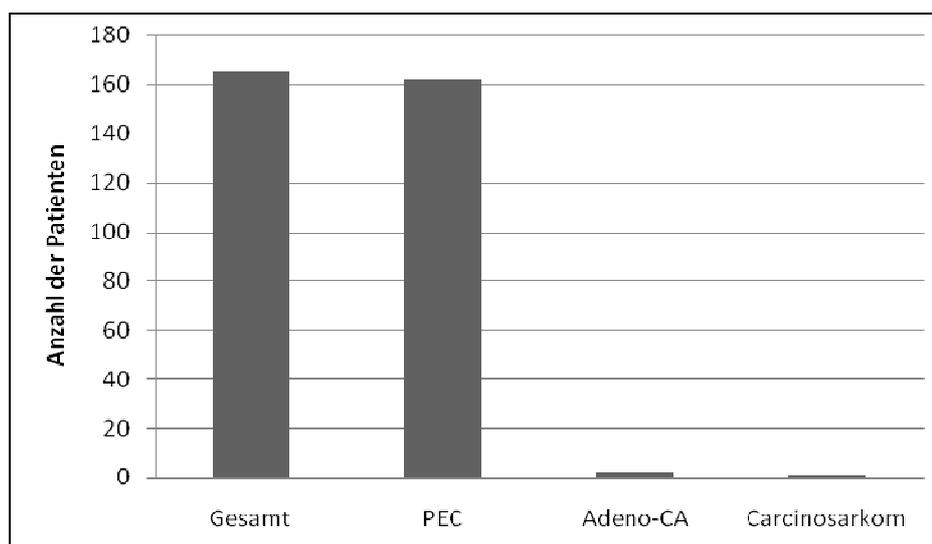


Abbildung 4: Aufteilung der behandelten Malignome nach ihrer Tumorentität
(PEC = Plattenepithelkarzinom) (n=162)

Im Patientenkollektiv werden von 118 Patienten, 81 männliche Patienten (69 %) und 37 weibliche Patienten (31 %) behandelt. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,2:1.

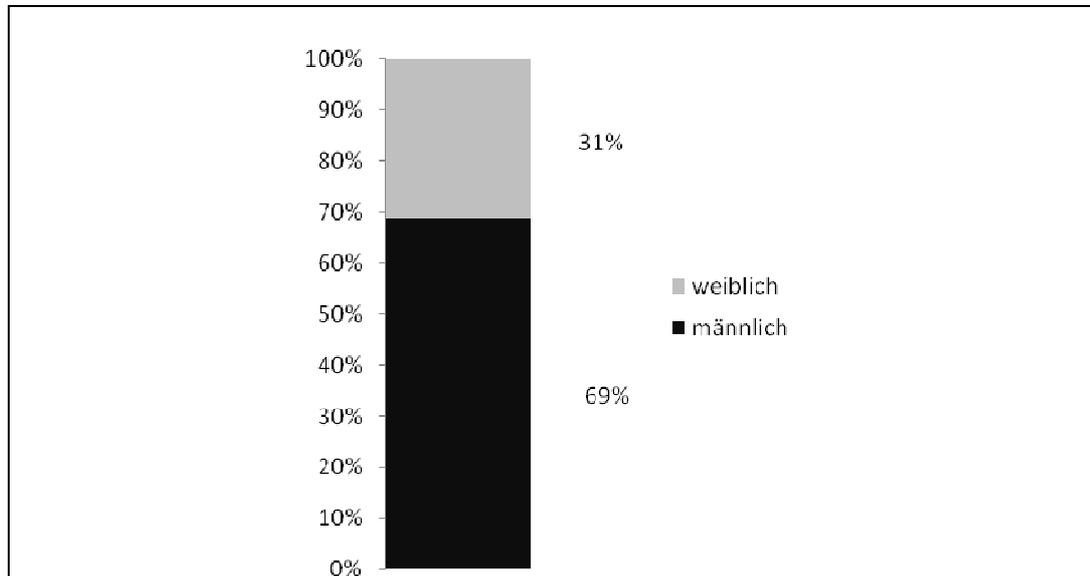


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten (n=118)

Der Altersgipfel der Erstmanifestation liegt im untersuchten Patientenkollektiv bei den Männern zwischen dem 55 und 65 Lebensjahr. Bei den Frauen liegen zwei Altersgipfel vor, nämlich zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr und dem 70. und 80. Lebensjahr. Der Gesamtdurchschnitt liegt bei 59 Jahren.

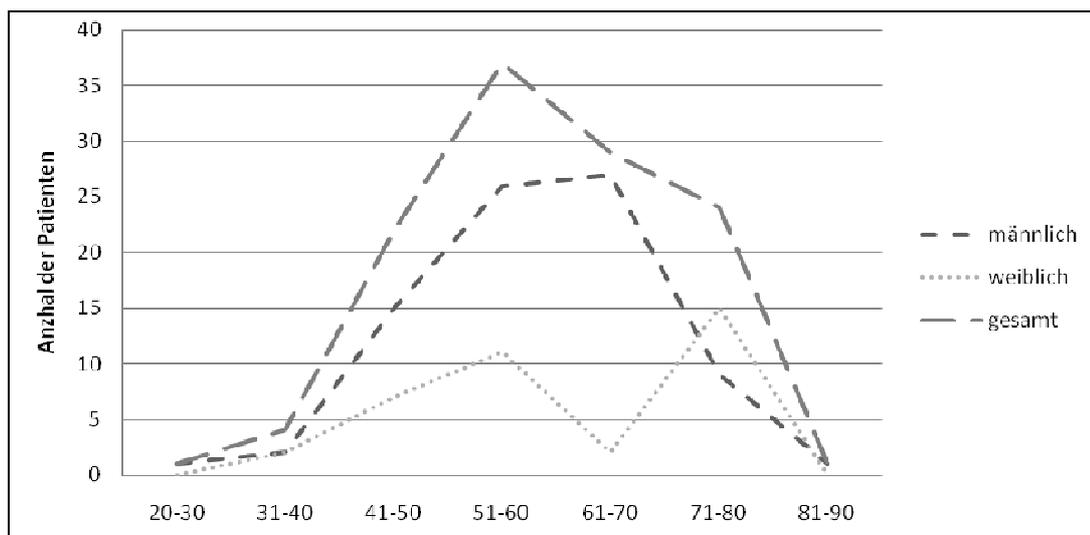


Abbildung 6: Altersverteilung der untersuchten Patienten (n=118)

Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt in unserem Patientenkollektiv insgesamt 75,4 %, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 49,2 %.

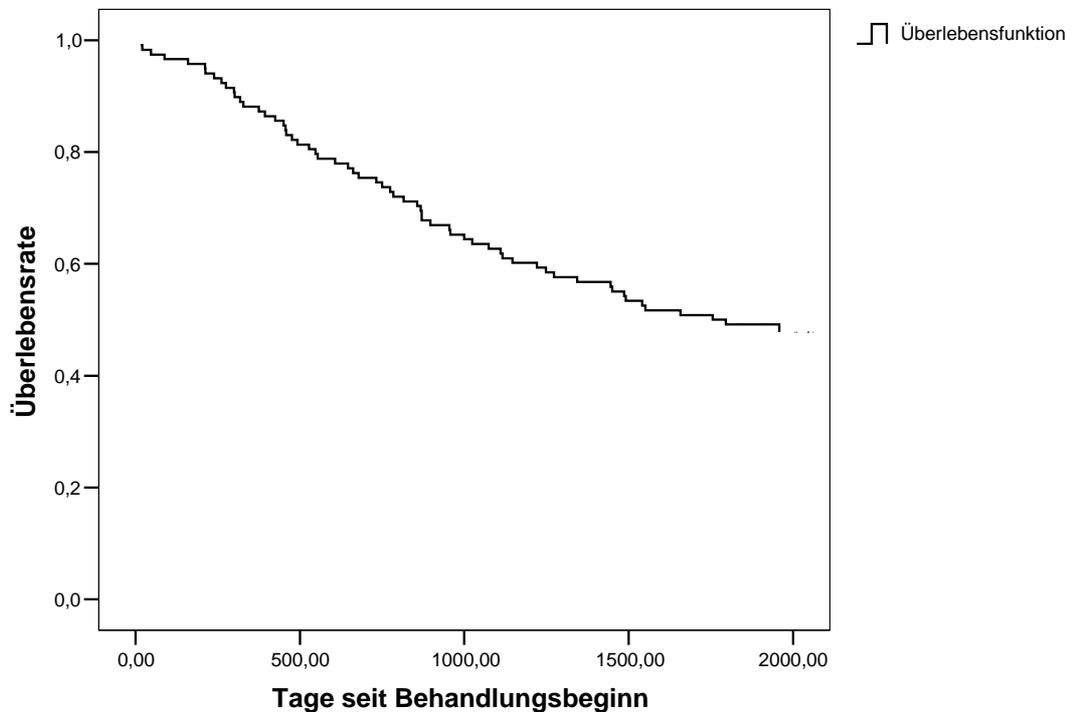


Abbildung 7: Gesamtüberlebenskurve aller Patienten (n=118) nach Kaplan Meier,

Wird nun zwischen den Geschlechtern unterschieden, so zeigt sich, dass Männer mit 51,9 % eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen als Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen belief sich lediglich auf 43,2 %. Mittels des Logrank-Tests konnte ein nicht signifikanter Unterschied ($p=0,382$) eruiert werden.

Zwei Jahre nach der Behandlung leben noch 77,8 % der Männer und 70,3 % der Frauen.

	2 Jahre	5 Jahre
Männer	77,8 %	51,9 %
Frauen	70,3 %	43,2 %
Gesamt	75,4 %	49,2 %

Tabelle 7: 2- und 5- Jahresüberlebensrate bei Männern und Frauen

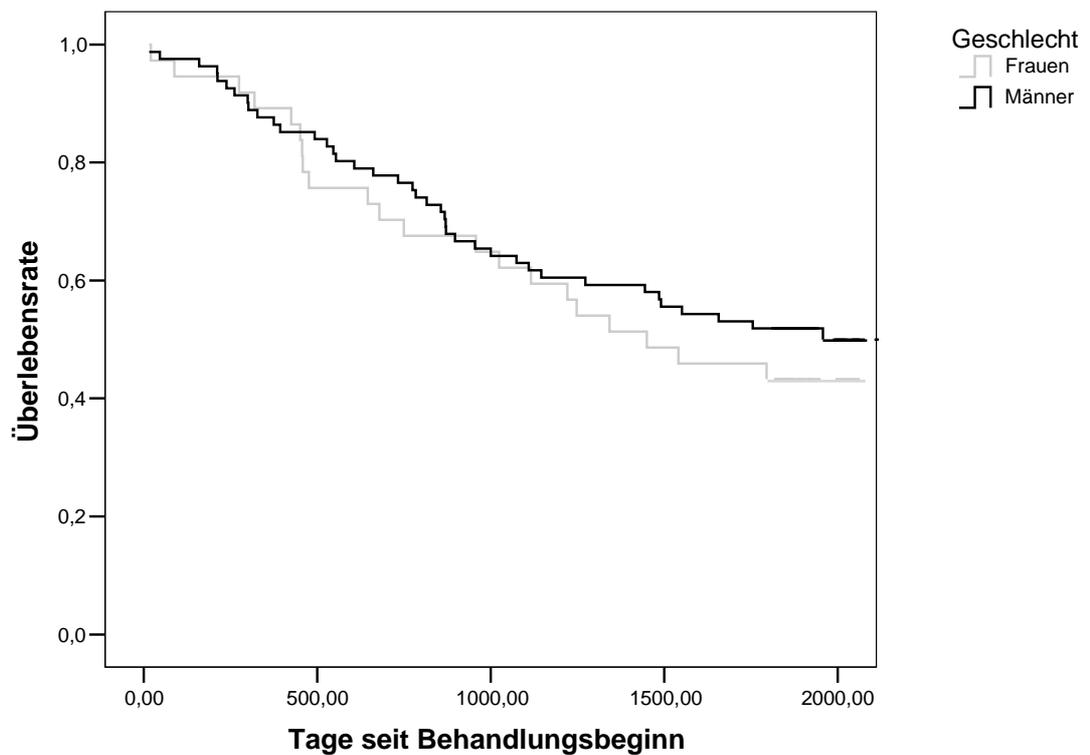


Abbildung 8: Überlebenskurven nach Kaplan Meier für Männer (n=81) und Frauen (n=37)

4.1.1 Lokalisation des Primärtumors

Die Primärlokalisationen der Tumoren sind in Tabelle 8 und Abbildung 9 aufgeführt. Sie geben sowohl die absoluten Zahlen der Primärlokalisationen als auch die prozentuale Verteilung gemessen am Gesamtkollektiv (n=118) wieder. Bei den Daten fällt eine Anhäufung der Tumoren im Mundboden und an der Zunge auf. Es befinden sich alleine 66 % aller Plattenepithelkarzinome in der vorderen Mundhöhle (Cavum oris anterior).

Weitaus weniger Tumoren befinden sich im übrigen Mundbereich. Auffällig ist der Sprung von 26 % bei der Zunge als Primärlokalisation zur nächst häufigeren Primärlokalisation, der Retromolargegend, wo sich lediglich in 6 % der Fälle ein Plattenepithelkarzinom entwickelt hat.

Im Bereich des Oropharynx sind hingegen nur zwei Tumoren angesiedelt. Auch im kranialen Teil der Mundhöhle wie zum Beispiel am Gaumen, Oberkiefer und Wange sind zusammen mit 13 % nur wenige Plattenepithelkarzinome vorhanden.

Tumorlokalisation	absoluter Anteil	relativer Anteil
Mundboden	47	40 %
Zunge	31	26 %
Retromolargegend	7	6 %
harter Gaumen	7	6 %
oberer Alveolarfortsatz und Gingiva	7	6 %
unterer Alveolarfortsatz und Gingiva	5	4 %
Wangenschleimhaut	5	4 %
Sulcus buccomandibularis oder -maxillaris	3	3 %
Oropharynx	2	2 %
weicher Gaumen	2	2 %
Gingiva	1	1 %
Oberkiefer rechts	1	1 %

Tabelle 8: Tumorlokalisationen

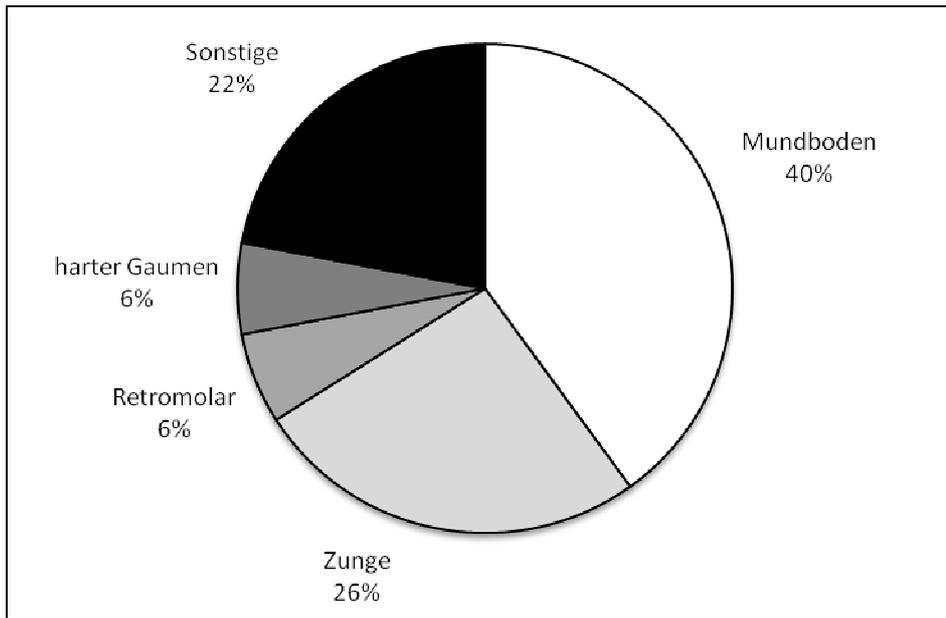


Abbildung 9: Lokalisationen der Primärtumoren

4.1.2 Prognostische Faktoren

4.1.2.1 TNM-Klassifikation

T-Verteilung

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der T-Stadien in unserem Patientenkollektiv. Hier zeigt sich eine annähernde Glockenverteilung. Auffällig ist die geringe Anzahl an T3-Tumoren, die in diesem Kollektiv bei lediglich 6 % (n=7) der Patienten vorgefunden wurde.

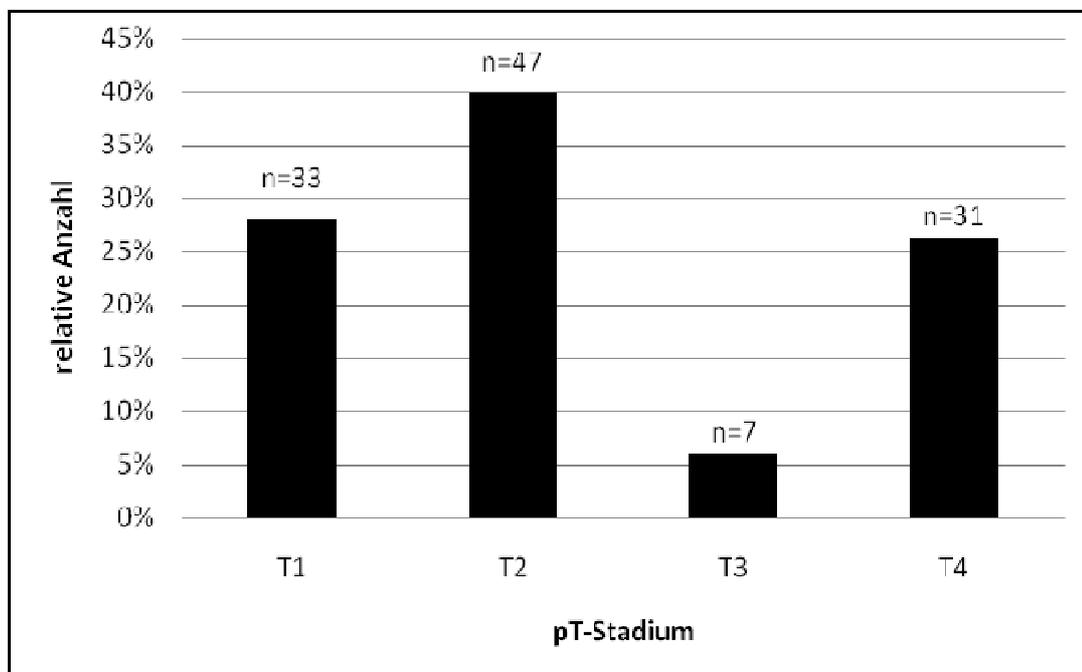


Abbildung 10: Verteilung der T-Stadien im Patientenkollektiv (n=118)

Überlebensraten für Patienten mit T1-T4

Abbildung 11 zeigt die Überlebensraten der Patienten mit unterschiedlichen T-Stadien eines Tumors.

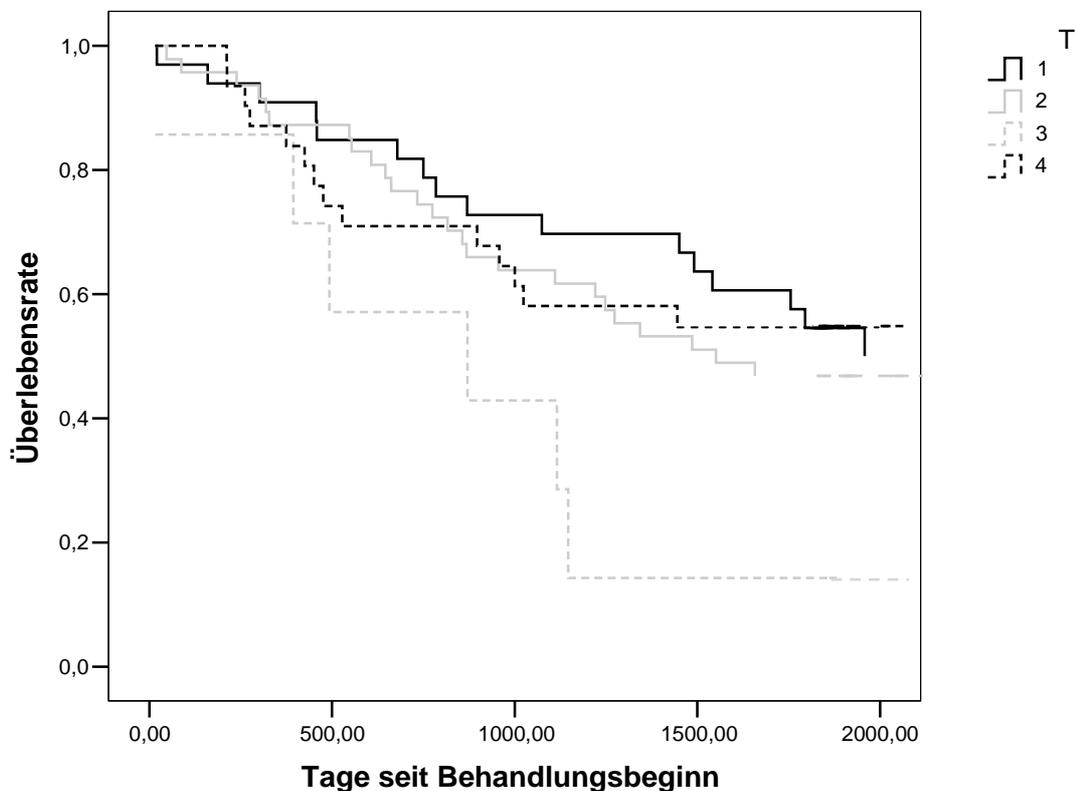


Abbildung 11: Überlebenskurve nach Kaplan Meier
Patienten mit unterschiedlichem T-Stadium (n=118)

So leben zwei Jahre nach Befunderhebung von den T1 - Tumoren noch 81,8 %, von den T2-Tumoren noch 76,6 %, von den T3 Tumoren noch 57,1 % und von den T4-Tumoren noch 71,0 % der Patienten.

Nach fünf Jahren leben von den Patienten mit T1-Tumoren noch 54,5 %, mit T2-Tumoren noch 46,8 %, mit T3-Tumoren noch 14,3 % und mit T4-Tumoren noch 54,8 % der Patienten. Mittels des Logrank-Tests konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen eruiert werden ($p=0,132$).

Lymphknotenbefall

Bei 118 Patienten in unserem Kollektiv wird eine Lymphknotenausräumung vorgenommen, bei 54 Patienten (45,76 %) werden Lymphknotenmetastasen festgestellt und 54,24 % (n=64) der Tumoren haben noch keine Lymphknotenmetastase gebildet. In 1,69 % der Präparate (n=2) bleibt der Lymphknotenbefall unbestimmt. Eine Aufschlüsselung der Ausräumungsstrategien erfolgt an späterer Stelle (siehe 4.1.3 Therapie der Lymphabflusswege). Angaben zum Kapseldurchbruch der Lymphknoten werden nicht gemacht.

An der Verteilung der N-Stadien in unserem Patientenkollektiv ist zu erkennen, dass es hier einen insgesamt abnehmenden Trend mit steigendem N-Stadium gibt. Auffällig ist jedoch, dass die Stadien N1 und N2a mit einer relativen Häufigkeit von 11,86 % (n=14) und 0% (n=0) von diesem absteigenden Trend abweichen.

Abbildung 12 zeigt den abnehmenden Trend der Lymphknotenmetastasierung innerhalb unseres Kollektives.

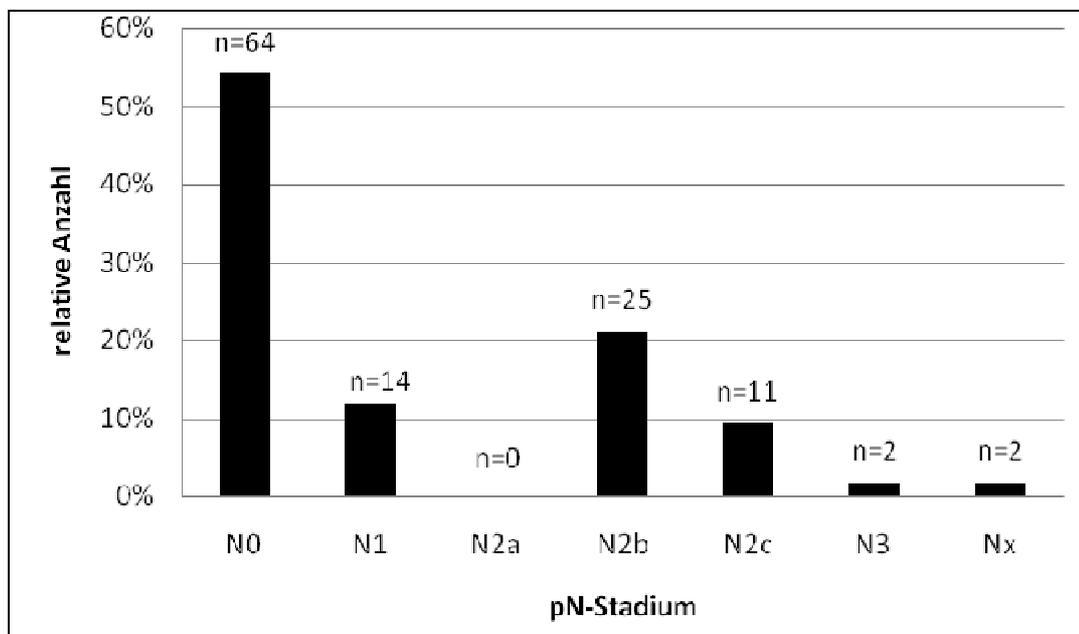


Abbildung 12: Häufigkeit des Lymphknotenbefalls

Überlebensrate in Bezug auf den Lymphknotenstatus

In Tabelle 9 ist zu erkennen, dass die 2-Jahres-Überlebensrate für den Lymphknotenstatus N0 noch 89,1 % beträgt. Die 5-Jahres-Überlebensrate hingegen beträgt lediglich noch 59,4 %. Bei Patienten mit einem N3 Hals weisen die 5-Jahres-Überlebensraten die gleichen Werte auf wie die 2-Jahres-Überlebensrate. Die 2-Jahres-Überlebensrate für den unbestimmten Lymphknotenstatus beträgt 50 %. Nach fünf Jahren beträgt die Überlebensrate 0 %.

N-Stadium	2 Jahre	5 Jahre
N0	89,1 %	59,4 %
N1	57,1 %	42,9 %
N2	61,1 %	36,1 %
N3	50,0 %	50,0 %
Nx	50 %	0 %

Tabelle 9: 2 und 5-Jahres-Überlebensraten in Bezug auf den Lymphknotenstatus (n=118)

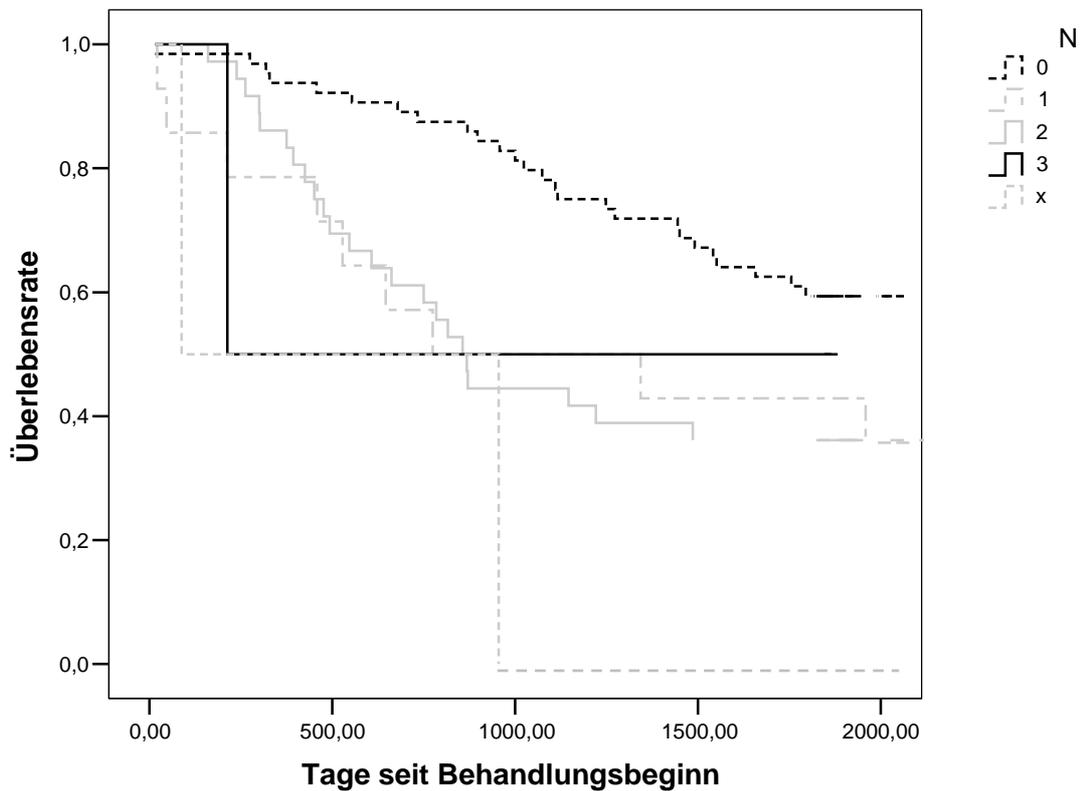


Abbildung 13: Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf den Lymphknotenstatus (n=118)

Mittels des Logrank-Tests konnte eine Signifikanz zwischen den Gruppen von $p=0,002$ eruiert werden. Auch wenn die Überlebensraten für die Patienten mit einem N3-Lymphknotenstatus denselben Zwei- und Fünfjahreswert ergeben, ist dieser aufgrund geringerer Fallzahlen ($n=2$) nicht repräsentativ.

M-Verteilung

In unserem Patientenkollektiv kann bei einem Patienten keine eindeutige Aussage über die Fernmetastasierung getroffen werden. In zehn Fällen kommt es zu einer Fernmetastasierung in die Lunge (n=7), den Knochen, die Haut oder des Kolon ascendes (je n=1). Bei allen anderen Patienten (n=107) werden keine Fernmetastasen gefunden (M0). Für diese Patienten kann eine 2-Jahres-Überlebensrate von 77,6 % nachgewiesen werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 46,7 %. Die Überlebensraten der Patienten mit Fernmetastasierungen fallen mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 50 % und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 40 % schlechter aus. Der Patient, bei dem keine eindeutige Aussage über die Fernmetastasierung getroffen werden kann, überlebt den 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum (100 %). Aus statistischer Sicht besteht zwischen diesen drei Gruppen keine Signifikanz ($p=0,467$).

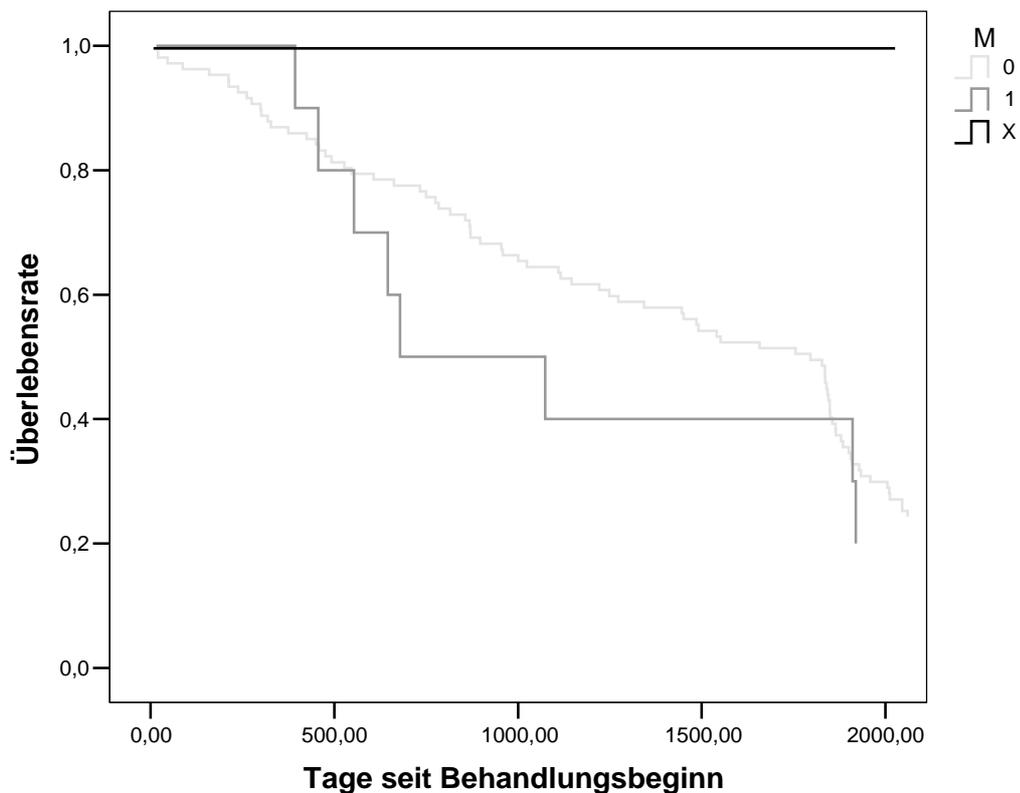


Abbildung 14: Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf die Fernmetastasierung (n=118)

4.1.2.2 Stadien-Verteilung

Durch die TNM-Klassifikation ist es möglich die Tumoren der Patienten in Stadien einzuteilen. Ziel dieser Stadieneinteilung ist es, die Patienten in ein möglichst homogenes Patientenkollektiv bezüglich der Überlebensrate zu gliedern.

Die postoperativen Stadien ergeben sich aus der histologischen Aufbereitung der Präparate durch den Pathologen.

In Abbildung 15 ist zu erkennen, dass die Stadieneinteilung einen eindeutigen Trend zum prognostisch ungünstigeren Stadium IV aufweist. So befinden sich 48,3 % (n=57) der Tumoren bereits in Stadium IV. 16 Patienten befinden sich im Stadium III (13,5 %) und 21 Patienten (17,8 %) werden dem Stadium II zugeteilt. Auch das Stadium I weicht mit 20,3 % (n=24) nicht wesentlich von Stadium II und Stadium III ab.

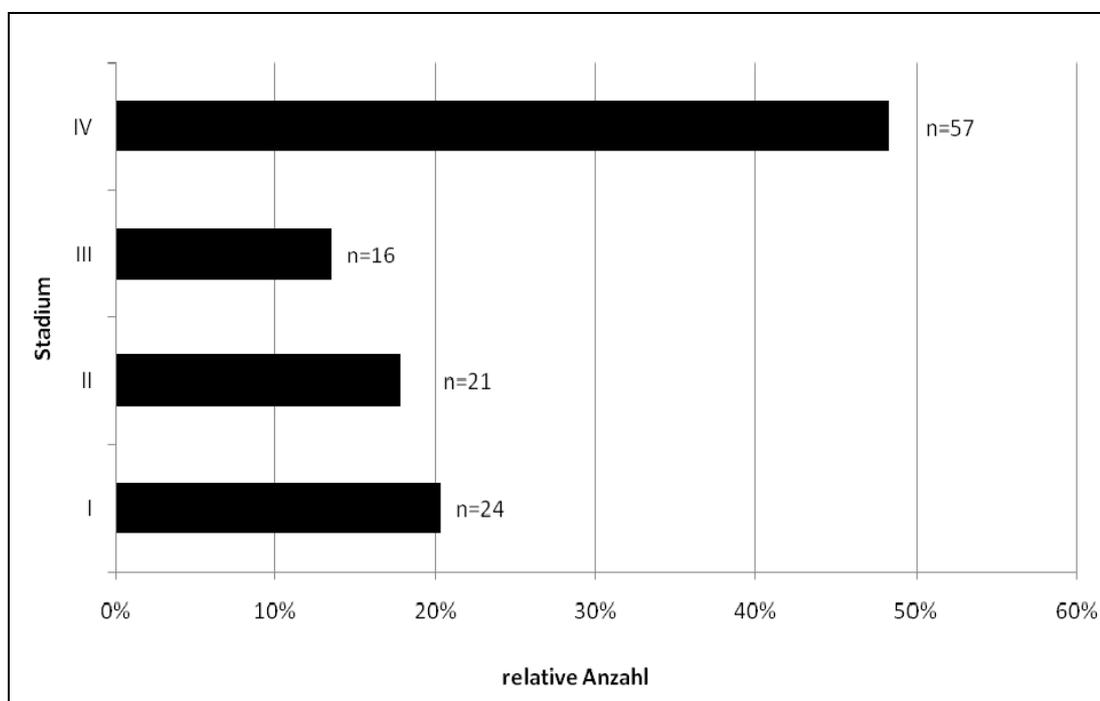


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Stadienverteilung im Patientenkollektiv (n=118)

Überlebensraten nach Stadieneinteilung

In Abbildung 16 werden die Überlebensraten der Stadien ermittelt. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt im Stadium I 91,7 %, in Stadium II 85,7 %, in Stadium III 56,3 % und in Stadium IV 70,2 %.

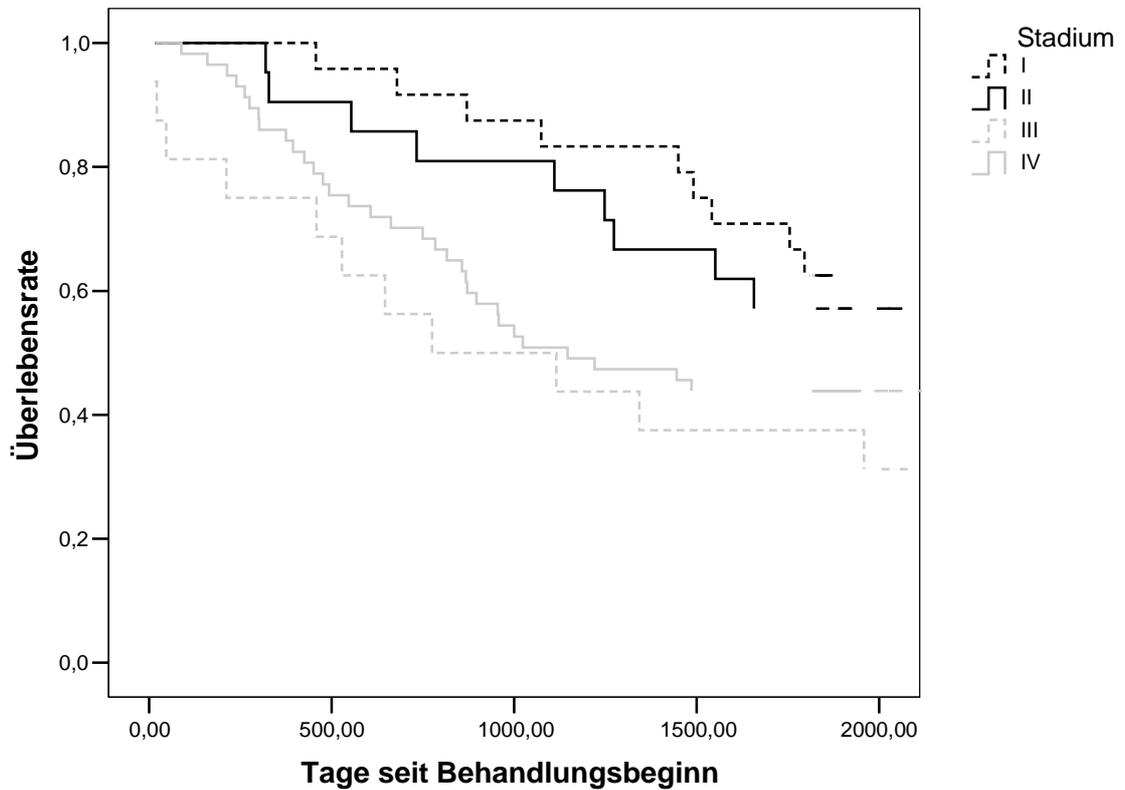


Abbildung 16: Überlebenskurve nach Kaplan Maier in Bezug auf die Tumorstadien (n=118)

Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen Werte von 62,5 % im Stadium I, 57,1 % im Stadium II, 37,5 % im Stadium III und 43,9 % im Stadium IV. Mittels des Logrank-Tests konnte eine Signifikanz zwischen den Gruppen von $p=0,030$ eruiert werden.

4.1.2.3 Tumorvolumen

Das totale Tumorvolumen (TTV) dient wie der Tumordurchmesser als prognostischer Faktor.

Das Tumorvolumen wird postoperativ durch den Pathologen bestimmt. Es wird als Näherungsmaß aus den drei Raumlängen Höhe, Breite und Tiefe des Tumors bestimmt. Eine gute Annäherung an das reale Tumorvolumen wird mit der Formel $TTV = \pi/6 * (B * T * H)$ erreicht (DORIE et al., 1991, S.312). Die Formel leitet sich von der Volumenberechnung eines ellipsoiden Körpers ab.

Das Tumorvolumen variiert von 0,13 cm³ bis hin zu 120,95 cm³. Im Durchschnitt beträgt das Tumorvolumen 7,75 cm³. Abbildung 17 gibt einen Überblick über die Verteilung der Tumorvolumina.

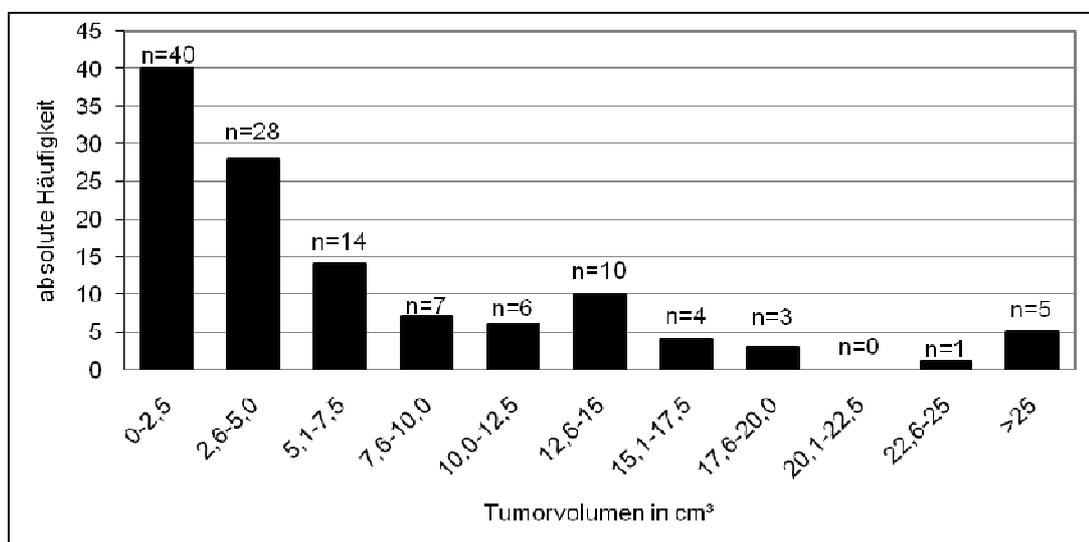


Abbildung 17: Verteilung der absoluten Tumorvolumina (n=118)

Tumorvolumina in Abhängigkeit von der T-Stadienverteilung

Wird das Tumorumen nach den T-Stadien der TNM-Klassifikation aufgelöst, so kann man im Balkendiagramm (Abbildung 18) erkennen, dass das Tumorumen mit höheren T-Stadien zunimmt.

Die Korrelation von Tumorumen und T-Stadium ergibt sich aus der Definition der TNM-Klassifikation. So nimmt das totale Tumorumen von T1 bis T3 von 2,0 cm³ bis 17,1 cm³ kontinuierlich zu, fällt dann aber wieder über T4 auf ein durchschnittliches Volumen von 14,7 cm³ ab. Mit dem Chi-Quadrat-Test wird eine nicht signifikante Korrelation zwischen dem Tumorumen und dem T-Stadium ermittelt ($p=0,208$).

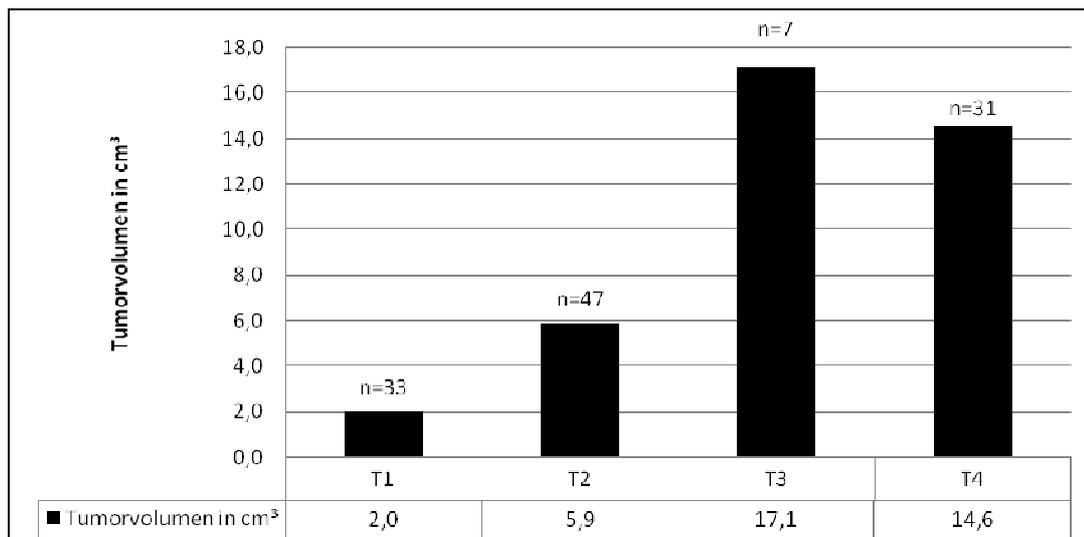


Abbildung 18: Tumorumina in Abhängigkeit vom T-Stadium (n=118)

4.1.2.4 Infiltration von Nachbarstrukturen

In dieser Studie wird lediglich postoperativ die Infiltration eruiert. In 31 Präparaten wird eine Infiltration in die Nachbarstrukturen ermittelt. Dies entspricht 26,27 % der Patienten. Als Infiltration von Nachbarstrukturen gelten beim Mundhöhlenkarzinom die Infiltration von Haut, Skelettmuskulatur oder Knochenspongiosa. Bei den Tumoren der Zunge gilt das invasive Wachstum in die tiefe Zungenmuskulatur als Infiltration von Nachbarstrukturen. Lediglich ein Patient entwickelte ein infiltrierend wachsendes Plattenepithelkarzinom der Zunge. Das Diagramm (Abbildung 19) zeigt die Anzahl der infiltrierenden Tumoren im Verhältnis zum Gesamtkollektiv.

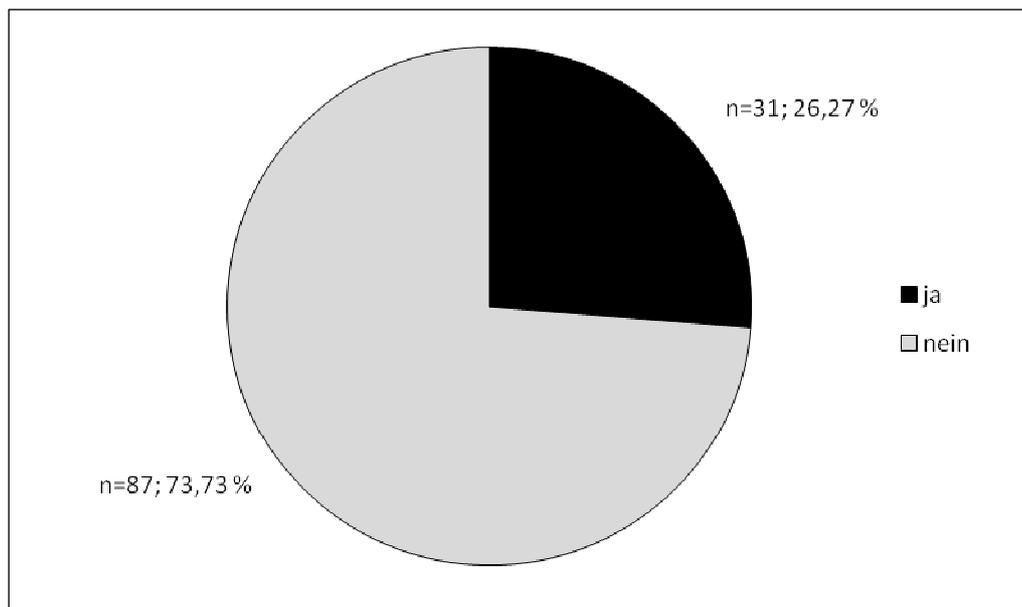


Abbildung 19: Infiltration der Nachbarstrukturen (n=118)

Leider können keine näheren Angaben über die Infiltration eruiert werden. Eine weitere Aufschlüsselung in „superficial“ (Infiltration ≤ 5 mm) oder in das prognostisch ungünstigere „into adjaction structure“ (Infiltration >5 mm) wäre evtl. sogar von prognostischer Bedeutung. Leider ist es in vielen Fällen aufgrund der Präparatgröße oder der Präparatbeschaffenheit dem Pathologen nicht möglich eine genauere Aussage über den Tumoreinbruch zu treffen.

Überlebensrate mit und ohne Infiltration

Abbildung 20 zeigt, dass bereits nach einem Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren zu erkennen ist, dass Plattenepithelkarzinome im Mundhöhlenbereich mit Kapseldurchbruch eine schlechtere Überlebensrate als Plattenepithelkarzinome ohne Kapseldurchbruch aufweisen. So leben nach 24 Monaten noch 77,3 % der Patienten ohne Infiltrationen in die Nachbarstrukturen, aber nur 70,0 % der Patienten mit Infiltration der Nachbarstrukturen.

Nach 5 Jahren leben noch 47,7 % der Patienten, die einen Tumor aufwiesen, der nicht in die Nachbarstrukturen infiltriert. Von den Patienten, die einen Tumor mit Kapseldurchbruch vorweisen, leben nach fünf Jahren noch 53,4 %. Es fällt auf, dass sich die Überlebensrate im weiteren Verlauf zu Gunsten der Patienten mit Kapseldurchbruch entwickelt. Aus statistischer Sicht ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,686$) zwischen den beiden Gruppen.

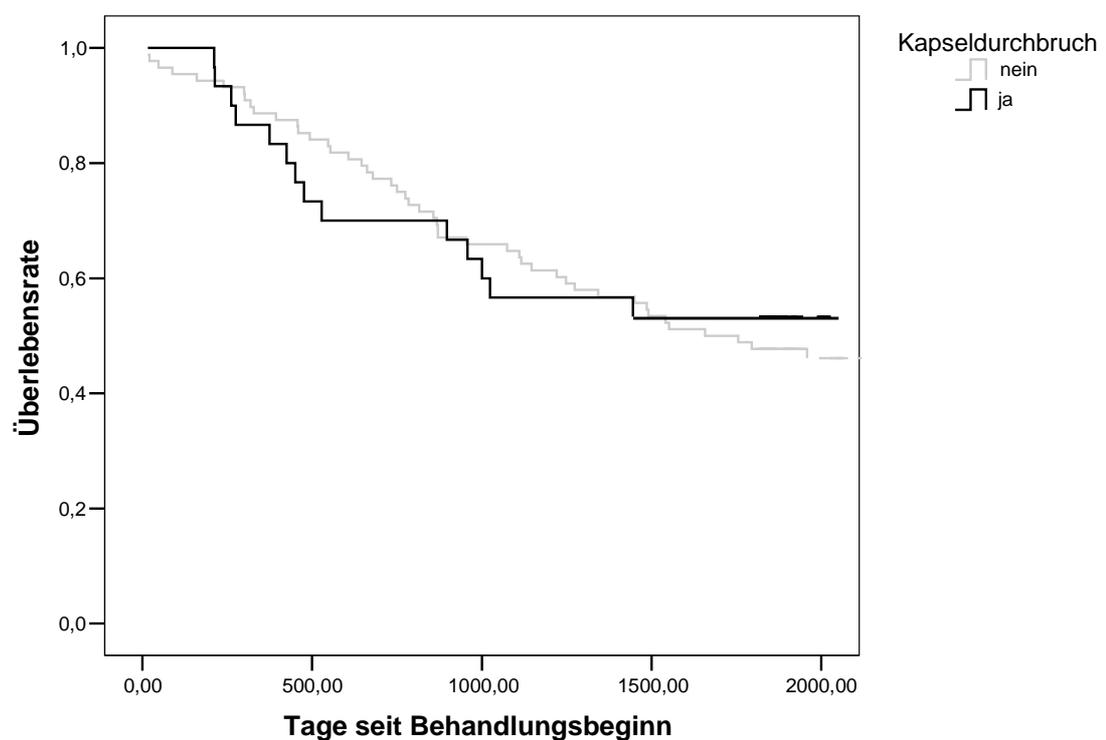


Abbildung 20: Überlebenskurve nach Kaplan Maier in Bezug auf die Infiltration von Nachbarstrukturen (n=118)

4.1.2.5 Histologischer Differenzierungsgrad

Bei der Untersuchung der histologischen Präparate wird immer der histologische Differenzierungsgrad für den Malignitätsgrad des Tumors bestimmt. Hierbei gilt, je höher das Grading, desto höher der Grad der Entdifferenzierung. Je entdifferenzierter die Zellen eines Tumors sind, desto schneller, aber auch infiltrierender und destruierender wächst der Tumor. Auch hier wird lediglich das postoperative Grading bestimmt.

Tabelle 10 stellt die postoperativen histologischen Differenzierungsgrade dar. Der Großteil der Präparate weist eine mäßige Differenzierung auf. Insgesamt 93 Präparate werden als G2-Tumor eingestuft. Dies entspricht 78,81 % des Gesamtkollektivs (n=118). Nur 16 Patienten (13,56 %) weisen eine schlechte Differenzierung auf und bei neun Patienten (7,63 %) wird eine gute Differenzierung bestimmt. Dabei wurde kein Tumor als undifferenziert oder unbestimmt klassifiziert.

Grading		Anzahl
G1	<i>Gut differenziert</i>	9
G2	<i>Mäßig differenziert</i>	93
G3	<i>Schlecht differenziert</i>	16
G4	<i>undifferenziert</i>	0
GX	<i>Unbestimmt</i>	0
<i>Summe</i>		118

Tabelle 10: Verteilung des postoperativen Grading (n=118)

Überlebensrate nach postoperativem Grading

Aufgrund der Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades (s.o.) werden die Überlebenszeiten nur für die gut, mäßig und schlecht differenzierten Tumoren ausgewertet und in Abbildung 21 dargestellt. Diese zeigen für die G1 Tumoren eine 2-Jahres-Überlebensrate von 77,8 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 66,7 %.

Bei den G2 Tumoren überleben nach zwei Jahren 75,3 % der Patienten, nach fünf Jahren 49,5 %. Die G3 Tumoren weisen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 75,0 % auf. Allerdings überleben nur 37,5 % der Patienten die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Auch hier kann mittels Logrank-Test keine statistische Signifikanz ($p=0,352$) zwischen den Gruppen eruiert werden.

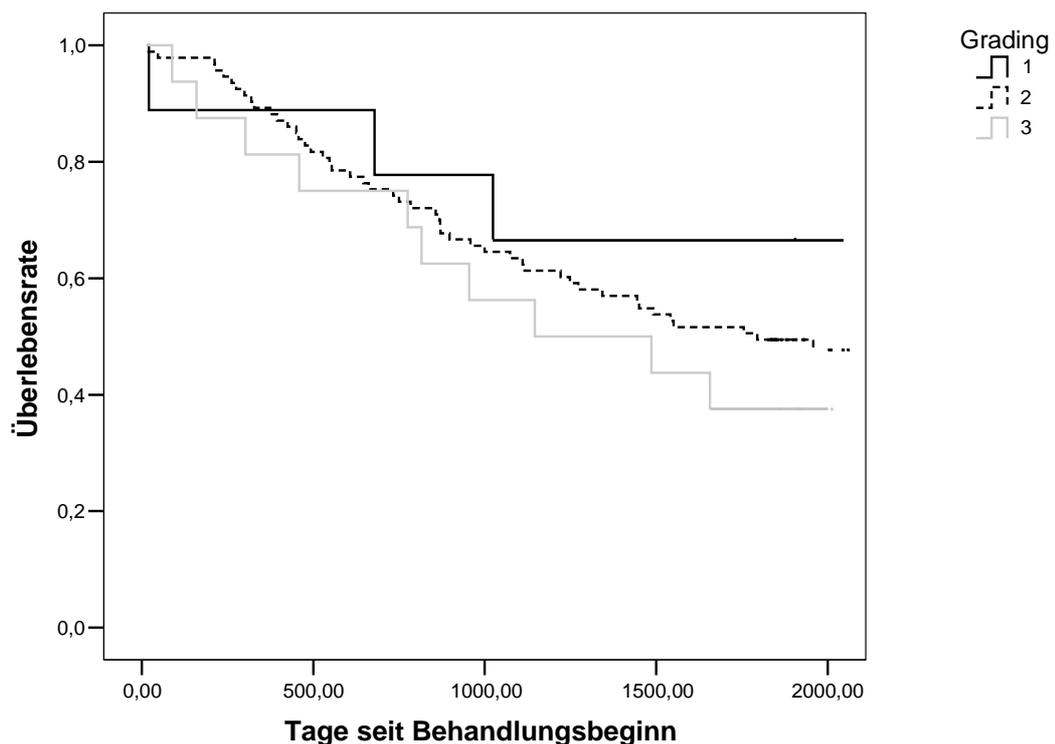


Abbildung 21: Überlebenskurve nach Kaplan Maier aufgeschlüsselt nach dem Grading (n=118)

Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Entdifferenzierungsgrad

Tabelle 11 sowie die Abbildung 22 zeigen die Anzahl an Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Entdifferenzierungsgrad. Wie bereits oben erwähnt, ist zu erwarten, dass die relative Anzahl der Lymphknotenmetastasen mit dem Grad der Entdifferenzierung steigt.

	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Nx	Summe
G1	8	1	0	0	0	0	0	9
G2	53	11	0	20	8	1	0	93
G3	3	2	0	5	3	1	2	16

Tabelle 11: Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Bezug auf den histologischen Differenzierungsgrad (n=118)

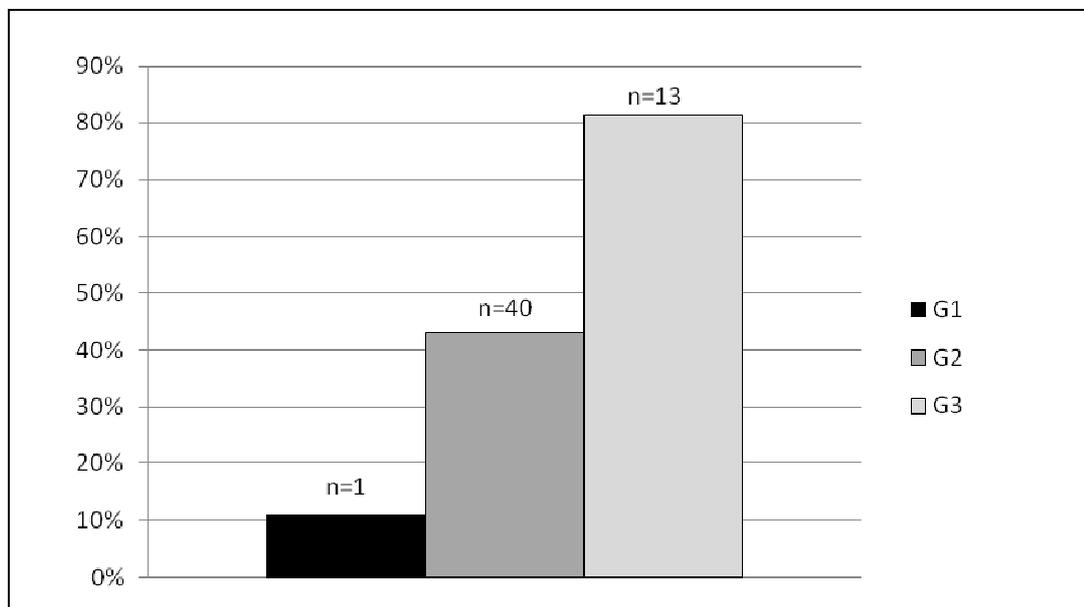


Abbildung 22: Histologische Differenzierung in Bezug auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen (n=54)

Zu erkennen ist, dass von insgesamt 16 G3-Tumoren 13 Tumore Lymphknotenmetastasen aufweisen. Dies entspricht 81,25 % aller schlecht differenzierten Tumoren. Bei den G2 Tumoren weisen lediglich 40 von 93 Patienten (43,01 %) eine Metastasierung in den Lymphknoten auf. Im Falle der G1 Tumoren sind es nur 11,11 % der Plattenepithelkarzinome, die Lymphknotenmetastasen aufweisen. Somit ist zu erkennen, dass die relative Anzahl der Lymphknotenmetastasen mit dem Grad der Entdifferenzierung korreliert. Mittels des Chi-Quadrat-Tests kann eine Signifikanz zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen mit steigendem Grad der Entdifferenzierung von $p=0,001$ ermittelt werden.

Ferner ist aus der Tabelle 11 zu entnehmen, dass mit steigender Entdifferenziertheit des Primarius, die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasen steigt. So treten Lymphknotenmetastasen der Klassifikation N2 (solitäre oder multiple Lymphknotenmetastasen > 3cm) erst ab einer mäßigen Entdifferenzierung (G2) auf. Bei den schlecht differenzierten Tumoren (G3) weisen sogar 68,75 % aller Tumoren eine Lymphknotenmetastasierung oberhalb der Klassifikation N2a auf.

Abhängigkeit der Rezidive vom Grad der Entdifferenzierung

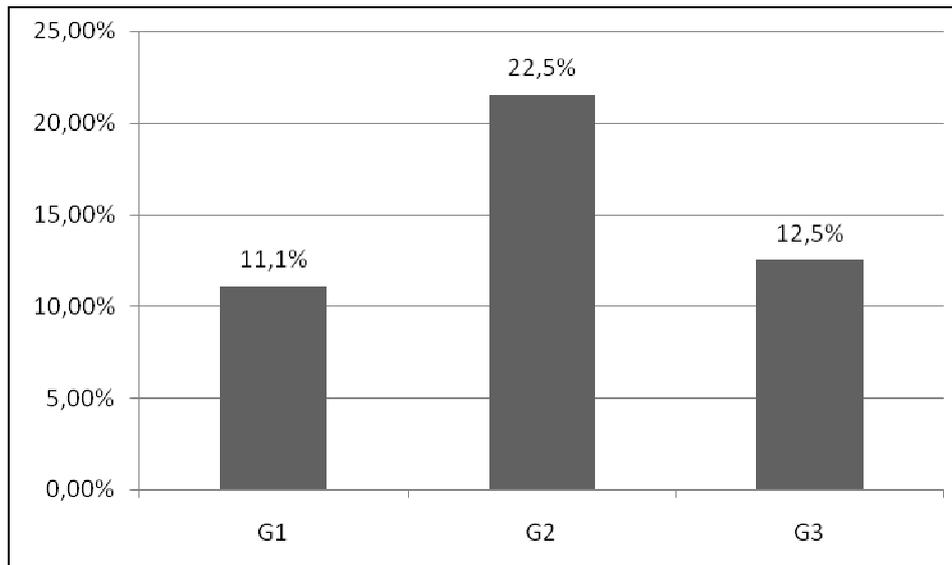


Abbildung 23: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Grad der Entdifferenzierung (n=24)

Das Säulendiagramm (Abbildung 23) zeigt die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit des Grades der Entdifferenzierung. So bilden 11,1 % (n=1) der G1-Tumore ein Rezidiv aus. Bei den G2-Tumoren sind es 22,5 % (n=21) und bei den G3 Tumoren bilden 12,5 % (n=2) ein Rezidiv aus. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test kann zwischen der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Grad der Entdifferenzierung keine statistische Signifikanz ermittelt werden (p=0,689).

4.1.2.6 R-Klassifikation als Prognosefaktor

Die R-Klassifikation beschreibt den Zustand der Resektionsränder im histopathologischen Schnittpräparat. Abbildung 24 gibt eine Auskunft über die Verteilung des Resektionsstatus in diesem Patientenkollektiv (n=118). Auffällig ist, dass 92 % (n=109) der Patienten R0 reseziert sind. Das heißt, dass postoperativ weder makroskopisch noch mikroskopisch positive Resektionsränder zu erkennen sind. Ebenso fällt auf, dass es in unserem Patientenkollektiv weder eine R2a- noch eine R2b-Resektion gibt. Eine R1-Resektion erfolgt bei 7 % (n=8) der Patienten.

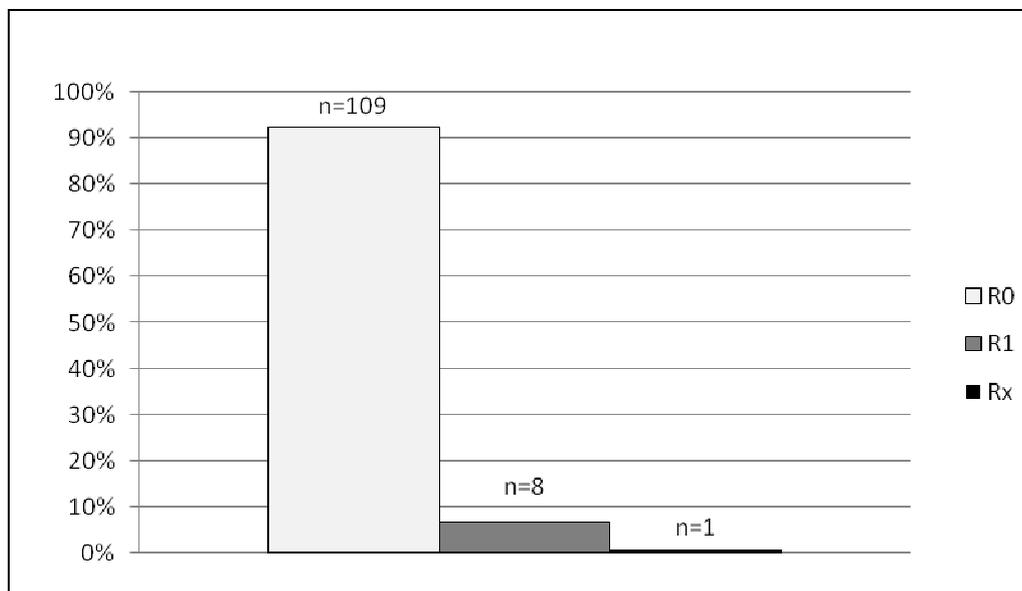


Abbildung 24: Verteilung des R-Status im Patientenkollektiv (n=118)

Lediglich ein Präparat (1 %) kann vom Pathologen nicht hinreichend beurteilt werden und wird als Rx klassifiziert. Dieser Patient verstirbt allerdings bereits im ersten Jahr nach der Therapie. Zur besseren Übersicht wird dieser Patient in der folgenden Überlebenskurve nach Kaplan Meier (Abb. 25) nicht weiter berücksichtigt.

Überlebensrate in Bezug auf den Resektionsstatus

Die Abbildung 25 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier in Bezug auf den Resektionsstatus. Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten die R0 reseziert wurden, beträgt 78,9 %. Nach fünf Jahren Nachbeobachtung leben noch 51,4 % der Patienten. Nur bei 8 Patienten aus unserem Gesamtkollektiv (n=118) wird eine postoperative R1 Resektion festgestellt. Nach zwei Jahren leben noch 37,5 % dieser Patienten, nach fünf Jahren noch 25 %. Mittels des Logrank-Tests kann eine Signifikanz zwischen den Gruppen von $p=0,027$ eruiert werden.

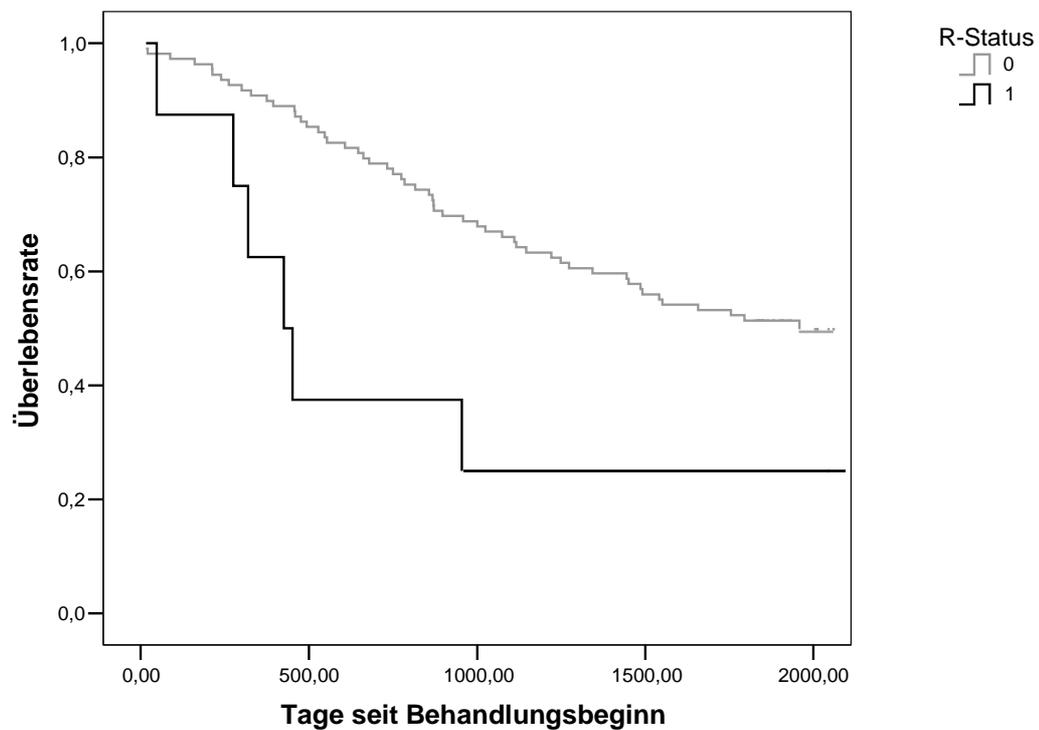


Abbildung 25: Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf den Resektions-Status (n=118)

4.1.3 Therapie des Lymphabflussgebietes

In der Therapie der Lymphabflusswege wird zwischen der supra-(omo)-hyoidalen Ausräumung und der Neck dissection in der radikalen wie der funktionellen Form unterschieden. In unserem Patientenkollektiv erhalten alle Patienten (n=118) eine Therapie der Lymphabflusswege.

Bei der supraomohyoidalen Ausräumung werden die Level I-III der Lymphabflusswege chirurgisch entfernt. Dies beinhaltet die Entfernung von Lymphknoten und Fettgewebe aus der Submental- und Submandibularloge, der Glandula submandibularis und reicht bis zum Musculus omohyoideus.

Diese Therapie wird entweder einseitig (ipsilateral) auf der betroffenen Seite oder beidseitig (bilateral) durchgeführt. Diese Therapieoption wurde insgesamt 48 mal durchgeführt. Dabei entfallen 26 (22,03 %) Operationen auf die unilaterale supraomohyoidale Ausräumung und 22 (18,64 %) auf die bilaterale supraomohyoidale Ausräumung.

Bei der radikalen Neck dissection werden zusätzlich zu den Lymphabflusswegen wichtige funktionelle anatomische Strukturen entfernt. So werden neben den Lymphknoten, dem Fettgewebe und der Glandula submandibularis auch der Musculus (M.) sternocleidomastoideus, der Nervus accessorius sowie die Vena jugularis interna entfernt. Dieser Gewebsverlust führt neben dem Funktionsverlust zu erheblichen psychosozialen Problemen für den Patienten.

Die modifizierte radikale oder funktionelle Neck dissection beinhaltet die vollständige Ausräumung der betroffenen Halsseite (Level I-V). Dabei werden folgende Grenzen eingehalten:

Nach kaudal wird die Neck dissection durch die Clavicula begrenzt, nach cranial durch die Mandibel und nach dorsal durch den Musculus trapezius. Allerdings werden im Unterschied zur radikalen Neck dissection der N. accessorius, die Vena jugularis interna sowie der Musculus sternocleidomastoideus geschont. Daher bleiben die wichtigsten Funktionen

des Halses bestehen und auch eine venöse Stauung des Kopfes wird weitestgehend verhindert.

Für den Patienten bedeutet dies nicht nur in funktioneller Hinsicht eine bessere Lebensqualität, sondern auch unter psychosozialen und ästhetischen Gesichtspunkten.

In dieser Studie wird nicht zwischen der radikalen und funktionellen Neck dissection unterschieden.

Die Neck dissection lässt sich ebenfalls in eine unilaterale und eine bilaterale Variante unterscheiden. Dabei erhalten in unserem Patientenkollektiv 62 (52,54 %) Patienten die unilaterale Neck dissection und 8 (6,78 %) Patienten die bilaterale Neck dissection. Eine radikale Neck dissection wurde in keinem Fall einseitig bilateral durchgeführt. Abbildung 26 zeigt einen Überblick über die Therapie der Lymphabflusswege.

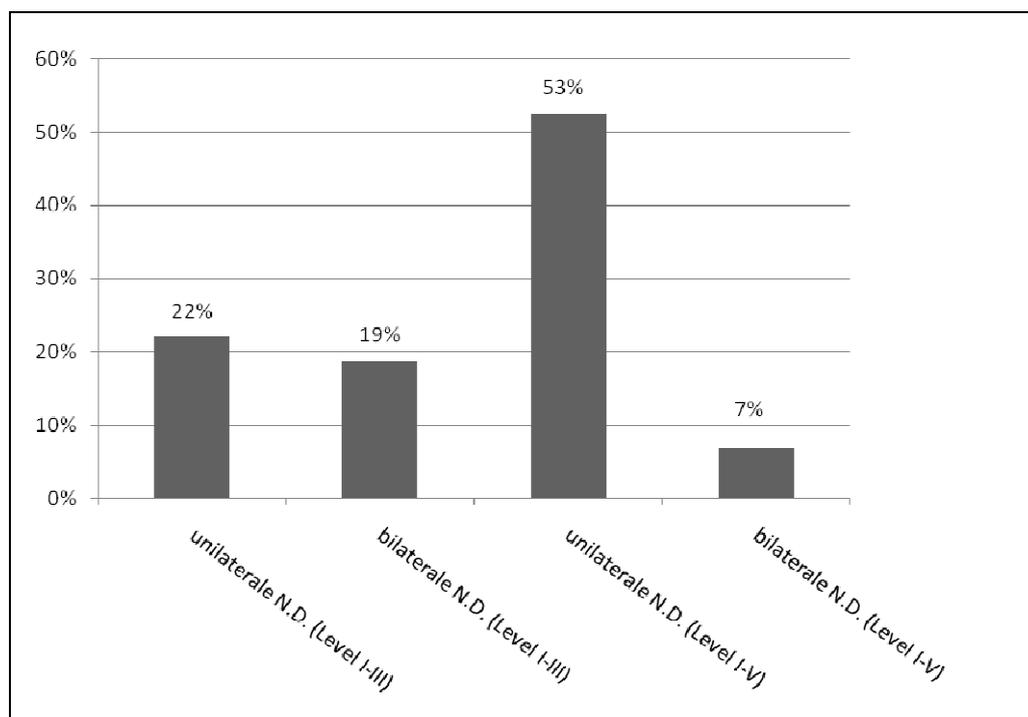


Abbildung 26: Therapie der Lymphabflusswege (n=118)
(N.D. = Neck dissection)

Tabelle 12 zeigt die Lymphabflussoperation im Verhältnis zum T-Stadium. Es zeigt sich innerhalb der Zeilen der T2 und T3 Tumoren eine Verschiebung der Neck dissection (Level I-III) zur Neck dissection (Level I-IV), während die Neck dissection (Level I-III) bei den T1 Tumoren vorherrscht.

	Neck dissection (Level I-III)		Neck dissection (Level I-IV)	
	absolut	% von T	absolut	% von T
T1	17	52 %	16	48 %
T2	13	28 %	34	72 %
T3	3	43 %	4	57 %
T4	15	48 %	16	52 %

Table 12: Therapie der Lymphabflusswege in Bezug auf die T-Klassifikation

4.1.4 Postoperative Radiotherapie

41 Patienten (35 %) unseres Patientenkollektives (n=118) erhielten eine postoperative Radiotherapie. Dabei werden 9 % der T1-Tumoren, 43 % der T2-Tumoren, 57 % der T3-Tumoren und 45 % der T4-Tumoren nachbestrahlt.

Das Balkendiagramm (Abb. 27) zeigt die prozentualen Anteile der Patienten, die innerhalb der jeweiligen T-Stadien postoperativ bestrahlt werden. Mit zunehmender T-Kategorie steigt die Häufigkeit der postoperativen Radiotherapie. Der Chi-Quadrat-Test zeigt eine Signifikanz von $p=0,003$.

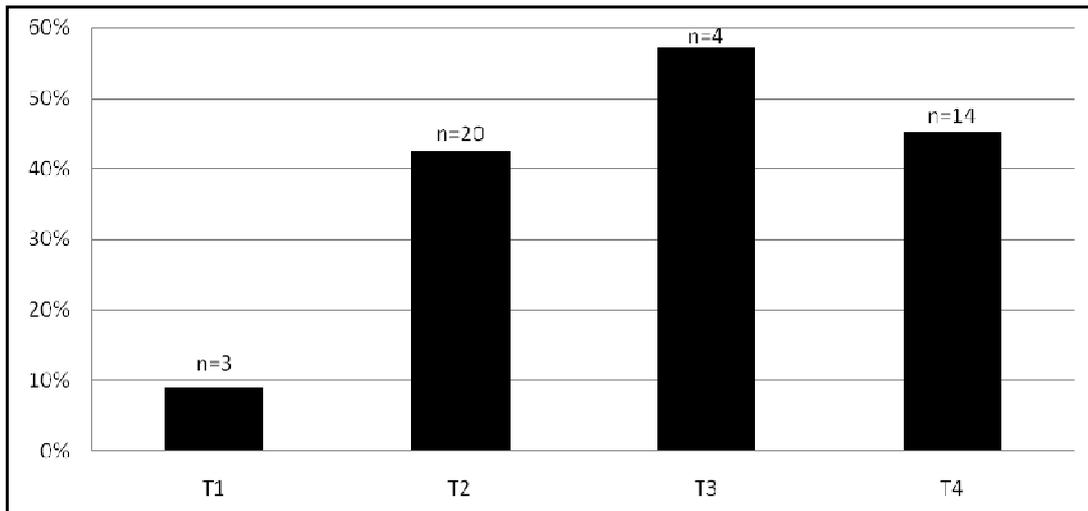


Abbildung 27: postoperative Radiotherapie in Abhängigkeit der T-Stadien (n=41)

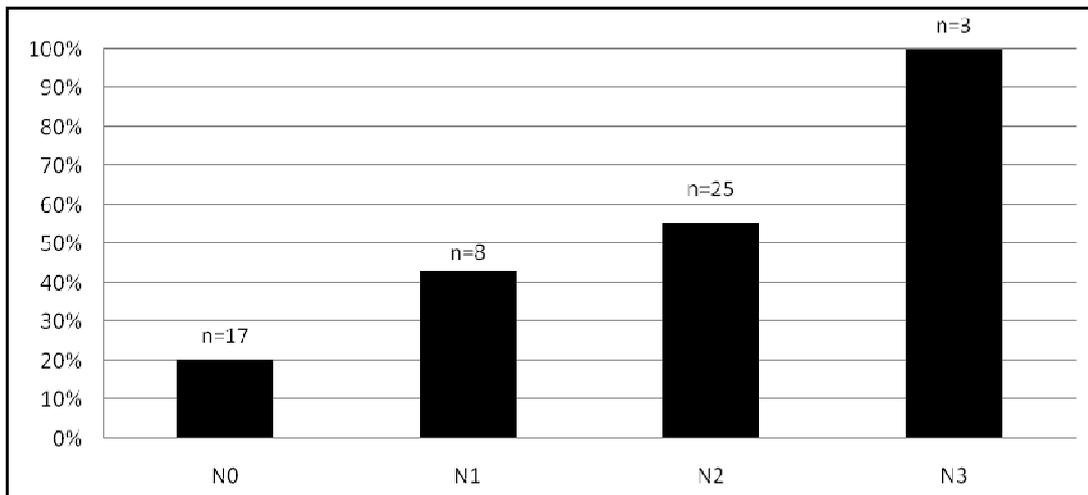


Abbildung 28: postoperative Radiotherapie in Abhängigkeit zur N-Kategorie (n=41)

Ebenso können die Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden, ins Verhältnis zum N-Stadium gesetzt werden (Abb. 28).

Von den 41 Patienten die eine postoperative Radiotherapie erhalten, haben 29 % (n=13) einen N0 Hals, 15 % (n=6) einen N1 Hals, 49 % (n=20) einen N2 Hals und 5 % (n=2) einen N3 Hals.

Andererseits bekommen alle Patienten (100 %) mit einem N3-Stadium (n=2) eine postoperative Radiotherapie. Von den Patienten mit einem N2-Stadium (n=36) werden 56 % (n=20) postoperativ bestrahlt. Im Kollektiv des N1 Stadium (n=14) werden 43 % (n=6) einer postoperativen Radiotherapie zugeführt und von den Patienten mit einem N0-Stadium (n=64) werden 20 % (n=13) postoperativ bestrahlt. Kein Patient mit einem Nx-Stadium (n=2) wurde nachbestrahlt.

In Analogie zu den T-Stadien lässt sich auch hier eine signifikante Zunahme der postoperativen Radiotherapie bei steigendem N-Stadium feststellen (p=0,001).

4.1.5 Auftreten von Rezidiven und Metastasen

Rezidivhäufigkeit

Im Nachbeobachtungszeitraum traten bei 24 Patienten Rezidive auf. Das entspricht 21 % des Gesamtkollektives. Diese traten im Zeitraum von 31 Tagen bis 4 Jahren nach der Operation auf. Im Durchschnitt treten die Rezidive nach 405 Tagen auf.

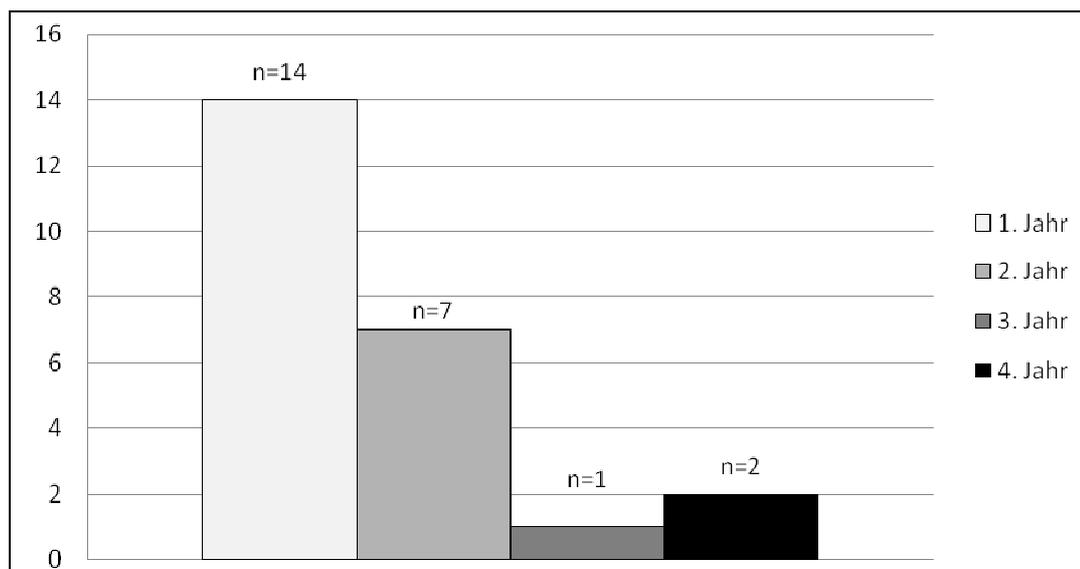


Abbildung 29: Zeitliches Auftreten von Rezidiven (n=24)

Die Abbildung 29 zeigt das zeitliche Auftreten von Rezidiven nach Beginn der Behandlung des Primärtumors. Fast zwei Drittel (58 %; n=14) der Rezidive treten innerhalb des ersten Nachbeobachtungsjahres auf, 29 % (n=7) der Lokalrezidive im zweiten Nachbeobachtungsjahr, 13 % (n=3) zwischen dem zweiten und fünften Nachbeobachtungsjahr.

Lediglich ein Patient entwickelte ein Zweitkarzinom nach dem fünften Nachbeobachtungsjahr.

Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Abbildung 30 zeigt die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus. Dabei ist zu erkennen, dass lediglich 18 % aller R0 resezierten Tumoren ein Rezidiv entwickeln. Dagegen bilden sich schon bei 38 % der R1 resezierten Tumoren ein Rezidiv aus und alle Tumoren mit nicht beurteilbaren Resektionsrändern (Rx) bilden ein Rezidiv.

Somit ist ein nicht signifikanter Trend zu erkennen, der eine Zunahme der Rezidivhäufigkeit bei steigendem Resektionsstatus beinhaltet (p=0,218).

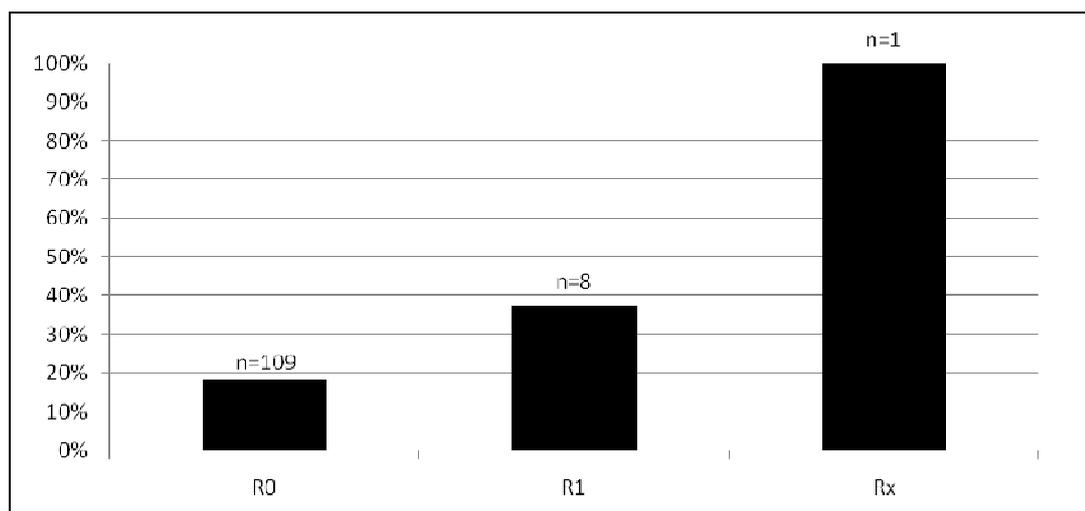


Abbildung 30: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (n=118)

Auftreten und Lokalisation von Fernmetastasen

Fernmetastasen werden in insgesamt 10 Fällen (6 % des Gesamtkollektives) dokumentiert. Abbildung 31 zeigt, dass sich in 70 % der Fälle (n=7) die Fernmetastasen in der Lunge befinden und jeweils in 10 % der Fälle (n=1) im Knochen, in der Haut, sowie im Colon ascendens.

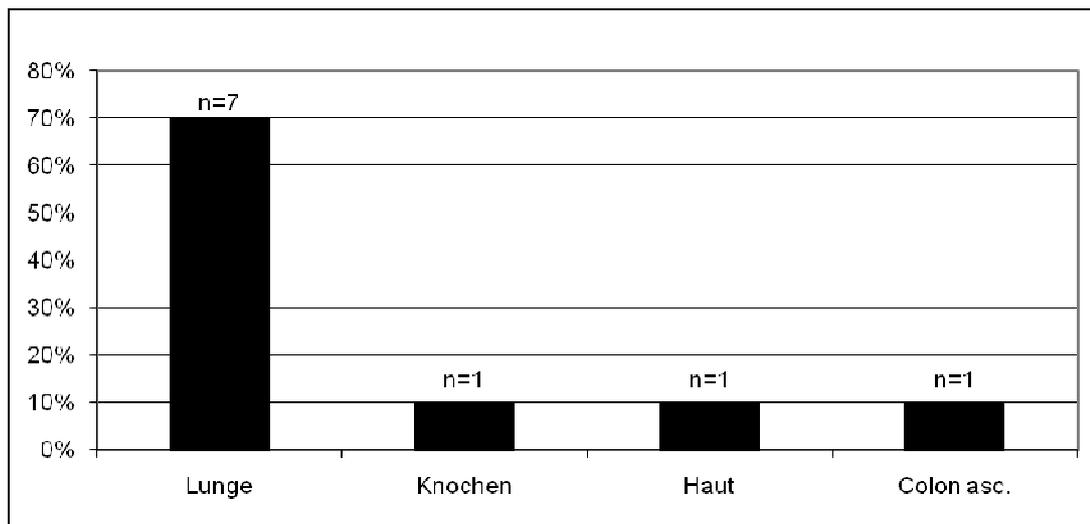


Abbildung 31: Prozentuale Verteilung der Fernmetastasen (n=10)

4.2 Behandlungsmorbidität

4.2.1 Radiotoxizität

Insgesamt reagieren 6 Patienten (5 %) des Gesamtkollektives (n=118) auf die Radiotherapie radiotoxisch. Die radiotoxischen Effekte werden an entsprechender Stelle genauer besprochen (s.u.).

In der Abbildung 32 zeigt sich, dass 2,5 % (n=3) von 118 Patienten auf die präoperative Bestrahlung radiotoxisch reagieren. Von 41 Patienten, die eine postoperative Radiotherapie erhalten, reagieren 7,3 % (n=3) auf diese radiotoxisch.

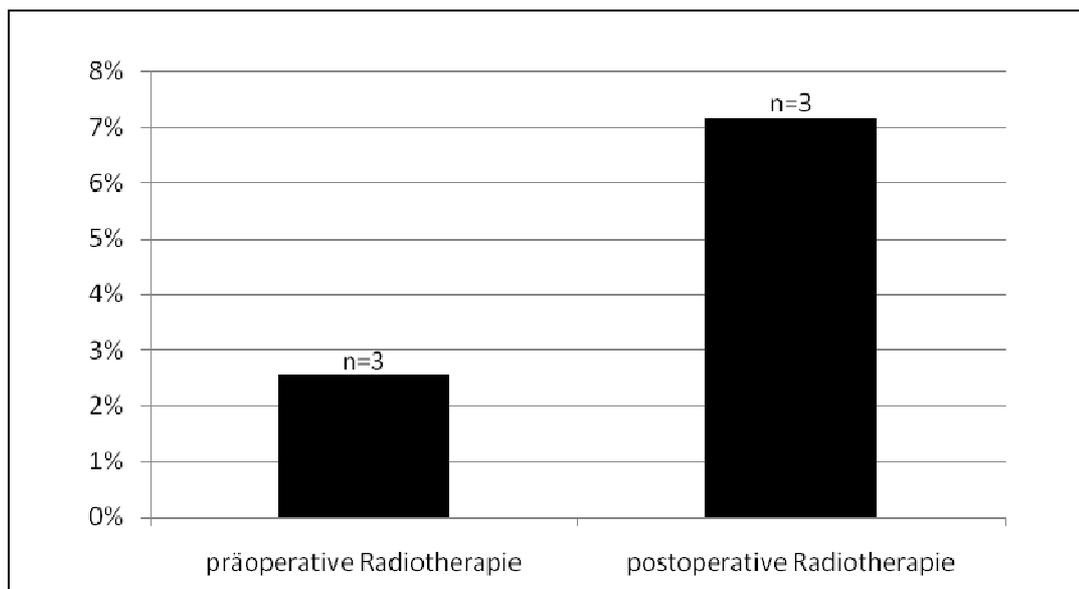


Abbildung 32: Radiotoxische Reaktionen auf die Radiotherapie (n=6)

4.2.2 Präoperative Radiotherapie

Lediglich 2,5 % der Patienten reagieren mit unerwünschten Folgen auf die präoperative Bestrahlung. Bei diesen Reaktionen handelt es sich um enorale Mukositis, granulozytäre Infiltrationen in die A. facialis, leichte Erosionen am Gaumen und eingeschränkte Fähigkeit zur Mundöffnung.

Diese Reaktionen treten in unterschiedlichen Zeiträumen nach der Bestrahlung auf (Abbildung 33). Am vierten Tag nach der Radiotherapie werden bei zwei Patienten Nebenwirkungen dokumentiert. Am elften Tag nach der Radiotherapie wiederum kommt es nur bei einem Patienten zu Nebenwirkungen.

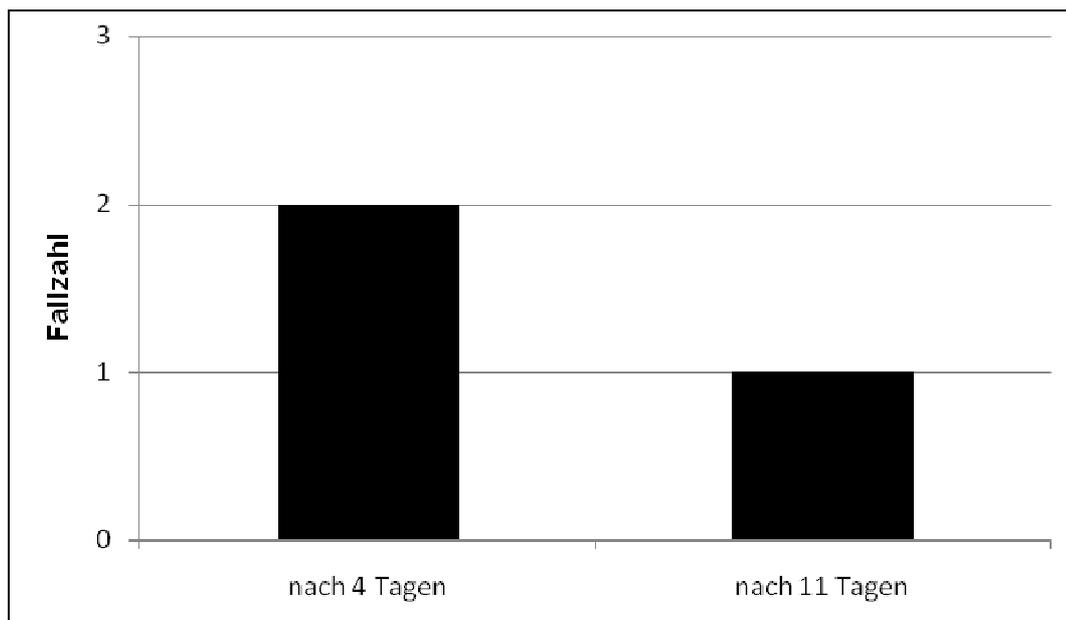


Abbildung 33: Radiotoxizität nach Beendigung der präoperativen Radiotherapie (n=3)

4.2.3 Postoperative Radiotherapie

Bei 7,3 % (n=3) der 41 Patienten, die postoperativ bestrahlt werden, entwickeln sich radiotoxische Reaktionen auf die Radiotherapie. Diese Reaktionen beinhalten Fistelbildung, Radionekrose und Osteomyelitis.

Die postoperative Radiotherapie erfolgte mit einer Gesamtdosis zwischen 40 bis 75 Gy. Dabei wurde die Radiotherapie bei zwei der drei Patienten abgebrochen.

Die Verteilung der postoperativen Radiotherapie im Verhältnis zum T-Stadium, bzw. dem N-Stadium wurde bereits an obiger Stelle besprochen.

4.3 Nachsorge

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit beträgt vier Jahre und fünf Monate. Dabei werden 58 (49,15 %) der 118 Patienten über fünf Jahre nachbeobachtet. 60 (50,85 %) Patienten versterben vor Ablauf des 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraumes.

22 (18,6 %) Patienten, die nach April 2002 therapiert worden sind, sind bereits vor Ende der Datenerfassung verstorben.

5. Diskussion

5.1 Diskussion des Patientengutes

5.1.1 Diskussion der Geschlechtsverteilung

Da Männer im Verhältnis zu Frauen über viele Jahrzehnte vermehrt Alkohol und Zigaretten konsumierten, war die Geschlechtsverteilung im Hinblick auf die neu erkrankten Patienten mit einem Karzinom im Mund- und Halsbereich zu Lasten der Männer ausgerichtet.

So betrug das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in den 80er Jahren zwischen 3,8:1 und 3,3:1 (FRIES et al., 1979, S.195; PLATZ et al., 1985, S.187).

Heutzutage gleicht sich das Verhältnis zwischen Männern und Frauen immer weiter an. So zeigt sich bei der aktuellen amerikanischen Studie der National Cancer Data Base (NCDB) ein Verhältnis zwischen Männern und Frauen von 1,5:1 (HOFFMANN, 1998, S.952).

Auch in den Studien von EL-HUSSEINY et al und ERISEN et al liegen die Verhältnisse bei 1,7:1 bzw. bei 2,5:1 (EL-HUSSEINY et al., 2000 S.193; ERISEN et al., 1996, S.227).

Es kristallisiert sich somit ein Trend der Angleichung der Erkrankungsraten heraus. Ursächlich wird ein angleichendes Konsumverhalten bezüglich des Alkohols, aber vor allem der Zigaretten zwischen Männern und Frauen nahe gelegt (EL-HUSSEINY et al., 2000 S.195, LEVY et al., 1991, S.331). Dennoch fallen immer wieder Studien aus diesem Trend der Angleichung heraus. So eine aktuelle Studie von SCHULTZE et al (2006, S.250), die ein Verhältnis von 5,5:1 aufwies, welches allerdings mit der geringen Fallzahl von 52 Patienten zu erklären sein dürfte (SCHULTZE et al., 2006, S.250).

Im Bochumer Patientengut sind von insgesamt 118 eruierten Patienten 81 Männer und 37 Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,2:1. Somit

können wir die tendenzielle Angleichung unterstützen. Eine etwas stärkere Polarisierung ist allerdings zu verzeichnen.

5.1.2 Diskussion der Altersverteilung

Zwischen der Inzidenzrate von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Europa und der Prävalenz von Risikofaktoren besteht bei Männern ein direkter Zusammenhang. So steigt mit dem erhöhten Konsum von Alkohol und Zigaretten in Zentral- und Osteuropa bei Bevölkerungsgruppen im mittleren und jungen Alter auch die Inzidenzrate für Karzinome im Kopf- und Halsbereich. In Frankreich hingegen sank der Konsum von Alkohol pro Kopf in den letzten 30 Jahren und mit ihm die Inzidenz und Mortalität von Karzinomen im Mund-, Rachen-, sowie Kehlkopfbereich (PLESKO et al., 1994, S.482).

Dennoch werden große regionale Schwankungen der altersstandartisierten Inzidenzrate von Kopf-Hals-Tumoren innerhalb eines Geschlechts, sowie zwischen den Geschlechtern beobachtet. So beschreiben Parkin et al. in der Reihe „Cancer Incidence in five Continents“ die höchste Inzidenzrate bei Männern mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich in Frankreich am Niederrhein mit 63,58. Bei Frauen liegt die Inzidenzrate bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich in Madras, Indien, hingegen nur bei 15,97 und damit wesentlich niedriger. Innerhalb des männlichen Geschlechts liegt die höchste Inzidenz von 63,58 in Frankreich und die niedrigste von 3,91 in Qidong, China. Frauen weisen eine wesentlich niedrigere Inzidenzrate auf als Männer. Beim weiblichen Geschlecht liegt die niedrigste Inzidenzrate lediglich bei 1,41 in Macerata, Italien (PARKIN et al. 1997, S.143).

Der Altersgipfel des Bochumer Patientenkollektives liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Dieses Ergebnis deckt sich mit jüngeren Feststellungen internationaler Untersuchungen.

In den 80er Jahren lag der Altersgipfel noch bei 60-65 Jahren (FRIES et al., 1979, S.195; PLATZ et al., 1985, S.149). So verlagert sich der Altersgipfel der Erkrankungshäufigkeit bei Plattenepithelkarzinomen in neuerer Zeit immer

weiter ins jüngere Alter. In neueren Studien wird gezeigt, dass sich der Altersgipfel auf die fünfte bis sechste Lebensdekade verschiebt (MORGENROTH et al., 1996, S.236; EL-HUSSEINY et al., 2000, S.195). In einer Studie für Karzinome im Kopf- und Halsbereich von 1996 wird ein Altersgipfel in der vierten und fünften Lebensdekade erreicht (ERISEN et al., 1996, S.227).

In einer Studie von MACKENZIE et al. (2000, S.388) wird bei jüngeren Patienten eine vermehrte Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle festgestellt. Sie sehen einen direkten Zusammenhang zu einem verminderten Verzehr von Gemüse, sowie zu den bereits bekannten Risikofaktoren, wie dem Konsum von Zigaretten und Alkohol (MACKENZIE et al., 2000, S.389).

Die steigende Prävalenz einwirkender Risikofaktoren im jüngeren Lebensalter könnte ein Grund für diese Verschiebung sein. Wie bereits oben beschrieben steigt der Alkohol- und Zigarettenkonsum junger europäischer Menschen.

Eine allgemeine Tatsache ist, dass die Tumorraten im höheren Lebensalter steigen. Dies wird durch die Summation exogener und endogener Ursachen im Alter erklärt (GRIMM, 1990, S.348.).

In einer amerikanischen Studie der National Cancer Data Base (NCDB) werden zwei Patientenkollektive mit Karzinomen im Kopf- und Halsbereich miteinander verglichen. Das erste Kollektiv mit 118.292 Patienten aus den Jahren 1985-1989 weist ebenso wie das zweite Kollektiv mit einer Fallzahl von 176.730 aus den Jahren 1990-1994 eine Altersverteilung mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr auf (HOFFMANN, 1998, S.952)

Es wurde aber auch gezeigt, dass Patienten, die erst spät an einem Tumor erkranken, eine bessere Überlebenschance haben, als jüngere Patienten (VENESSE, 1999, S.78). In diesem Zusammenhang werden die endogenen Faktoren, wie z.B. die p53-Genmutation, die zu einer Tumorentstehung

beitragen, diskutiert. Zudem sei die Exposition von Risikofaktoren bei älteren Patienten geringer, als bei jüngeren (KOCH et al., 1995, S.263).

5.1.3 Diskussion der Lokalisation des Primärtumors

Anhand des allgemein verbindlichen Tumorlokalisierungsschlüssels, der von der WHO veröffentlicht wurde, erfolgte die Zuordnung der jeweils befallenen Regionen der Mundhöhle. Das Mundboden-Plattenepithelkarzinom ist in unserem Patientenkollektiv mit 40 % (n=47) am häufigsten vertreten. Die Zunge ist bei 26 % (n=31) der Patienten betroffen. Zusammen ergibt sich daraus ein Befall der vorderen Mundhöhle (Cavum oris anterior) in 66 % (n=78) der Fälle. An dritter Stelle der befallenen Mundhöhlenregionen steht die Retromolarregion mit 6 % (n=7).

Auch in der prospektiven DÖSAK Studie von Platz et al. von 1988 liegt das Mundbodenplattenepithelkarzinom mit einer Häufigkeit von 21,8 % an erster Stelle der Tumorlokalisationen, gefolgt vom Zungenkarzinom mit 19,6 % und dem Unterkiefer-Alveolarfortsatz-Karzinom mit 15,6 %. Damit befindet sich auch in dieser Studie der Großteil der Tumore im Cavum oris anterior (PLATZ et al., 1988, S.295).

Auch die Studien von Myers und Chen aus dem Jahr 2000 belegen, dass die Zunge zu den häufigsten Lokalisationen des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle gehört. Ausgewertet wurden 3.308 Patienten in einem Zeitraum von 23 Jahren. Allerdings erfasst ihre Studie lediglich die Tumoren der Mundhöhle, ließ die Tumoren der Lippen jedoch außen vor. Am häufigsten treten in ihrer Studie von 1970-1993 die Tumoren der Zunge auf (32 %), gefolgt von der Mundschleimhaut mit 31 % und Mundboden als Primärlokalisation mit 28 % (CHEN und MYERS, 2000, S.648).

Ebenso wie die Studien von Chen und Myers beschreiben Moor et al. die Zunge als die am häufigsten betroffene intraorale Region. Ihre Studie über die globale Inzidenz von Zungenkarzinomen zeigt allerdings auch regionale Unterschiede. So kommen zum Beispiel in Indien und Frankreich besonders viele Karzinome im Bereich der Zunge vor. Auch bei jüngeren Patienten

scheint die Zunge als Primärlokalisierung besonders hervorzutreten (MOOR et al., 2000, S.78).

Mit einer Tumorlokalisierung von jeweils 15 % im Bereich der Zunge, des Mundbodens und des Unterkiefer-Alveolarfortsatzes beschreibt Leike in seiner Studie von 1997 eine vergleichbare Verteilung (LEIKE, 1997, S.108).

5.2 Diskussion der Prognosefaktoren

5.2.1 TNM-Klassifikation

Schon SHEAR und MCGAVRAN weisen mit ihren Studien nach, dass große Tumoren eine schlechtere Prognose aufweisen als kleinere (SHEAR et al., 1976, S.1904; MCGAVRAN et al., 1961, S.58). Ein aggressives Verhalten jener Tumoren trägt zusätzlich zur schlechten Prognose bei. ROWE et al. kommen sogar zu dem Schluss, dass Tumoren mit einem Durchmesser größer 2 cm zweifach höhere Rezidivraten und dreifach höhere Metastasierungsraten aufweisen (ROWE et al., 1992, S.980).

Die 5-Jahres-Überlebensrate in unserem Patientenkollektiv zeigt eine Verschlechterung der Prognose mit steigender pT-Kategorie ($p=0,132$). Auch Fries und Platz kommen zu diesem eindeutigen Schluss. Bei uns beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für T1-Tumoren 54,5 %, für T2-Tumoren 46,8 %, für T3-Tumoren 14,3 % und für T4-Tumoren 54,8 %. Die überdurchschnittlich schlechte Prognose der T3-Tumoren kann man mit der niedrigen Fallzahl von 7 Patienten (6 %) erklären. Auch VELLGUT (VELLGUT, 1997, S.74) kommt mit 61 % und 62 % zu ähnlichen Ergebnissen in den T1- und T2-Kategorien. Für die Beurteilung der T3- und T4-Tumoren sind die Gruppen seines Patientenkollektives zu klein.

Die 2-Jahres-Überlebensraten unserer Patienten spiegeln ähnliche Ergebnisse wider.

HILTMAN betrachtet 377 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Hals-Bereich mit dem Ergebnis, dass sich bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den verschiedenen pT-Kategorien kein signifikanter Unterschied feststellen lässt (HILTMANN, 1997, S.87).

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist der bedeutendste prognostische Faktor bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches (SHINGAKI et al., 1988, S.19; HEMPRICH und MÜLLER, 1989, S.40). Dabei hängt das Risiko einer Streuung in die Halslymphknoten von der Primärtumorlokalisierung, dem T-Stadium, der Infiltrationstiefe und dem histologischen Malignitätsgrad ab (SAHA et al., 1995, S.358). In Bezug auf die Lymphknoten kann man wiederum das extrakapsuläre Wachstum als den signifikantesten Faktor zählen (JOHNSON et al., 1981, S.727). Dabei stellen JOHNSON et al. heraus, dass Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm in 75 % der Fälle Gefahr laufen, ein extrakapsuläres Wachstum auszubilden (JOHNSON et al., 1985, S.535). Fehlt ein extrakapsuläres Wachstum, so ähnelt die Prognose der eines N0-Status (MARAN et al., 1993, S.129).

In unserem Patientenkollektiv können wir feststellen, dass die Patienten mit einem ipsilateralen, solitären Lymphknotenbefall und einem Durchmesser kleiner 3 cm mit 42,9 % eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen als die Patienten, bei denen der Pathologe keine Lymphknotenmetastasen feststellen konnte (59,4 %). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die einen Lymphknotenstatus \geq N2 aufweisen, sprich ein extrakapsuläres Wachstum nahe legen, weisen mit 36,1 % eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit auf, als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen oder Patienten mit einem solitären ipsilateralen Lymphknotenmetastasenwachstum ($p=0,002$). Die Werte unseres Kollektives für die 5-Jahres-Überlebensrate können mit den Werten aus der Literatur in Einklang gebracht werden (JOHNSON et al., 1985, S.535). Unter der Annahme von JOHNSON et al. (1985), dass 75 % der Lymphknotenmetastasen, die größer als 3 cm sind, ein Risiko des extrakapsulären Wachstums aufweisen, können wir mit unserem Patientenkollektiv die Studien von MARAN et al. (1993,

S.128) unterstützen. Die Überlebensraten der nicht näher beurteilbaren Lymphknoten liegen bei 50 % nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeitraum und 0 % nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeitraum. Dies mag aber vor allem daran liegen, dass dies nur zwei Patienten betrifft.

5.2.2 Tumolvolumen

Da das totale Tumolvolumen ein relativ neuer Prognosefaktor ist und die genauen Maße nur in der Bildgebung ermittelt werden können, wird auch in dieser Studie auf die Formel eines ellipsoiden Körpers $TTV = \pi/6 * (B * T * H)$ zurückgegriffen (DORIE et. al. 1991, S.312).

Das Tumolvolumen ist demnach ein direkter Marker für die Tumordicke.

Obwohl die Tumordicke einen bedeutenden prognostischen Risikofaktor darstellt, gehört sie zu den Parametern, die oftmals nur ungenau dargestellt oder überhaupt nicht angegeben werden. So auch in dieser Studie, in der einige Tumormäße erst durch die pathologieinternen Akten eruiert werden konnten, aber nicht in den klinischen Akten in Erscheinung traten. Die Tumormäße können durch den Pathologen problemlos ermittelt werden, werden aber in einigen Fällen nicht mit an die Klinik übergeben bzw. nicht explizit genannt.

Mishra und Mohit-Tabatabai stellten in ihren Studien bereits fest, dass die Tumordicke am Beispiel des Wangenschleimhautkarzinoms den bedeutendsten prognostischen Risikofaktor darstellt und bezüglich des Lokalversagens bessere Aussagen zulässt, als das TNM-Stadium (MISHRA et al., 1999, S.187; MOHIT-TABATABAI et al., 1986, S.352). HOWALDT macht sogar den Vorschlag, die TNM-Klassifikation auf der Tumordicke basieren zu lassen (HOWALDT, 1993, S.98).

In unserem Patientenkollektiv steigt das Tumolvolumen mit steigendem T-Stadium nicht signifikant ($p=0,208$). Es ist jedoch zu erkennen, dass das

Tumorvolumen im T4-Stadium wieder abfällt. Obwohl das T4-Stadium lediglich über die Infiltration der Nachbarstrukturen definiert wird und nicht über die Tumorgröße, wird in der Literatur beschrieben, dass erhöhte Gewebsdrücke in größeren Tumoren und der daraus resultierenden verminderten Perfusion und dem Auftreten von zentralen Nekrosen, zu einer Verminderung des Tumorvolumens führen (KALLINOWSKI et al., 1989, S.3762; SUTHER-LAND et al., 1996, S.62; VAUPEL et al., 1989, S.6452).

In unserem Patientenkollektiv beträgt die zurückgerechnete Tumordicke (D)

$$D = \sqrt{\frac{TTV \cdot 6}{\pi}}$$

durchschnittlich 24,5 mm. Nach MOHIT-TABATABAI liegt sie eindeutig über 11 mm und damit im Bereich der erhöhten Rezidivgefahr (MOHIT-TABATABAI et al., 1986, S.352). Dabei treten in unserem Fall bei lediglich 24 Patienten (21 %) Rezidive auf. Die durchschnittliche Tumordicke bei diesen Patienten betrug 25,3 mm.

Betrachten wir nun die Rezidive in Abhängigkeit der Tumordicke, so ist zu erkennen, dass nur ein Patient ein Rezidiv aufweist, dessen Tumordicke kleiner als 15 mm ist. Die 23 verbleibenden Fälle weisen eine Tumordicke größer als 15 mm auf. Damit können wir die These von MOHIT-TABATABAI unterstützen.

5.2.3 Infiltration in Nachbarstrukturen

Infiltriert der Tumor Nachbarstrukturen, bedeutet dies für den Patienten eine zunehmende Verschlechterung der Prognose. So weist die Infiltrationstiefe als prognostischer Faktor eine höhere Aussagekraft für den Verlauf der Krankheit auf, als der Malignitätsgrad eines Tumors, der die potentielle

Aggressivität des Tumors widerspiegelt (SPIRO et al., 1986, S.347). So steigt mit zunehmender Infiltrationstiefe das Risiko für Lymphknotenmetastasen stark an. Auch SHAH und LYDIATT beobachten eine zunehmende Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei steigender Infiltrationstiefe (SAHA und LYDIATT, 1995, S.358).

In unserem Patientenkollektiv können wir ähnliche Tendenzen ausmachen. So beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer Infiltration des Primärtumors in Nachbarstrukturen nur 70,0 %, wohingegen die 2-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Infiltration des Primärtumors in Nachbarstrukturen 77,3 % beträgt. Die 5-Jahres-Überlebensraten beider Kollektive kehren sich um. 47,7 % für Patienten ohne Infiltration der Nachbarstrukturen und 53,4 % für Patienten mit Infiltration in Nachbarstrukturen ($p=0,686$). Die fehlende Signifikanz lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass nur 31 Präparate eine Infiltration der Nachbarstrukturen aufwiesen. Dies sind lediglich 26,27 % des Gesamtkollektives.

5.2.4 Histologische Differenzierung

Initiiert wurde die Einteilung von Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und des Halses in unterschiedliche Malignitätsgrade (Grading) 1920 von Broders. Abhängig vom Grad der Verhornung und allgemeiner Übereinstimmung von Karzinomgewebe mit normalem Plattenepithel in Bezug auf den Kernpolymorphismus und der Kern-Plasma-Relation teilte er die Plattenepithelkarzinome in vier Kategorien ein. So gelangte er zu der Einteilung in gut, mittel, schlecht differenzierte, sowie undifferenzierte Plattenepithelkarzinome.

Plattenepithelkarzinome mit einer guten Differenzierung weisen eine bessere Prognose auf, als Plattenepithelkarzinome mit einer schlechten Differenzierung (MCGRAVEN et al., 1961, S.58; MOHR et al., 1994, S.9). Da die histologische Differenzierung neben der Tumorgroße und dem

Lymphknotenbefall ein wesentliches prognostisches Kriterium bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich darstellt, gewinnt der Differenzierungsgrad des Primarius und der Lymphknotenmetastasen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung (RASGON et al., 1989, S.1105; LÖBE und QUADE 1982, S.172).

Obwohl das Auftreten von schlecht differenzierten Tumoren in einigen Studien eng mit der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen korreliert (SAHA und LYDIATT, 1995, S.358), kann der Grad der Differenzierung nicht gänzlich den Einfluss auf die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen erklären (SHINGAKI et al., 1988, S.21).

In der retrospektiven Studie von ROLAND et al. (ROLAND et al., 1992, S.226) werden an 3.294 Patienten signifikante Unterschiede in der Ausbildung von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom zellulären Differenzierungsgrad des Primärtumors dargestellt. Er kommt zu dem Ergebnis, dass mit schlechter werdender Differenzierung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen wächst.

Im Bochumer Patientenkollektiv können wir dasselbe Ergebnis feststellen. Auch hier steigt die relative Anzahl der Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Grad der Entdifferenzierung ($p=0,001$). So weisen lediglich 11,1 % der gut differenzierten Primärtumoren (G1) Lymphknotenmetastasen auf. Bei den mäßig differenzierten (G2) sind es bereits 43 % und 81 % bei den schlecht differenzierten Tumoren (G3).

Für schlecht differenzierte Tumoren weisen ROWE et al. (ROWE et al., 1992, S.982) eine doppelt so hohe Rezidivrate und eine dreifach erhöhte Metastasenrate gegenüber gut differenzierten Tumoren nach.

In unserem Patientenkollektiv bilden 11,1 % ($n=1$) der G1-Tumoren Rezidive aus. Bei G2-Tumoren kommen in 21,5 % ($n=21$) der Fälle Rezidive vor und bei den G3-Tumoren sind es nur 12,5 % ($n=2$). Dies steht in direktem Gegensatz zur Literatur, welches aber durch die niedrigen Fallzahlen der G1 und G3-Tumoren zu erklären sein könnte und eine Korrelation von $p=0,782$

aufweist. So sind lediglich neun Patienten mit einer guten Differenzierung (G1) und 16 Patienten mit einer schlechten Differenzierung (G3) des Primärtumors behandelt worden. Dies entspricht einem Gesamtanteil von nur 21 %.

Die Literatur gibt auch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die 5-Jahres Überlebensraten wieder. So beschreiben EL-HUSSEINY et al. (EL-HUSSEINY et al., 2000, S.196) die Überlebensraten der verschiedenen Differenzierungsgrade. Ihre 5-Jahres-Überlebensraten betragen für die G1-Tumoren 59 %, 58 % für G2-Tumoren und 48 % für G3-Tumoren und weichen nicht signifikant voneinander ab. Auch ROLAND et al. (ROLAND et al., 1992, S.226) beschreiben einen nicht signifikanten Unterschied zwischen der 5-Jahres Überlebensrate von gut differenzierten und schlecht differenzierten Tumoren. Dieser Unterschied beträgt letztendlich nur 6 %.

In unserer Studie zeigt sich auch hier ein anderes Bild. 66,7 % der Patienten mit einem gut differenzierten Tumor (G1) überleben die ersten fünf Jahre nach der Behandlung. Bei den mäßig differenzierten Tumoren (G2) überleben nur 49,5 % der Patienten die ersten 5 Jahre und nur 37,5 % der Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor überleben die ersten fünf Jahre nach Behandlungsbeginn. Hier zeigt sich eine Differenz von knapp 30 % zwischen den Überlebensraten der G1- und der G3-Tumore. Durch die niedrigen Fallzahlen erklärt sich, dass keine statistische Signifikanz in der Cox-Regression festgestellt werden konnte ($p=0,352$). Allerdings ist der abnehmende Trend der 5-Jahres-Überlebensrate bei zunehmender Entdifferenzierung nicht zu verkennen und sollte durch weitere Studien mit einer gleichmäßigeren Verteilung der Patienten erneut evaluiert werden.

5.2.5 Der Resektionsstatus

Wie in der Literatur bereits hinreichend beschrieben, ist der Resektionsstatus ein sehr guter prognostischer Wert für den postoperativen Verlauf. Somit kommt ihm eine übergeordnete Rolle zu (ECKHARDT et al., 2004, S220;

SHINGAKI et al., 2002, S.19). Dieser ist der entscheidende Faktor für die Rezidiventstehung (EL-HUSSEINY et al., 2000, S.195; GÜNER et al., 2001, S.71; HICKS et al., 1998, S.26). Da die Überlebenswahrscheinlichkeit in reziproker Weise mit dem Vorhandensein von Tumorgewebe in den Resektionsrändern korreliert, ist man bereits während der Operation darauf bedacht weder makroskopische noch mikroskopische Reste von Tumorgewebe in den Resektionsrändern zu hinterlassen. Aus diesem Grund wird intraoperativ noch auf die ersten Schnellschnittergebnisse von den Pathologen gewartet.

Im Bochumer Patientenkollektiv werden 92 % (n=109) der Patienten R0 reseziert. Lediglich 7 % (n=8) Patienten behalten Tumorreste in den Resektionsrändern und bei einem Patient (1 %) kann der Pathologe die Resektionsränder nicht genau beurteilen. Hinsichtlich der Überlebensraten stimmt das Bochumer Patientenkollektiv mit der Literatur überein. So kann für R0 resezierte Patienten eine 2-Jahres-Überlebensrate von 78,9 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51,4 % ermittelt werden. Wie bereits zu erwarten, fallen die Ergebnisse für die R1 resezierten Patienten schlechter aus. Die 2-Jahres-Überlebensrate für diese Patientengruppe beträgt nur 37,5 % und die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 25 % (p=0,027). Damit gehen wir mit den allgemeinen Beobachtungen kongruent. Eickhoff kam zu ähnlichen Ergebnissen. Er ermittelt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44 % bei R0-resezierten Patienten und 34 % bei R1-resezierten Patienten (EICKHOFF, 2003, S.53). Allerdings sind auch in diesem Fall wieder die niedrigen Fallzahlen in der Gruppe der R1-resezierten Patienten zu erwähnen, die in weiteren Studien genauer eruiert werden sollten.

5.3 Diskussion der postoperativen Radiotherapie

Die postoperative Radiotherapie stellt gerade bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich und bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine favorisierte Therapieoption dar (SCHRIJVERS et al.,

1997, S.479). Weitere Indikationen für eine postoperative Bestrahlung des ehemaligen Karzinombereiches sowie des dazugehörigen Lymphabflussgebietes stellen ungünstige Tumorlokalisationen oder ein nachgewiesener Lymphknotenbefall dar (FISCHER-BRANDIES 1992, S.46-47).

In unserem Patientenkollektiv werden 41 Patienten (35,6 %) mit einer postoperativen Bestrahlung behandelt. In Abhängigkeit von der T-Kategorie kann in unserer Klinik eine Zunahme der Häufigkeit der bestrahlten Patienten bei zunehmender T-Kategorie festgestellt werden. So haben 9 % einen T1-Tumor, 43 % einen T2-Tumor, 57% einen T3-Tumor und 45% einen T4-Tumor ($p=0,003$).

Die Werte der postoperativen Radiotherapie in Bezug auf den Status der Lymphknotenmetastasen geben einen gleichen Trend wieder. So erhalten 20 % der N0-Patienten, 43 % der N1-Patienten, 56 % der N2-Patienten und 100% der N3-Patienten eine postoperative Radiotherapie ($p=0,001$).

5.4 Diskussion der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie

5.4.1 Bereits etablierte Behandlungskonzepte mit der HART

Die präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie wurde bereits in den Jahren zwischen 1993-2003 bei lokal fortgeschrittenen aber noch resektablen Rektalkarzinomen durchgeführt. Hier wurden die Patienten zweimal täglich mit einer Dosis von 1,6 Gy über 2,5 Wochen bestrahlt. Dies ergab eine Gesamtdosis von 41,6 Gy. Die chirurgische Intervention erfolgte innerhalb einer Woche. Hier ergaben sich keine Überlebensvorteile im Vergleich zum Patientenkollektiv, das mit einer Radio-Chemo-Therapie behandelt worden ist. Diese Behandlungsform senkte aber drastisch das Lokalrezidiv-Risiko. Nach fünf Jahren sind 91,7 % der Patienten frei von Lokalrezidiven (Coucke PH. A. et al., 2006, S.56f.).

5.4.2 Vergleich der HART im Mundhöhlenbereich mit der präoperativen Radiochemotherapie

Wie eingangs bereits beschrieben, wurde in den letzten 30 Jahren viel Grundlagenforschung in der Tumorentstehung und Tumorbehandlung betrieben, die viele Neuerungen erbracht hat. Trotz dieser Fortschritte in dem Verständnis der Tumoren, konnte eine Verbesserung der Überlebensraten nicht erzielt werden (DEVITA, 1983, S.2405). Auf dieser Grundlage kann die präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie zwar ein neues Therapiekonzept darstellen, aber keine Verbesserungen der Überlebensraten erbringen.

5.4.2.1 Überlebensraten

Die Radiotherapie in Kombination mit der Chemotherapie zeigt bezüglich des Gesamtüberlebens eine eindeutige Überlegenheit gegenüber den einzelnen Therapieoptionen Radiotherapie oder Chemotherapie (EL SAYED, NELSON,

1996, S.840). An dieser Stelle soll nun die präoperative Radiochemotherapie mit der hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie verglichen werden.

In dieser Studie kann eine Gesamtüberlebensrate nach zwei Jahren von 75,4 % und eine Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren von 49,2 % eruiert werden. Dabei können keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen herausgestellt werden ($p=0,382$).

In der Literatur werden im Hinblick auf die präoperativen Radiochemotherapie 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 45 % und 71 % beschrieben. So zeigt eine Registeranalyse des DÖSAK-Tumorregisters von 30 Kliniken eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 46,5 % und 71 % (ECKARDT 2001, S.324). ORDNUNG (1988, S.62) und GÜNER (2001, S.71) beschreiben in ihren Studien eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 57 %. KEßLER et al. (2004, S.307) beschreiben zwar lediglich eine 3-Jahres-Überlebensrate, die 78 % beträgt, liegen damit aber genau im Trend der Literatur. SCHULTZE et al. (2006, S.253) beschreiben in ihrem Patientenkollektiv von 52 Personen, die in den Jahren 1993-1998 behandelt worden sind, eine 2-Jahre-Überlebensrate von 67,3 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57,6 %. REUTHER et al. (2007, S.21) können in ihrer Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 46,6 % ermitteln.

5.4.2.2 Häufigkeit von Rezidiven

In unserem Patientenkollektiv entwickeln 24 Patienten (21 %) ein Lokalrezidiv.

In der Literatur kann eruiert werden, dass bei der präoperativen Radiochemotherapie weniger Lokalrezidive auftreten. SCHULTZE et al. (SCHULTZE et al., 2006, S.253) ermittelten in ihrer Studie eine Rezidivrate von nur 3,3 %. PFEUFFER (1996, S.53) findet sogar keine Rezidive in seiner Studie. Nur ORDNUNG (1988, S.78) kann mit einer Rezidivrate von 16 % ähnliche Werte wie in dieser Studie eruieren.

5.4.2.3 Zeitliches Auftreten von Rezidiven

Bei der Entstehung von Rezidiven spielt eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle. So sind neben der Therapieform, die Größe des Primärtumors und das Vorhandensein vitaler Zellen im Resektionsrand sowie in den Lymphknoten entscheidende Einflussgrößen. Patienten, bei denen Rezidive auftreten, wird eine schlechtere Prognose zugeschrieben.

Diese Feststellung deckt sich mit der Literatur, in der eine Rezidiventstehung in 15-30 % der Fälle beschrieben wird (HIRATSUKA et al., 1997, S.353; DHOGGE et al., 1998, S.250; LEON et al., 1999, S.206). In der Literatur wird ein Bezug zwischen dem Weiterbestehen des Nikotinkonsums und der Entstehung von Rezidiven hergestellt. So liegt das Risiko bei fortbestehendem Nikotinabusus ein Rezidiv zu entwickeln bei 40 %, wohingegen das Risiko bei Nikotinkarenz lediglich bei 6 % liegt (WRIGHT et al., 1988, S.61).

Im Bochumer Kollektiv entstehen 58 % (n=14) der Rezidive im ersten Jahr nach der Therapie. 29 % (n=7) der Lokalrezidive manifestieren sich im zweiten Jahr, 13 % (n=3) zwischen dem dritten und fünften Jahr und 4% (n=1) nach einem Zeitraum von über fünf Jahren und ist somit definitionsgemäß ein Zweittumor.

Auch die Literatur beschreibt ähnliche zeitliche Verläufe. So zeigt ORDNUNG mit seiner Studie von 1988 (ORDNUNG, 1988, S.80), dass 50 % der Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickeln, dieses innerhalb des ersten halben Jahres nach Abschluss der Primärtherapie tun. Auch bei PFEUFFER finden sich 64,7 % aller Rezidive in den ersten beiden Jahren. Danach kommt es zu einem signifikanten Absinken des Auftretens von Rezidiven (PFEUFFER, 1996, S.62). Dieser Sprung nach 2 Jahren wird in der Literatur häufiger beschrieben (SCHULTZE et al., 2006, S253; JESSE, SUGARBAKER, 1976, S.435).

5.4.2.4 Fernmetastasierung

In unserem Patientenkollektiv treten in 10 Fällen Fernmetastasen auf. Dies entspricht 6 % des Gesamtkollektives. In der Literatur werden in bis zu 20 % der Fälle Fernmetastasen diagnostiziert (WOLLNBERG et al. 2003, S.182).

In sieben Fällen können Fernmetastasen in der Lunge identifiziert werden. Jeweils einmal können Fernmetastasen in Knochen, Haut, Mamma und Colon ascendens festgestellt werden. Die Lunge und das Skelett sind auch bei JÄCKEL und RAUSCH (JÄCKEL, RAUSCH, 1999, S.40) die häufigsten Orte der Fernmetastasierung. So treten bei ihnen 68,5 % der Fernmetastasen in der Lunge auf, 23,8 % in der Leber und 20 % im Skelett. Auch bei WOLLENBERG et al. (2003, S.182) stellen die Lunge, die Leber sowie das Skelettsystem die häufigsten Lokalisationen dar.

5.4.2.5 Behandlungsmorbidität

Lediglich 2,5 % der Patienten (n=3) des Gesamtkollektives reagieren mit Nebenwirkungen auf die präoperative Radiotherapie. In der Literatur zur präoperativen Radio-Chemotherapie werden in der Studie von SCHULTZE et al. (SCHULTZE et al. 2006, S.255) bei 75 % der Patienten radiotoxische Nebenwirkungen des Schweregrades 1 gefunden. Auch in der Studie von RADES et al. (RADES et al., 2001, S.71) werden in 96 % der Fälle eine Mukositis Grad 2-3 und in 33 % der Fälle eine Hauttoxizität des Grades 2-3 vorgefunden.

Im Bezug auf die Behandlungsmorbidität der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Radiotherapie kann in dieser Studie ein besseres Ergebnis erzielt werden als in vergleichbaren Studien zur präoperativen Radio-Chemo-Therapie.

6. Zusammenfassung

Im Zeitraum vom 26. Februar 1993 bis zum 20. Februar 2006 werden in der Klinik für Strahlentherapie des St. Josef-Hospitals Bochum 165 Patienten mit einem Karzinom im Mundhöhlenbereich mit der präoperativen, hyperfraktionierten, akzelerierten Bestrahlung behandelt und anschließend im Knappschafts Krankenhaus Langendreer operativ versorgt. Von diesen 165 Patienten leiden 162 Patienten an einem Plattenepithelkarzinom. 118 Patienten konnten über fünf Jahren nachbeobachtet werden und bilden somit den Kern dieser retrospektiven Studie. Der Hauptpunkt dieser Dissertation liegt in der Evaluation der Therapie mit einer präoperativen Bestrahlungsform bei Plattenepithelkarzinomen im Mundhöhlenbereich sowie der Nachsorge im Hinblick auf ein rezidivfreies Überleben.

Die Akquise der Daten erfolgte im Zeitraum vom 22. März 2006 bis zum 03. Mai 2007. Für die Datenerhebung wurden die Akten der Strahlentherapeutischen Klinik des St. Josef Hospitals mit den Daten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Knappschafts Krankenhauses Langendreer abgeglichen. Fehlende Daten wurden aus den Akten der MKG-Ambulanz akquiriert. Dies gilt vor allem für die Daten des Verlaufes und des Auftretens von Rezidiven. Auch die Daten der Tumorgrößen mussten teilweise über separate Akten der Pathologie bezogen werden. Um aktuelle Überlebensdaten zu erhalten, wurden die Meldeämter der einzelnen Städte und Gemeinden angeschrieben. Gesammelt wurden diese Daten in einer selbst erstellten Datenbank unter Microsoft® Access.

Das Geschlechtsverhältnis von 2,2:1 belegt, dass deutlich mehr Männer als Frauen von den Plattenepithelkarzinomen im Mundhöhlenbereich betroffen sind. Allerdings ist ein Angleichen des Geschlechtsverhältnisses, wie es bereits in der Literatur beschrieben wird, auch in dieser Studie zu verzeichnen. Der Altersgipfel liegt in unserer Studie zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr. Diese Daten decken sich somit mit den Daten aus der aktuellen Literatur.

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben deckt sich die präoperative hyperfraktionierte, akzelerierte Bestrahlung von Plattenepithelkarzinomen mit der präoperativen Radio-Chemo-Therapie. In unserer Studie überleben 49,2 % des Gesamtkollektives die ersten fünf Jahre. Nach einer Registerdatenanalyse des DÖSAK-Tumorregisters von 30 Kliniken, ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46,5 % - 71 %. Auch Eckhard eruiert bei seiner Untersuchung eines Patientenkollektives eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56,5 %. Weitere Autoren können eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 57 % ermitteln. Ältere Arbeiten schwanken dagegen zwischen 14,2 % und 43 %.

Hinsichtlich der prognostischen Faktoren können wir in dieser Studie größtenteils ähnliche Trends feststellen, wie sie in der Literatur bereits bekannt sind. So weisen der Lymphknotenbefall ($p=0,002$), die Stadieneinteilung ($p=0,03$) sowie der Resektionsstatus ($p=0,001$) eine signifikante Korrelation mit der Überlebensrate auf.

Die präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie steht allerdings der präoperativen Radio-Chemo-Therapie im Hinblick der Gesamtrezidivrate nach. In unserer Studie konnte eine Rezidivrate von 21 % eruiert werden. In der Literatur wird beschrieben, dass bei der präoperativen Radiochemotherapie weniger Lokalrezidive auftreten. SCHULTZE et al. ermittelten in ihrer Studie eine Rezidivrate von nur 3,3 %. PFEUFFER fand keine Rezidive in seiner Studie. Nur ORDNUNG konnte mit einer Rezidivrate von 16 % annähernd ähnliche Werte wie in dieser Studie eruieren.

Das zeitliche Auftreten der Rezidive fand in erster Linie in den ersten zwei Jahren nach der Therapie statt. Auch dies entspricht den Literaturdaten.

Der histologische Differenzierungsgrad hat auch in unserer Studie, ebenso wie in der Vergleichsliteratur, einen deutlichen Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate. Für G1-Tumoren konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,7 % ermittelt werden. Bei G2-Tumoren waren es noch 49,5 % und bei den

G3-Tumoren nur noch 37,5 %. Hier gab es aber keine signifikante Korrelation ($p=0,357$).

Dem singulären ipsilateralen Lymphknotenbefall kann eine bessere Prognose als dem multiplen Lymphknotenbefall, der eine deutlich reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate aufweist, zugeordnet werden. So ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate für N1 Patienten von 42,9 %, während N2-Patienten nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 36,1 % aufweisen ($p=0,002$).

In Bezug auf die Behandlungsmorbidität können wir in dieser Studie allerdings weitaus bessere Ergebnisse erzielen als Vergleichskollektive aus der Literatur, die mit einer präoperativen Radio-Chemotherapie behandelt worden sind. So weisen lediglich 2,5 % der Patienten Nebenwirkungen in Bezug auf die präoperative Bestrahlung auf. Patienten, die postoperativ nachbestrahlt worden sind, zeigen in 7,3 % der Fälle unerwünschte Wirkungen auf die Radiotherapie. In der Studie von SCHULTZE et al. wird sogar in 75 % der Fälle eine radiogene Toxizität mit dem Schweregrad 1 festgestellt. Auch RADES et al. beschreiben in 96 % der Fälle eine Mukositis Grad 2-3 und in 33 % der Fälle eine Hauttoxizität Grad 2-3.

So können wir im Hinblick auf die Behandlungsmorbidität bessere Ergebnisse nachweisen als vergleichbare Behandlungen mit der präoperativen Radiochemotherapie.

Insgesamt kommen wir zu dem Schluss, dass die präoperative, hyperfraktionierte, akzelerierte Radiotherapie von Plattenepithelkarzinomen im Mundhöhlenbereich zwar ein neues Behandlungsregime darstellt, aber im Vergleich zur präoperativen Radiochemotherapie keine wesentlichen Besserungen in Bezug auf die Mortalität und die Rezidivrate bringt. Lediglich in der Behandlungsmorbidität konnte eine wesentliche Besserung im Vergleich zur präoperativen Radio-Chemo-Therapie erzielt werden.

Wie Eingangs bereits beschrieben, konnte auch mit dieser Studie keine wegweisende Besserung der Behandlungsstrategie des Plattenepithelkarzinoms im Mundhöhlenbereich eruiert werden.

7. Literaturverzeichnis

Adam C.

Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich unter spezieller Berücksichtigung von Plattenepithelkarzinomen – Datenbank gestützte Dokumentation.

Dissertation: Universität Tübingen, Medizinische Fakultät (2003)

Beer, SJ, Matthews CB, Stein CS, Ross BD, Hilfinger JM, Davidson BL.

Poly (lactic-glycolic) acid copolymer encapsulation of recombinant adenovirus reduces immunogenicity in vivo.

Gene Therapy, 5 (1998) 740-6

Benak S., Buschke F., Galante M.

Treatment of carcinoma of the oral cavity

Radiology 96 (1970) p. 137

Bensadoun, RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F.

Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment.

Eur Arch Otorhinolaryngol 258 (2001) 481-487.

Bier, J., H. Howaldt, H. Pitz.

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

Carr, D. T.

Is staging of cancer of value?

Cancer 51 (1983) 2503-2505.

Castellsague, X., Quintana, M. J., Martinez, M. C., Nieto, A., Sanchez, M. J., Juan, A., Monner, A., Carrera, M., Agudo, A., Quer, M., Munoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., Bosch, F. X.

The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis

Int. J. Cancer 108 (2004) 741-749.

Chen, A. and J. Myers
Cancer of the Oral Cavity
Curr Probl Surg. 37(10) (2000) 635-731.

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

Coucke Ph. A., Notter M., Stamm B., Matter M., Fasolini F., Schlumpf R., Matzinger O., Bouzourene H.
Preoperative hyperfraktionated accelerated radiotherapy (HART) in locally advanced rectal cancer (LARC) immediately followed by surgery. A prospective phase II trial
Radiotherapiy and Onkology 79 (2006) 52-58.

Dammer R, Bonkowski R, Kutz J, Friesenecker J, Schüsselbauer
Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 3 (1999) 61-66.

Davis, R.
Photodynamic therapy in head and neck cancer. Lasers in otorhinolaryngology and in head and neck surgery.
Adv Otorhinolaryngol. 49 (1995) 58-62.

De Vita, V.
Progress in cancer management
Cancer. 51 (1983) 2401-2408.

Dellian M., Eichhorn M. E., Strieth S.
Antivaskuläre Strategien – ein neues Konzept zur Diagnose und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren
Laryngorhinootologie 81 (2002) 509- 515

Dhooge I. J., DeVos M., Van Cauwenberge P. B.
Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: Results of a prospective study and future prospective
Laryngoscope 108 (1998) 250

Dorie M. J., Kallman R. F., Cebulska-Wasilewska A.

Interleukin-1 modification of the effects of cyclophosphamide and fractionated irradiation.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20 (1991) 311-314

Eckardt A., Barth E., Janßen S., Wegener, G.

Tumorrezidive im Mund- Kiefer- und Gesichtsbereich: Ergebnisse und Therapiestrategien in 20 Jahren

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Volume 8, Number 4, (2004) 217-222(6)

Eckhardt A.

Neue Studien zum Mundhöhlenkarzinom – Therapiekonzepte oder Prognosefaktoren?

Mund Kiefer Gesichtschirur 5 (2001) 323-325

Eickhoff C.

Langzeitergebnisse der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren.

Dissertation: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2003)

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

Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors.

Br J Oral Maxillofac Surg. 38 (2000) 193-199.

El Sayed, S., Nelson, N.

Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials.

J. Clin. Oncol. 14 (1996) 838-847.

Erisen, L., Basut, O., Tezel, I., Onart, S., Arat, M., Hizalan, I., Coskun, H.

Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer.

Pathol. Toxicol. Oncol. 15 (1996) 225-229.

Feyh J., Gutmann R., Leunig A., Jager L., Reiser M., Saxton R. E., Castro D. J., Kastenbauer E.

MRI-guided laser interstitial thermal therapy (LITT) of head and neck tumors: progress with a new method

J Clin Laser Med Surg 14 (1996) 361- 366

Fielding, L. and Henson D.

Multiple prognostic factors and outcome analysis in patients with cancer. Communication from the American Joint Committee on Cancer.

Cancer 71 (1993) 2426-2429.

Figuro, R. E., Carretero Pelaez, M. A., Cerero, L. R., Esparza, G. G., Moreno Lopez, L. A.

Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. Med. Oral 9 (2004) 14-23.

Fischer-Brandies E., Schubert- Fritsche G., Dielert E.

Ergebnisse der operativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx mit und ohne postoperative Zusatztherapie

In: „Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“, Schwenzer N. (Hrsg.) George Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1992) 46- 47

Forastiere, A. A., Shank, D., Neuberg, D., Taylor, S. G., DeConti, R. C., Adams, G.

Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390)

Cancer 82 (1998) 2270-2274.

Forastiere, A.

Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer.

Semin Oncol, 21 (1994) 20-27.

Fries, R., Platz, H., Wagner, R.

Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors.

Mund Kiefer Gesichtschir 1 (1977) 127-144.

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

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

George, S.
Identification and assessment of prognostic factors.
Semin Oncol. 5 (1988) 462-471.

Grimm, G.
Geschwülste im Mund- und Kieferbereich
In: „Zahn-Mund-und Kieferheilkunde, Band 2“, Schwenzler (Hrsg.) Grimm
Stuttgart-New York. 1990 p. 253-357.

Güner S., Staar S., Eich H., Müller R., Stützer H., Papa H.
Randomisierte Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie versus
alleinige Radiotherapie fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome.
Strahlenther Onkol (Suppl 1) (2001) p. 71

Guus, A.M.S., G. Dongen van, and G. Snow
Prospects for future studies in head and neck cancer.
Eur J Surg Oncol. 23(6) (1997) 486-491.

**Haraf, D. J., Rosen, F. R., Stenson, K., Argiris, A., Mittal, B. B., Witt, M.
E., Brockstein, B. E., List, M. A., Portugal, L., Pelzer, H., Weichselbaum,
R. R., Vokes, E. E.**
Induction chemotherapy followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy
with reduced dose radiation in advanced head and neck cancer.
Clin. Cancer Res. 9 (2003) 5936-5943.

Hemprich, A. and RP. Müller
Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity
and oropharynx.
Int J Oral Maxillofac Surg. 18 (1989) 39-42.

Hermanek, P., R. Hutter, and L. Sobin

Prognostic grouping: the next step in tumour classification.
J Cancer Res Clin Oncol. 116 (1990) 513-516.

**Hicks WL Jr; North JH Jr; Loree TR; Maamoun S; Mullins A; Orner JB;
Bakamjian VY; Shedd DP**

Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue.

Am J. Otolaryngol 19 (1998) 24-28

Hiltmann T.O.

Therapieergebnisse von 377 Patienten mit Neck dissection bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx und des Larynx.

Dissertation Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1997)

Hiratsuka H., Miyakawa A., Nakamori K., Kido Y., Sunakawa H., Kohama G.

Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity
Cancer 80 (3) (1997) 351- 356

Hoffman HT; Karnell LH; Funk GF; Robinson RA; Menck HR

The National Cancer Data Base Report on Cancer of the Head and Neck.
Archives of Otolaryngology- head and neck surgery. 124 (1998) 951-962.

Howaldt, H. P., Frenz, M. und Pitz, H.

Proposal for a modified T-classification for oral cancer.

The DOSAK. J. Craniomaxillofac. Surg. 21 (1993) 96-101.

Hsieh, L. L., Wang, P. F., Chen, I. H., Liao, C. T., Wang, H. M., Chen, M. C., Chang, J.T., Cheng, A. J.

Characteristics of mutations in the p53 gene in oral squamous cell carcinoma associated with betel quid chewing and cigarette smoking in Taiwanese.

Carcinogenesis 22 (2001) 1497-1503.

Jacobs, C., Lyman, G., Velez-Garcia, E.

A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

J Clin Oncol (1992) 257-263.

Jacobs, C., Makuch, R.

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

Jesse R.H., Sugarbaker E.VF.

Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. Am J Surg 132 (1976) 435.

Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL Jr, Thearle PB.

Cervical lymph node metastases: incidence and implications of extracapsular carcinoma. Arch Otolaryngol. 111 (1985) 534-537.

Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL Jr, Borochoviz D, Sigler BA.

The extracapsular spread of tumours in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 107 (1981) 725-729.

Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR.

Second primary tumours in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 95 (1995) 1343-1353.

Kallinowski F, Schlenger KH, Runkel S, Kloes M., Stohrer M, Okunieff P, Vaupel P

Blood flow, metabolism, cellular microenvironment, and growth rate of human tumor xenografts. Cancer Res 49 (1989) 3759-3764

Keßler P, Grabenbauer G, Leher A, Schultze-Mosgau S, Rupprecht S, Neukam F.W.

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Überlebenswahrscheinlichkeit und Lebensqualität - erste Ergebnisse von zwei Behandlungsstrategien. Mund Kiefer GesichtsChir 8 (2004) 302-310.

Koch, W. M., Patel, H., Brennan, J., Boyle, J. O., Sidransky, D.

Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 121 (1995) 262-265.

Krause C.J., Lee L.G., McCabe B.F.

Carcinoma of the oral cavity. A comparison of therapeutic modalities.
Arch. Otolaryngol 97 (1973) 354.

Krüger, E.

Hyperplasien und Geschwülste des Mundes, der Kiefer und des Gesichtes
In „Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Band 2“
E. Krüger (Hrsg.) Die Quintessenz: Berlin, Chicago, Rio de Janeiro, Tokio.
(1976) 305-478.

Leike, C.

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

Leon X., Quer M., Diez S., Orus C., Lopez- Pousa A., Burgues J.

Second neoplasm in patients with head and neck cancer
Head Neck 21 (1999) 204-210

Levy R, Segal K, Hadar T, Shvero J, Abraham A.

Squamous cell carcinoma of the oral tongue.
Eur J Surg oncol. 17 (1991) 330-334.

Löbe, L. and R. Quade

Histopathologisches Grading von Karzinomen des HNO-Gebietes.
Laryngol Rhinol Otol. 61 (1982) 171-173.

M. C. Jäckel, H. Rausch

Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen des oberen
Aerodigestivtrakts.
HNO. Springer Berlin/Heidelberg 47 (1999) 38-44.

**Mackenzie J., Ah-See K., Thakker N., Sloan P., Maran A.G., Birch J.,
Macfarlane G.J.**

Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the
aetiology?
Oral Oncol. 36 (2000) 387-389.

Maier, H. and E. Sennewald

Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudien.

In: Plattenepithelkarzinome - Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich

H. Maier und E. Sennewald (Hrsg.). HVBG: Sankt Augustin. (1994) 102-115.

Maier, H. and M. Tisch

Alkoholkonsum und Krebsrisiko im Bereich des oberen Verdauungstraktes.

HNO. 47(9) (1999) 764-765.

Maran, A., J. Wilson, and M. Gaze

The nature of the head and neck cancer.

Eur Arch Otorhinolaryngol. 250 (1993) 127-132.

Mastrangeli A, Harvey BG, Yao J, Wolff G, Kovesdi I, Crystal RG, Falck-Pedersen E.

Sero-switch adenovirus in vivo gene transfer: circumvention of anti-adenovirus humoral administration by changing the adenovirus serotype.

Humane Gene Therapy. 7 (1996) 79-87.

McGavran M., Bauer W., Ogura J.

The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor.

Cancer. 14 (1961) 55-66

Metelmann, H.

Tumoren im Kopf-Halsbereich

In: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie II

H. Horch (Hrsg.)

Urban & Schwarzenberg: München-Wien-Baltimore. (1998) 251-328.

Mishra RC, Parida G, Mishra TK, Mohanty S.

Tumour thickness and relationship to locoregional failure in cancer of the buccal mucosa.

Eur J Surg Oncol. 25(2) (1999) 186-9.

Mohit-Tabatabai, M., H. Sobel, und B. Rush

Relation of thickness of floor of the mouth (stage I & II) cancer to regional metastasis.

Am J Surg. 192 (1986) 351-353.

Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Härle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühling J, Reuther J, Sack H, Schettler D, Stellmach R, Wagner W, Wannemacher MF

Präoperative Radio - Chemotherapie versus alleinige Radikaloperation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome. 3-Jahresergebnisse einer prospektiven, randomisierten Therapiestudie im Auftrag des DÖSAK. Mund Kiefer GesichtsChir. 18 (1994) 5-12.

Moor S.R., Johnson N.W., Pierce A.M., Wilson D.F.

The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. Oral Dis. 69 (2000) 75-84.

Morgenroth, K., A. Bremerich, und D.E. Lange

Geschwülste der Mundhöhle, in Pathologie der Mundhöhle. Lange, D E (Hrsg.) Stuttgart-New York. (1996) 208-254.

Oestreicher E., Bonkowsky V.

Manual Neck Dissection, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Kopf- Hals- Malignome
Tumorzentrum München W. Zuckerschwerdt (Hrsg.) Verlag, München- Wien- New York, 3. Auflage, (2003) 34- 40

Ogura H, Nishioka S, Fukushima K, Nishizaki K, Gunduz M, Tominaga S, Fukazawa M, Monden N, Watanabe S, Masuda Y.

Human papillomavirus as a risk factor of head and neck cancers - a case-control study. Acta Oto-Laryngologica. 119(4) (1999) 77-80.

Ordnung R.

Karzinome des Mundes, der Kiefer und des Gesichts. Eine retrospektive Studie der Heilungsergebnisse und Überlebensraten aus den Jahren 1981-1986.

Medizinische Dissertation, Universität Würzburg (1988)

Parkin DM, Muir CS.

Cancer incidences in five continents
Lyon: IARC Scientific Publications. (1997) 143.

Parkin, D., C. Muir, and E. Laara

Global burden of cancer, in World Health Organization and International Agency for Research on Cancer.

International Agency for Research on Cancer: Lyon (1987) 11.

Pfeuffer J.C.

Die Tumornachsorge von primär radikal operierten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx unter besonderer Berücksichtigung der B-Scan-Sonographie
Medizinische Dissertation, Universität Würzburg (1996)

Platz H., Freis R., Hudec M.

Einführung in die „Prospektive DÖSAG-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx“.
Mund Kiefer Gesichtschir 12 (1988) 293-302.

Platz H., Fries R., Hudec M.

Retrospective DÖSAG-Study on carcinoma of the oral cavity: results and consequences.
J. Maxillofac Surg 13 (1985) 147-153.

Plesko I, Macfarlane GJ, Evstifeeva TV, Obsitnikova A, Kramarova E.

Oral and pharyngeal cancer incidence in Slovakia.
Int J Cancer. 56 (1994) 481-486.

Rades D., Wildfang I., Karstens J.

3-Jahres-Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur präoperativen Radiochemotherapie mit Taxol/Carboplatin bei fortgeschrittenen Mundhöhlen-/Oropharynx-Tumoren.
Strahlenther Onkol. 177 (Suppl 1) (2001) 71.

Rasgon BM, Cruz RM, Hilsinger RL Jr, Sawicki JE.

Relation of lymph node metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review.
Laryngoscope. 99 (1989) 1103-1110.

Reichart PA., Philipsen HP.

Betel chewer's mucosa – a review.
J Oral Pathol Med. 27 (1998) 239-242

Reichart PA., Schmidt-Westhausen A., Theetranont C.

Oral cancer in northern Thailand.
Exp Pathol. 40 (1990) 229-31

Reichart P, Schulz P, Walz C, Beyer D, Pape HD, Hausamen JE, Remagen W, Howaldt HP
Früherkennung von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich durch den praktizierenden Zahnarzt.
Deutsche Krebshilfe e. V.: Bonn (1991).

Reuther, T., Posselt, N.K., Rabbels, J., Kübler, A.C.
Oral squamous cell carcinoma, Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radiochemotherapy.
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. 10 (2006) 18-29.

Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM,
Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck.
Head Neck. 14 (1992) 224-229.

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

Rowe D., Carroll R., Day C.
Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip.
Journal of the American Academy of Dermatology. 26(6) (1992) 976-986.

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

Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ
Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.
Cancer. 78 (1996) 1284-92.

Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S.
Head and Neck Cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis.
Anitcancer Res. 18(6B) (1998) 4779-4786.

Schauder, P.

Ernährung und Tumorerkrankung: Prinzipien und Standortbestimmung.
In: Ernährung und Tumorerkrankungen, P. Schauder (Hrsg.). Basel, Karger.
(1991) 1-18.

Schmelzeisen, R.

Internetdokumentation von Tumoren in Gesicht und Mundhöhle.
ZM 93 (2003) 87.

Schrijvers D., Lefebvre J., Vermorken J.B.

Ongoing trials in patients with head and neck cancer.
Eur. J. Surg. Oncol. 23 (1997) 476-485.

Schultze, J., Schillmöller H., Camilo Roldán J., Wiltfang J., Kimming B.

Die präoperative Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenem
Mundhöhlenkarzinom.
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. 10 (2006) 249-257.

Shah JP., Lydiatt W.

Treatment of cancer in the head and neck.
CA Cancer J Clin. 45 (1995) 352-368.

Shear K., Hawkins D., Farr H.

The prediction of lymph node metastases from oral squamous cell
carcinoma.
Cancer. 37 (1976) 1901-1907.

Shingaki S., Nomura T., Takada M., Kobayashi T., Suzuki I., Nakajima T.

Squamous cell carcinomas of the mandibular alveolus: analysis of prognostic
factors
Onkology 62 (2002) 17-24.

Shingaki S, Suzuki I, Nakajima T, Kawasaki T,

Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node
metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 66 (1988) 683-688.

Snow, G.

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

Spiro, RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW.
Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth.
Am J Surg. 152 (1986) 345-350.

Statistisches Bundesamt Deutschland 2006

Bösartige Neubildungen in Deutschland
(GENESIS online <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/Online;jsessionid=195F303FC4256223CB EFDEC2832D55F3.tc3?operation=logon&xsloutput=Hauptmenu&onexceptio n=logon&language=de&KENNUNG=GAST&PASSWORT=x>)
Stand: 14.11.2006

Stoeckli S. J., Pfaltz M., Steinert H., Schmid S.

Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma
Laryngoscope 112 (2002) 111- 115.

Stupp, R., R. Weichselbaum, und E. Vokes

Combined modality therapy of head and neck cancer.
Semin Oncol. 21 (1994) 349-358.

Sutherland R.M., Ausserer W.A., Murphy B.J., Laderoute K.R.

Tumor hypoxia and heterogeneity: challenges and opportunities for the future.
Sem Radiat Oncol 6 (1996) 59–70.

Van Oijen, M. G., Rijksen, G., ten Broek, F. W., Slootweg, P. J.

Increased expression of epidermal growth factor receptor in normal epithelium adjacent to head and neck carcinomas independent of tobacco and alcohol abuse.
Oral Dis. 4 (1998) 4-8.

Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P

Blood flow, oxygen and nutrient supply and metabolic microenvironment of human tumors: a review.
Cancer Res 49 (1989) 6449–6465.

Vellgut K.

Der Effekt einer präoperativen Radiochemotherapie auf Primärtumor und regionale Lymphknotenstationen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, in Würzburg.

Dissertation an der bayrischen Julius-Maximilians-Universität, Würzburg (1997) 74.

Venesse M.J.

Tongue cancer in younger patients.

Australas. Radiol. 43 (1999) 76-81.

Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Galimberti V., Zurrada S., Bedoni M., Costa A., de Cicco C., Geraghty J. G., Luini A., Sacchini V., Veronesi P.

Sentinel node biopsy to avoid dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes

Lancet 349 (1997) 1864- 1867.

Vokes, E. E., Athanasiadis, I.

Chemotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: the future is now.

Ann. Oncol. 7 (1996) 15-29.

Wennerberg, J.

Predicting response to therapy of squamous cell carcinoma of the head and the neck (review).

Anticancer Res. 16 (1996) 2389-2396.

Wessels, B., L. Harisiadis, and S. Carabell

Dosimetry and radiobiological efficacy of clinical radioimmunotherapy.

J Nucl Med. 30 (1989) 827.

Wittekind, C., Meyer, H. J., Bootz, F.

TNM-Klassifikation maligner Tumoren.

Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag (2002)

Wollenberg B., Zimmermann F., Tumoren der Mundhöhle

Manual Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Kopf- Hals-Malignome

Tumorzentrum München, W. Zuckerschwerdt (Hrsg.) Verlag, München, Wien, New York, 3. Auflage (2003) 179- 190.

Wright A., Wright J.

Clinical and Histological Aspects of oral cancer: Clinical and pathological considerations

CRC. (1988) 57- 76

Xu, J., Gimenez-Conti, I. B., Cunningham, J. E., Collet, A. M., Luna, M. A., Lanfranchi, H. E., Spitz, M. R., Conti, C. J.

Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use.

Cancer 83 (1998) 204-212.

Zieske LA, Johnson JT, Myers EN, Thearle PB.

Squamous cell carcinoma with positive margins: Surgery and postoperative irradiation.

Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 112 (1986) 863-866.

8. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u> Anatomische Einteilung der Tumore im Mundhöhlenbereich Sagitalschnitt	15
<u>Abbildung 2:</u> Anatomische Einteilung der Tumore im Mundhöhlenbereich Transversalschnitt	16
<u>Abbildung 3:</u> Anatomische Einteilung der Tumore im Mundhöhlenbereich Coronarschnitt	16
<u>Abbildung 4:</u> Aufteilung der behandelten Malignome nach ihrer Tumorentität (n=162)	44
<u>Abbildung 5:</u> Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten (n=118)	45
<u>Abbildung 6:</u> Altersverteilung der untersuchten Patienten (n=118)	45
<u>Abbildung 7:</u> Gesamtüberlebenskurve aller Patienten (n=118) nach Kaplan Maier	46
<u>Abbildung 8:</u> Überlebenskurven nach Kaplan Meier für Männer (n=81) und Frauen (n=37)	47
<u>Abbildung 9:</u> Lokalisationen der Primärtumoren	49
<u>Abbildung 10:</u> Verteilung der T-Stadien im Patientenkollektiv (n=118)	50
<u>Abbildung 11:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier der Patienten mit unterschiedlichem T-Stadium (n=118)	51
<u>Abbildung 12:</u> Häufigkeit des Lymphknotenbefalls	52
<u>Abbildung 13:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf den Lymphknotenstatus (n=118)	54
<u>Abbildung 14:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf die Fernmetastasierung (n=118)	55
<u>Abbildung 15:</u> Graphische Darstellung der Stadienverteilung im Patientenkollektiv	55
<u>Abbildung 16:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf die Tumorstadien (n=118)	57

<u>Abbildung 17:</u> Verteilung der absoluten Tumorzvolumina (n=118)	58
<u>Abbildung 18:</u> Tumorzvolumina in Abhängigkeit vom T-Stadium (n=118)	59
<u>Abbildung 19:</u> Infiltration der Nachbarstrukturen (n=118)	60
<u>Abbildung 20:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf die Infiltration von Nachbarstrukturen (n=118)	61
<u>Abbildung 21:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier aufgeschlüsselt nach dem Grading (n=118)	63
<u>Abbildung 22:</u> Histologische Differenzierung in Bezug auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen (n=54)	64
<u>Abbildung 23:</u> Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Grad der Entdifferenzierung (n=24)	66
<u>Abbildung 24:</u> Verteilung des R-Status im Patientenkollektiv (n=118)	67
<u>Abbildung 25:</u> Überlebenskurve nach Kaplan Meier in Bezug auf den Resektions-Status (n=118)	68
<u>Abbildung 26:</u> Therapie der Lymphabflusswege (n=118)	70
<u>Abbildung 27:</u> postoperative Radiotherapie in Abhängigkeit der T-Stadium (n=41)	72
<u>Abbildung 28:</u> postoperative Radiotherapie in Abhängigkeit der N-Kategorie (n=41)	72
<u>Abbildung 29:</u> Zeitliches Auftreten von Rezidiven (n=24)	73
<u>Abbildung 30:</u> Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (n=118)	74
<u>Abbildung 31:</u> Prozentuale Verteilung der Fernmetastasen (n=10)	75
<u>Abbildung 32:</u> Reaktionen auf die Radiotherapie (n=6)	76
<u>Abbildung 33:</u> Radiotoxizität; Auftreten in Tagen nach Beendigung der präoperativen Radiotherapie (n=3)	77

9. Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> T-Klassifikation für Karzinome der Lippe, der Mundhöhle und des Oropharynx	33
<u>Tabelle 2:</u> N-Klassifikation für Karzinome der Lippe, der Mundhöhle und des Oropharynx	33
<u>Tabelle 3:</u> M-Klassifikation für Karzinome der Lippe, der Mundhöhle und des Oropharynx	33
<u>Tabelle 4:</u> Tumorstadien für Karzinome im Mundhöhlen-, Lippen-, Oropharynx-, Speicheldrüsen- und Kieferhöhlenbereich	36
<u>Tabelle 5:</u> Einteilung der Resektionsränder (R-Status)	38
<u>Tabelle 6:</u> Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen	38
<u>Tabelle 7:</u> 2- und 5- Jahresüberlebensrate bei Männern und Frauen	47
<u>Tabelle 8:</u> Tumorlokalisationen	48
<u>Tabelle 9:</u> 2 und 5-Jahres-Überlebensraten in Bezug auf den Lymphknotenstatus (n=118)	53
<u>Tabelle 10:</u> Verteilung des postoperativen Grading (n=118)	62
<u>Tabelle 11:</u> Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Bezug auf den histologischen Differenzierungsgrad (n=118)	64
<u>Tabelle 12:</u> Therapie der Lymphabflusswege in Bezug auf die T-Klassifikation	71

10. Anlage

Patienten aufrufen

Nachname: Vorname: Geburtsdatum: Geschlecht:

Histologie: Grading: Unterbezirk:

T: N: Kapseldurchbruch:

M: Tu-Vol PT: Tu-Vol LK:

Spätreaktionen: Kommentar:

Protokoll:

Beginn prä-op RT: Ende prä-op RT: GD prä-op RT: ED prä-op RT:

prä-op RCT: Chemotherapie regime:

Datum OP: Art OP des PT:

Art OP der LÄW: R-Status:

Beginn post-op RT: Ende post-op RT: GD post-op RT: ED post-op RT:

Datum ÜL: Überleben:

Datum R: Rezidiv:

Datum M: Metastasen:

Lokalisation Metastase:

Datum_Zweitkarzinom: Zweitkarzinom:

Lokalisation Zweitkarzinom:

Hausarzt:

20 Gy

Navigationbereich

Datensatz: 163 von 163 | Kein Filter | Suchen

Formularansicht

Maske zur Datenakquise

11. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Beim Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Herrn Prof. Dr. Dr. F.-D. Wolff, bedanke ich mich für den großzügigen Bewegungsspielraum in seiner Abteilung und für seine Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. Frank Hölzle, der durch die Bereitstellung dieser Arbeit, sowie der persönlichen und unkomplizierten Betreuung Basis und zugleich Unterstützung für meine Arbeit darstellte. Bei Frau Mittrup, die mir stets unkomplizierte Hilfe leistete, indem sie Bescheinigungen erstellte, mir bei der Recherche der Daten geholfen hat und stets für Rückfragen zur Verfügung stand, möchte ich mich ganz besonders bedanken. Auch dem Personal des Archives des Knappschaftskrankenhaus Langendreer, sowie der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des St. Josef Hospitals Bochum, besonders Herrn Dr. Christoph gilt ganz besonderer Dank, denn ohne ihre Hilfe wäre die Akquise der Daten unmöglich gewesen. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Klaaßen-Mielke aus der Abteilung für Epidemiologie, medizinische Biometrie und Informatik, die mir mit Rat und Tat bei der Auswertung der Daten zur Seite stand.

Für die orthographische Überarbeitung möchte ich Michael Sorkin sowie Birte Moß und Johanna Raming recht herzlich danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Ursula Konen bedanken, die mir immer unterstützend zur Seite stand und auch bei Problemen immer an mich geglaubt hat.

12. Lebenslauf

Mario Friedrich Konen

Persönliche Angaben:

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum: 02.07.1979

Geburtsort: Haselünne, Niedersachsen

Schulische Ausbildung

1985-1989 Grundschule Haselünne

1989-1991 Orientierungsstufe Haselünne

1991-1999 Kreisgymnasium St. Ursula Haselünne

Wehrersatzdienst

1999-2000 Deutsches Rotes Kreuz Kreisverband Meppen Abteilung
Rettungsdienst

Berufsausbildung

2000-2002 Ausbildung zum Industriekaufmann

2002 Abschlussprüfung

Universitäre Ausbildung

Oktober 2002 Studium der Medizin an der Ruhr Universität Bochum

Sonstige Qualifikationen

EDV: Grundlagen der Programmierung mit Visual Basic, Erweiterte
Kenntnisse der Datenverarbeitung mit dem Microsoft Office
Packet

Sprachen: Englisch, Französisch