

**Aus der Klinik- und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. A. Kübler

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

**Eine retrospektive Analyse der Therapie-
ergebnisse und Überlebensraten bei
neoadjuvanter Behandlung des
Würzburger Patientenkollektivs aus den
Jahren 1993-2007**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ulrike Schnaidt

aus Göppingen

Würzburg, August 2007

Referent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. Kübler
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. U. Gbureck
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2008

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.2	ÄTIOLOGIE DES PLATTENEPITHELKARZINOMS	3
1.3	KLINIK UND HISTOLOGIE DES PLATTENEPITHELKARZINOMS	5
1.4	DER DEUTSCH-ÖSTERREICHISCH-SCHWEIZERISCHE ARBEITSKREIS FÜR TUMOREN IM KIEFER- GESICHTSBEREICH.....	6
1.5	TNM-KLASSIFIKATION	7
1.6	DIAGNOSTIK ALS VORAUSSETZUNG DES THERAPIEKONZEPTES.....	9
1.7	THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER TUMORERKRANKUNG.....	10
1.7.1	<i>Chirurgische Resektion</i>	10
1.7.2	<i>Präoperative Behandlungsmöglichkeiten</i>	13
2	MATERIAL UND METHODE	16
2.1	PATIENTENGUT	16
2.2	ÜBERLEBENSSTATISTIK	17
2.3	RETROSPEKTIVE DATENERHEBUNG.....	18
2.3.1	<i>Die Datenbank</i>	18
2.3.2	<i>Das Datenerfassungsprogramm</i>	19
2.4	DIE DATENVERARBEITUNG	19
2.4.1	<i>Datenschutz</i>	19
2.4.2	<i>Die statistische Analyse</i>	20
3	ERGEBNISSE	22
3.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	22
3.1.1	<i>Alter und Geschlecht</i>	22
3.1.2	<i>Histologie</i>	25
3.1.3	<i>Primärtumorlokalisation</i>	27
3.1.4	<i>Risikofaktoren</i>	29
3.1.5	<i>Prätherapeutischer TNM-Status</i>	39
3.1.6	<i>UICC-Stadien</i>	41
3.1.7	<i>Prätherapeutische Staging Untersuchungen</i>	43
3.1.8	<i>Präoperative Therapie</i>	45
3.1.9	<i>Chirurgische Therapie</i>	45
3.1.10	<i>Rekonstruktionsverfahren</i>	46
3.1.11	<i>Tracheotomie</i>	48
3.2	PATHOANATOMISCHE BEFUNDUNG DES RESEKTATES	49
3.2.1	<i>Befund der Resektionsränder</i>	49

3.2.2	<i>Vergleich des prätherapeutischen und posttherapeutischen T-Status</i>	50
3.2.3	<i>Vergleich des prätherapeutischen und posttherapeutischen N-Status</i>	51
3.3	MALIGNOMFOLGEN	52
3.3.1	<i>Spätkomplikationen (Rezidive, Zweittumoren, Metastasen)</i>	52
3.3.2	<i>Rezidive</i>	53
3.3.3	<i>Zweittumor</i>	57
3.3.4	<i>Fernmetastasen</i>	58
3.4	ÜBERLEBENSSTATISTIK	60
3.4.1	<i>Überlebensdauer des Kollektivs</i>	61
3.4.2	<i>Überlebensdauer nach der pT-Klassifikation</i>	64
3.4.3	<i>Überlebensdauer nach dem prätherapeutischen T-Status</i>	66
3.4.4	<i>Überlebensdauer nach der pN-Klassifikation</i>	67
3.4.5	<i>Überlebensdauer nach dem prätherapeutischen N-Status</i>	69
3.4.6	<i>Überlebensdauer nach UICC-Stadien</i>	70
3.4.7	<i>Überlebensdauer nach Primärtumorlokalisation</i>	72
3.4.8	<i>Überlebensdauer nach Grading</i>	73
3.4.9	<i>Überlebensdauer nach R0/R1-Resektion</i>	74
3.4.10	<i>Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Auftreten von Spätkomplikationen</i>	76
4	DISKUSSION	84
4.1	KOLLEKTIV NACH ALTER UND GESCHLECHT	84
4.2	DIE PRIMÄRTUMORLOKALISATION UND DAS GRADING ALS PROGNOSTISCHE FAKTOREN	85
4.3	PRÄTHERAPEUTISCHER TNM-STATUS UND DAS UICC-STADIUM ALS FAKTOREN DES THERAPIEKONZEPTES UND IHR PROGNOSTISCHER EINFLUSS	88
4.4	DER BEFALL DER REGIONÄREN LYMPHKNOTEN ALS EINFLUSSFAKTOR AUF DAS ÜBERLEBEN	90
4.5	MALIGNOMFOLGEN – REZIDIV, ZWEITTUMOR, METASTASEN ALS KAUSALE FAKTOREN DER ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT	91
4.5.1	<i>Rezidive – Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive</i>	91
4.5.2	<i>Die Manifestation von Zweittumoren</i>	94
4.5.3	<i>Fernmetastasen</i>	96
4.5.4	<i>Überlebensprognose</i>	97
5	ZUSAMMENFASSUNG	100
6	LITERATURVERZEICHNIS	101
7	ANHANG	110

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Aus dem Todesursachenregister des Jahres 2005 geht hervor, dass danach jeder zweite Deutsche an den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stirbt. Ein Viertel aller Deutschen hingegen erlag an den Folgen eines Krebsleidens. Somit ist das Auftreten bösartiger Neubildungen sowohl unter Männern als auch unter Frauen die zweithäufigste Todesursache (Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes vom 15.09.2006).

Der Anteil der Mundhöhlen-, Lippen- und Rachenkarzinome beträgt unter allen malignen Tumoren 4-5%. Hierbei spielen überwiegend Plattenepithelkarzinome, sogenannte solide Tumoren, eine wichtige Rolle. Im gesamten Aerodigestivtrakt sind diese die häufigsten Tumoren. In Deutschland kommt es jährlich zu etwa 10.000 Neuerkrankungen, global gesehen sogar mit steigender Tendenz (Hemprich and Muller 1989) (Lippman, Spitz et al. 1994). Im Juni 1999 geht aus den Ergebnissen des DÖSAK-Tumorregisters (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) hervor, dass der Altersgipfel bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren und bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren liegt (Howaldt, Vorast et al. 2000).

Wie in der Literatur erwähnt, ist eine Tendenz zur Manifestation des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle in jüngerem Alter erkennbar (Krolls and Hoffman 1976). In dem von Fries et al. untersuchten Krankengut wurde ein Durchschnittsalter von insgesamt 64,5 Jahren errechnet, bei den Männern ein Alter von 63,8 Jahren und bei den Frauen ein Alter von 66,9 Jahren. Mit 76,9% sind Männer dreimal häufiger vertreten als Frauen mit 23,1%. Das deckt sich mit den Ergebnissen von Pindborg (1963). Jedoch sieht Fries et al. darin keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Prognose (Fries R 1979).

Unter der Vielzahl der Krebserkrankungen ist jeder vierte Mann und jede achte Frau in Deutschland von einem Karzinom des Aerodigestivtrakts betroffen.

In Abhängigkeit vom Geschlecht sind Männer viermal häufiger vertreten als Frauen. Das National Cancer Institute spricht hingegen in den Jahren 1973-

1987 von einer Inzidenz von 5:1 zwischen Männern und Frauen, die an einem Karzinom des oberen Aerodigestivtrakts erkrankt sind (Muir and Weiland 1995). Weltweit gesehen und innerhalb Europas ergeben sich beträchtliche Unterschiede in Bezug auf die Inzidenzraten (Franceschi, Bidoli et al. 2000). In einer Studie über das weltweite Auftreten von Oropharynxkarzinomen kam Franceschi (Franceschi, Bidoli et al. 2000) zum Schluss, dass hohe Inzidenzraten unter Männern vor allem in Nordfrankreich (49,4:100.000), in Südindien (20:100.000) sowie in Mittel- und Osteuropa und Lateinamerika zu finden sind, was auf die veränderten Lebensgewohnheiten wie Alkoholkonsum zurückzuführen ist. Unter Frauen war Indien das Land mit der höchsten Inzidenzrate (Franceschi, Bidoli et al. 2000).

An der Gesamtheit aller Krebserkrankungen stehen maligne Tumoren des Oropharynx weltweit an 5. Stelle. Darunter nehmen Plattenepithelkarzinome mit 95% den größten Teil ein (Kubler, Ziegler et al. 1998). Die Weltgesundheitsorganisation gab im Jahre 1996 an, dass weltweit 575.000 Neuerkrankungen erkannt wurden. Dies ergibt einen Anteil von 5,6% aller Tumorerkrankungen im oberen Aerodigestivtrakt (Zoller and Scheer 2000).

Trotz steigender Tendenz haben sich die Heilungsaussichten laut Holtje (Holtje, Schwipper et al. 1992) für das Mundhöhlenkarzinom im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert. Verschiedene Behandlungskonzepte und Kombinationen wie chirurgische Radikaloperation, Radiotherapie und Chemotherapie konnten seiner Ansicht nach diesen Zustand nicht verbessern (Holtje, Schwipper et al. 1992).

Laut Girod ist trotz dieser angewandten Kombinationstherapien die Rezidivrate unverändert hoch. Beispielsweise für die Therapieresistenz in der Radiotherapie hält er Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens für die Ursache (Girod, Kaupe et al. 1998).

Jedoch konnten Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992), Weber (Weber, Reuther et al. 1992) und Mohr (Mohr, Bohndorf et al. 1992) beweisen, dass in ihren Patientenkollektiven signifikant höhere Überlebensraten für kombiniert behandelte Patienten zu verzeichnen waren.

1.2 Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms

Der Entstehung von Krebserkrankungen im oberen Aerodigestivtrakt liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde.

Sowohl endogene als auch exogene Faktoren führen zu einer Veränderung des genetischen Materials der Zellen (Jahnke, Matthias et al. 1999).

Zu den endogenen Faktoren zählt beispielsweise die Mutagensensitivität. Darunter werden die individuell genetisch festgelegte Empfindlichkeit und die Reparaturkapazität der DNA verstanden. Unter den exogenen Faktoren werden einerseits Virusinfektionen andererseits auch Substanzen mit kanzerogenem Potential zusammengefasst (John and Hanke 2002).

Vor allem Tabak- und Alkoholkonsum spielen hierfür eine entscheidende Rolle. Ihnen wird eine besondere Bedeutung zugemessen, da sie in Kombination eine verstärkte Wirkung auslösen (Bross and Coombs 1976). Bross und Coombs (Bross and Coombs 1976) fanden heraus, dass bei Frauen mit gleichzeitigem Alkohol- und Tabakkonsum ein Mundhöhlenkarzinom 15 Jahre früher auftritt als bei abstinenten Frauen. Für die Vielzahl der Sterbefälle, ausgelöst durch jegliche Neoplasien, ist Tabakrauchen zu 25-30% und Alkoholabusus zu 3% verantwortlich [14].

Tumoren im Kopf- und Halsbereich hingegen gehen zu 75% auf chronischen Tabak- und Alkoholkonsum zurück (Boyle, Veronesi et al. 1995). Über 60 der 4000 im Tabakrauch identifizierten Substanzen wirken kanzerogen (Maier, Dietz et al. 1986). Dazu zählen Benzo[a]pyren, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie die tabakspezifischen Nitrosamine N-Nitrosornikotin (NNN) und 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK). Ihre genotoxische Wirkung wird durch die Reaktion dieser Stoffe mit intrazellulären Matrixmolekülen, wie z.B. der Desoxyribonukleinsäure nach Aufnahme in den Organismus ausgelöst (Maier, Dietz et al. 1990).

Semmler und Driemel (Semmler, Driemel et al. 2006) kamen in ihrer Studie zur Schlussfolgerung, dass selbst das Alkaloid Nikotin möglicherweise zur Karzinogenese beiträgt. Bisher galt Nikotin lediglich als suchtauslösende Substanz.

Nikotin fördert die Gefäßneubildung, wobei dadurch eine Beschleunigung des Tumorwachstums einhergeht (Natori, Sata et al. 2003). Zusätzlich wirkt Nikotin hemmend auf die Apoptose (Heusch and Maneckjee 1998) und trägt zu oxidativem Stress bei (Crowley-Weber, Dvorakova et al. 2003).

Auf den chronischen Verzehr von Alkohol ist ebenfalls ein Augenmerk zu richten. Alkohol in Reinform wirkt nicht kanzerogen. Vielmehr erweist er sich als kokanzerogen (Ketcham, Wexler et al. 1963). Lediglich in Verbindung mit anderen Kanzerogenen kann er auf die Karzinogenese Einfluß nehmen (Seitz and Simanowski 1988).

Jedoch gibt es auch zahlreiche Studien, die sich darauf berufen, dass Alkohol als unabhängiger Faktor Einfluss auf das vermehrte Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen nimmt (Johnson and Warnakulasuriya 1993) (Boyle, Zheng et al. 1990) (Kato and Nomura 1994).

In religiösen Gruppierungen wie den Mormonen, die herkömmlich keinen Alkohol zu sich nehmen, ergaben sich geringere Sterberaten in Bezug auf Mundhöhlenkarzinome im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Lyon, Gardner et al. 1980).

Als erster Schritt wird Alkohol zu Acetaldehyd in der Leber oxidiert. Dieser Metabolit wirkt DNA schädigend (Korte, Obe et al. 1981) und ist somit der wichtigste kanzerogene Stoff bei Alkoholabusus. Alkohol wirkt als Solvens von Kanzerogenen, wodurch das Durchdringen der Mundschleimhaut krebserregender Stoffe erhöht wird. Nicht keratinisiertes Gewebe wie Wangenschleimhaut oder der seitliche Zungenrand weisen eine höhere Permeabilität als keratinisiertes Gewebe auf, wie beispielsweise der Gaumen oder die Gingiva (Squier, Cox et al. 1991).

Zusätzlich führt Alkohol zu einer veränderten Morphologie der Mundschleimhaut. Maier et al. (Maier, Weidauer et al. 1994) beobachteten an der Mundschleimhaut von Mäusen eine Vergrößerung der Basalzellkerne, die mit einer Abnahme der Epithelschicht einhergeht. Chronischer Alkoholverzehr führt zu einem verringerten Speichelfluss, wodurch die Schleimhautoberfläche nicht mehr ausreichend befeuchtet und gereinigt wird (Maier, Born et al. 1986). Dies

wiederum führt zu einer Anhäufung von Kanzerogenen (Simanowski, Stickel et al. 1995).

Die Vielzahl dieser Studien verdeutlicht, dass dem Risikofaktor Alkohol ebenfalls eine bedeutende Rolle zugemessen wird. Bisher wurde von einem additiven Effekt des Alkohol- und Tabakkonsums ausgegangen. Jedoch gehen heutzutage mehrere Studien von einer synergistischen Wirkung aus, so auch Rothmann et al. (Rothman and Keller 1972). Dies hat zur Folge, dass die Gefahr, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, nicht nur verdoppelt, sondern auch um ein Vielfaches gesteigert wird.

Auch schlechte Mundhygiene, chronische Reize, virale Infektionen und genetische Prädisposition werden mit dem Entstehen des Mundhöhlenkarzinoms in Verbindung gebracht (Kessler, Grabenbauer et al. 2004).

1.3 Klinik und Histologie des Plattenepithelkarzinoms

Plattenepithelkarzinome imponieren klinisch sowohl als exophytisch als auch als endophytisch wachsende Tumoren. Exophytisch wachsende Karzinome sind gekennzeichnet durch das Hinausragen über das umgebende Schleimhautniveau. Sie zeigen eine feinhöckrige, zerklüftete und teilweise mit Fibrin belegte Oberfläche. Bei mechanischer Alteration können sie zu Blutungen neigen. Das endophytisch wachsende Karzinom manifestiert sich als Ulkus umgeben von einem wallartig verdickten Rand. Oft treten sie in gemischten Formen auf, so dass ein Ulkus selten fehlt. Palpatorisch können beide Formen nicht sicher von dem umliegenden Gewebe abgegrenzt werden (Schwenzer and Ehrenfeld 2002) (Rosenthal 1991).

Im mikroskopischen Bild werden verhornende und nichtverhornende Plattenepithelkarzinome entsprechend dem Verhornungsgrad unterschieden. Das verhornende Plattenepithelkarzinom entwickelt sich aus den mit Plattenepithel überkleideten Schleimhäuten. Wurzelförmige Epithelzapfen infiltrieren in das subepitheliale Gewebe und zerstören dieses. Bis zu einem gewissen Grad ist die normale Schichtung des Oberflächenepithels erkennbar. Neben dem stratum basale, stratum spinosum und stratum granulosum treten zwiebelschal-

artig geschichtete Hornmassen auf. Zwischen den Krebszellen bilden sich wie im normalen Plattenepithel Interzellulärbrücken aus. Zusätzlich enthalten die Tumoren ein unterschiedlich ausgeprägtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat. Das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom weist eine ähnliche Epithelschichtung auf, jedoch fehlen sowohl Interzellulärbrücken als auch Hornmassen. In beiden Fällen sind die Tumorzellen gekennzeichnet durch Zellpolymorphie, Kernatypien und eine hohe Mitoserate (Wustrow 1965).

Das Grading beschreibt die Aggressivität eines malignen Tumors auf histologischer Ebene. Als Beurteilungskriterien gelten innerhalb des Tumorgewebes Zellreichtum, Zellpleomorphie, erhöhte Mitoserate, Nekrosen sowie das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz (Schwenzer and Ehrenfeld 2002).

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3/4	schlecht differenziert
GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Innerhalb eines Tumors treten Areale mit unterschiedlichem Wachstumsverhalten und somit unterschiedlichem Differenzierungsgrad auf. Somit kann das Grading erst nach vollständiger Aufarbeitung des Resektionspräparates bestimmt werden und von dem Grading der Probebiopsie abweichen (Schwenzer and Ehrenfeld 2002).

1.4 Der Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich

1969 wurde der Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich (DÖSAK) von seinen Gründern R. Fries, H. Scheunemann und B. Spiessl ins Leben gerufen.

Seitdem im Jahre 1989 das DÖSAK-Tumorregister gegründet wurde, verzeichnet dieses eine Zulauftrate von 1600 neuen Patienten pro Jahr mit Tumoren im

Kopf-Hals-Bereich. Im Jahre 2000 wurden durch die Mitarbeit von 71 Kliniken bis dato über 16000 Patienten registriert. Im Juni 1999 betrug die Anzahl primärer Karzinomen an Lippen, Mundhöhle und Oropharynx 9002 Patienten (Howaldt, Vorast et al. 2000).

Die Patientendaten werden anhand eines einheitlichen Fragebogens, der ADT-Bögen für Malignome des Mundes, der Kiefer und des Gesichtes (Version III) aufgenommen. Die in der hier vorliegenden Studie erhobenen Daten basieren auf den Richtlinien dieser ADT-Bögen.

Das DÖSAK-Tumorregister gibt Aufschluss über prätherapeutische Daten, angewandte Therapiekonzepte, prognostische Faktoren und Überlebensraten. Die Auswertung unter den verschiedenen Kliniken ergab in bezug auf Therapiekonzepte, pathoanatomische Befundung und 5-Jahresüberlebensrate erhebliche Differenzen. Diese Ergebnisse sind in der „Retrospektiven DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle“ von 1969 und in der „Prospektiven DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx“ von 1986 ausgewertet. Aufgrund eingeschränkter Förderung finanzieller Mittel ist die Dokumentation aller Tumorpatienten nicht mehr gegeben.

1.5 TNM-Klassifikation

Damit die Überlebenswahrscheinlichkeit und der Behandlungserfolg maligner Tumoren im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich genauestens beurteilt werden kann, ist die detaillierte Erfassung einer Primärdokumentation Grundlage.

Um maligne Tumoren bei der Diagnosestellung während der ersten Behandlung und im weiteren Verlauf zu erfassen, wurde von Pierre Denoix in den Jahren 1943-1952 das TNM System entwickelt und seit 1950 von der UICC weitergeführt.

Die TNM-Klassifikation erfolgt nach der klinisch und histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung eines Tumors aufgrund folgender Kriterien: Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen oder Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N), Fehlen oder Vorhandensein von

Fernmetastasen (M). Die aufgrund klinischer Untersuchungen erstellte TNM-Klassifikation wird postoperativ ergänzt durch die histopathologische pTNM-Klassifikation.

Mundhöhlenkarzinome metastasieren zumeist initial in die regionären Lymphknoten. Bei klinisch negativem Hals wurden in der prospektiven DÖSAK-Studie histologisch 8,8% positive Lymphknoten entdeckt (Platz, Fries et al. 1988). Wo hingegen in derselben Studie 42% negative Lymphknoten bei klinisch positivem prätherapeutischem Befund beobachtet werden konnten (Platz, Fries et al. 1988). Fernmetastasen hingegen treten selten auf (Horch 1991). In der prospektiven DÖSAK-Studie wurden bei der Erstdiagnose lediglich 2% Fernmetastasen festgestellt (Platz, Fries et al. 1988). Erst 6-24 Monate später wurden die meisten Fernmetastasen diagnostiziert (Gratz and Makek 1990). Nach rein klinischem Befund muss mit einem Auftreten von 11-30% gerechnet werden (Gratz and Makek 1990) (Merino, Lindberg et al. 1977). Die häufigsten Fernmetastasen sind die Lunge, gefolgt von Knochen, Leber, Niere, Herz, Schilddrüse und Haut (Dennington, Carter et al. 1980) (Gratz and Makek 1990) (Kotwall, Sako et al. 1987).

Tumorstadieneinteilung nach UICC für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome

T-Tumorgröße

Tis	Carcinoma in situ
T0	kein Primärtumor vorhanden
T1	Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 2,0 cm
T2	Primärtumor 2-4 cm im größten Durchmesser
T3	Primärtumor von über 4 cm im maximalen Durchmesser
TX	Primärtumor nicht beurteilbar

N-Lymphknotenstatus

N0	keine regionären LK-Metastasen nachweisbar
N1	solitäre, ipsilaterale LK-Metastasen bis zu 3 cm
N2a	solitäre, ipsilaterale LK-Metastasen zwischen 3-6 cm

N2b	multiple, ipsilaterale LK-Metastasen bis zu 6 cm
N2c	bilaterale oder kontralaterale LK-Metastasen bis zu 6 cm
N3	solitäre oder multiple LK-Metastasen über 6 cm
NX	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar

M-Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden
MX	Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen nicht beurteilbar

1982 führte Platz in einer retrospektiven DÖSAK-Studie eine umfangreiche Analyse zur gängigen TNM-Klassifikation der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome durch (Platz, Fries et al. 1982). Mit Einführung des therapieabhängigen Prognose-Indexes (TPI) zeigte er eine neue prognostische Betrachtungsweise auf. Der TPI basiert auf dem Datenmaterial dieser retrospektiven DÖSAK-Studie und wurde von Platz et al. zur individuellen und kollektiven Prognosestellung anstelle des TNM empfohlen. Dieser ergibt sich aus der Kombination von 5 klinischen Parametern, aufgrund derer sich die Überlebenswahrscheinlichkeit voraussagen lässt. Dazu zählen die Tumorgröße, die Tumorinfiltration, regionärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasen und das Alter der Patienten. 1992 präsentierte Platz den computerunterstützten Prognoseindex CPI als Fortentwicklung des TPI (Platz, Fries et al. 1992).

1.6 Diagnostik als Voraussetzung des Therapiekonzeptes

Das therapeutische Vorgehen basiert im Wesentlichen auf prätherapeutischen Daten wie Tumorlokalisierung sowie Ausdehnung des Tumors. Das durchgeführte präoperative Staging beruht auf der TNM-Klassifizierung nach der UICC. Die Ausdehnung des Tumors sowie der regionäre Lymphknotenbefall werden klinisch durch Palpation und Inspektion während der Tumormarkierung festgelegt. Dabei wird eine Probebiopsie entnommen und pathohistologisch untersucht.

Zusätzlich werden bildgebende Verfahren wie Orthopantomogramm (OPG), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie und Szintigraphie angewandt.

Bei der Auswahl der Therapie spielen darüber hinaus der Leistungszustand des Patienten sowie systemische Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle.

1.7 Therapiemöglichkeiten der Tumorerkrankung

1.7.1 Chirurgische Resektion

Die Tumorchirurgie im Kopf-Hals-Bereich steht heute immer noch im Mittelpunkt der Behandlung. Die Anfänge gehen auf die Forschungen des beginnenden 19. Jahrhunderts zurück.

Bereits 1812 beschrieb Dupuytren in Paris die erste Resektion eines karzinomatösen Unterkiefers zu einer Zeit ohne Antisepsis und Anästhesie. Gensoul führte 1827 die erste Halbseitenresektion des Oberkiefers durch. Die Zugangswege wurden von Weber 1866 modifiziert und besitzen heute noch Gültigkeit. Lange Zeit bestanden Vorbehalte gegenüber der Chirurgie der Zunge, vor allem gegenüber der Unterbindung der A. lingualis. Zunächst wurde die Umschnürung (ecrasement) des Zungentumors mittels einer Kette favorisiert, welche durch B. von Langenbeck durch die seitliche Kieferspaltung ersetzt wurde (Hofmann-Axthelm 1995).

Gusenbauer und Küttner kamen 1898 zur Erkenntnis, dass die Zunge mit submandibulären und tiefen zervikalen Lymphknoten beider Seiten in Verbindung steht (Küttner). Um die Rezidiv- und Metastasierungsrate zu senken, schlugen sie vor, auch nicht palpierbare Lymphknoten vorbeugend zu entfernen. Das Prinzip der „ausreichend weiten Resektion des Primärtumors im Gesunden und die radikale Ausräumung der regionären Halslymphknoten im Block“ geht auf Crile (1906) zurück und findet heute immer noch Gültigkeit. Der Begriff „block dissection“ stammt ebenfalls von Crile (Crile 1987).

Rehrmann und Rehrmann et al. (Rehrmann 1951) (Rehrmann, Scheunemann et al. 1968) haben in Deutschland die Resektion des Primärtumors en bloc und die Entfernung des Lymphapparates des Halses aus therapeutischen Gründen propagiert.

Über viele Jahre galt das Prinzip der von Crile eingeführten radikalen Neck dissection als Methode der Wahl. Die Opferung des N.accessorius ging mit einer Schmerzsymptomatik im gesamten Schultergürtel einher. Dies führte Mitte der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts zu einer Abkehr der radikalen Operationsmethoden hin zu funktionellen bzw. konservativen Behandlungskonzepten (Hausamen 2000). Erstmals erfuhr 1966 die konservative Neck dissection durch Bocca Popularität (Bocca 1966). Sie beinhaltet die Entfernung aller Lymphknoten des lateralen Halsdreiecks und die Region des M.sternocleidomastoideus von der Klavikula bis zur Schädelbasis. Jedoch werden hier der M.sternocleidomastoideus, das Platysma, die V.jugularis interna sowie der N.accessorius erhalten.

In der Studie „Radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection“ kam Bier zum Ergebnis, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Überlebenszeiten zu verzeichnen war (Bier, Howaldt et al. 1992) (Bier, Schlums et al. 1993). Somit ist der Beweis erbracht, dass durch die konservative Neck dissection als eine organ- und funktionserhaltende Chirurgie die gleiche therapeutische Wirkung erzielt werden kann. Können jedoch große Halslymphknotenmetastasen mit einem Kapseldurchbruch und Adhärenzen mit dem umliegenden Gewebe klinisch und durch bildgebende Verfahren nachgewiesen werden, so ist eine radikale Neck dissection weiterhin indiziert (Hausamen 2000).

Abgesehen von dieser Diskussion ist laut Hausamen (Hausamen 2000) die Durchführung der Neck dissection vor der Resektion des Primärtumors unabdingbar. Als Ursache nennt er das Vermeiden „des Abtropfens von Tumorzellen aus dem Primärtumor in entfernte Filterstationen des Lymphsystems“. Zusätzlich ist er der Ansicht, dass nur eine en bloc Resektion mit dem Primärtumor alle abführenden Lymphbahnen einschließt.

Die Chirurgie des Primärtumors betreffend, wird die Tumorentfernung in sano mit großem Sicherheitsabstand gefordert. Diese kurativ intendierte Therapie hat ausgedehnte Defekte zur Folge (Muhling, Reuther et al. 1992). Somit kann die Tumorchirurgie nicht isoliert betrachtet werden, da sie in engem Zusammenhang mit der rekonstruktiven Chirurgie steht. Jedoch erst durch die Weiterentwicklung der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie konnten radikalchirurgische Eingriffe bei Karzinomen mit großer Ausdehnung und ungünstiger Lokalisation durchgeführt werden.

Der von Schuchardt (Schuchardt 1944) perfektionierte Rundstiellappen kam vor allem in den sechziger und siebziger Jahren zur Anwendung. Bakamian (BakamianV 1965) bewirkte in der Wiederherstellungschirurgie mit der Einführung des Akromiopectoralislappen einen ersten Phasensprung (Hausamen 2000). Erst mit der Entwicklung des Myokutanlappens Ende der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts und der mikrochirurgisch revascularisierten Fernlappentransplantate gelang der Durchbruch von der sekundären zur primären Rekonstruktion (Nassif, Vidal et al. 1982) (Pennington and Pelly 1980) (Watson, Craig et al. 1979) (Muhlbauer, Herndl et al. 1982) (Yang, Chen et al. 1997).

Bahnbrechend ist das von Reuther, J., et al. 1980 entwickelte Dünndarmtransplantat. Mit diesem funktionell hochwertigen Schleimhauttransplantat gelang es, ausgedehnte Schleimhautdefekte zu decken (Reuther, Steinau et al. 1984). Diese Fortschritte in der rekonstruktiven Chirurgie ermöglichten erst die Resektion zuvor als inoperabel geltender Tumoren sowie die Deckung größerer intra- und extraoraler Weichgewebsdefekte. Durch diese Ausweitung der Eingriffe wurden zwar Einzelschicksale positiv beeinflusst, jedoch nicht die 5-Jahresüberlebensrate verbessert. Die Ursache des tumorabhängigen Todes liegt meist nicht in lokoregionären oder Fernmetastasen sondern in dem Auftreten von Lokalrezidiven. Fakt ist jedoch, dass aus der Weiterentwicklung der Rekonstruktionsmaßnahmen während der verbleibenden Überlebenszeit eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten resultierte (Lentrodt, Fritzeimer et al. 1992).

Laut Mühling (1992) soll die Therapieintention nicht nur die Verlängerung der Überlebenszeit sein, sondern das Augenmerk sollte auch auf die Rekonstruktivi-

on von Funktion und Ästhetik gerichtet sein, um eine erhöhte Lebensqualität zu erzielen (Muhling, Reuther et al. 1992). Hausamen (Hausamen 2000) hob im Jahre 2000 ebenfalls den Stellenwert „eines intakten Gesichtes für das Selbstwertgefühl und die Sicherstellung der Gesellschaftsfähigkeit“ hervor. Er plädierte dafür, Lebensverlängerung mit einer akzeptablen Lebensqualität durch Wiederherstellung einer ästhetischen Gesichtsregion zu vereinen (Hausamen 2000).

1.7.2 Präoperative Behandlungsmöglichkeiten

Die Chirurgie steht immer noch im Vordergrund jeder Tumorthherapie, gefolgt von der Strahlentherapie als zweiten kurativen Behandlungsansatz.

Bei T1- und frühen T2-Tumoren des Mundbodens und der beweglichen Zunge ist Sack (Sack 1996) der Ansicht, dass sowohl durch operatives Vorgehen als auch durch Radiatio unabhängig voneinander gleiche therapeutische Ergebnisse erzielt werden können. Seiner Auffassung nach liegt der einzige Unterschied der beiden Therapiearten im „funktionellen Ergebnis, der Behandlung der Halslymphknoten sowie dem Risiko einer Osteoradionekrose“ (Sack 1996). Durch hochdosierte Strahlenbehandlung nehmen sowohl die lokale Rezidivfreiheit als auch Schleimhaut- und Knochennekrosen zu. Bei Patienten mit T4-Tumoren mit Knocheninfiltration empfiehlt er eine Kombination beider Therapiemodalitäten, um bessere Heilungsziffern zu bewirken.

Die alleinige Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Halsregion erzielte nach wie vor keine befriedigenden Ergebnisse. Daraufhin wurden multimodale Therapiestrategien bestehend aus Radio-, Chemotherapie und Chirurgie entwickelt, durch die eine Verbesserung der desolaten Prognose belegt werden konnte (BudachV 2001).

Die Chemotherapie wurde Anfang der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts als dritte Therapiemodalität der Oropharynxkarzinome eingeführt. Der Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika beruht auf der Schädigung der DNA, der Blockade der DNA-Replikation sowie auf Eingriffen in der Chromosomenteilung (Girod, Kaupe et al. 1998). In der Entwicklung der Chemotherapie kamen ver-

schiedene Behandlungsansätze zum Einsatz. Als Zytostatika haben sich in der Radiochemotherapie vor allem 5-Fluorouracil (5-FU), Methotrexat, Cisplatin und Carboplatin bewährt (Zamboglou, Schnabel et al. 1994). Zu der neueren Generation der Chemotherapeutika zählen Taxane wie Paclitaxel. Ihnen wird eine bemerkenswerte Aktivität zugemessen, da sie zusätzlich strahlensensible Effekte aufweisen (Rube, Hampel et al. 1996). Eine noch höhere Wirkung wird durch taxanhaltige Kombinationstherapien im Vergleich zu alleiniger Cisplatingabe erzielt (Eckardt, Wegener et al. 2006).

Die Chemotherapie als Monotherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle führt trotz teilweiser klinischer Tumorremissionen zu keiner erheblichen Verbesserung der Überlebensrate (Hausamen, Eckardt et al. 1994) (Schroder, von Heyden et al. 1986). Laut Stupp (Stupp and Vokes 1995) ist die alleinige Chemotherapie vor allem auf die palliative Therapie rezidivierender oder metastasierender Tumoren beschränkt. Dies führt zu einer Linderung der Schmerzen, zu einer Verminderung der Beeinträchtigung beim Schlucken, Sprechen sowie zur Verlängerung der Überlebenszeit. In dem Aufsatz „Zur Chemotherapie des Mundhöhlenkarzinoms“ traf Scheunemann (Scheunemann 1968) 1968 bereits eine noch heute gültige Aussage, dass durch Chemotherapie keine Dauerheilungen zu erreichen sind.

Bei der Durchführung der simultanen Radiochemotherapie hat sich die Chemotherapie bewährt. Es konnte sogar eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle sowie der Überlebensraten bei Patienten mit inoperablen Tumoren bewirkt werden (SemrauR 2007). Dies zeigte auch Mohr (Mohr, Bohndorf et al. 1992) bereits 1992 in seiner Studie, in der sein Patientengut eine Gesamtdosis von 32 Gy (5 mal 2 Gy/Woche) und zusätzlich zur ersten Woche 5 mal 20 mg Cisplatin/qm Körperoberfläche erhält, gefolgt von einer radikalchirurgischen Operation. Hieraus ergab sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebensprognose. Neuere Studien sprechen von einer Verbesserung der Überlebensraten um 20-30% bei kombinierter Radiochemotherapie im Gegensatz zu alleiniger Strahlentherapie (KuhntT 2003).

Zur Therapie fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome empfiehlt der DÖSAK eine präoperative Radiochemotherapie, gefolgt von der Radikaloperation des

Primärtumors und der regionären Halslymphknoten (Mohr, Bohndorf et al. 1992).

Kessler (Kessler, Grabenbauer et al. 2004) vertritt ebenfalls die Meinung, dass die Wahrscheinlichkeit, langfristig ein tumorfreies Leben zu führen, bei neoadjuvant behandelten Patienten höher ist als bei adjuvant Behandelten. Bei Patienten, die präoperativ eine Radiochemotherapie mit anschließender Radikaloperation erhalten haben, spricht er von einer Dreijahresüberlebensrate von 78,0% im Gegensatz zu 50,0% bei durchgeführter postoperativer adjuvanter Radiotherapie. Die Intention der präoperativen Behandlung ist eine Reduktion der Ausdehnung des Tumors. Als Folge ergibt sich eine Steigerung des Funktionserhalts sowie der Lebensqualität, da die Radikalität des chirurgischen Vorgehens minimiert wird (Kessler, Grabenbauer et al. 2004). Die Regression des Tumors ist histologisch nachweisbar und wird als signifikanter Prognosefaktor betrachtet (Hermann, Krech et al. 2001).

Im Gegensatz hierzu gibt es auch Kliniken, die als adjuvante Therapieform die postoperative Radiochemotherapie favorisieren. Für Fietkau (FietkauR 2007) gilt diese Maßnahme als neuer Standard, Patienten „mit einem hohen lokoregionären Rezidivrisiko“ (z.B. extrakapsuläres Wachstum der Lymphknotenmetastasen, R1-Resektion oder mehr als 2 befallene Lymphknoten) zu behandeln.

An der Universität Würzburg wurde seit Januar 2007 in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dieses Therapieschema auf eine postoperative, d.h. adjuvante Radiochemotherapie umgestellt. Ziel dieser Studie ist es, mitunter in genauer Zeit Vergleiche anstellen zu können, welche der beiden Therapiemodalitäten bessere Ergebnisse und Überlebensraten erzielen kann.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

Das Gesamtpatientengut zur retrospektiven Analyse setzte sich aus 140 Patienten zusammen.

Bei allen Patienten wurde ein primäres Plattenepithelkarzinom der Oropharynxregion diagnostiziert. Im Zeitraum von 1993 bis 2007 wurden diese Patienten an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg therapiert. Zuerst wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt und anschließend chirurgisch exzidiert. Es folgte eine Nachbeobachtungszeit, die im März 2007 endete.

Zunächst wurden die Patientennamen anhand der OP-Bücher ausfindig gemacht. Daraus ging aber lediglich hervor, ob es sich um Patienten mit Oropharynxkarzinomen handelte, jedoch nicht ob die Patienten präoperativ eine Radiochemotherapie erhielten. Die tatsächlich neoadjuvant Behandelten konnten folglich erst im Archiv herausgefiltert werden. Die Namen waren einer Klinikaktennummer zugeordnet, die aus den stationären Aufnahmebüchern ermittelt werden konnte.

Die stationären Akten waren im Zentralarchiv der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unter der entsprechenden Klinikaktennummer abgelegt. Als Grundvoraussetzung galt, dass die Patienten präoperativ eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten und dass erst anschließend eine Operation vorgenommen wurde.

Die Gesamtheit aller zur statistischen Auswertung relevanten Daten wurden aus diesen stationären Krankenakten entnommen. Bereits vor der stationären Aufnahme wurde eine Probenbiopsie entnommen. Nach der Aufnahme erfolgte neben einer internistischen Untersuchung ein Staging des Primärtumors zur Beurteilung seiner Ausbreitung. Dazu zählte neben der Tumormarkierung die Anwendung bildgebender Verfahren wie Orthopantomogramm, Sonographie des Halses und der Mundhöhle, Computertomographie oder Magnetresonanz-

tomographie. Zur Beurteilung über das Vorhandensein von Fernmetastasen wurden ein Röntgenthorax und eine Skelettszintigraphie durchgeführt.

Die Tumorstadieneinteilung erfolgte nach dem TNM-Schema für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx.

Nach dem ersten stationären Aufenthalt erschienen die Patienten in regelmäßigen Abständen in der Tumorsprechstunde. Diese Nachsorge setzte sich zusammen aus Anamnese und klinischer Untersuchung. Alle 6 Monate wurde eine Sonographie durchgeführt und einmal jährlich ein CT angefertigt. Somit konnte das Tumorgeschehen anhand der ambulanten Patientenkarte verfolgt und beurteilt werden. Bei Patienten, die nicht die Tumorsprechstunde aufsuchten, war kein „Follow Up“ möglich. Somit konnten sie in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden.

2.2 Überlebensstatistik

Die hier vorliegenden Ergebnisse wurden anhand der Ambulanzkarten innerhalb der Tumorsprechstunde der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg ermittelt. Die Ambulanzkarten von Patienten, die seit mehreren Jahren nicht zur Behandlung erschienen oder deren Versterben der Klinik sicher bekannt waren, waren im Archiv in der Sparte „Tumorpatienten verstorben“ abgelegt.

Aus diesen Karten ging ebenfalls hervor, ob entweder das Tumorgeschehen fortschritt (eventuelles Auftreten eines Lokalrezidivs, pathologisch veränderte Lymphknoten, durch bildgebende Verfahren nachgewiesene Fernmetastasen) oder ob eine komplette Regression eintrat.

Hat der Patient sich über einen längeren Zeitraum keiner Untersuchung im Hause unterzogen, konnte diesen Karten nicht entnommen werden, ob der Patient noch lebt. Teilweise begaben sich die Patienten in fachärztliche Nachuntersuchung in ihrer nächsten Umgebung. Deshalb diente als wichtige Informationsquelle das Gespräch mit dem jeweils behandelnden Hausarzt oder Hauszahnarzt. Hatte dieser über den Verbleib ebenfalls keine Informationen,

wurde Kontakt zu Fachärzten, Rehabilitationskliniken, Krankenhäusern und Palliativstationen aufgenommen. Nachdem erläutert wurde, dass die Informationen einer retrospektiven Studie über den Therapieerfolg neoadjuvant behandelter Tumorpatienten an der Universitätsklinik Würzburg dienen, zeigten sich die Ansprechpartner überwiegend kollegial und gaben sachdienliche Auskünfte. Somit konnten die Patienten eingeteilt werden in „lebt“, „tumorassoziierter Tod“ und „nicht tumorassoziierter Tod“. In einigen Fällen waren die Patienten nicht auffindbar, so dass das Verbleiben im kompletten Nachbeobachtungszeitraum nicht eruiert werden konnte.

2.3 Retrospektive Datenerhebung

2.3.1 Die Datenbank

Die Datenbank orientiert sich an den Richtlinien der ADT-Bögen des DÖSAK-Tumorregisters.

Sie ist gegliedert in die Rubriken Anamnese, Therapie, Pathologie und Nachsorge. Neben der Vielzahl von erhobenen Daten sind folgende von statistischer Relevanz:

- Alter
- Geschlecht
- Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum
- Alter bei Erstdiagnose des unvorbehandelten Primärtumors
- histologischer Befund der Probebiopsie
- Befund der bildgebenden Verfahren
- Lokalisation des Primärtumors
- Prätherapeutischer TNM-Status
- Dosis und Dauer der Radiochemotherapie
- Operationsberichte (Datum, Methode, Rekonstruktionsverfahren)
- Histopathologie des entnommenen Tumorresektats

- pTNM-Status (posttherapeutisch, d.h. nach Durchführung der Radiochemotherapie)
- Auftreten eines Rezidivs (Ort, Datum)
- Manifestation eines Zweittumors
- Metastasenbefall (Ort, Datum)
- Vitalstatus
- Sterbedatum
- Tod tumorassoziiert oder nicht tumorassoziiert
- Datum des letzten Follow-up

2.3.2 Das Datenerfassungsprogramm

Die für die statistische Analyse relevanten Daten wurden direkt über ein Notebook in die bereits bestehende „Cancer Research“-Tumordatenbank der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg eingegeben. Die Daten wurden von der Microsoft Access Tabelle zuerst in eine Excel Tabelle transformiert, um sie dann in eine SPSS Tabelle umwandeln zu können. In der SPSS Tabelle erhielt jeder Patient eine Nummer, unter der er identifiziert werden konnte. Anhand von Zahlen wurden die weiteren Informationen codiert.

Somit war eine Archivierung der Patientendaten möglich. Die statistische Analyse erfolgte ebenfalls mit dem Programm SPSS Version 14.0.

2.4 Die Datenverarbeitung

2.4.1 Datenschutz

Die Patientennamen wurden einer Klinikaktennummer zugeordnet und namentlich nicht erwähnt, um den Datenschutz zu gewährleisten. Unter dieser Aktennummer konnte der Patientennamen aufgerufen werden, mit dem Ziel auch später noch Informationen über den direkten Verlauf des Tumorgeschehens eines bestimmten Patienten zu erhalten.

2.4.2 Die statistische Analyse

Mit dem Software-Programm SPSS Version 14.0 wurden auf dem Notebook die statistischen Auswertungen erstellt. Die Gliederung erfolgte in deskriptiver Statistik und Überlebensstatistik. Folgende Rechnungen und Tests wurden durchgeführt:

- Frequencies:** Hiermit wird beschrieben, mit welchen Häufigkeiten die einzelnen Merkmalsausprägungen in der Stichprobe zu finden sind. Man unterscheidet die absolute, relative und kumulative Häufigkeit mit der dazugehörigen Standardabweichung.
- Descriptives:** Dazu zählen der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie die Spannweite, d.h. die Differenz zwischen dem größten und kleinsten Stichprobenwert.
- Survival:** Die Kaplan-Meier-Methode (Kaplan EL. 1958) ist das Mittel der Wahl bei Überlebenszeitanalysen. Hierbei wird die Zeit zwischen einem definierten Anfangs- und einem bestimmten Endereignis untersucht. Dieses Verfahren berücksichtigt, dass innerhalb einer Studie Studienabbrecher auftreten und bis zum Zeitpunkt einer Datenanalyse nicht bei jedem Patienten das Endereignis eingetreten ist. Diese Betroffenen werden folglich zensiert.
- Log-Rank Test:** Dieser Test eignet sich zum Vergleich von Überlebenskurven verschiedener Gruppen. Bei einem signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) wird deutlich, dass die Gruppierungsvariable von prognostischer Relevanz ist. Auch zensierte Daten werden in der Analyse angemessen berücksichtigt.

- Konfidenzintervall: Um Anhaltspunkte über die Genauigkeit der Schätzung zu erhalten, wird aus den Daten der Stichprobe ein Konfidenzintervall konstruiert $\pm 95\%$. Die Schätzung ist umso genauer, je kleiner das Konfidenzintervall ist.
- Chi-Quadrat-Test: Dieser Test dient zur Analyse, ob die unterschiedlichen Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen zufällig sind oder nicht. Es kann mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest überprüft werden, ob die Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit $p = 0,05$ signifikant ist.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Gesamtkollektiv setzte sich insgesamt aus 140 Patienten zusammen. Dabei handelte es sich um 114 (81,4%) Männer und 26 (18,6%) Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 4,4:1 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientengutes (n=140)

	Häufigkeit	Prozent
männlich	114	81,4
weiblich	26	18,6
Gesamt	140	100,0

Bei Erstdiagnose betrug das Durchschnittsalter des Gesamtpatientengutes 55,6 Jahre, wobei ein Minimum von 31 Jahren und ein Maximum von 77 Jahren vorlag. Das männliche Geschlecht erkrankte im Mittel mit 54,7 Jahren (Variationsbreite von 34 bis 77 Jahren). Das Durchschnittsalter des weiblichen Geschlechts lag im Mittel bei 59,2 Jahren (Variationsbreite von 31 bis 77 Jahren) und lag somit 4,5 Jahre über dem des männlichen Geschlechts. Mit 31 Jahren war eine Frau die jüngste Patientin des Kollektivs. Sowohl eine Frau als auch ein Mann waren mit 77 Jahren die ältesten Patienten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Alter bei Erstdiagnose

in Jahren	gesamt	Geschlecht	
		männlich	weiblich
Mittelwert	55,6	54,7	59,2
Standardabweichung	9,9	9,4	9,9
Minimum	31	34	31
Maximum	77	77	77

In den nachfolgenden Abbildungen und Tabellen (Tabelle 3 und Abbildung 1) wird die Altersverteilung bei Erstdiagnose gezeigt. Hieraus wird ersichtlich, dass im untersuchten Zeitraum von 1993 bis 2007 die Altersdekade der 50 bis 60-Jährigen am häufigsten vertreten war. Insgesamt erkrankten 50 von 140 Patienten (35,7%) zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Im vorliegenden Patientengut lagen die 40 bis 50 Jährigen geringfügig um 4,2% über den 60 bis 70 Jährigen. Es wurde bei 38 Patienten (27,1%) nach dem 40. Lebensjahr und bei 32 Patienten (22,9%) nach dem 60. Lebensjahr die Tumordiagnose gestellt. Bei 13 Patienten (9,3%) wurde das Mundhöhlenkarzinom jenseits des 70. Lebensjahres diagnostiziert. Die Altersgruppe der 30 bis 40 Jährigen machte mit 7 Patienten (5,0%) den kleinsten Teil aus.

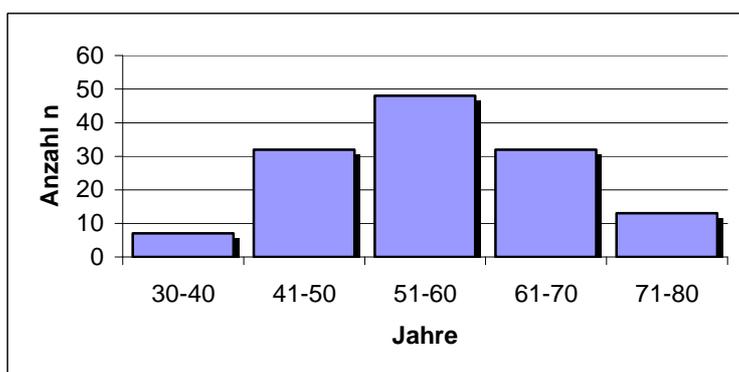


Abbildung 1: Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose nach Jahren

Tabelle 3: Altersklassenverteilung der Patienten bei Erstdiagnose nach Jahren

Altersgruppe Jahre	Patienten n	%
30-40	7	5,0
41-50	38	27,1
51-60	50	35,7
61-70	32	22,9
71-80	13	9,3

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose nach Geschlecht (Abbildung 2 und Tabelle 4) ergab, dass zur Altersgruppe der 30 bis 40 jährigen Männer lediglich 5 Patienten (4,4%) zählten. Unter der Altersgruppe der 40 bis 50 jährigen Männer befanden sich 35 Betroffene (30,7%). Die 50 bis 60 Jährigen machten auch hier

wiederum mit 42 Patienten (36,8%) den größten Anteil aus. Bei Erstdiagnose haben 23 Patienten (20,2%) das 60. Lebensjahr überschritten und 9 Patienten (7,9%) das 70. Lebensjahr.

Unter dem weiblichen Geschlecht ergab die Altersklassenverteilung unter den 30 bis 40 jährigen Patientinnen nur 2 Betroffene (7,7%). Unter den 40 bis 50 Jährigen befanden sich 3 Patientinnen (11,5%) und unter den 50 bis 60 Jährigen 8 Patientinnen (30,8%). Bei Erstdiagnose waren 9 Patientinnen (34,6%) älter als 60 Jahre und 4 Patientinnen (15,4%) jenseits des 70. Lebensjahrs.

Der Altersgipfel lag somit bei den Männern zwischen 50 bis 60 Jahren und bei den Frauen zwischen 60 und 70 Jahren.

Tabelle 4: Altersklassenverteilung bei Erstdiagnose nach Geschlecht

Altersgruppe Jahre	Patienten männlich	Patienten weiblich	Patienten gesamt	% männ- lich	% weiblich
30-40	5	2	7	4,4	7,7
41-50	35	3	38	30,7	11,5
51-60	42	8	50	36,8	30,8
61-70	23	9	32	20,2	34,6
71-80	9	4	13	7,9	15,4
Summe	114	26	140	81,4	18,6

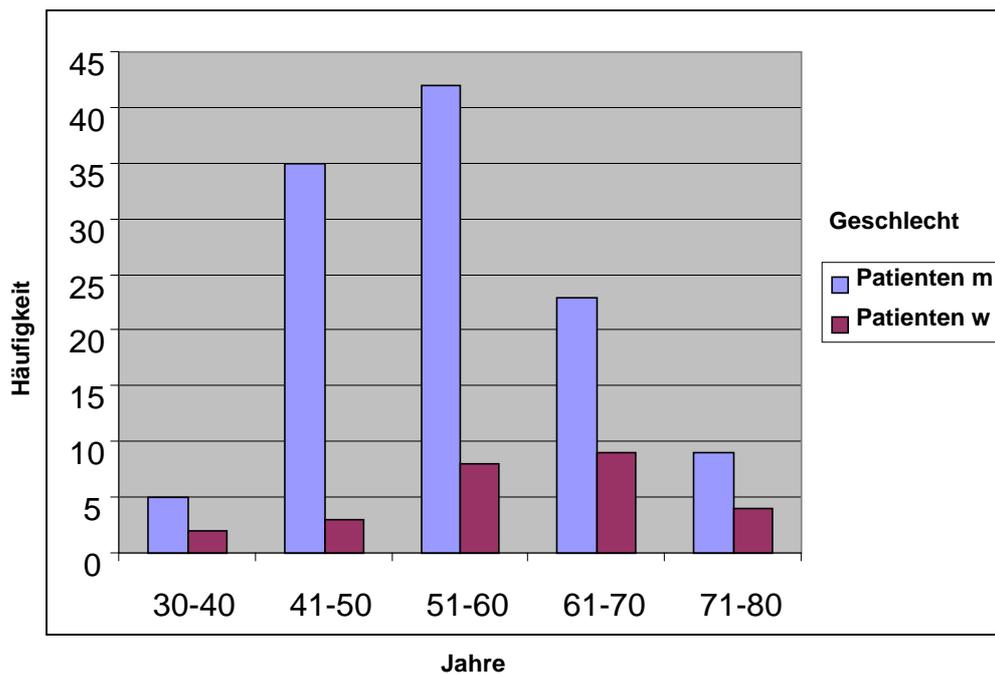


Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose nach Geschlecht

3.1.2 Histologie

Der pathologische Befund der Präparate ist in Tabelle 5 und Abbildung 3 dargestellt. Am häufigsten war innerhalb des Gesamtpatientengutes das verhornende Plattenepithelkarzinom mit 118 Fallzahlen (84,3%) vertreten. Bei den restlichen Patienten wurde ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Es wurde in der Studie lediglich zwischen diesen beiden Tumordignitäten differenziert.

Tabelle 5: Histopathologische Diagnosen des Kollektivs (n=140)

	Häufigkeit	Prozent
Plattenepithelkarzinom, nicht verhornendes	22	15,7
Plattenepithelkarzinom, verhornendes	118	84,3
Gesamt	140	100,0

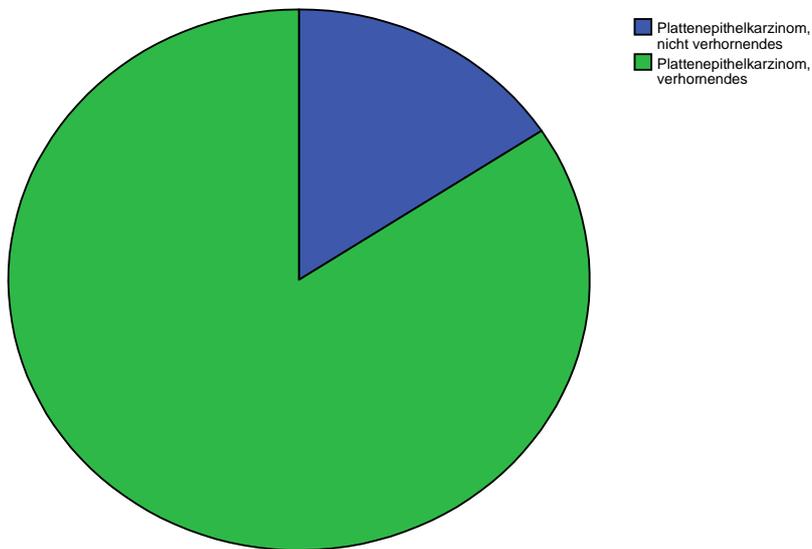


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der histologischen Diagnosen des Gesamtkollektivs (n=140)

3.1.2.1 Das Grading

Die histopathologische Differenzierung erfolgte nach den Richtlinien der UICC für maligne Tumoren.

G-Grading

GX Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

G1 gut differenziert

G2 mäßig differenziert

G3/4 schlecht differenziert

Die präoperativ durchgeführte Probebiopsie ist in Tabelle 6 und Abbildung 4 dargestellt. In 72,9% der Fälle (n= 102) wiesen die histologischen Präparate einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2) auf und bildeten somit die überwie-

gende Mehrheit. 14,2% (n= 20) der Tumorpräparate waren gut differenziert (G1). Mit 12,9% (n= 18) traten etwa gleich viele schlecht differenzierte Präparate (G3/G4) auf.

Tabelle 6: Histologischer Differenzierungsgrad

Grading	Häufigkeit	Prozent
G1 (gut)	20	14,2
G2 (mäßig)	102	72,9
G3/G4 (schlecht)	18	12,9
Gesamt	140	100,0

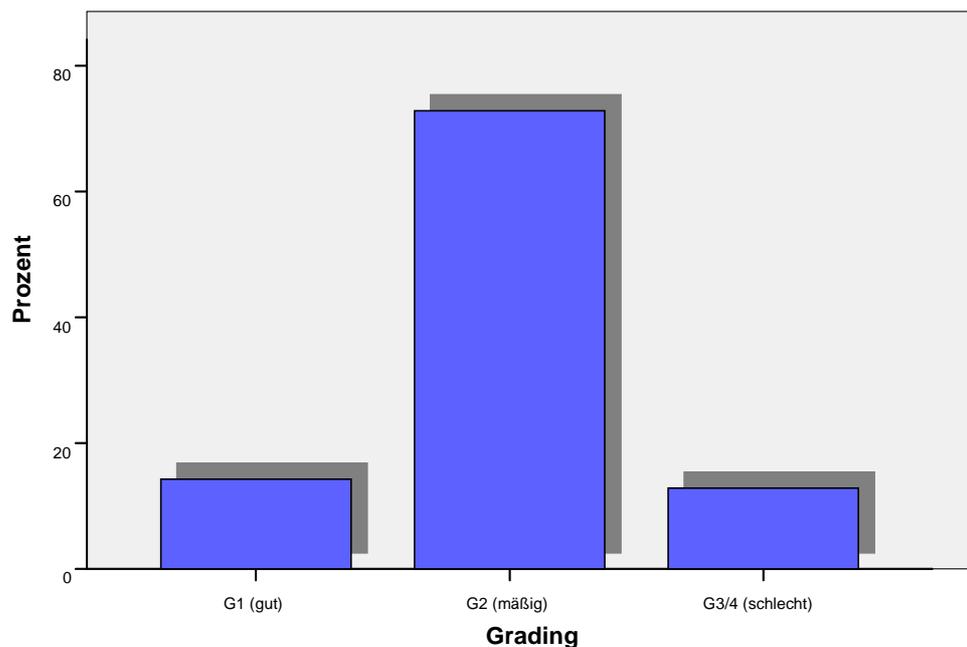


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades

3.1.3 Primärtumorlokalisation

Im Rahmen der prätherapeutischen Tumormarkierung wurde die genaue Tumorlokalisation festgelegt:

In Tabelle 7 sind die unterschiedlichen Lokalisationsorte aufgeführt.

Tabelle 7: Lokalisation der Primärtumoren

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Gaumen	7	5,0
Mundboden	53	37,9
Oberkiefer	2	1,4
Unterkiefer	34	24,3
Wange	3	2,1
Zunge	41	29,3
Gesamt	140	100,0

Im Gesamtpatientengut trat das Plattenepithelkarzinom mit 53 Fällen (37,9%) am häufigsten im Bereich des Mundbodens auf. Bei 41 Patienten (29,3%) wurde das Karzinom im Bereich der Zunge und bei 34 Patienten (24,3%) im Bereich des Unterkiefers diagnostiziert. Das prozentuale Auftreten der weiteren Primärtumorlokalisationen ist in Abbildung 5 zu ersehen.

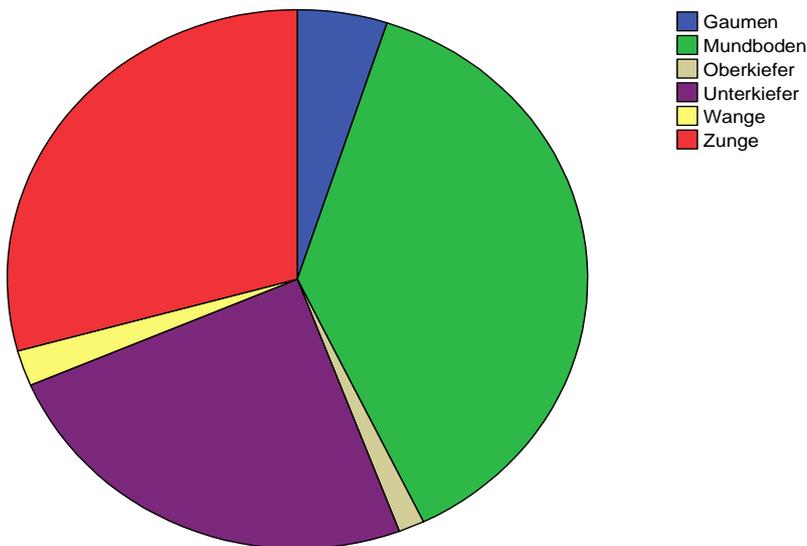


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Primärtumorlokalisation

3.1.4 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren zählen Alkohol- und Tabakgenuss, die in den Anamnesebögen aufgeführt sind. Diese Daten wurden im stationären Aufnahmebogen erfragt. Sie beruhen auf den Aussagen der Patienten und können nicht auf ihre Richtigkeit hin überprüft werden. Somit können sie von ihrer Wertigkeit nicht mit Fall-Kontroll-Studien gleichgesetzt werden.

Die verschiedenen Tabakklassen

Tabak:

Klasse 0: Nichtraucher

Klasse 1: 1-14 Zigaretten/Tag

Klasse 2 15-29 Zigaretten/Tag

Klasse 3 30-49 Zigaretten/Tag

Klasse 4 50 und > 50 Zigaretten/Tag

Alkohol:

Klasse 0 kein Alkoholkonsum

Klasse 1 gelegentlicher Alkoholkonsum

Klasse 2 1-2 Liter Bier/Tag

Klasse 3 Alkoholabusus (> 2 Liter Bier/Tag oder äquivalente Alkoholmenge)

Klasse 4 Zustand nach Abusus

3.1.4.1 Nikotinkonsum

In Tabelle 8 und Abbildung 6 ist der Nikotinkonsum des Patientenkollektivs dargestellt. Hieraus wurde deutlich, dass insgesamt 71,5% (n=100) aller Patienten einen Zigarettenkonsum von mehr als 15 Stück am Tag aufwiesen.

Aufgeschlüsselt in die verschiedenen Tabakklassen ergab dies, dass 7,1% (n=10) zwischen 1 bis 14 Zigaretten und 38,6% (n=54) zwischen 15 bis 29 Zigaretten täglich rauchten. 23,6% der Patienten (n=33) konsumierten mehr als 30 Zi-

garetten am Tag und 9,3% der Betroffenen (n=13) mehr als 50 Zigaretten pro Tag.

Zu erwähnen ist, dass 21,4% (n=30) des Würzburger Patientenkollektivs Nichtraucher waren.

Tabelle 8: Tabakklasse

Tabakklasse	Häufigkeit	Prozent
0	30	21,4
1	10	7,1
2	54	38,6
3	33	23,6
4	13	9,3
Gesamt	140	100

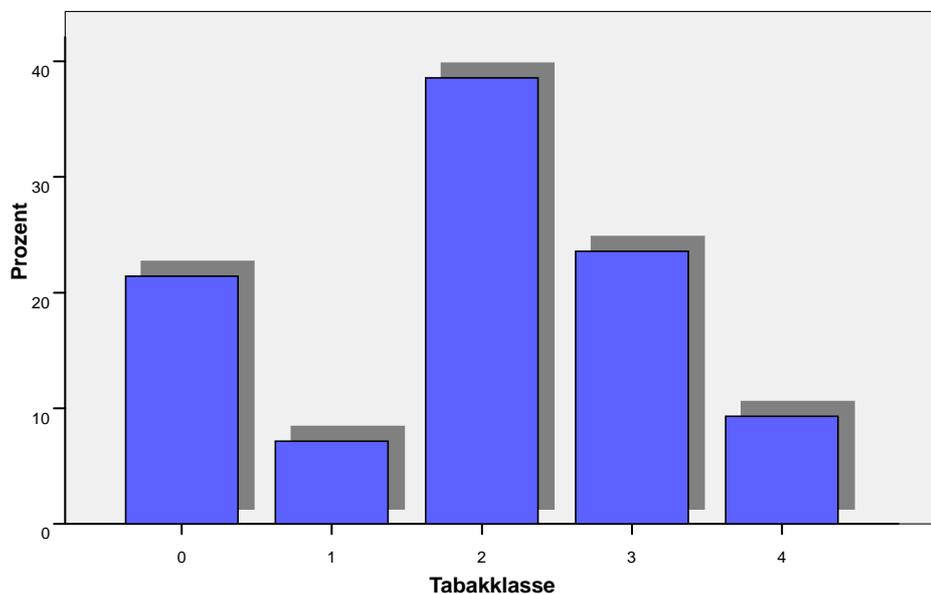


Abbildung 6: Tabakklasse

Wird beim Nikotinkonsum zwischen den einzelnen Geschlechtern unterschieden, wird deutlich, dass 11 (42,3%) der insgesamt 26 weiblichen Patientinnen zu den Nichtraucherinnen zählten. Dies machte bei der Einteilung der Nikotin-klassen unter den weiblichen Patientinnen den Hauptteil aus.

Im Vergleich hierzu nahmen die männlichen Patienten mit 16,7% (n= 19) einen erheblich geringeren Anteil der Nichtraucher ein.

Die Nikotinkonsumklasse 1 wurde mit 19,2% (n=5) zu einem weitaus höheren Teil von Frauen besetzt als von den männlichen Patienten mit lediglich 4,4% (n= 5). Die Männer waren in der Klasse 1 am geringsten vertreten.

Der Klasse 2 gehörten mit 42,1% (n=48) die meisten männlichen Patienten an im Vergleich zu den Frauen, die hier nur einen Anteil von 23,1% (n=6) ausmachten.

Immerhin konsumierten 26,3% der Männer (n=30) zwischen 30 bis 49 Zigaretten am Tag. Bei den weiblichen Betroffenen wurde diese Klasse 3 lediglich von 11,5% (n=3) eingenommen. Die Nikotinklasse 4 war nur von einer weiblichen Patientin (3,8%) besetzt und somit die am geringsten vertretene Klasse. Im Gegensatz hierzu zählten bei den Männern immer noch 10,5% (n= 12) zu dieser Klasse 4.

Diese Nikotinkonsumklassen nach Geschlecht verteilt sind in Tabelle 9 und Abbildung 7 aufgeführt.

Tabelle 9: Tabakklassen nach Geschlecht

Tabak- klasse		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
0	n	19	11	30
	%	16,7	42,3	21,4
1	n	5	5	10
	%	4,4	19,2	7,1
2	n	48	6	54
	%	42,1	23,1	38,6
3	n	30	3	33
	%	26,3	11,5	23,6
4	n	12	1	13
	%	10,5	3,8	9,3
Gesamt	n	114	26	140
	%	100,0	100,0	100,0

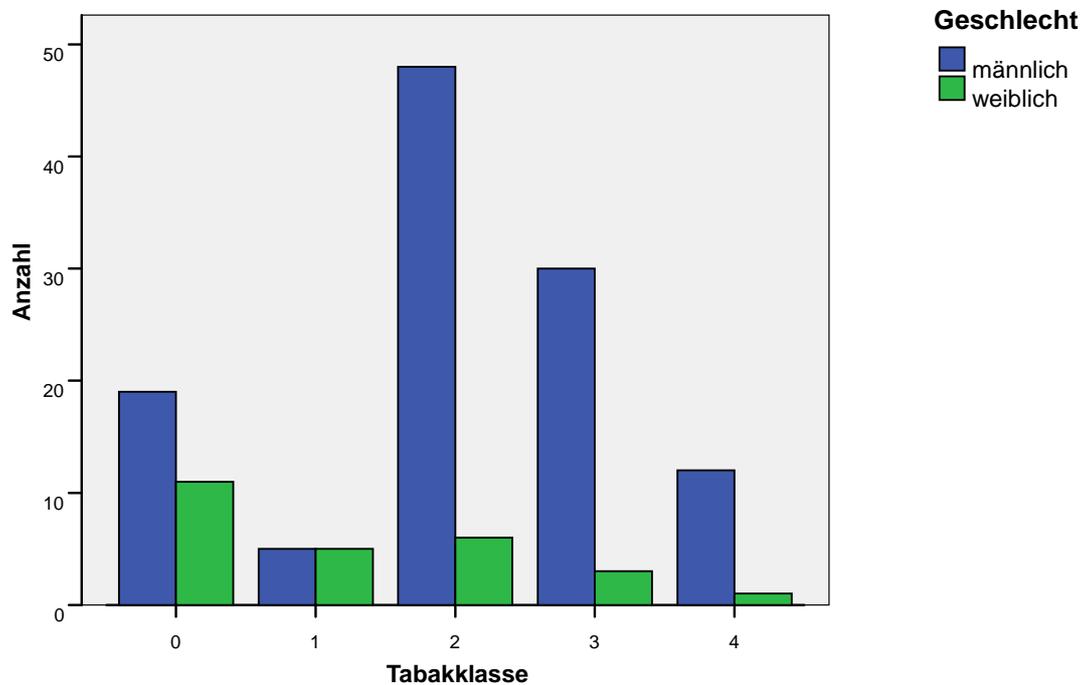


Abbildung 7: Tabakklassen nach Geschlecht

3.1.4.2 Alkoholkonsum

In der nachfolgenden Tabelle 10 und Abbildung 8 werden die prozentualen Verteilungen der einzelnen Alkoholkonsumklassen veranschaulicht.

Nur 7,1% (n=10) der insgesamt 140 betroffenen Tumorpatienten nahmen keinerlei Alkohol zu sich. Diese Klasse 0 machte den geringsten Anteil aus. 20% (n=28) des Gesamtkollektivs trank gelegentlich Alkohol.

Besonders auffällig war, dass 72,9% (n=102) des Gesamtpatientengutes täglich Alkohol trank. Davon konsumierten 10,7% (n=15) täglich 1 bis 2 Bier. Die Alkoholkategorie 3 war unter dem Würzburger Patientengut am stärksten vertreten. Das bedeutet, dass fast die Hälfte der Patienten mit 48,6% (n=68) Alkoholabusus betrieb. 13,6% (n=19) der Patienten befanden sich in einem Zustand nach Alkoholabusus.

Tabelle 10: Alkoholklassen

Alkoholklasse	Häufigkeit	Prozent
0	10	7,1
1	28	20,0
2	15	10,7
3	68	48,6
4	19	13,6
Gesamt	140	100

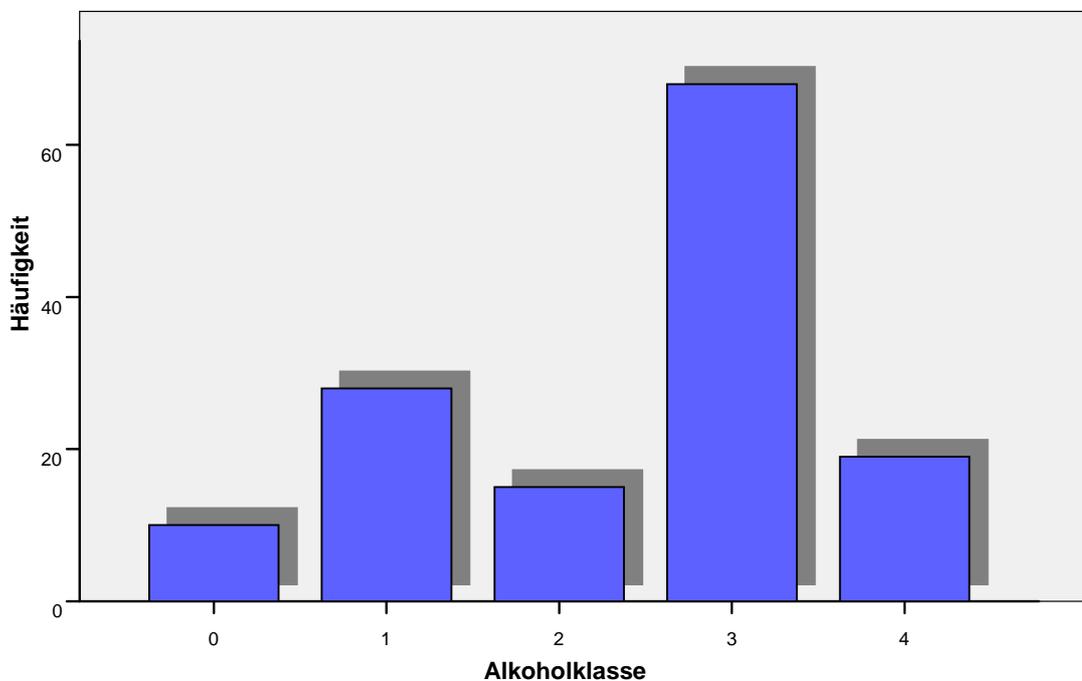


Abbildung 8: Alkoholklassen

Differenziert man den Alkoholkonsum zwischen den Geschlechtern (Tabelle 11 und Abbildung 9), so zeigt sich, dass 19,2% (n=5) der weiblichen Patientinnen gar keinen Alkohol trank. Bei den Männern machte diese Klasse 0 mit 4,4% (n=5) den geringsten Anteil aus. In den meisten Fällen (38,5%/n=10) konsumierte das weibliche Geschlecht nur gelegentlich Alkohol. 15,8% (n=18) der Männer gehörte ebenfalls dieser Klasse 1 an. 1 bis 2 Liter Bier am Tag nahmen 15,4% der Frauen (n=4) und 9,6% (n=11) der Männer zu sich. Auffallend war,

dass der Hauptteil der männlichen Patienten mit 57,0% (n=65) dem Alkoholabusus verfallen war. Bei den Frauen machte dies mit 11,5% (n=3) ein vergleichbar geringer Teil aus. Dem Zustand nach Alkoholabusus waren prozentual etwa gleich viele Männer (13,2%/n=15) wie Frauen (15,4%/n=4) zuzuordnen.

Tabelle 11: Alkoholklassen nach Geschlecht

Alkohol- klasse		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
0	n	5	5	10
	%	4,4	19,2	7,1
1	n	18	10	28
	%	15,8	38,5	20,0
2	n	11	4	15
	%	9,6	15,4	10,7
3	n	65	3	68
	%	57,0	11,5	48,6
4	n	15	4	19
	%	13,2	15,4	13,6
Gesamt	n	114	26	140
	%	100,0	100,0	100,0

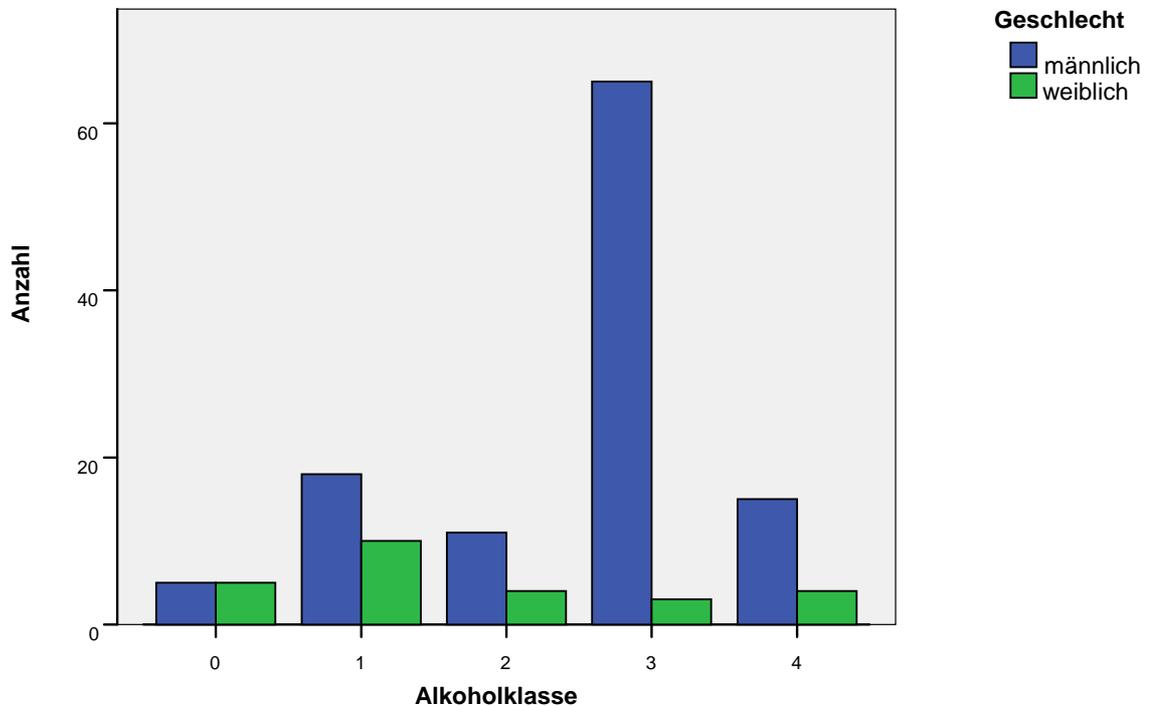


Abbildung 9: Alkoholklassen nach Geschlecht

3.1.4.3 Alkohol- und Tabakkonsum

In Tabelle 12 und Abbildung 10 wird die gemeinsame Verteilung des Alkohol- und Tabakkonsums innerhalb des Gesamtpatientenguts dargestellt. Hieraus geht hervor, dass lediglich 2,9% (n=4) der Patienten weder Alkohol noch Tabak konsumierten. In der Klasse der alkoholabstinenten Patienten rauchten 0,7% (n=1) 1-14 Zigaretten und 2,9% (n=4) 15-29 Zigaretten am Tag. 30 bis 49 Zigaretten am Tag rauchten 0,7% (n=1) der alkoholabstinenten Patienten. Keiner der Patienten in dieser Klasse rauchte mehr als 50 Zigaretten am Tag. Von dem Teil des Patientengutes, das entweder 1-2 l Bier am Tag trank oder Alkoholabusus betrieb, rauchte 5,7% (n=8) keine Zigaretten und 1-14 Zigaretten rauchten 5,0% (n=7). Besonders auffallend war, dass 23,6% (n=33) 15-29 Zigaretten am

Tag rauchten und ebenfalls ein größerer Anteil von 17,8% (n=25) zwischen 30-49 Zigaretten konsumierte. 7,1% (n=10) rauchte innerhalb dieser Klasse sogar mehr als 50 Zigaretten.

Tabelle 12: Alkohol- und Tabakkonsum des Kollektivs (n=140)

Alkohol- klasse		Tabakklasse					Gesamt
		0	1	2	3	4	
0	n	4	1	4	1	0	10
	%	2,9	0,7	2,9	0,7	0,0	7,1
1	n	17	2	6	2	1	28
	%	12,1	1,4	4,3	1,4	0,7	20,0
2	n	5	3	5	1	1	15
	%	3,6	2,1	3,6	0,7	0,7	10,7
3	n	3	4	28	24	9	68
	%	2,1	2,9	20,0	17,1	6,4	48,6
4	n	1	0	11	5	2	19
	%	0,7	0,0	7,9	3,6	1,4	13,6
Gesamt	n	30	10	54	33	13	140
	%	21,4	7,1	38,6	23,6	9,3	100,0

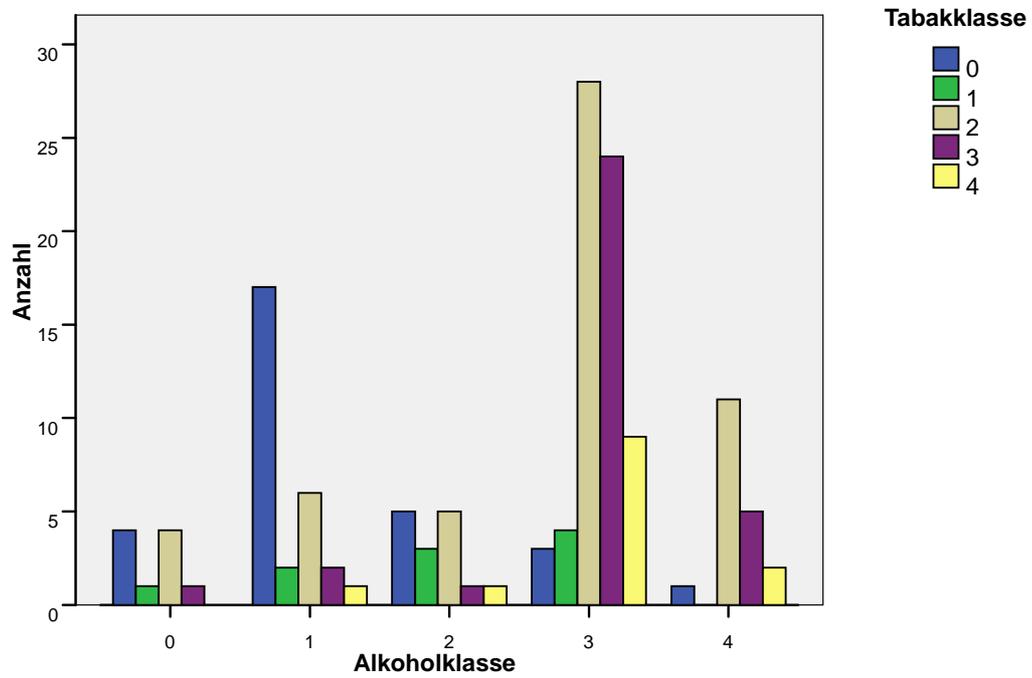


Abbildung 10: Alkohol- und Tabakkonsum des Kollektivs (n=140)
 Tabakklassen: 0= Nichtraucher, 1= 1-14 Zigaretten/Tag, 2= 15- 29 Zigaretten/Tag, 3= 30-49 Zigaretten/Tag, 4= 50 und >50 Zigaretten/Tag

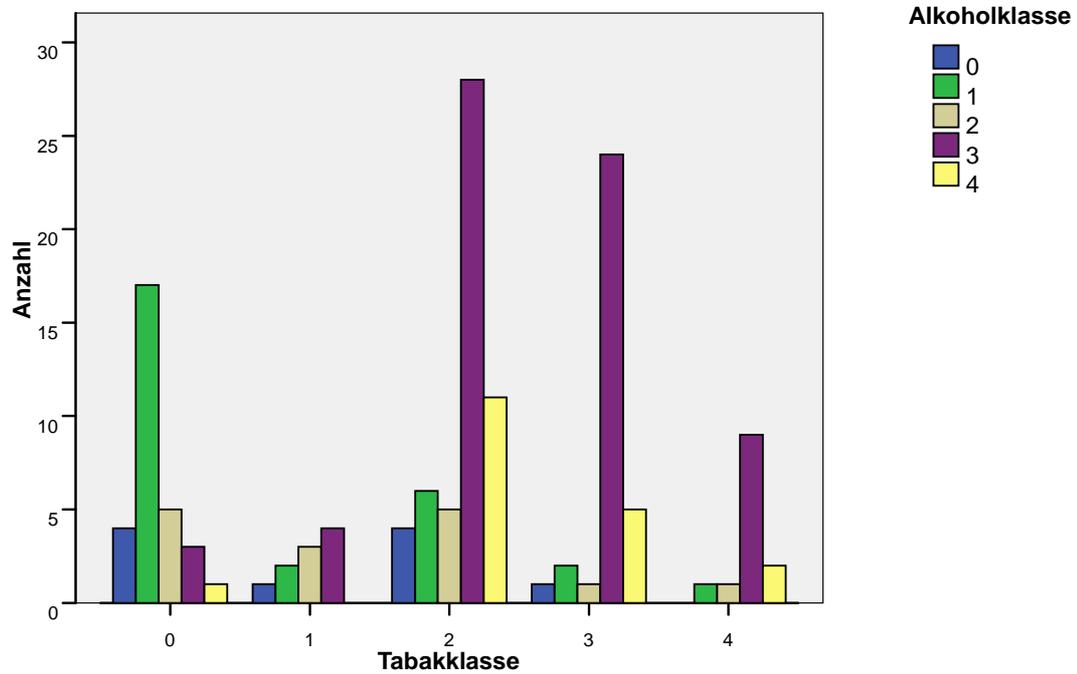


Abbildung 11: Tabak- und Alkoholkonsum des Kollektivs (n=140)
 Alkoholklassen: 0= kein Alkoholkonsum, 1= gelegentlicher Alkoholkonsum,
 2= 1-2 Liter Bier/Tag, 3= Alkoholabusus, 4= Zustand nach Abusus

Tabelle 13: Tabak- und Alkoholkonsum des Kollektivs (n=140)

Tabak- klasse		Alkoholklasse					Gesamt
		0	1	2	3	4	
0	n	4	17	5	3	1	30
	%	2,9	12,1	3,6	2,1	0,7	21,4
1	n	1	2	3	4	0	10
	%	0,7	1,4	2,1	2,9	0,0	7,1
2	n	4	6	5	28	11	54
	%	2,9	4,3	3,6	20,0	7,9	38,6
3	n	1	2	1	24	5	33
	%	0,7	1,4	0,7	17,1	3,6	23,6
4	n	0	1	1	9	2	13
	%	0,0	0,7	0,7	6,4	1,4	9,3
Gesamt	n	10	28	15	68	19	140
	%	7,1	20,0	10,7	48,6	13,6	100,0

3.1.5 Prätherapeutischer TNM-Status

Nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC von 1987 wurde das prätherapeutische Staging durchgeführt. Die definitive Klassifikation wurde während der in Narkose vorgenommenen Untersuchung aufgrund Inspektion und Palpation mit anschließender Tuschenmarkierung gestellt. Die T-Klassifikation des prätherapeutischen Befundes wird in Tabelle 14 und Abbildung 12 dargestellt. Am häufigsten war die Klassifizierung nach T4 mit insgesamt 73 Betroffenen (52,1%) vertreten. Mit insgesamt 41 Patienten (29,3%) folgte die Klassifizierung nach T2. An einem T3 Tumor erkrankten 10% (n=14). In die Stufe T1 waren lediglich 8,6% (n=12) einzuordnen.

Tabelle 14: T-Klassifikation des TNM-Status

T-Status	Häufigkeit	Prozent
T1	12	8,6
T2	41	29,3
T3	14	10,0
T4	73	52,1
Gesamt	140	100

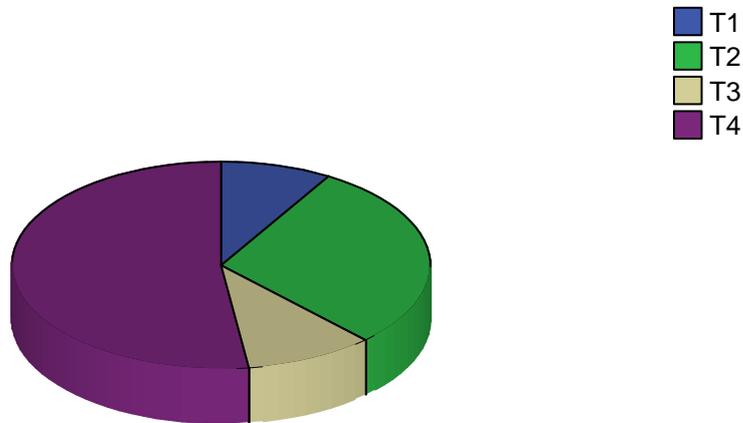


Abbildung 12: T-Klassifikation des TNM-Status

In Tabelle 15 und Abbildung 13 wird die N-Klassifikation des Patientengutes veranschaulicht. Bei dem größten Teil mit 53 Patienten (37,9%) ergab sich prätherapeutisch kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen. 31,4% (n=44) konnten in die Stufe N1 eingeordnet werden. Immerhin wiesen 28,6% (n=40) die Klassifizierung nach N2 auf. Ein verschwindend geringer Teil von 2,1% (n=3) war von der Klassifizierung N3 betroffen.

Tabelle 15: N-Klassifikation des TNM-Status

N-Status	Häufigkeit	Prozent
N0	53	37,9
N1	44	31,4
N2	40	28,6
N3	3	2,1
Gesamt	140	100

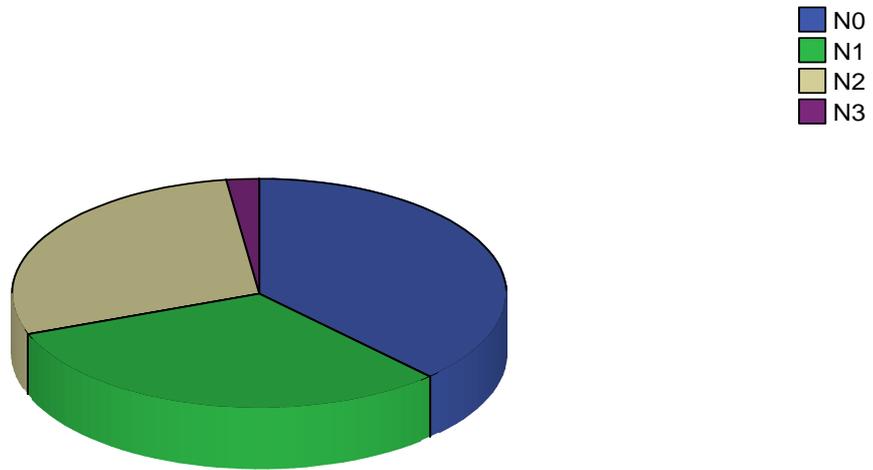


Abbildung 13: N-Klassifikation des TNM-Status

Von den 140 Patienten konnte jeder Patient in die Klassifizierung M0 eingeordnet werden, so dass kein Hinweis auf Fernmetastasen vorlag.

3.1.6 UICC-Stadien

Durch Kombination der drei Einordnungskriterien der TNM-Klassifikation ergeben sich unterschiedliche klinische Stadieneinteilungen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Klinische Stadieneinteilung der Patienten mit Oropharynxkarzinomen

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

Betrachtet man die UICC-Stadien in Tabelle 17 und Abbildung 14, so war das UICC-Stadium IV am häufigsten mit 82 Patienten (58,6%) vertreten. Dem UICC-Stadium II konnte mit 26 Patienten (18,6%) nahezu gleich viele Patienten zugeordnet werden wie dem UICC-Stadium III mit 23 Patienten (16,4%). Auffällig war, dass dem UICC-Stadium I nur 9 Patienten (6,4%) angehörten.

Tabelle 17: Stadieneinteilung des Patientengutes mit Oropharynxkarzinomen

UICC-Stadium	Häufigkeit	Prozent
UICC I	9	6,4
UICC II	26	18,6
UICC III	23	16,4
UICC IV	82	58,6
Gesamt	140	100,0

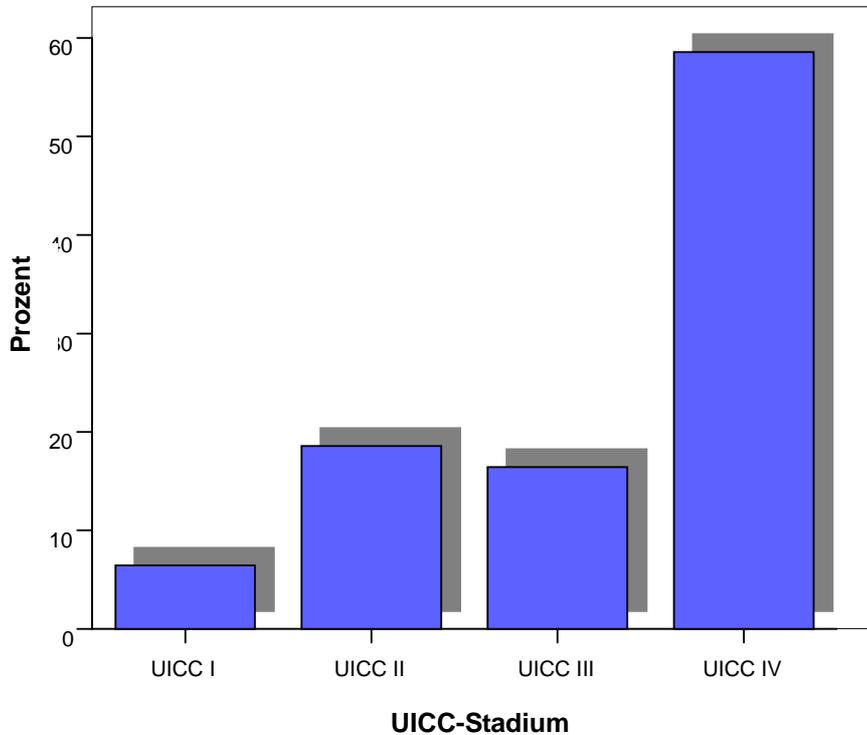


Abbildung 14: Stadieneinteilung des Patientengutes mit Oropharynxkarzinomen

3.1.7 Prätherapeutische Staging Untersuchungen

Um die Ausdehnung des Primärtumors und den Befall der regionären Lymphknoten zu bestimmen, wurden neben klinischen Untersuchungen verschiedene bildgebende Verfahren angewendet. Zu diesen zählten eine Sonographie, eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie des Halses und der Mundhöhle. Weiterhin wurden eine Knochenszintigraphie und ein Röntgen-Thorax angefertigt.

3.1.7.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde nur in 8 Ausnahmefällen (5,7%) durchgeführt. Somit spielte dieses bildgebende Verfahren keine erhebliche Rolle für das Gesamtpatientengut.

3.1.7.2 Computertomographie

Bei nahezu fast allen Patienten (96,3%/n=135) wurde eine Computertomographie durchgeführt. In lediglich 5 Fällen (3,6%) wurde kein CT, sondern ein MRT angefertigt. Anhand der Computertomographie konnten bei 55 Patienten keine pathologischen Lymphknoten nachgewiesen werden. Bei der Mehrzahl des Gesamtkollektivs (57,1%/n=80) lagen jedoch Lymphknotenmetastasen im Bereich der Halsweichteile vor.

3.1.7.3 Sonographie

In 88,6% (n=124) der Fälle wurde eine Sonographie durchgeführt. Bei 11,4% (n=16) erfolgte keine Ultraschalluntersuchung. Insgesamt 50 mal (35,7%) ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. 74 mal (52,9%) wurde in der Sonographie ein eindeutiger Hinweis auf pathologische Lymphknoten erbracht. Somit ergaben sich im Vergleich zur Computertomographie sehr ähnliche Befunde über das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen.

3.1.7.4 Knochenszintigraphie

Bei nahezu allen Patienten (99,3%/n=139) wurde standardmäßig eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Dabei konnte beurteilt werden, ob eine Knocheninfiltration vorlag.

3.1.8 Präoperative Therapie

Vor der Resektion des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten wurde bei dem Würzburger Gesamtpatientengut (n=140) eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Es wurde eine Gesamtstrahlendosis von 40 Gy auf das Primärtumorgebiet und die zervikalen Lymphknoten über einen Zeitraum von 4 Wochen appliziert. Parallel zu den ersten 5 Bestrahlungstagen wurde als Chemotherapie Carboplatin mit einer Dosis von 60 mg/m² Körperoberfläche intravenös verabreicht.

3.1.9 Chirurgische Therapie

Nach der Radiochemotherapie wurde die chirurgische Resektion des Oropharynxkarzinoms durchgeführt. Der Zeitraum zwischen der Probeexcision und der operativen Resektion betrug im kürzesten Fall 30 Tage und im längsten Fall 245 Tage. Der operative Eingriff wurde somit im Durchschnitt 86,7 Tage nach der Biopsie vorgenommen. Zwischen dem Ende der Radiochemotherapie und der Operation vergingen im kürzesten Fall 7 Tage und im längsten Fall 168 Tage. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergab sich ein Mittelwert von 28,7 Tagen. In Tabelle 18 wird die operative Therapie der Lymphabflusswege veranschaulicht. Insgesamt wurden 280 Halsseiten in die Auswertung miteinbezogen, da sowohl die linke als auch die rechte Halsseite des Gesamtkollektivs von 140

Patienten berücksichtigt werden mussten. In lediglich 34 Fällen (12,1%) wurde kein operativer Eingriff der Lymphabflusswege durchgeführt. 77 mal (27,5%) wurde eine konservative Neck dissection angewandt. Eine radikale Neck dissection wurde hingegen in 12,9% (n=36) vorgenommen. In den meisten Fällen (47,5%/n=133) wurde entweder eine suprahyoidale (SHA) oder supraomohyoidale (SOHA) Ausräumung durchgeführt.

Tabelle 18: Operative Therapie der Lymphabflussgebiete

Operative Therapie	n	%
keine OP	34	12,1
SHA	76	27,2
SOHA	57	20,3
kons. Neck	77	27,5
radikale Neck	36	12,9
Gesamt	280	100,0

3.1.10 Rekonstruktionsverfahren

Intraoperativ werden abhängig von der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors verschiedene Rekonstruktionsverfahren angewandt. Man unterscheidet zunächst zwischen Nah- und Fernlappen. Diese sogenannten Fernlappen werden wiederum unterteilt in gefäßgestielte und mikrovaskulär reanastomosierte Transplantate. Zu den gefäßgestielten Lappen zählen der Pectoralis major sowie der Latissimus dorsi Lappen. Als mikrochirurgische Transplantate kommen das von Reuther, J., et al. entwickelte Jejunumtransplantat, der Radialislappen sowie das Scapulatransplantat zum Einsatz. Aus Tabelle 19 und Abbildung 15 geht hervor, dass in den meisten Fällen (n=44/31,4%) das mikrochirurgische Jejunumtransplantat zur Rekonstruktion verwendet wurde. Der Nahlappen wurde in 23,6% (n=33) der Fälle als Gewebeersatz benutzt, gefolgt von dem Pectoralis major Lappen mit 17,9% (n= 25). Das Scapulatransplantat wurde mit 17

mal (12,1%) nahezu gleich häufig wie der Radialislappen mit 11,4% (n=16) eingesetzt. Lediglich in 5 Fällen (3,6%) kam es zur Rekonstruktion mit einem Latissimus dorsi Lappen.

Tabelle 19: Verteilung der angewandten Rekonstruktionsverfahren

Rekonstruktionsverfahren	Häufigkeit	Prozent
Nahlappen	33	23,6
Pectoralis major	25	17,9
Dünndarm	44	31,4
Scapula	17	12,1
Radialis	16	11,4
Latissimus dorsi	5	3,6
Gesamt	140	100,0

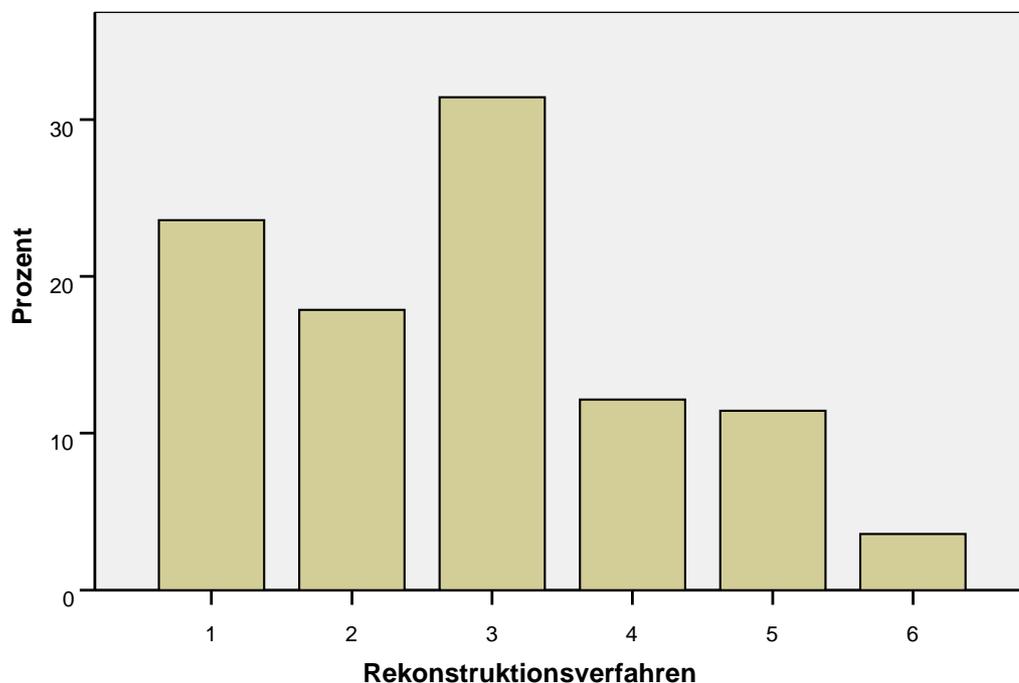


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Rekonstruktionsverfahren

1= Nahlappen, 2= Pectoralis major, 3= Dünndarmtransplantat, 4= Scapula-transplantat, 5= Radialislappen, 6= Latissimus dorsi Lappen

Tabelle 20: Rekonstruktionsverfahren in Abhängigkeit der T-Stadien

Rekonstruktionsverfahren		T-Klassifikation				Gesamt
		T1	T2	T3	T4	
Nahlappen	n	10	18	2	3	33
	%	7,1	12,9	1,4	2,1	23,6
Pectoralis major	n	0	2	2	21	25
	%	0,0	1,4	1,4	15,0	17,9
Dünndarm	n	1	6	7	30	44
	%	0,7	4,3	5,0	21,4	31,4
Scapula	n	1	5	1	10	17
	%	0,7	3,6	0,7	7,1	12,1
Radialis	n	0	10	2	4	16
	%	0,0	7,1	1,4	2,9	11,4
Latissimus dorsi	n	0	0	0	5	5
	%	0,0	0,0	0,0	3,6	3,6
Gesamt	n	12	41	14	73	140
	%	8,6	29,3	10,0	52,1	100,0

Aus Tabelle 20 geht hervor, dass Nahlappen bei kleineren Primärtumoren (T1 und T2) in insgesamt 28 Fällen (20%) bevorzugt zum Einsatz kamen. Der Pectoralis major Lappen wurde vor allem mit 15% (n=21) im T4-Stadium eingesetzt. Das Dünndarmtransplantat wurde im T4-Stadium mit 21,4% (n=30) fast doppelt so häufig verwendet wie im T1-, T2- und T3-Stadium (10,0%/n=14). Das Scapulatransplantat kam ebenfalls im T4-Stadium mit 7,1% (n=10) doppelt so häufig zum Einsatz wie im T2-Stadium (3,6%/n=5). Mit dem Latissimus dorsi Lappen wurde nur im T4-Stadium (n=5/3,6%) gedeckt.

3.1.11 Tracheotomie

Während der Tumoroperation wurde bei 67 Patienten (47,9%) eine Tracheotomie vorgenommen. Bei 73 Betroffenen (52,1%) wurde keine Tracheotomie durchgeführt.

3.2 Pathoanatomische Befundung des Resektates

3.2.1 Befund der Resektionsränder

Die Operationspräparate wurden histopathologisch aufgearbeitet. Somit konnte eine Aussage darüber getroffen werden, ob tumorfreie Resektionsränder (R0-Resektion) vorlagen. In 131 Fällen (93,6%) konnte eine R0-Resektion erzielt werden. Lediglich bei 9 Patienten (6,4%) konnten Tumorzellen im Resektatrand nachgewiesen werden. Das entsprach einer R1-Resektion. In Abbildung 16 wird das Verhältnis der R0/R1-Resektionen veranschaulicht.

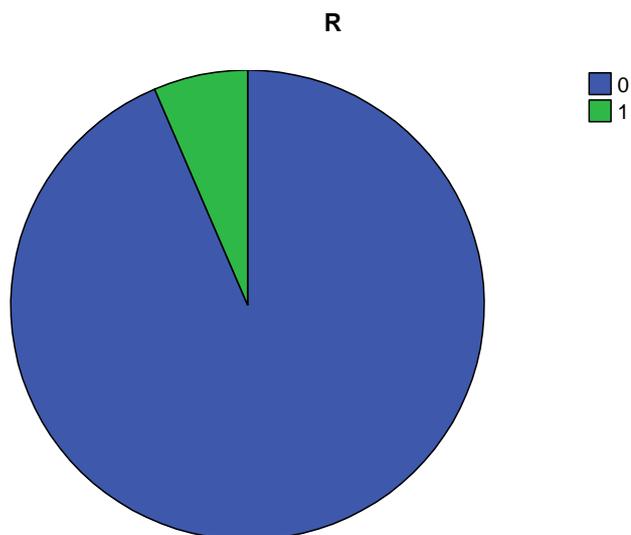


Abbildung 16: Resektionsränder
0= R0, 1= R1

3.2.2 Vergleich des prätherapeutischen und posttherapeutischen T-Status

Nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie soll untersucht werden, ob dadurch eine Reduktion der Tumormasse (Downstaging) bewirkt wurde. Die prätherapeutische T-Klassifikation wird im Rahmen der Tumormarkierung festgelegt und mit dem pathohistologischen T-Stadium verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 aufgeführt. Im T1-Stadium wird ersichtlich, dass 50% der Betroffenen (n=6) nach der Therapie ebenfalls in diesem Stadium anzusiedeln waren, und die anderen 50% eine komplette Rückbildung aufwiesen. 24 Patienten (58,5%) des T2-Stadiums zeigten eine Verbesserung hin zum pT1, wohingegen sich bei 17 Patienten (41,5%) keine Tumorzellen mehr im Operationspräparat zeigten. 3 Patienten (21,4%) des T3-Stadiums rückten zu einem pT2-Stadium, 2 Betroffene (14,3%) konnten in ein pT1-Stadium eingestuft werden. Bei der Mehrzahl der Patienten (n=8/57,1%) bildete sich die Tumormasse vollständig zurück. Lediglich bei einem Patienten (7,1%) verschlechterte sich das T3-Stadium zu einem T4-Stadium. Im T4-Stadium zeigte sich ebenfalls eine beträchtliche Verbesserung. 55 Patienten (75,3%) waren in einer günstigeren Klassifikation aufzufinden. Davon sind 23 Patienten (31,5%) in die pT1-Klasse gerückt, bei 22 Patienten (30,1%) zeigte das Operationspräparat keine Anzeichen mehr von Malignität. 26,0% (n=19) dieser Patienten verharrten im T4-Stadium. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im T1-T3 Stadium alle Patienten bis auf eine Ausnahme in eine bessere Klassifikation rückten. Insgesamt kam es aufgrund der neoadjuvanten Therapie bei der großen Mehrzahl des Gesamtpatientenguts (n=115/82,1%) zu einer Tumormassenreduktion.

Tabelle 21: Gegenüberstellung von prätherapeutischem T- und posttherapeutischem pT-Stadium

T-Klassifikation (präoperativ)	pT-Klassifikation (pathohistologisch)					Gesamt
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4	
T1	6	6	0	0	0	12
T2	17	24	0	0	0	41
T3	8	2	3	0	1	14
T4	22	23	8	2	18	73
Gesamt	53	55	11	2	19	140

3.2.3 Vergleich des prätherapeutischen und posttherapeutischen N-Status

In Tabelle 22 ist die Veränderung des Lymphknotenbefundes nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie dargestellt. Daraus geht hervor, dass prätherapeutisch bei 53 Patienten (37,9%) keine auffälligen Lymphknoten diagnostiziert wurden. Posttherapeutisch wurden jedoch im pathohistologischen Befund in 107 Fällen (76,4%) tumorfreie Lymphknoten nachgewiesen. In 72 Fällen (51,4%) konnte eine Tumormassenreduktion erzielt werden. Bei 58 Patienten (41,4%) kam es nach Beendigung der Therapie zu keiner Verbesserung und bei lediglich 10 Patienten (7,2%) kam es zu einer Verschlechterung.

Tabelle 22: Gegenüberstellung des klinischen und posttherapeutischen N-Status

N-Klassifikation (präoperativ)	pN-Klassifikation (pathohistologisch)			Gesamt
	pN0	pN1	pN2	
N0	45	5	3	53
N1	37	5	2	44
N2	25	7	8	40
N3	0	1	2	3
Gesamt	107	18	15	140

3.3 Malignomfolgen

3.3.1 Spätkomplikationen (Rezidive, Zweittumoren, Metastasen)

Unter Spätkomplikationen versteht man das Auftreten von Rezidiven, Zweittumoren sowie Fernmetastasen. 51 Patienten (36,4%) des Gesamtkollektivs wurden während der Beobachtungszeit von Spätkomplikationen heimgesucht. Der Zeitraum zwischen dem operativen Eingriff und dem Auftreten der Komplikation betrug im kürzesten Fall 46 Tage, im längsten Fall 4180 Tage. Es ergab sich somit ein Mittelwert von 835,5 Tagen. In Tabelle 23 wird das Auftreten der Spätkomplikation in Abhängigkeit des posttherapeutischen T-Stadiums (pT) veranschaulicht.

Tabelle 23: Auftreten einer Spätkomplikation in Abhängigkeit der pT-Klassifikation

pT-Klassifikation		Spätkomplikationen		Gesamt
		nein	ja	
pT0	Anzahl	40	13	53
	% von pT	75,5	24,5	100,0
pT1	Anzahl	34	21	55
	% von pT	61,8	38,2	100,0
pT2	Anzahl	8	3	11
	% von pT	72,7	27,3	100,0
pT3	Anzahl	0	2	2
	% von pT	0,0	100,0	100,0
pT4	Anzahl	7	12	19
	% von pT	36,8	63,2	100,0
Gesamt	Anzahl	89	51	140
	% von pT	63,6	36,4	100,0

Bei 13 Patienten (24,5%) des Tumorstadiums pT0 wurde eine Spätkomplikation diagnostiziert. Dies machte innerhalb der verschiedenen pT-Stadien den geringsten prozentualen Anteil aus. Im pT1-Stadium stieg die Komplikationsrate

auf 38,2% (n=21) an. Zu erwähnen ist, dass in diesem Stadium die meisten Patienten (n= 55) vertreten sind. Das Auftreten von Komplikationen ging im pT2-Stadium auf 27,3% (n=3) zurück. Alle Patienten des pT3-Stadiums waren von Spät komplikationen betroffen. Allerdings ist hier zu beachten, dass das pT3-Stadium nur 2 Patienten umfasste, d.h. lediglich 1,4% des Gesamtkollektivs. Somit war das Auftreten von Komplikationen in der pT4-Klassifikation mit 12 Patienten (63,2%) am höchsten.

3.3.2 Rezidive

Unter einem Rezidiv versteht man das Wiederauftreten des tumorösen Geschehens nach zuvor durchgeführter radikaler Behandlung. Grundvoraussetzung ist, dass sich das Rezidiv sowohl am gleichen Ort bildet als auch der Histologie des Ausgangstumors entspricht. Diese sogenannte lokale Progression manifestiert sich entweder als Lokalrezidiv oder als Rezidiv der lokoregionären Lymphknoten. Von den insgesamt 38 diagnostizierten Rezidiven (27,1%) handelte es sich in 25 Fällen (17,9%) um ein Lokalrezidiv, in 13 Fällen (9,3%) um ein Rezidiv der Halslymphknoten. Das Rezidiv trat minimal nach 46 Tagen und maximal nach 3281 Tagen postoperativ auf. Daraus ergab sich ein Mittelwert von 819 Tagen.

3.3.2.1 Korrelation zwischen dem Tumorstadium pT und der Rezidivhäufigkeit

In Tabelle 24 wird die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der verschiedenen posttherapeutischen Tumorstadien pT0 - pT4 veranschaulicht. Das Risiko an einem Rezidiv zu erkranken, war im Tumorstadium pT0 mit 15,1% (n=8) am geringsten. Im pT1-Stadium stieg die Rezidivhäufigkeit auf 29,1% (n= 16) an. Bei 3 Patienten des pT2-Stadiums (27,3%) trat ein Rezidiv auf. Innerhalb der pT3-Klassifikation waren alle Patienten von einem Rezidiv betroffen. Jedoch ist hier wieder anzuführen, dass sich diese Klassifikation nur aus 2 Patienten (1,4%

des Kollektivs) zusammensetzte. Somit ist die Rezidivhäufigkeit im pT4-Stadium mit 47,4% (n= 9) am höchsten. Diese Ergebnisse waren mit einer Signifikanz von $p= 0,01$ hoch signifikant.

Tabelle 24: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der Tumorstadien pT0 - pT4

pT-Klassifikation		Rezidiv		Gesamt
		nein	ja	
pT0	Anzahl	45	8	53
	% von pT	84,9	15,1	100,0
pT1	Anzahl	39	16	55
	% von pT	70,9	29,1	100,0
pT2	Anzahl	8	3	11
	% von pT	72,7	27,3	100,0
pT3	Anzahl	0	2	2
	% von pT	0,0	100,0	100,0
pT4	Anzahl	10	9	19
	% von pT	52,6	47,4	100,0
Gesamt	Anzahl	102	38	140
	% von pT	72,9	27,1	100,0

In Tabelle 25 wird die Verteilung der Lokalrezidive und Metastasenrezidive der Halslymphknoten in den Tumorstadien pT0 - pT4 dargestellt. Die Anzahl der insgesamt 25 Lokalrezidive (17,9%) waren im pT1-Stadium mit 12 Fällen (8,6%) am häufigsten vertreten. Insgesamt 5 (3,6%) der 13 Metastasenrezidive der Halslymphknoten (9,3%) waren im pT4-Stadium aufzufinden.

Tabelle 25: Verteilung der Lokalrezidive und Metastasenrezidive der Halslymphknoten in den Tumorstadien pT0 - pT4

pT-Klassifikation		Rezidivart			Gesamt
		kein Re- zidiv	Lokal- rezidiv	LK- Rezidiv	
pT0	Anzahl	45	7	1	53
	% der Gesamtzahl	32,1	5,0	0,7	37,9
pT1	Anzahl	39	12	4	55
	% der Gesamtzahl	27,9	8,6	2,9	39,3
pT2	Anzahl	8	0	3	11
	% der Gesamtzahl	5,7	0,0	2,1	7,9
pT3	Anzahl	0	2	0	2
	% der Gesamtzahl	0,0	1,4	0,0	1,4
pT4	Anzahl	10	4	5	19
	% der Gesamtzahl	7,1	2,9	3,6	13,6
Gesamt	Anzahl	102	25	13	140
	% der Gesamtzahl	72,9	17,9	9,3	100,0

3.3.2.2 Korrelation zwischen dem histologischen Grading und der Rezidivhäufigkeit

Tabelle 26 stellt die Verteilung der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit des Gratings dar. Hierbei ist ersichtlich, dass innerhalb des histologischen Differenzierungsgrades G3/4 die meisten Rezidive (n=9/50%) auftraten. Die G2-Tumoren waren mit einer Rezidivhäufigkeit von 27,5% (n=28) vertreten. Lediglich 1 Patient (5,0%) mit Differenzierungsgrad G1 erkrankte an einem Rezidiv.

Tabelle 26: Verteilung der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit des histologischen Differenzierungsgrades

Grading		Rezidiv		Gesamt
		nein	ja	
G1	Anzahl	19	1	20
	% von G	95,0	5,0	100,0
G2	Anzahl	74	28	102
	% von G	72,5	27,5	100,0
G3/4	Anzahl	9	9	18
	% von G	50,0	50,0	100,0
Gesamt	Anzahl	102	38	140
	% von G	72,9	27,1	100,0

Der prozentuale Anteil der Rezidive innerhalb der histologischen Differenzierungsgrade bezogen auf die Gesamtheit aller 38 Rezidive (100%) ist in Tabelle 27 aufgeführt. Das Risiko an einem Rezidiv zu erkranken, ist bei Tumoren mit der histologischen Differenzierung G2 (73,7%/n=28) am höchsten.

Für das Grading G1 ergab sich die geringste Rezidivhäufigkeit von 2,6% (n=1).

Tabelle 27: Prozentualer Anteil der Rezidivhäufigkeit innerhalb der histologischen Differenzierungsgrade bezogen auf die Gesamtheit der Rezidive

Grading		Rezidiv		Gesamt
		nein	ja	
G1	Anzahl	19	1	20
	% von Rezidiv	18,6	2,6	14,3
G2	Anzahl	74	28	102
	% von Rezidiv	72,5	73,7	72,9
G3/4	Anzahl	9	9	18
	% von Rezidiv	8,8	23,7	12,9
Gesamt	Anzahl	102	38	140
	% von Rezidiv	100,0	100,0	100,0

3.3.3 Zweittumor

1932 legte Warren und Gates (Warren 1932) die noch heute allgemein gültige Definition eines Zweittumors fest. Danach müssen sowohl der Primärtumor als auch der Zweittumor alle Zeichen der Malignität aufweisen. Zusätzlich muss der Zweittumor durch eine 2 cm nicht neoplastisch veränderte Mukosa vom Primärtumor entfernt liegen. Als letztes Kriterium muss gesichert sein, dass es sich bei der neoplastischen Veränderung um keine Metastase des Primärtumors handelt. Lediglich bei insgesamt 4 Patienten (2,9%) konnte ein Zweittumor nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich um Zweittumoren im Bereich des Ösophagus und des Hypopharynx. Die Zeitspanne zwischen operativem Eingriff und Diagnosedatum des Zweittumors betrug minimal 270 und maximal 4180 Tage. Daraus ergab sich ein Mittelwert von 1352 Tagen.

3.3.3.1 Korrelation zwischen der pT-Klassifikation und dem Auftreten eines Zweittumors

Die Tabelle 28 und Tabelle 29 stellen die Zweittumorhäufigkeit innerhalb der Tumorstadien pT0 - pT4 dar. Hierbei zeigt sich jedoch, dass die Zweittumoren nur im pT0 und pT1-Stadium auftraten. Bezogen auf das Gesamtkollektiv entsprechen diese 2 Patienten einem Prozentsatz von 1,4 und haben somit mit einer Signifikanz von $p=0,874$ geringe Aussagekraft.

Tabelle 28: Verteilung der Zweittumorhäufigkeit innerhalb der jeweiligen Tumorstadien

pT-Klassifikation		Zweittumor		Gesamt
		nein	ja	
pT0	Anzahl	51	2	53
	% von pT	96,2	3,8	100,0
pT1	Anzahl	53	2	55
	% von pT	96,4	3,6	100,0
pT2	Anzahl	11	0	11
	% von pT	100,0	0,0	100,0
pT3	Anzahl	2	0	2
	% von pT	100,0	0,0	100,0
pT4	Anzahl	19	0	19
	% von pT	100,0	0,0	100,0
Gesamt	Anzahl	136	4	140
	% von pT	97,1	2,9	100,0

Tabelle 29: Der prozentuale Anteil der Zweittumorhäufigkeit in den Tumorstadien pT0 - pT4

pT-Klassifikation		Zweittumor		Gesamt
		nein	ja	
pT0	Anzahl	51	2	53
	% von Zweittumor	37,5	50,0	37,9
pT1	Anzahl	53	2	55
	% von Zweittumor	39,0	50,0	39,3
pT2	Anzahl	11	0	11
	% von Zweittumor	8,1	0,0	7,9
pT3	Anzahl	2	0	2
	% von Zweittumor	1,5	0,0	1,4
pT4	Anzahl	19	0	19
	% von Zweittumor	14,0	0,0	13,6
Gesamt	Anzahl	136	4	140
	% von Zweittumor	100,0	100,0	100,0

3.3.4 Fernmetastasen

Im weiteren Verlauf der Krankheitsgeschichte erkrankten insgesamt 13 Patienten (9,3%) an Fernmetastasen. Diese wurden im Bereich der Leber, Lunge, Pleura und der Wirbelsäule diagnostiziert. In 2 Fällen traten sie als kutane

Fernmetastasen auf. Das Zeitintervall zwischen Operation und Diagnosedatum der Fernmetastase betrug im kürzesten 79 Tage und im längsten Fall 2170 Tage. Daraus ergab sich ein Mittelwert von 705 Tagen.

3.3.4.1 Korrelation zwischen der pT-Klassifikation und dem Auftreten einer Fernmetastase

Tabelle 30 veranschaulicht die Verteilung der Fernmetastasen in den Tumorstadien T1 - T4 bezogen auf die Gesamtzahl der Metastasen. Im T1-Stadium traten keine Fernmetastasen auf und im T2-Stadium lediglich in einem Fall. Das Risiko der Bildung von Fernmetastasen war im T3-Stadium mit 7,7% (n=1) mit dem Risiko im T2-Stadium gleichzusetzen. Die Gefahr der Bildung einer Metastase war im T4-Stadium mit 84,6% (n=11) am höchsten. Zu beachten ist jedoch, dass nur 13 Patienten (9,3%) des Kollektivs von Fernmetastasen betroffen waren. Der Unterschied zeigte sich mit $p=0,09$ nicht signifikant. Tabelle 31 veranschaulicht das Auftreten der Fernmetastasen in Abhängigkeit vom UICC-Stadium. Hierbei wird deutlich, dass sich der Hauptteil der Betroffenen (n=11/84,6%) bezogen auf die Gesamtzahl aller Metastasen im UICC-Stadium IV befindet, gefolgt vom UICC-Stadium III, das mit 2 Patienten (15,4%) vertreten war. Das UICC-Stadium I und das UICC-Stadium II wurden nicht von Fernmetastasen heimgesucht. Diese Ergebnisse waren jedoch mit $p=0,154$ nicht signifikant.

Tabelle 30: Abhängigkeit der Fernmetastasen von T1 - T4

T-Klassifikation		Fernmetastase		Gesamt
		nein	ja	
T1	Anzahl	12	0	12
	% von Metastase	9,4	0,0	8,6
T2	Anzahl	40	1	41
	% von Metastase	31,5	7,7	29,3
T3	Anzahl	13	1	14
	% von Metastase	10,2	7,7	10,0
T4	Anzahl	62	11	73
	% von Metastase	48,8	84,6	52,1
Gesamt	Anzahl	127	13	140
	% von Metastase	100,0	100,0	100,0

Tabelle 31: Verteilung der Fernmetastasen in den UICC-Stadien I-IV

UICC-Stadium		Fernmetastase		Gesamt
		nein	ja	
I	Anzahl	9	0	9
	% von Metastase	7,1	0,0	6,4
II	Anzahl	26	0	26
	% von Metastase	20,5	0,0	18,6
III	Anzahl	21	2	23
	% von Metastase	16,5	15,4	16,4
IV	Anzahl	71	11	82
	% von Metastase	55,9	84,6	58,6
Gesamt	Anzahl	127	13	140
	% von Metastase	100,0	100,0	100,0

3.4 Überlebensstatistik

Von den 140 Patienten des Kollektivs zählten 85 Patienten (60,7%) zu der Kategorie „lebend“. Insgesamt 55 Patienten (39,3%) waren zum Zeitpunkt der Datenaufnahme verstorben. Davon sind 49 Patienten (35,0%) tumorassoziiert, und

6 Patienten (4,3%) nicht tumorassoziiert verstorben. Abbildung 17 spiegelt diesen Vitalstatus des Kollektivs wider. Um die Fragestellung nach dem Effekt der neoadjuvanten Therapie richtig zu beantworten, wurden für die folgende Überlebensstatistik nur die tumorbedingt Verstorbenen (n=49) berücksichtigt. Alle weiteren Patienten (n=91) wurden der Rubrik „Patient lebt / nicht tumorbedingt verstorben“ zugeordnet.

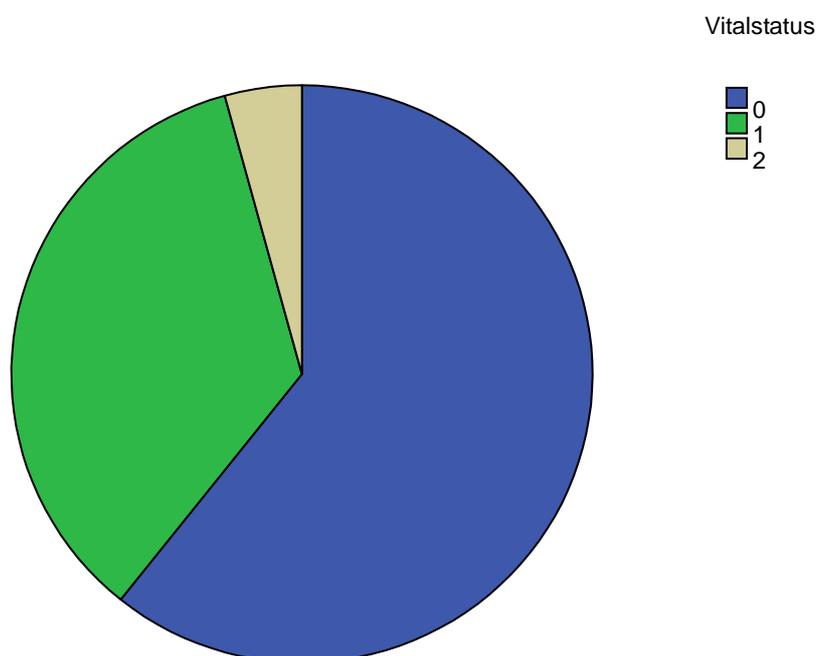


Abbildung 17: Vitalstatus des Kollektivs zum Zeitpunkt der Datenaufnahme
 0= Pat. verstorben, 1= Pat. tumorbedingt verstorben, 2= Pat. lebt / nicht tumorbed. verstorben

3.4.1 Überlebensdauer des Kollektivs

Tabelle 32 wird der Vitalstatus des Kollektivs nach Altersdekaden aufgeschlüsselt. Hierbei wird ersichtlich, dass die zahlenmäßig am meisten vertretene Altersgruppe der 50-60 Jährigen die höchste Sterberate aufwies. Von den insgesamt 54 Patienten verstarben 23 Betroffene (42,6%). Hingegen konnte in der

Altersdekade der 70-80 Jährigen der Großteil zu den Lebenden gezählt werden (n=19/82,6%).

Tabelle 32: Vitalstatus des Kollektivs nach Altersgruppen

Altersgruppe		Überlebensstatus		Gesamt
		lebt	verstorben	
30-40 Jahre	n	1	1	2
	%	50,0	50,0	100,0
40-50 Jahre	n	13	9	22
	%	59,1	40,9	100,0
50-60 Jahre	n	31	23	54
	%	57,4	42,6	100,0
60-70 Jahre	n	27	12	39
	%	69,2	30,8	100,0
70-80 Jahre	n	19	4	23
	%	82,6	17,4	100,0
Gesamt	n	91	49	140
	%	65,0	35,0	100,0%

Die Überlebenskurven des Gesamtpatientenguts nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 18 graphisch dargestellt. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 89,7%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 72,8%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 64,1% und die 7- Jahresüberlebensrate bei 54,7%.

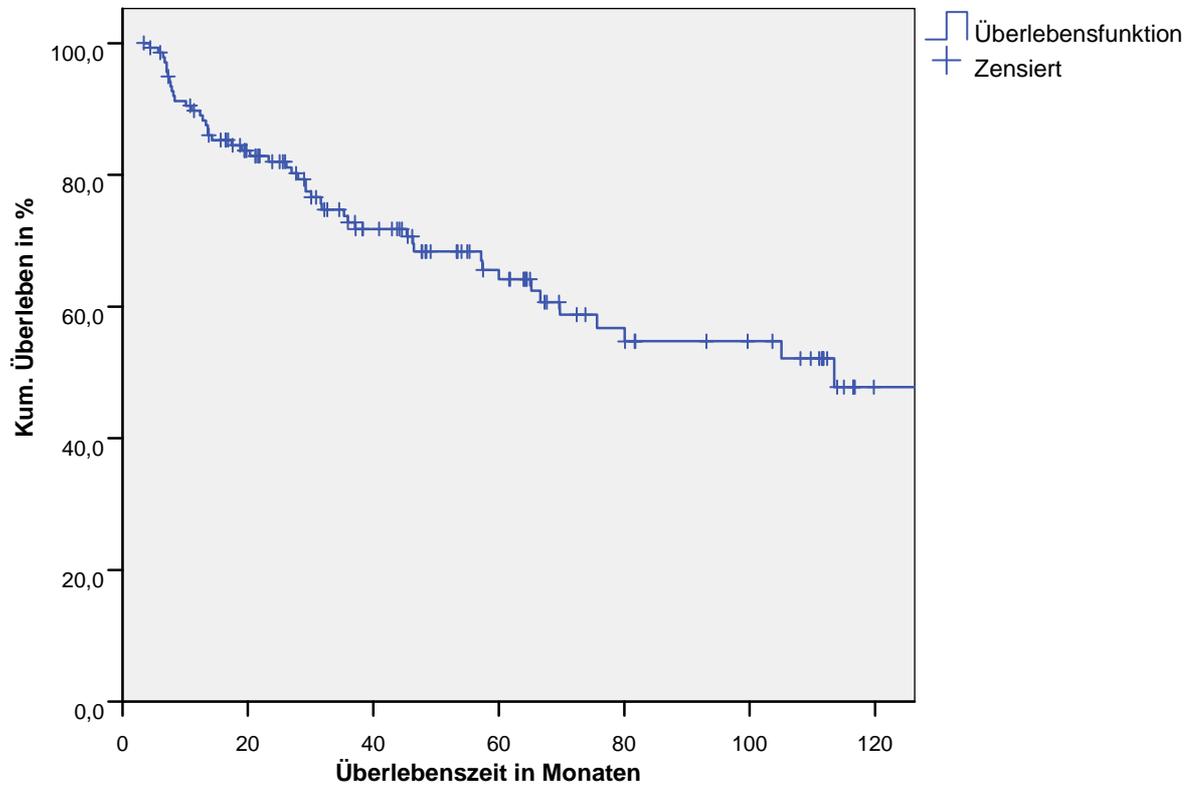


Abbildung 18: Überlebensrate des Patientenkollektivs

3.4.2 Überlebensdauer nach der pT-Klassifikation

In Abbildung 19 und Tabelle 33 wird die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der pT-Klassifikation dargestellt. Hiermit wird gezeigt, dass die höchste 1-Jahresüberlebensrate im pT0-Stadium mit 100% vorlag, gefolgt von pT1 mit 90,9%, pT2 mit 72,7%. Das pT3-Stadium mit 2 Patienten ist zu vernachlässigen. Initial war die 1-Jahresüberlebensrate des pT4-Stadiums mit 73,7% höher als im pT2-Stadium. Die 3-Jahresüberlebensrate ist im pT0-Stadium mit 87,3% am höchsten, im pT4-Stadium mit 47,4% am geringsten. Auch bei der 5-Jahresüberlebensrate ergab sich ein ähnliches Bild: Das pT0-Stadium wies mit 78,7% die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit auf, gefolgt von pT1 mit 65,5% und pT2 mit 63,6%. Eine erhebliche Verschlechterung der 5-Jahresüberlebensrate zeigte das pT4-Stadium mit 35,1%. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass je höher das pT-Stadium war, desto geringer war die Überlebenswahrscheinlichkeit. Für die Überlebenszeiten in Abhängigkeit des Tumorstadiums pT konnte im Log-Rank Test ein signifikanter Unterschied von $p < 0,01$ nachgewiesen werden.

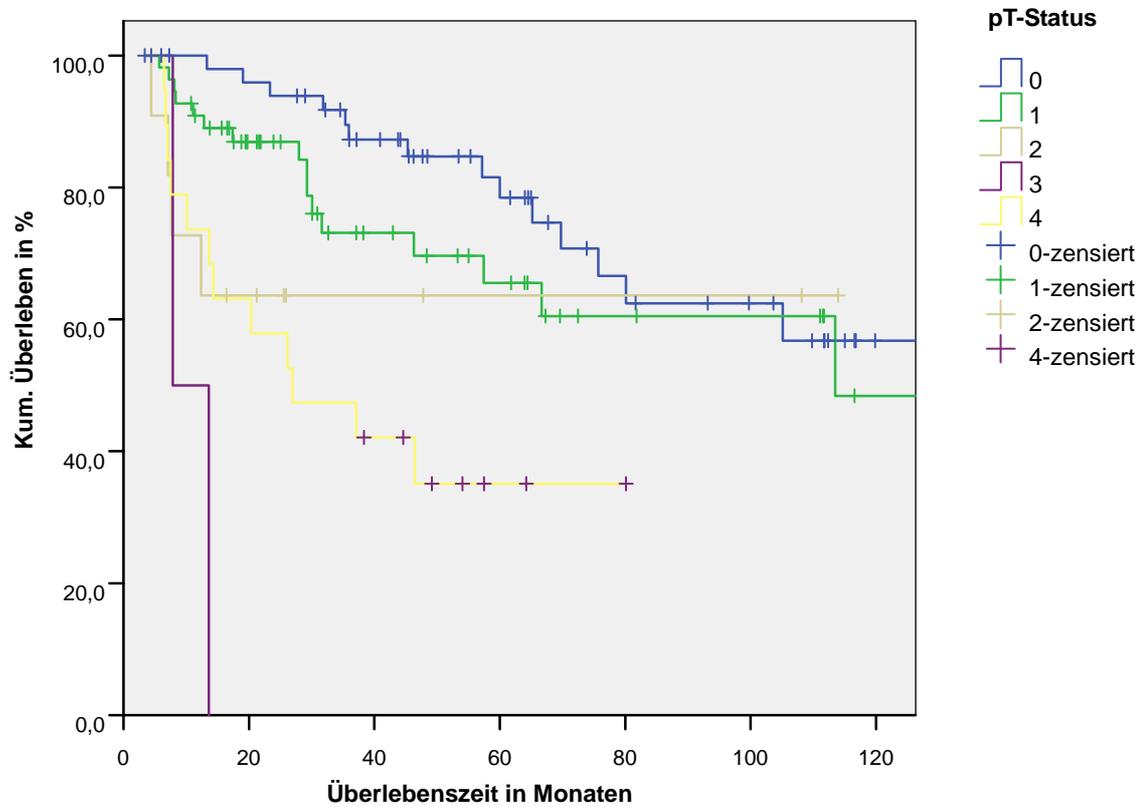


Abbildung 19: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit des pT-Stadiums

Tabelle 33: Überlebensstatistik beim pT-Stadium

pT- Status	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
pT0	100,0	93,9	87,3	84,7	78,7	53	14	39	73,6
pT1	90,9	86,9	73,1	69,6	65,5	55	17	38	69,1
pT2	72,7	63,6	63,6	63,6	63,6	11	4	7	63,6
pT3	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2	2	0	0,0
pT4	73,7	57,9	47,4	35,1	35,1	19	12	7	36,8

3.4.3 Überlebensdauer nach dem prätherapeutischen T-Status

In Abbildung 20 werden die Überlebensfunktionen des Gesamtpatientenguts in Abhängigkeit vom prätherapeutischen T-Status dargestellt. Die höchste 5-Jahresüberlebensrate war im T1-Stadium mit 91,7% angesiedelt, im T2 Stadium betrug sie 76,4% und im T3-Stadium 56,6%. Im T4-Stadium war die geringste 5-Jahresüberlebensrate mit 55,8% anzutreffen. Der Log-Rank Test ergab ein signifikanter Unterschied von $p= 0,033$ für die Überlebensraten in Abhängigkeit vom T-Status.

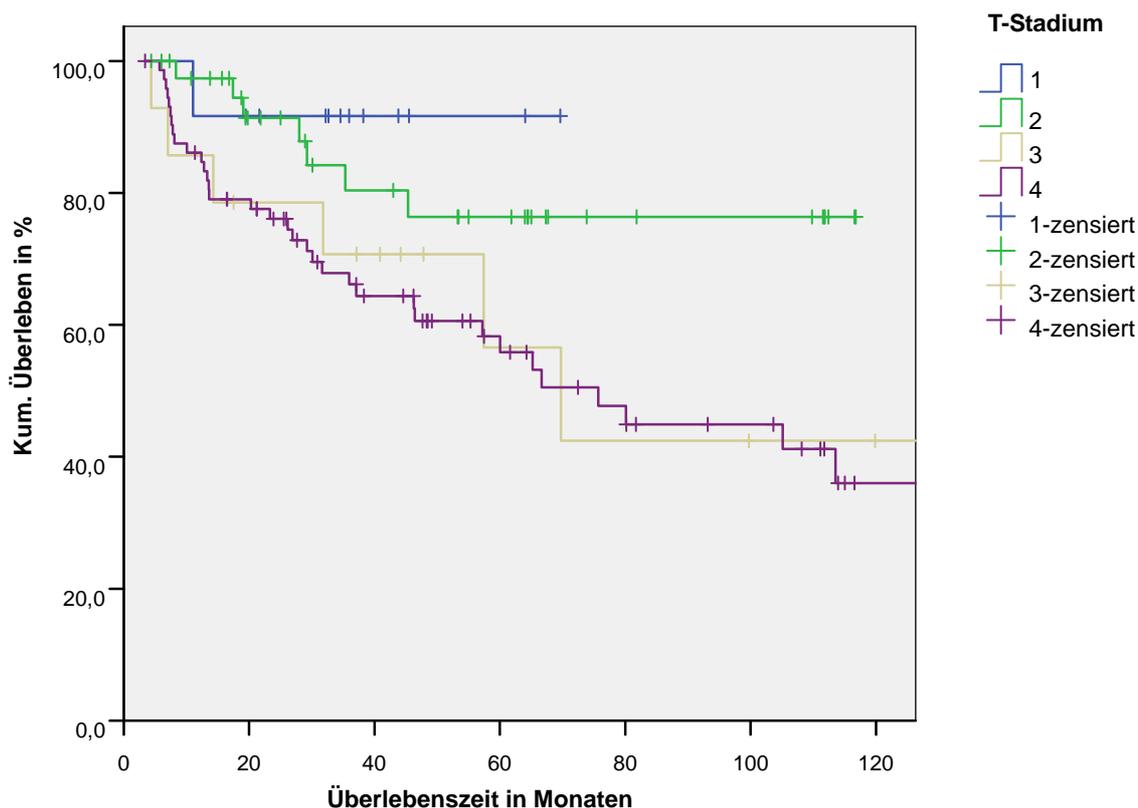


Abbildung 20: Überlebensstatus in Monaten in Abhängigkeit des T-Stadiums

3.4.4 Überlebensdauer nach der pN-Klassifikation

Abbildung 21 und Tabelle 34 veranschaulichen die Überlebenszeit des untersuchten Kollektivs in Abhängigkeit vom posttherapeutischen N-Status (pN). Hieraus wird ersichtlich, dass die höchste 5-Jahresüberlebensrate im pN0-Stadium mit 70,6% anzutreffen war. Im pN1-Stadium verschlechtert sich die 5-Jahres-überlebensrate bereits auf 57,6%, wohingegen im pN2-Stadium nur noch eine 5-Jahresüberlebensrate von 26,7% existierte. Daraus resultiert, je höher das pN-Stadium ist, desto geringer ist die Überlebenszeit. Im Log-Rank Test ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) für die Überlebensraten in Abhängigkeit von der pN-Klassifikation.

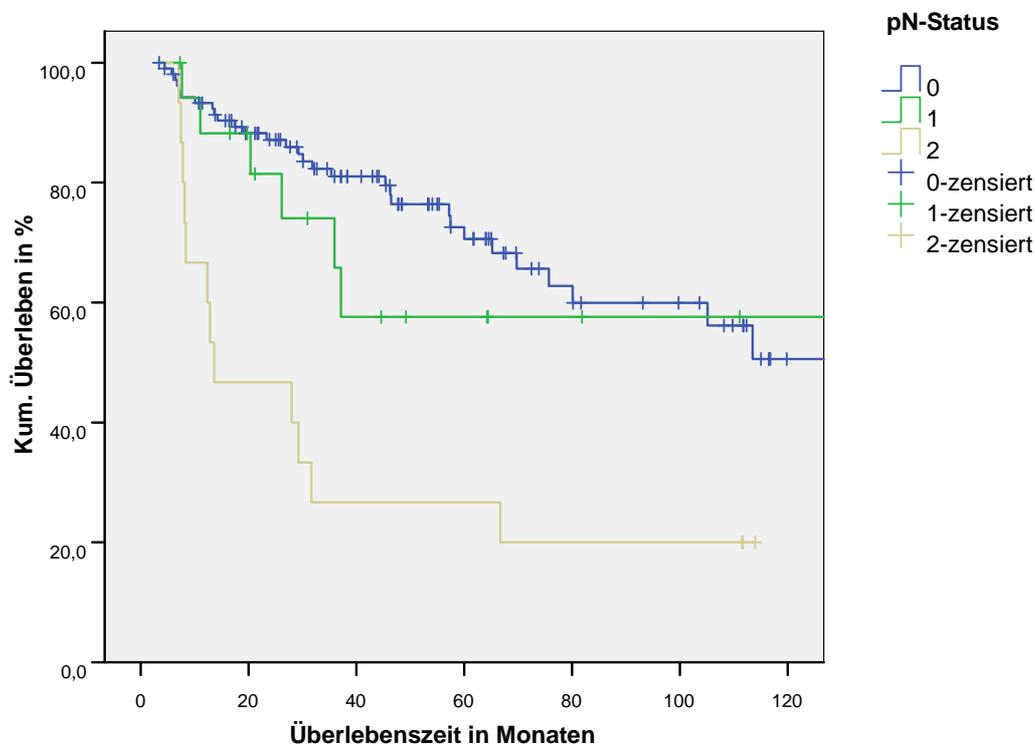


Abbildung 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom pN-Status

Tabelle 34: Kennwerte der Überlebensstatistik beim pN-Status

pN-Stat.	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
pN0	93,3	87,1	81,0	76,4	70,6	107	30	77	72,0
pN1	88,2	81,4	65,8	57,6	57,6	18	7	11	61,1
pN2	66,7	46,7	26,7	26,7	26,7	15	12	3	20,0

Abbildung 22 zeigt die Überlebensprognose der pN-Stadien, jedoch wird in diesem Fall nur noch zwischen Lymphknoten ohne pathologischen Befund pN0 und Lymphknoten mit pathologischen Befund pN1+ (pN1 und pN2) differenziert. Die 3-Jahresüberlebensrate innerhalb des pN0-Stadiums betrug 81,0%, wohingegen im pN1+ Stadium nur noch 46,7% vorlagen.

Auch die 5-Jahresüberlebensrate war im pN0-Stadium mit 70,6% deutlich höher als im pN1+ Stadium mit 42,8%. Der Log-Rank Test konnte einen signifikanten Unterschied ($p= 0,002$) für die Überlebensprognose in Abhängigkeit von pN0 und pN1+ nachweisen.

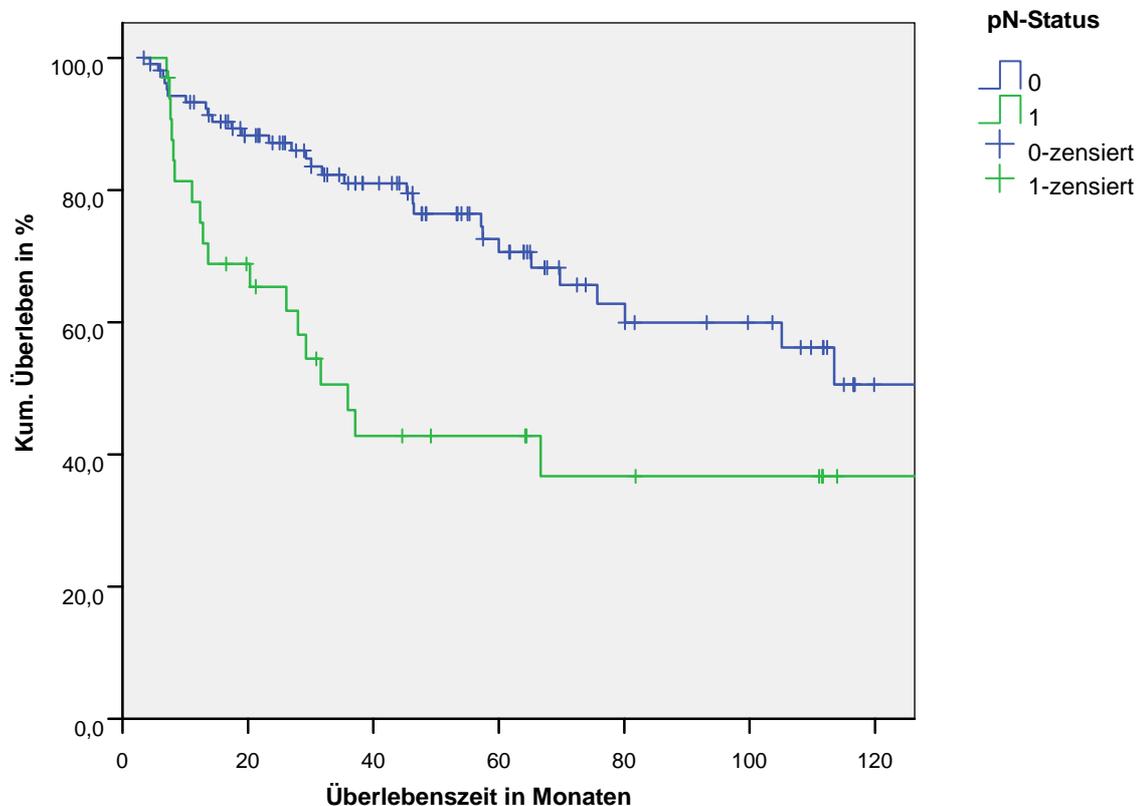


Abbildung 22: pathologischer Lymphknotenbefall mit der Prognose
0= pN0, 1= pN1 und pN2 zusammengefasst

3.4.5 Überlebensdauer nach dem prätherapeutischen N-Status

Abbildung 23 zeigt die Überlebenskurven des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit des prätherapeutischen N-Status. Die 5-Jahresüberlebensrate des N0-Stadiums ergab 71,0%, des N1-Stadiums 69,7% und die des N2-Stadiums 52,7%. Über das N3-Stadium kann keine Aussage getroffen werden, da die Patientenzahl zu gering ist (n=3). Anhand der 3-Jahresüberlebensrate wird deutlich, dass jedoch initial das N0-Stadium eine schlechtere Prognose mit 75,1% zu verzeichnen hat als das N1-Stadium mit 87,4%. Aus dem Log-Rank Test ging ein signifikanter Unterschied ($p= 0,042$) bezüglich der Überlebensraten in Abhängigkeit vom N-Status hervor.

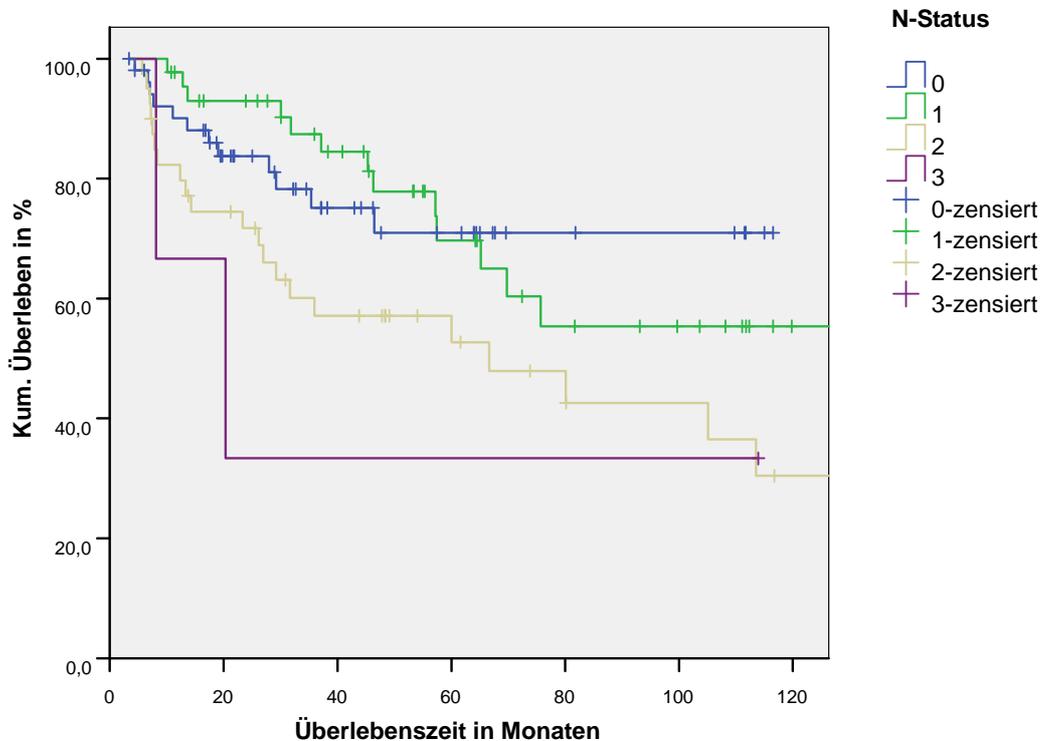


Abbildung 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom prätherapeutischen N-Status

3.4.6 Überlebensdauer nach UICC-Stadien

In Abbildung 24 und Tabelle 35 werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen UICC-Stadien dargestellt. Initial wird anhand der 3-Jahresüberlebensrate deutlich, dass das UICC-Stadium III mit 85,9% eine bessere Prognose aufwies als das UICC-Stadium II mit 73,9%. Nach einer deutlichen Verschlechterung der 5-Jahresüberlebensrate des UICC-Stadiums III wurde bestätigt, je höher das UICC-Stadium war, desto schlechter ist die Überlebensprognose. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug für das UICC-Stadium I 88,9%, für das UICC-Stadium II 73,2%, für das UICC-Stadium III 67,5% und für das UICC-Stadium IV 57,7%. Im Log-Rank Test betrug $p=0,151$, so dass kein signi-

fikanter Zusammenhang zwischen der Überlebensrate und dem UICC-Stadium bei diesem Patientenkollektiv bestand.

Tabelle 35: UICC-Stadien und die Prognose

UICC	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
I	88,9	88,9	88,9	88,9	88,9	9	1	8	88,9
II	100,0	91,1	73,2	73,2	73,2	26	5	21	80,8
III	91,3	91,3	85,9	78,8	67,5	23	6	17	73,9
IV	86,3	76,0	67,0	62,0	57,7	82	37	45	54,9

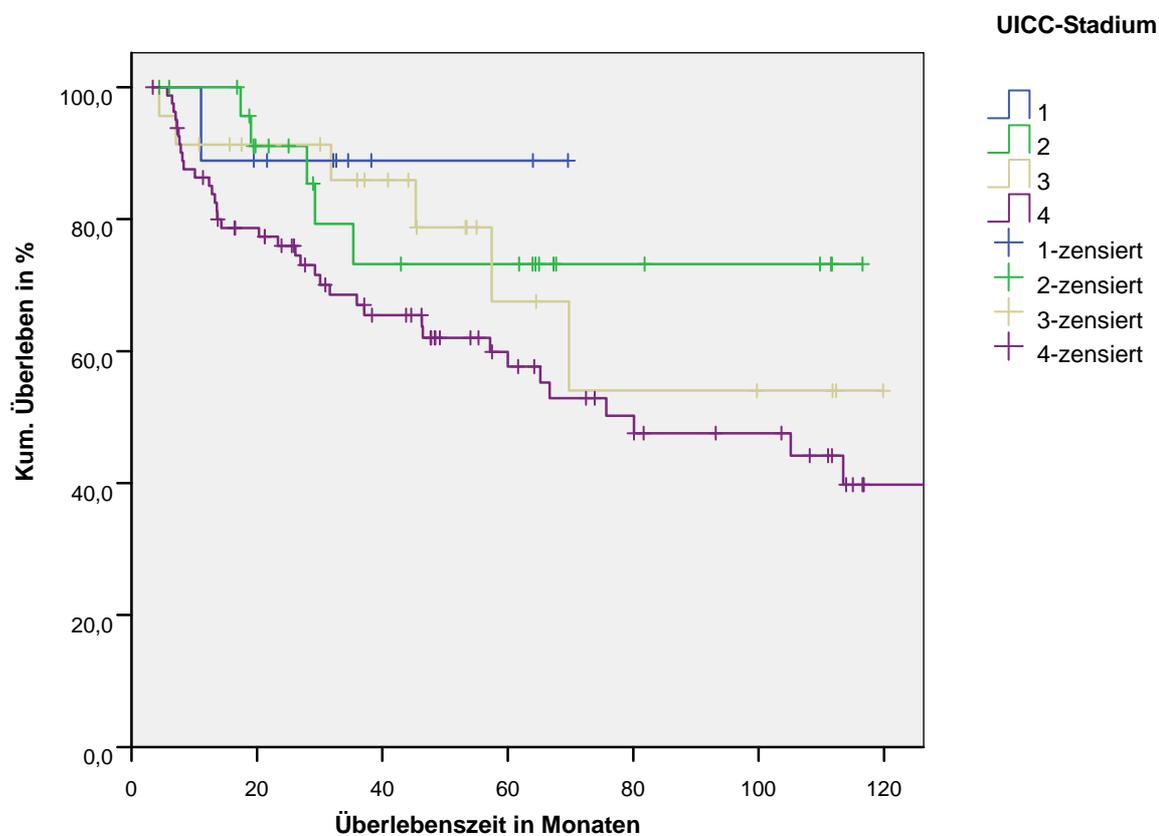


Abbildung 24: UICC-Stadien und die Überlebenszeit

3.4.7 Überlebensdauer nach Primärtumorlokalisation

Die Tumorlokalisationen wurden unterteilt in Zunge, Mundboden und „sonstige“. In der Kategorie „sonstige“ wurden mit 32,9% (n= 46) alle davon abweichenden Lokalisationen zusammengefasst. Aus Abbildung 25 und Tabelle 36 geht hervor, dass die 3-Jahresüberlebensrate bei Tumoren der Zunge mit 70,0% am geringsten ist, gefolgt von Tumoren der Kategorie „sonstige“ mit 71,8%. Für Tumoren des Mundbodens beträgt diese 76,2%. Die 5-Jahresüberlebensrate ist bei Tumoren des Mundbodens und der Zunge mit 61,2% und 62,0% nahezu gleich. Im Log-Rank Test zeigt sich in Bezug auf das Überleben jedoch kein signifikanter Unterschied ($p= 0,982$) zwischen den unterschiedlichen Tumorlokalisationen.

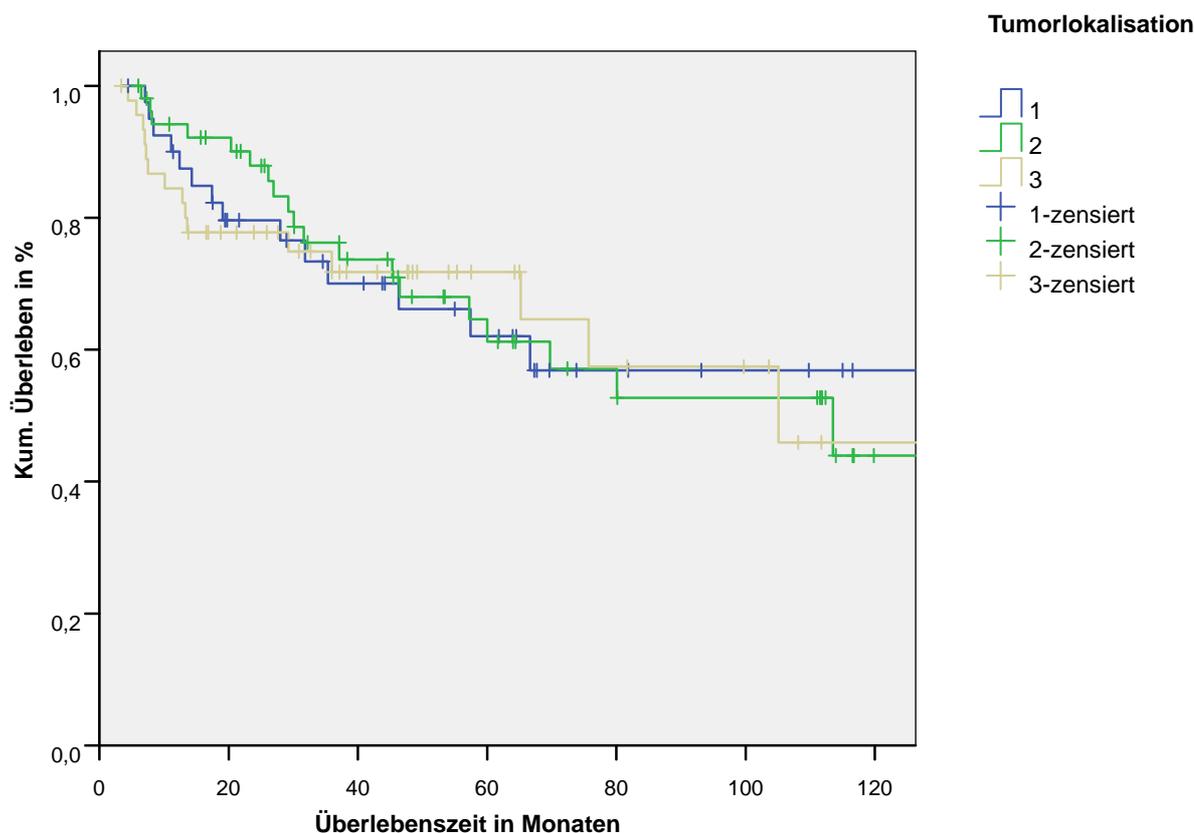


Abbildung 25: Überlebenszeit nach Tumorlokalisation
1= Zunge, 2= Mundboden, 3= sonstige

Tabelle 36: Tumorlokalisation und die Prognose

Lokali- sation	Überlebenswahrscheinlichkeit in%					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat. Pat.	Pat. tumored. verstorben	Pat. lebt/nicht tumored. verstorben	
								n	%
Zunge	90,0	79,6	70,0	66,2	62,0	41	15	26	63,4
Mundb	94,2	87,9	76,2	68,0	61,2	53	19	34	64,2
sonst.	84,4	77,8	71,8	71,8	71,8	46	15	31	67,4

3.4.8 Überlebensdauer nach Grading

Abbildung 26 und Tabelle 37 veranschaulichen den Einfluss des histologischen Differenzierungsgrades auf die Überlebenszeiten. Hieraus geht hervor, dass je schlechter der Tumor differenziert ist, desto geringer sind die Überlebensraten. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für G1-Tumoren 90,9%, für G2-Tumoren 63,4% und für G3/4-Tumoren 46,7%. Im Log-Rank Test wird der Einfluss des Grading auf das Überleben mit einer Signifikanz von $p=0,031$ bestätigt.

Tabelle 37: Das Grading und die Prognose

Grading	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat. Pat.	Pat. tumored. verstorben	Pat. lebt/nicht tumored. verstorben	
								n	%
G1	100,0	100,0	100,0	90,9	90,9	20	1	19	95,0
G2	88,9	80,4	70,6	67,5	63,4	102	39	63	61,8
G3/4	83,0	71,1	59,3	53,3	46,7	18	9	9	50,0

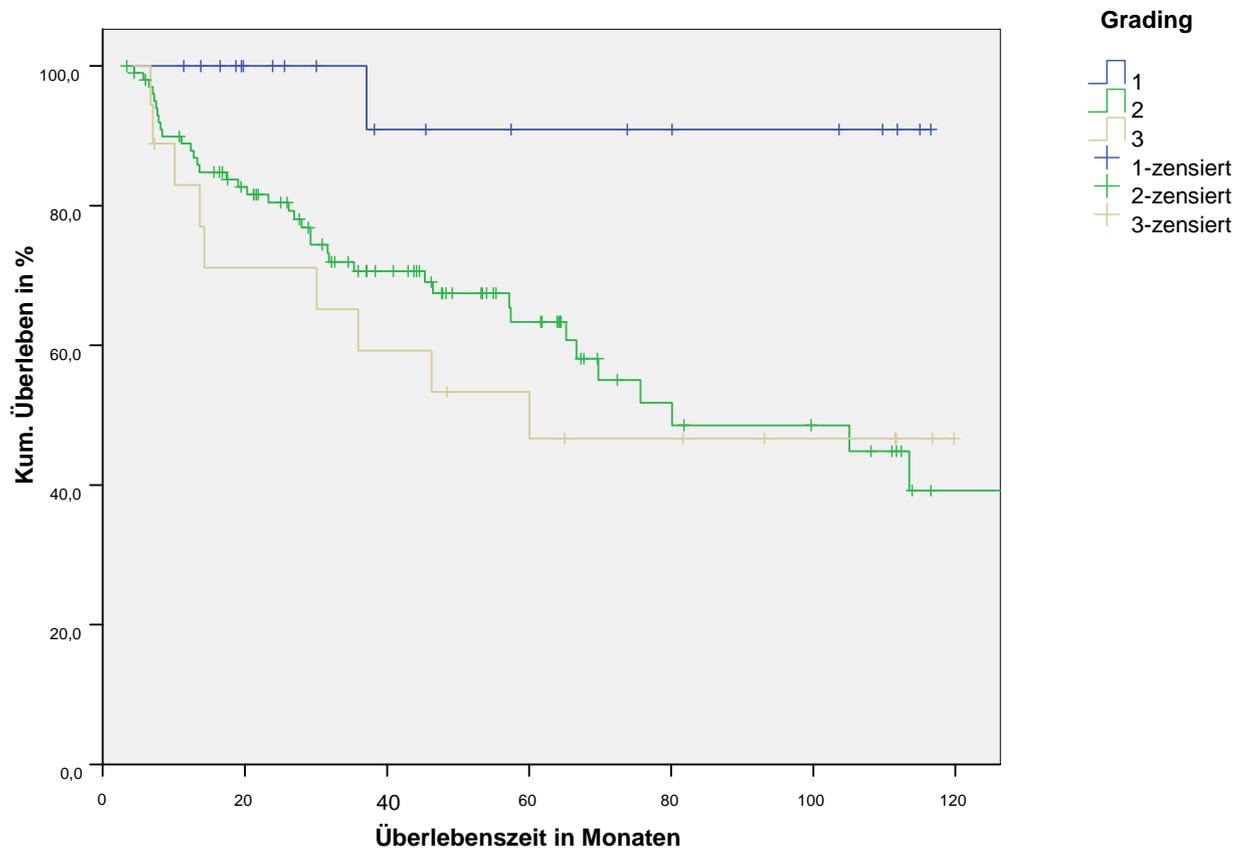


Abbildung 26: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Grading

3.4.9 Überlebensdauer nach R0/R1-Resektion

In Abbildung 27 und Tabelle 38 wird der Einfluss der Resektionsränder R0/R1 auf die Überlebenszeit gezeigt. Bei einer in sano Resektion (R0) zeigte sich mit 75,8% eine eindeutig bessere 3-Jahresüberlebensrate als bei einer non in sano Resektion (R1) mit 29,6%. Eine 4- und 5-Jahresüberlebensrate konnte für R1 nicht angegeben werden, da für diese Klassifikation der Beobachtungszeitraum lediglich bei 47,7 Monaten lag. Im Log-Rank Test wurde dem Einfluss der Re-

sektionsränder auf die Überlebenszeit mit $p < 0,01$ eine erhebliche Signifikanz zugemessen.

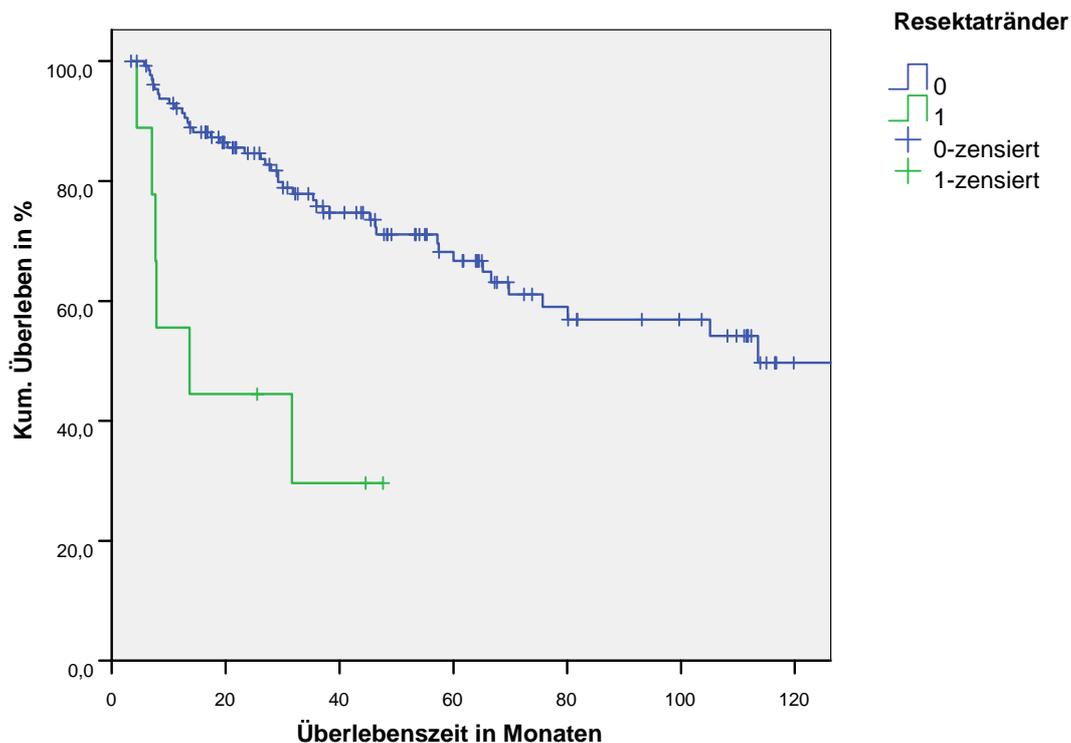


Abbildung 27: Die Prognose der Resektionsränder
0= R0, 1=R1

Tabelle 38: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Resektionsränder

Resektion	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
R0	92,2	84,6	75,8	71,1	66,7	131	43	88	67,2
R1	55,6	44,4	29,6	/	/	9	6	3	33,3

3.4.10 Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Auftreten von Spät- komplikationen

Abbildung 28 und Tabelle 39 stellen die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei der Manifestation von Spätkomplikationen (Rezidive, Zweittumore, Fernmetastasen) dar. Traten Spätkomplikationen auf, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 23,9%. Traten keine Komplika-
tionen auf, so lag sie bei 94,3%. Dieser Zusammenhang konnte mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ im Log-Rank Test bestätigt werden.

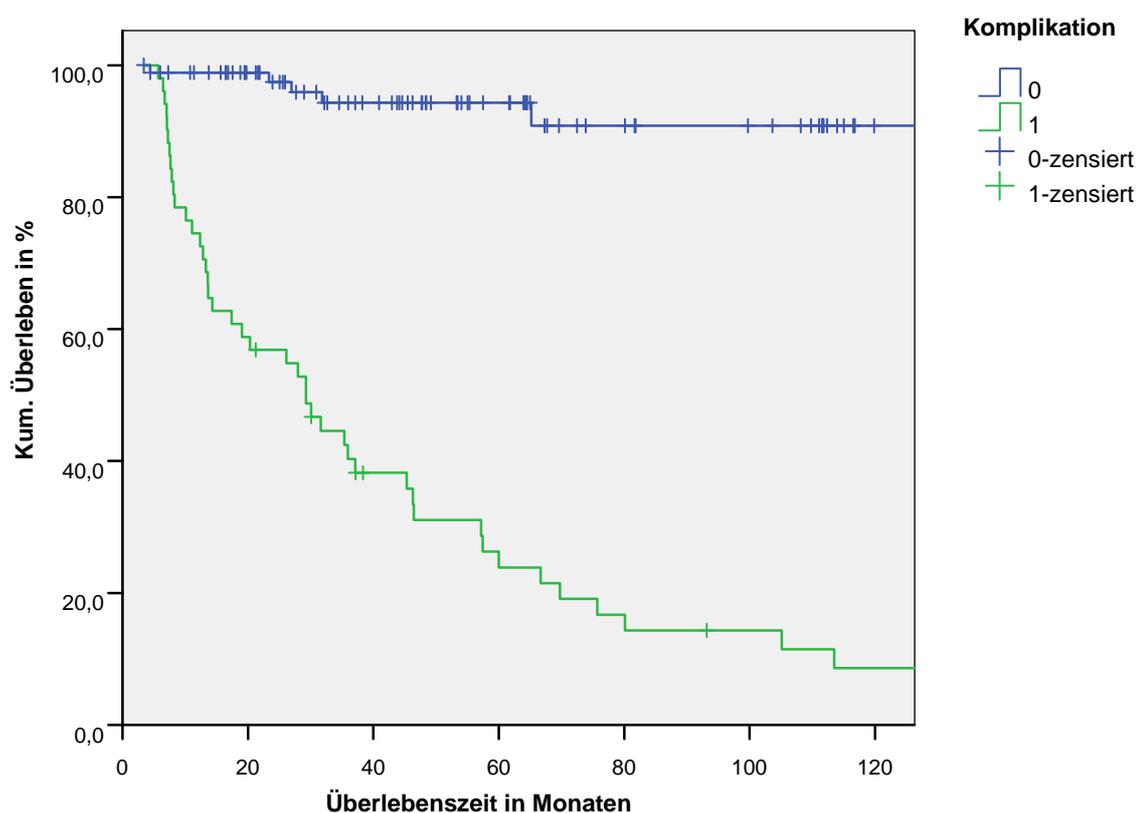


Abbildung 28: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Auftreten einer Komplikation
0= keine Spätkomplikation, 1= Spätkomplikation

Tabelle 39: Auftreten einer Spätkomplikation und die Prognose

Komplikation	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumobed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. Verstorben	
								n	%
nein	98,9	97,4	94,3	94,3	94,3	89	5	84	94,4
ja	74,5	56,9	40,3	31,1	23,9	51	44	7	13,7

Abbildung 29 und Tabelle 40 veranschaulichen die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs. Eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,01$) ergab sich bei Patienten, bei denen sich kein Rezidiv bildete. Hier lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 82,0% im Gegensatz zu 26,0% bei Patienten, die von einem Rezidiv befallen waren. Diesen Betroffenen blieb nur noch eine mediane Überlebenszeit von 29,2 Monaten.

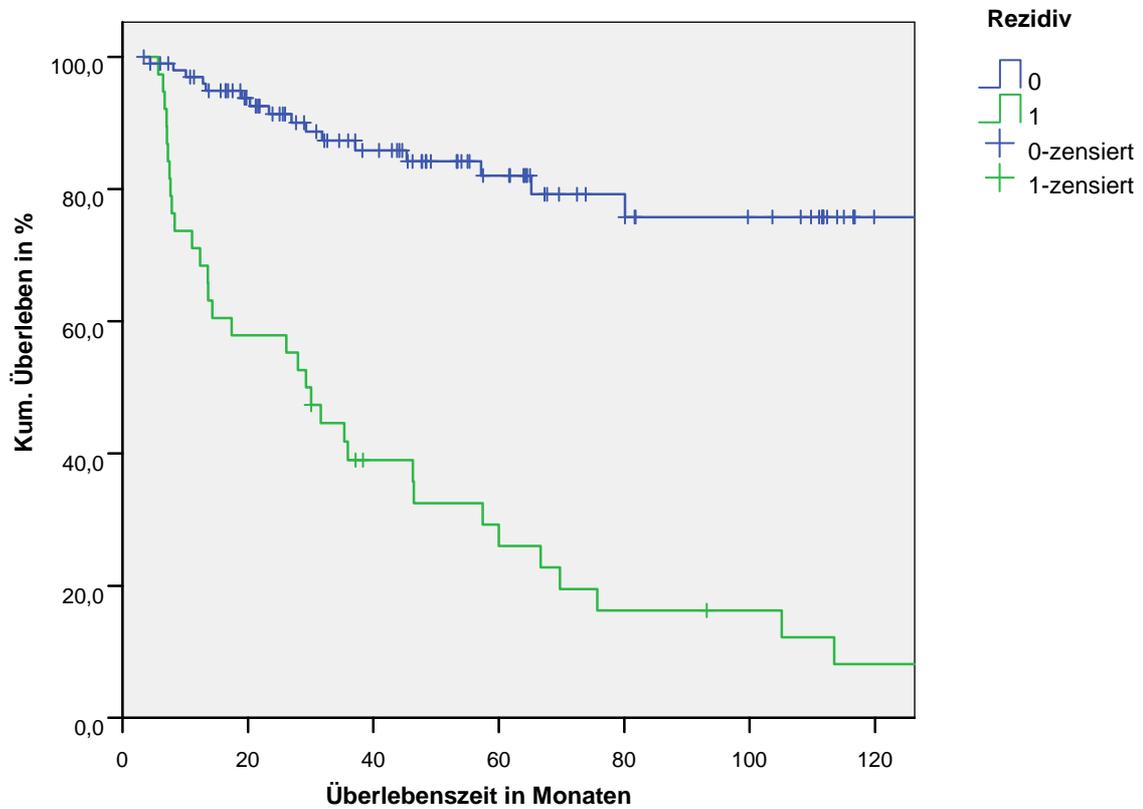


Abbildung 29: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Rezidiven
0= kein Rezidiv, 1= Rezidiv

Tabelle 40: Auftreten von Rezidiven und die Prognose

Rezidiv	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
nein	97,0	91,3	87,3	84,2	82,0	102	17	85	83,3
ja	71,1	57,9	39,0	32,5	26,0	38	32	6	15,8

In Abbildung 30 und Tabelle 41 werden die Überlebensraten in Abhängigkeit der Rezidivart dargestellt. Hieraus geht hervor, dass die 5-

Jahresüberlebensrate beim Auftreten eines Metastasenrezidivs mit 15,4% eindeutig schlechter ist als beim Lokalrezidiv mit 31,6%. Das mediane Überleben bei einem Lokalrezidiv betrug 36 Monate, das des Metastasenrezidivs nur noch 12,4 Monate. Mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ konnte im Log-Rank Test die Abhängigkeit der Rezidivart auf das Überleben nachgewiesen werden.

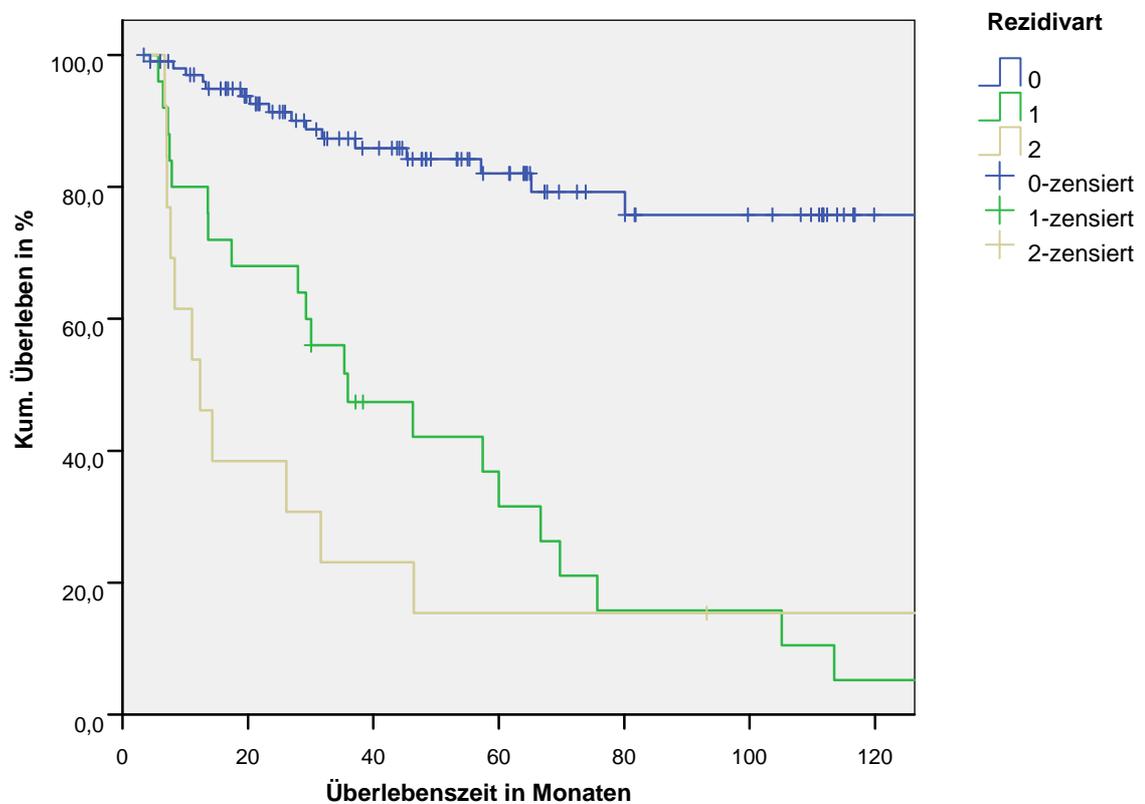


Abbildung 30: Die Prognose beim Auftreten eines Lokal- oder Metastasenrezidivs
0= kein Rezidiv, 1= Lokalrezidiv, 2= Lymphknotenrezidiv

Tabelle 41: Überlebensraten beim Auftreten eines Lokal- oder Metastasenrezidivs

Rezidivart	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
kein Rezidiv	97,0	91,3	87,3	84,2	82,0	102	17	86	83,3
Lokalrezidiv	80,0	68,0	47,4	42,1	31,6	25	21	4	16,0
LK-Rezidiv	53,8	38,5	23,1	15,4	15,4	13	11	2	15,4

In Abbildung 31 und Tabelle 42 wird die Überlebensprognose beim Auftreten eines Zweittumors veranschaulicht. Erkrankte der Patient nicht an einem Zweittumor, lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 89,4. Bei einem Patienten mit Zweittumor war sie bei 100% anzusiedeln, da der erste Patient erst nach 19,1 Monaten verstarb. Nach diesem Zeitraum verschlechterte sich die Prognose für Betroffene eines Zweittumors erheblich, so dass nur noch von einer 5-Jahresüberlebensrate von 25,0% und einem medianen Überleben von 23,3% gesprochen werden kann. Bei Patienten ohne Zweittumor betrug die 5-Jahresüberlebensrate 65,5%. Hinzuzufügen ist jedoch, dass die insgesamt an einem Zweittumor erkrankte Patientenzahl (n= 4) viel zu gering war, um eine statistisch relevante Aussage zu treffen. Im Log-Rank Test konnte mit $p= 0,087$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen Überleben und dem Auftreten eines Zweittumors festgestellt werden.

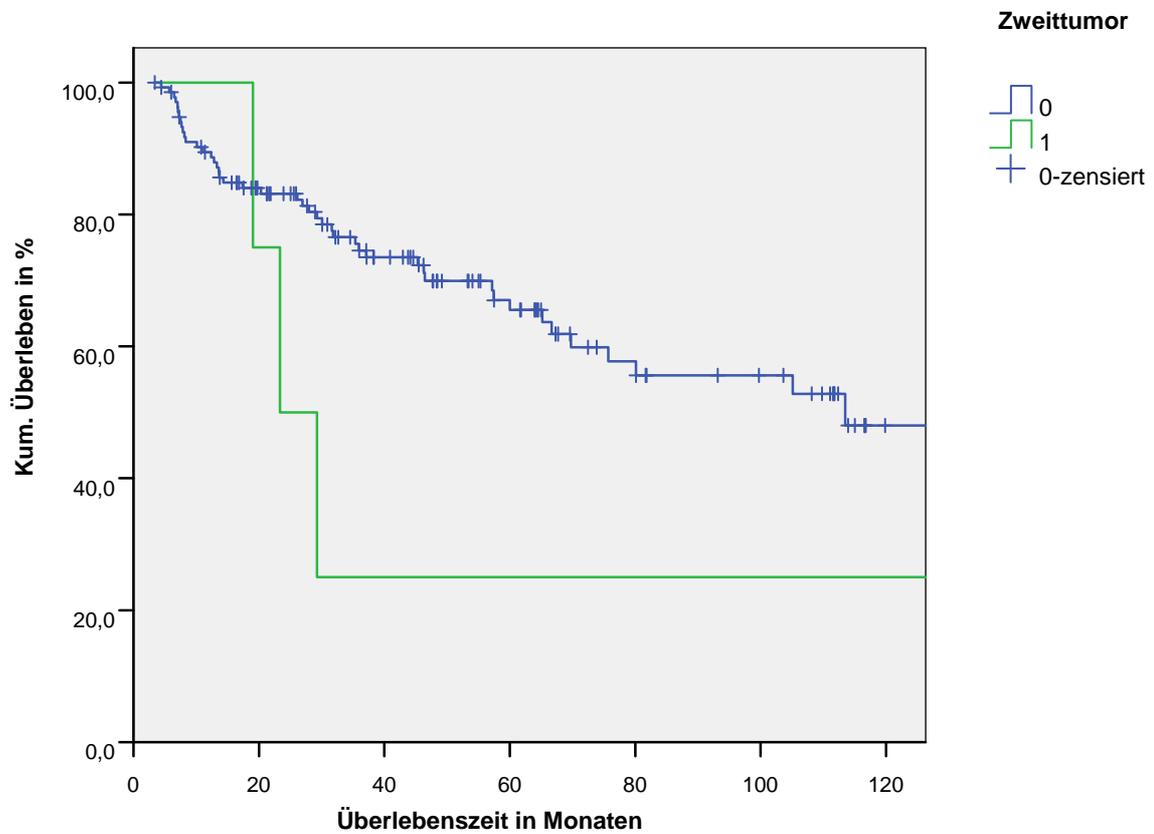


Abbildung 31: Überlebenszeit beim Auftreten eines Zweitumors
 0= kein Zweitumor, 1= Auftreten eines Zweitumor

Tabelle 42: Prognose beim Auftreten eines Zweitumors

Zweitumor	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus				
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	n	%
nein	89,4	83,2	74,5	69,9	65,5	136	45	91	66,9	
ja	100,0	50,0	25,0	25,0	25,0	4	4	0	0,0	

In Abbildung 32 und Tabelle 43 werden die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Auftreten einer Fernmetastase dargestellt. Blieben die Patienten frei von Fernmetastasen, so lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 68,9%. Bei der Mani-

festation einer Fernmetastase verschlechterte sich die 5-Jahresüberlebensrate auf 26,9%. Im Log-Rank Test ergab sich eine Signifikanz von $p < 0,01$ für die Überlebenszeiten in Abhängigkeit des Auftretens einer Fernmetastase.

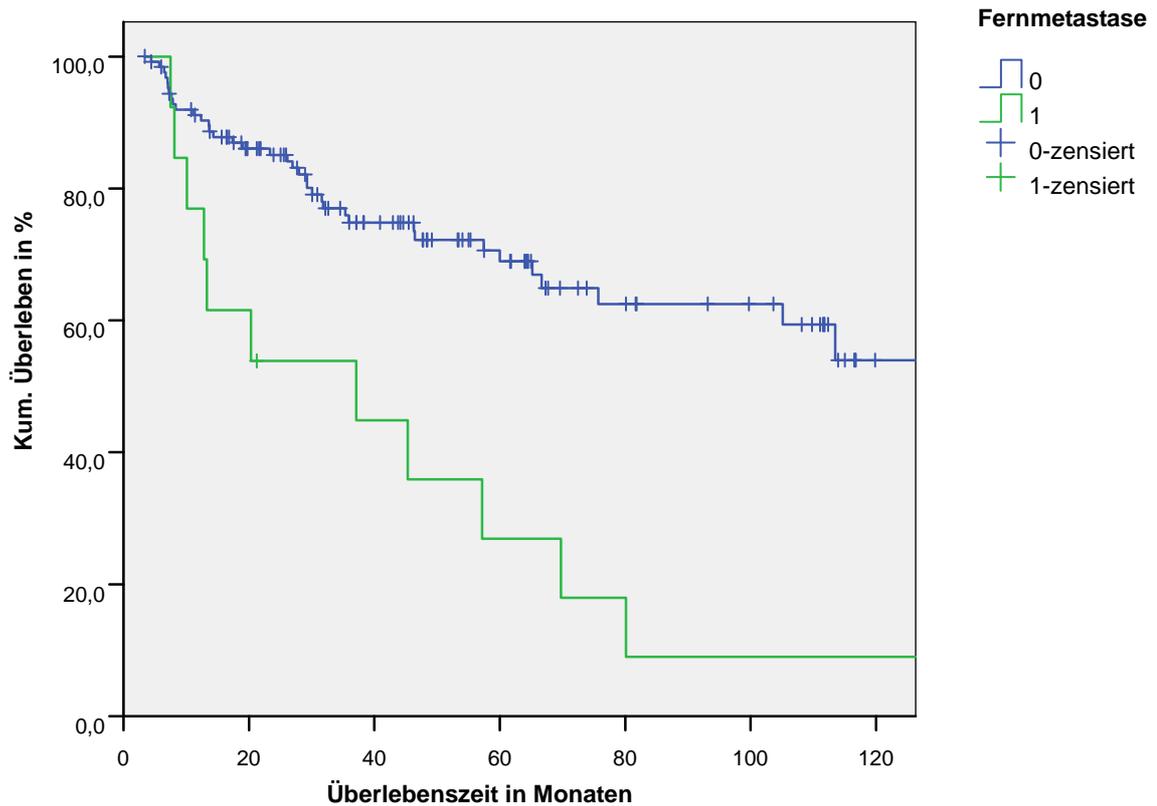


Abbildung 32: Prognose beim Auftreten einer Fernmetastase
0= keine Fernmetastase, 1= Auftreten einer Fernmetastase

Tabelle 43: Überlebensstatistik beim Auftreten einer Fernmetastase

Fern- metastase	Überlebenswahrscheinlichkeit in %					Überlebensstatus			
	1 Jür	2 Jür	3 Jür	4 Jür	5 Jür	Pat.	Pat. tumorbed. verstorben	Pat. lebt/nicht tumorbed. verstorben	
								n	%
nein	91,1	85,1	74,8	72,2	68,9	127	38	89	70,1
ja	76,9	53,8	53,8	35,9	26,9	13	11	2	15,4

4 Diskussion

4.1 Kollektiv nach Alter und Geschlecht

Bei Erstdiagnose betrug das Durchschnittsalter des Würzburger Patientengutes 55,6 Jahre, das der männlichen Tumorpatienten 54,7 Jahre und das der weiblichen Betroffenen 59,2 Jahre. Mit 50 Patienten (35,7%) lag der Altersgipfel bei den 50-60 Jährigen, gefolgt von den 40-50 Jährigen, die nur geringfügig um 4,2% über den 60 bis 70 Jährigen lagen. Diese Angaben über Durchschnittsalter und Altersgipfel decken sich mit der Literatur der neuesten Zeit (Bier, Schlums et al. 1993) (Steinhauser and Baumann 1992) (Cornelius, Ehrenfeld et al. 1992) (Ordung, Reuther et al. 1992) (Bier, Schlums et al. 1993) (Kokemüller, Brachvogel et al. 2002). Steinhäuser 1992 (Steinhauser and Baumann 1992) gab in seinem Patientengut einen Altersdurchschnitt von 55,9 Jahren an, Kokemüller 2002 (Kokemüller, Brachvogel et al. 2002) von 56,0 Jahren und Reuther, T., et al. 2005 (Reuther, Posselt et al. 2006) von 56,6 Jahren. In Literaturquellen vergangener Zeiten lag der Altersdurchschnitt deutlich höher (Fries R 1979) (Platz, Fries et al. 1988) (Schumann, Hyckel et al. 1992) (Hyckel, Metzner et al. 1985) (Wangerin and Schow 1992). Hyckel 1985 (Hyckel, Metzner et al. 1985) spricht von einem Altersdurchschnitt von 61,0 Jahren, Platz 1988 (Platz, Fries et al. 1988) von 61,3 Jahren und Wangerin 1988 (Wangerin and Schow 1992) von 61,9 Jahren. Fries et al. (Fries R 1979) errechnete in dem Beobachtungszeitraum von 1961-1972 einen Häufigkeitsgipfel im 7. Dezennium mit einem Durchschnittsalter von 64,5 Jahren. Das lag somit 8,9 Jahre über unserem Altersdurchschnitt. Jedoch ist in der jüngeren Literatur eine Verlagerung des Altersgipfel in frühere Altersdekaden zu verzeichnen (Krolls and Hoffman 1976) (Kubler, Ziegler et al. 1998) (Ordung, Reuther et al. 1992) (Jones, Lampe et al. 1989). Kübler, A., et al. (Kubler, Ziegler et al. 1998) berichtet über die Manifestation eines Plattenepithelkarzinoms bei einer 27-jährigen Patientin, womit der Trend der vorliegenden Ergebnisse untermauert wird.

Das männliche Geschlecht dominierte mit 114 Patienten (81,4%), wohingegen die Frauen mit 26 Patientinnen (18,6%) vertreten waren, was einem Verhältnis von 4,4:1 entspricht. Dies deckt sich mit den Angaben der von Ordnung et al. (Ordnung, Reuther et al. 1992) durchgeführten Studie mit 83% Männeranteil. Hyckel (Hyckel, Metzner et al. 1985) nennt mit einem Geschlechterverhältnis von 4,7:1 einen noch geringfügig höheren Männeranteil. In einer Vielzahl weiterer Literaturquellen ist das männliche Geschlecht zahlenmäßig geringer vertreten. Sowohl Kokemüller (Kokemuller, Brachvogel et al. 2002) als auch Eckardt (Eckardt, Barth et al. 2004) geben ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 3:1 an, was in diesen Studien auf eine Zunahme des Frauenanteils hindeutet. In dem DÖSAK-Tumorregister schloss sich Howaldt (Howaldt, Vorast et al. 2000) diesen Ergebnissen mit einem Männeranteil von 77,2% an.

4.2 Die Primärtumorlokalisation und das Grading als prognostische Faktoren

Im Würzburger Patientengut trat das Plattenepithelkarzinom in 53 Fällen (37,9%) am häufigsten am Mundboden und in 41 Fällen (29,3%) an der Zunge auf. Dies machte 67,2% aller Lokalisationsorte aus. Die Ergebnisse bezüglich der Tumorlokalisation spiegeln sich in der Literatur wider (Howaldt, Vorast et al. 2000) (Holtje, Schwipper et al. 1992) (Platz, Fries et al. 1992) (Hausamen 2000) (Eckardt and Schmelzeisen 1992) (Fries, Platz et al. 1979) (Kokemuller, Brachvogel et al. 2002) (Reich, Wegener et al. 1992) (Wangerin and Schow 1992) (Tischendorf 1992) (Weber, Reuther et al. 1992). Auch hier treten die meisten Tumore am Mundboden und an der Zunge auf. Eckardt und Schmelzeisen (Eckardt and Schmelzeisen 1992) gaben bei einem Patientengut von 379 Betroffenen den Mundboden mit 141 (37,2%) und die Zunge mit 80 Patienten (21,1%) als die häufigsten Lokalisationsorte an. In einem Gesamtpatientengut von 145 Patienten wurden bei Höltje et al. (Holtje, Schwipper et al. 1992) in 48

Fällen (79%) Karzinome am Mundboden und in 36 Fällen (24,8%) an der Zunge diagnostiziert.

In der vorliegenden Untersuchung konnten jedoch zwischen den unterschiedlichen Lokalisationsorten keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,982$) bezüglich der Überlebensraten errechnet werden. Dies wird in der Literatur durch Fries et al. (Fries, Platz et al. 1979) bestätigt. In seiner Studie konnte den Lokalisationsorten ebenfalls kein prognostischer Stellenwert beigemessen werden. Außer den in unserem Patientenkollektiv nicht aufgenommenen Lippenkarzinome hatten eine bessere Prognose (Platz, Fries et al. 1982) (Mohr, Bohndorf et al. 1992) (Mohr, Bohndorf et al. 1994) (Platz, Fries et al. 1982) (Weber, Reuther et al. 1992) (Mast, Egerter et al. 1992).

Das histologische Grading betreffend, waren in der Literatur weniger Informationsquellen auffindbar. In unserem Patientengut waren zum größten Teil mit 72,9% die mäßig differenzierten Tumoren (G2) vertreten. Dies wurde anhand der Probeexcision bestimmt. Innerhalb eines Gesamtkollektivs von 203 Patienten gab Hyckel [107] in dem Beobachtungszeitraum von 1968-1988 an, dass die G2 Tumoren einen Anteil von 43% und die G1 Tumoren einen Anteil von 51% ausmachten. Im Jahre 2000 betrug die Anzahl der G2 Tumore in dem von Howaldt (Howaldt, Vorast et al. 2000) untersuchten Patientengut 66%. Reuther, T., et al. 2005 (Reuther, Posselt et al. 2006) errechnete mit 76,6% einen noch höheren Wert für G2 Tumoren als in der hier vorliegenden Studie. In der Betrachtungsweise von Hyckel 1980 (Hyckel 1980) und Fries et al. 1978 (Fries R 1978 a) war die prognostische Bedeutung des Gradings umstritten. Jedoch überwiegt die These in anderen Veröffentlichungen, dass eine Korrelation zwischen histologischem Differenzierungsgrad und dem Einfluss auf das Überleben besteht (Platz, Fries et al. 1988) (Platz, Fries et al. 1982) (Mohr, Bohndorf et al. 1992) (Mohr, Bohndorf et al. 1990) (Muller, Hyckel et al. 1986) (Rapidis, Langdon et al. 1977) (Spiessl 1966) (Schumann, Hyckel et al. 1992). Die Bedeutung des histologischen Gradings legte Mohr (Mohr, Bohndorf et al. 1992) insofern dar, dass in seiner Studie undifferenzierte Tumore eine schlechtere Überlebensprognose aufwiesen. Selbst Hyckel [56] (Hyckel, Metzner et al. 1985) revidierte in späteren Studien seine Meinung zugunsten der prognosti-

schen Bedeutung des histologischen Differenzierungsgrades. Bei Schumann (Schumann, Hyckel et al. 1992) lag in seinem Patientengut die 5-Jahresüberlebensrate für G1 Tumoren bei 51,0% und für G3/4 Tumoren bei 25,8%. Auch Weber (Weber, Reuther et al. 1992) sprach von einer signifikanten Prognose des histologischen Differenzierungsgrades innerhalb der Probeexcision. Während des Beobachtungszeitraumes von 1981-1990 betrug in seinen Untersuchungen die 5-Jahresüberlebensdauer für G2 Tumoren 62,0%, die für G3/4 Tumoren jedoch nur noch 22,0% (Weber, Reuther et al. 1992). Dies entspricht der signifikanten 5-Jahresüberlebensrate ($p=0,031$) von 63,4% für G2 Tumoren in der vorliegenden Studie. Jedoch weicht die 5-Jahresüberlebensrate für G3/4 Tumoren in unserem Patientengut mit 46,7% stark von Webers (Weber, Reuther et al. 1992) Ergebnissen ab. Die Ursache hierfür könnte darin liegen, dass seine Patienten lediglich operativ behandelt wurden, und nicht wie unsere Patienten eine neoadjuvante Therapie erfahren haben. Es stellte sich heraus, dass der histologische Differenzierungsgrad der Tumore in der vorliegenden Studie präoperativ und postoperativ nicht übereinstimmte. In insgesamt 11 Fällen wurde das Grading des Operationsresektats schlechter eingestuft und in 4 Fällen besser. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass in unserem Fall die 5-Jahres-überlebensrate für G3/4 Tumoren geschönt sein könnte. Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992) gab an, dass die Histopathologie des Lymphknotenresektates einen signifikanten Stellenwert bezüglich des Überlebens einnimmt. Dieser Sachverhalt spiegelte sich bei Platz (Platz, Fries et al. 1988) und Mohr et al. (Mohr, Bohndorf et al. 1990) wider. 1994 legte Kirita et al. (Kirita, Okabe et al. 1994) dar, dass in seinem Gesamtkollektiv der histologische Differenzierungsgrad G4 maßgeblich mit der Manifestation eines Rezidivs korrelierte. Diese These bestätigte sich in unserem Patientengut. Innerhalb der G3/4 Tumoren traten mit 50,0% die meisten Rezidive auf im Vergleich zu den G2 Tumoren mit 27,5%.

4.3 Prätherapeutischer TNM-Status und das UICC-Stadium als Faktoren des Therapiekonzeptes und ihr prognostischer Einfluss

Innerhalb des Stagings wird prätherapeutisch das Ausmaß des Tumors nach der 5. Auflage der TNM-Klassifikation für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle aus dem Jahre 1997 nach UICC festgelegt (Howaldt, Vorast et al. 2000) (Hausamen 2000).

In unserer Untersuchung waren die Tumorpatienten des T-Stadiums T1 und T2 mit insgesamt 37,9% (n=53) vertreten, wobei das T2-Stadium mit 29,3% (n=41) überwog. 62,1% (n= 87) wurden als T3 oder T4 Tumoren eingestuft. Hierbei erkrankte die Mehrzahl aller Patienten mit 52,1% (n=73) an einem T4 Tumor.

Die Angaben in der Literatur weichen davon ab. Fries et al. (Fries, Platz et al. 1979) (Fries R 1978 a) spricht in seiner Studie lediglich chirurgisch Behandelte von einem Überwiegen der T1 und T2 Tumore mit insgesamt 81,2%. Hemprich (Hemprich, Breier et al. 1992) fand in seinem Patientengut insgesamt 70,4% T1 und T2 Tumoren wieder. Bei ihm wurden große Tumore erst postoperativ bestrahlt. Die Ursache für unser starkes Überwiegen der T3 und T4 Tumore liegt in der Tatsache, dass alle unsere Patienten neoadjuvant behandelt wurden. Diese Grundvoraussetzung hat zur Folge, dass kleinere T1 oder T2 Tumoren nur chirurgisch resektiert wurden und bei ihnen keine Radiochemotherapie angewandt wurde. Bei T3 und T4 Tumoren wurde hingegen meist eine Radiochemotherapie durchgeführt, um präoperativ die Tumormasse zu reduzieren. Diese Begründung bestätigt sich in anderen Literaturquellen (Eckardt, Wegener et al. 2006) (Schultze, Schillmoller et al. 2006), in denen ebenfalls eine präoperative Radiochemotherapie angewandt wurde. Bei Eckardt 2006 (Eckardt, Wegener et al. 2006) waren mit insgesamt 68,2% die T3 und T4 Tumoren vertreten. Die Kategorie T4 machte bei Schultze (Schultze, Schillmoller et al. 2006) mit 75,0% einen noch höheren Anteil in seinem Patientenkollektiv aus.

Das Überleben der Patienten betreffend, ergab sich in der vorliegenden Studie eine 5-Jahresüberlebensrate für T2 von 76,4%, für T3 von 56,6% und für T4 von 55,8%. Unser Patientengut zeigt eindeutig bessere Überlebensraten als in der Literatur. Weber (Weber, Reuther et al. 1992) gibt in seinem Patientengut für die T1 und T2 Tumoren eine 5-Jahresüberlebensrate von 68,0% aller Patienten und für die T3 und T4 Tumoren eine 5-Jahresüberlebensrate von 48,0% an. Vor allem die 5-Jahresüberlebensrate für T2 Tumoren von 78,0% und für T3 Tumoren von 55,0% stimmt mit der Veröffentlichung von Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992) überein. Jedoch gibt er eine erheblich schlechtere 5-Jahresüberlebensrate für T4 Tumoren von 28,0% an. Unsere sehr hohe 5-Jahresüberlebensrate für T4 Tumoren ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass nach der neoadjuvanten Behandlung 55 Fälle (75,3%) der insgesamt 74 T4 Tumore in eine bessere Klassifikation rückten. Diese Tumormassenreduktion hatte somit eine positive Auswirkung auf das Überleben.

Neben den T-Stadieneinteilungen beeinflussen die klinischen UICC-Stadien maßgeblich die Überlebensraten. In Tabelle 44 werden die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium mit der Literatur verglichen. Hieraus ergibt sich folgender Schluss, dass die Angaben zur 5-Jahresüberlebensrate der vorliegenden Studie den Angaben von Reuther, T., et al. (Reuther, Posselt et al. 2006) am ehesten gleichkommen. Im UICC-Stadium III und IV weichen unsere Ergebnisse jedoch mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 67,5% und 57,7% von den aufgeführten Literaturquellen am stärksten ab. Als Ursache ist hierfür anzuführen, dass in unserem Gesamtkollektiv ein erheblicher Erfolg der Radiochemotherapie in Bezug auf die Tumormassenreduktion zu verzeichnen ist. Lediglich 24,7% der Patienten mit T4-Tumoren und folglich UICC-Stadium IV waren posttherapeutisch noch von einem pT4 Tumor betroffen. Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie zur 4-Jahresüberlebensrate über unterschiedliche präoperative Radiochemotherapiekonzepte von Eckardt (Eckardt, Wegener et al. 2006) zeigen für das UICC-Stadium III und das UICC-Stadium IV mit 60,9% und 57,3% ähnlich gute Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie mit 78,8% und 62,0%. Jedoch sind Vergleiche mit der Literatur begrenzt, da beispielsweise Unterschiede in der Ausgangssituation des Patienten

tengutes, der Therapieart und des Nachuntersuchungszeitraums in Betracht zu ziehen sind.

Tabelle 44: 5-Jahresüberlebensraten abhängig vom UICC-Stadium verglichen mit Literaturquellen

Literatur	UICC-Stadium			
	I	II	III	IV
Fischer-Brandies 1992	73,0%	61,0%	38,0%	18,0%
Silver 1986	70,0%	65,0%	45,0%	27,0%
Hemprich 1992	80,6%	68,3%	54,9%	26,1%
Reuther, T., et al. 2005	/	68,8%	56,4%	39,9%
vorliegende Studie	88,9%	73,2%	67,5%	57,7%

4.4 Der Befall der regionären Lymphknoten als Einflussfaktor auf das Überleben

In einer Vielzahl von Studien wird der Beweis erbracht, dass der Nachweis vitaler Tumorzellen in den Lymphknoten zu einer schlechteren Überlebenschance führt (Eckardt, Wegener et al. 2006) (Mohr, Bohndorf et al. 1992) (Weber, Reuther et al. 1992) (Hyckel P. 1992) (Schumann, Hyckel et al. 1992) und laut Kokemüller et al. (Kokemüller, Brachvogel et al. 2002) zusätzlich mit der Rezidivbildung korreliert.

Dieser Sachverhalt wurde in der vorliegenden Studie bestätigt. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug im pN0-Stadium 70,6%, im pN1-Stadium 57,6% und im pN2-Stadium lediglich 26,7%. Wird nur noch zwischen dem Status pN0 und pN1+ unterschieden, ergibt sich für pN0 eine 5-Jahresüberlebensrate von 70,6% und für pN1+ eine 5-Jahresüberlebensrate von 42,8%. Diese Werte fin-

den sich bei Vellguth (Vellguth) mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 76% für pN0 und 47% für pN1-3 wieder. Eckardt (Eckardt, Wegener et al. 2006) gibt eine 3-Jahresüberlebensrate von 74,5% für pN0 und 55,5% für pN1-3 an. Im Würzburger Patientengut betrug die 3-Jahresüberlebensrate für pN0 81,0% und für pN1+ 46,7%. Andere Literaturquellen präsentieren jedoch deutlich schlechtere Prognosen für Tumore im Stadium pN1-3 (Reich, Wegener et al. 1992) (Weber, Reuther et al. 1992). Sowohl Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992) nach rein ablativer Chirurgie als auch Weber (Weber, Reuther et al. 1992) sprechen von einer 5-Jahresüberlebensrate für pN0 von 65,0% und für pN1-3 von nur noch 30,0%. Diese Tatsache verdeutlicht die positive Auswirkung der präoperativen Nekrotisierung der Tumorzellen in den Lymphknoten. Mohr (Mohr, Bohndorf et al. 1994) gibt in seiner DÖSAK-Studie ebenfalls an, dass in 66,0% der Lymphknoten nach alleiniger chirurgischer Therapie Metastasen nachweisbar waren, wohingegen nach einer Kombinationstherapie dies nur noch für 38,0% der Lymphknoten zutraf.

4.5 Malignomfolgen – Rezidiv, Zweittumor, Metastasen als kausale Faktoren der Überlebenswahrscheinlichkeit

4.5.1 Rezidive – Lokalrezidive und Lymphknotenrezidive

In einer 10-Jahres-Studie zum Rezidivverhalten legte Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992) dar, dass 80% der Patienten mit Metastasen bereits innerhalb von 2 Jahren nach dem Eingriff an ihrem Tumorleiden verstarben. Somit kam Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992) zum Schluss, dass die Überlebensprognose hauptsächlich vom Auftreten von Rezidiven oder Metastasen beeinflusst wird.

In unserem Gesamtpatientengut waren 38 Patienten (27,1%) von einem Rezidiv betroffen, wohingegen 102 Patienten (72,9%) kein Rezidiv entwickelten. Bei Eckardt (Eckardt, Barth et al. 2004) lag die Rezidivrate bei 19,8% seines Patientengutes. Hemprich (Hemprich, Breier et al. 1992) gab an, dass 23,8% seines Gesamtkollektives ein Rezidiv bildeten.

Tabelle 45 veranschaulicht die Inzidenzraten lokaler Tumorrezidive bei Oropharynxkarzinomen, die zwischen 12,3% und 29,7% variieren (Eckardt and Schmelzeisen 1992) (Cooney and Poulsen 1999) (Hemprich, Breier et al. 1992) (Gonzalez-Moles, Esteban et al. 2002) (Kowalski, Magrin et al. 1993) (Leemans, Tiwari et al. 1994) (Magnano, Bussi et al. 1995) (Ramadan and Wetmore 1992) (Rodrigo and Suarez 1998). Somit kann gesagt werden, dass unsere Rezidivrate von 27,1% im oberen Bereich der angegebenen Literaturquellen liegt. Unsere hohe Rezidivrate ist wohl darauf zurückzuführen, dass bei einer Inzidenzrate für Zweitumore von lediglich 2,9% oft nicht zwischen einem Zweitumor und einem Rezidiv unterschieden wurde. Folglich wurden mehr Rezidive diagnostiziert.

Werden die Rezidivinzidenzen in Abhängigkeit des T-Status ermittelt, liegen unsere Werte für die T3/T4-Stadien im Vergleich zur Literatur deutlich höher. In unserem Kollektiv beträgt die Rezidivinzidenzrate für T1/T2 Patienten 18,4% und für T3/T4 Patienten beträchtliche 81,6%. Bei Weber (Weber, Reuther et al. 1992) erlitt die Gruppe T1/T2 in 21% der Fälle Rezidive, wohingegen dies in den T3/T4-Stadien nur bei 49% der Fall war. Eckardt (Eckardt, Barth et al. 2004) stimmte diesen Werten für T3/T4 mit Inzidenzraten von 44,6% mit Weber (Weber, Reuther et al. 1992) überein. Lediglich seine Rezidivinzidenz (Eckardt, Barth et al. 2004) für T1/T2 lag mit 28,9% höher als bei Weber (Weber, Reuther et al. 1992) und bei der vorliegenden Studie. Bei Reuther, T., et al. (Reuther, Posselt et al. 2006) lag die Rezidivinzidenz für T3/T4 Tumoren mit 59,7% ebenfalls etwas über dem Schnitt. Die hohen Rezidivraten für T3/T4 Tumore in unserem Patientengut sind auf die Auswirkungen der neoadjuvanten Therapie zurückzuführen, denn 75,3% der Patienten innerhalb des T4-Stadiums sind posttherapeutisch in niedrigere T-Stadien einzustufen.

Wie in der Literatur bestätigt, verschlechterte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten eines Rezidivs erheblich. In unserem Patientengut sank die 5-Jahresüberlebensrate bei Rezidivpatienten auf 26,0%, wobei sich ähnlich hohe Werte bei Weber (Weber, Reuther et al. 1992) mit 25,0% wiederfanden. Eckardt (Eckardt, Barth et al. 2004) errechnete mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 14,4% weitaus schlechtere Ergebnisse. In einem noch größeren Rahmen wich die 5-Jahresüberlebensrate bei Kokemüller (Kokemüller, Brachvogel et al. 2002) mit 7,0% und bei Reuther, T., et al. (Reuther, Posselt et al. 2006) mit nur 4,6% ab.

Die Werte zu Rezidivhäufigkeiten sowie Überlebenszeiten variieren in der Literatur. Stets müssen beispielsweise die Differenzen in der Ausgangssituation des Patientenkollektivs, in den Therapiemodalitäten sowie in dem Nachbeobachtungszeitraum berücksichtigt werden.

Unstrittig ist jedoch, dass durch das Auftreten von Rezidiven die Prognose rapide abnimmt. Vor dem Hintergrund, dass 70,0% der Rezidive in den ersten 2 Jahren in Erscheinung treten (Eckardt, Barth et al. 2004), wird in mehreren Literaturquellen eine intensivere Tumornachsorge empfohlen (Wangerin and Schow 1992) (Pitz, Howaldt et al. 1994) (Eckardt, Barth et al. 2004) (Hemprich, Breier et al. 1992). Hemprich (Hemprich, Breier et al. 1992) legt sogar nahe, die Kontrolluntersuchungen der Patienten weit über den bisher üblichen 5-Jahreszeitraum hinaus durchzuführen.

Tabelle 45: Auftreten lokaler Tumorrezidive bei Oropharynxkarzinomen

Studien	Gesamtkollektiv	Auftreten in %
Rodrigo et al. (1998)	158	29,7
Hemprich et al. (1992)	492	23,8
Gonzales-Moles et al. (2002)	81	23,3
Reuther, T., et al. (2005)	129	20
Eckardt et al. (2004)	1000	19,8
Ramadan et al. (1992)	75	19,0
Magnano et al. (1995)	396	17,9
Kowalski et al. (1995)	212	15,1
Cooney et al. (1999)	302	14,6
Leemanns et al. (1994)	244	12,3
vorliegende Studie	140	27,1

4.5.2 Die Manifestation von Zweittumoren

In ersten Fallbeschreibungen schilderte Billroth (Billroth 1889) bereits 1889, dass sich nach kompletter Regression ein zweiter vom Primärtumor unabhängiger maligner Tumor bilden kann. Die Vertreter der multizentrischen Tumorentstehung wie Moertel u. Foss (Moertel and Foss 1958), Lefor et al. (Lefor, Brendenberg et al. 1986) und Shikhani et al. (Shikhani, Matanoski et al. 1986) sind der Ansicht, dass diese Patienten einem größeren Risiko ausgesetzt sind, an einem weiteren Tumor zu erkranken. Es handelt sich um einen Zweittumor, wenn die Neoplasie der Definition von Warren und Gates (Warren 1932) entspricht. Grundvoraussetzung hierfür ist, dass die Malignität des Mehrfachkarzinoms histologisch gesichert ist, beide Tumoren von einer 2 cm breiten nicht

neoplastischen Schleimhautbrücke getrennt sind, und eine Metastase ausgeschlossen ist. Längst wird in mehreren Literaturquellen (Brandau and Glanz 1989) (Cooper, Pajak et al. 1989) (de Vries, Van der Waal et al. 1986) (Hordijk and de Jong 1983) (Licciardello, Spitz et al. 1989) (Lippman and Hong 1989) (Shaha, Hoover et al. 1988) die Problematik der multiplen primären Malignome erkannt und nicht mehr als medizinische Seltenheit wahrgenommen. Es wird heute davon ausgegangen, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, an einem Zweittumor zu erkranken als überhaupt einen Tumor zu bekommen (Wangerin and Schow 1992).

Während in den 70er Jahren die Inzidenz für Zweittumoren 7% betrug, wurde in den 80er Jahren bereits eine Inzidenz von über 11% angegeben (Schow 1989). Das Auftreten multipler maligner Tumore bewegt sich laut Jones (Jones, Morar et al. 1995) und Lippman (Lippman, Spitz et al. 1994) in einem Rahmen zwischen 4,3% und 30,0%. Als Ursache hierfür werden verbesserte Tumordiagnostik, Therapie, Nachsorgeuntersuchungen und eine erhöhte Lebenserwartung angeführt (Wangerin and Schow 1992). Das Entstehen von Zweittumoren führte de Vries (de Vries, Maier et al. 1990) auf die genetische Disposition zurück. Howaldt et al. 2000 (Howaldt, Vorast et al. 2000) spricht von einem Fortbestehen kanzerogener Noxen wie Alkohol und Nikotin nach vollständiger Entfernung des Primärtumors. Dieser Sachverhalt begünstigt die Manifestation eines Zweittumors (Howaldt, Vorast et al. 2000). Jedoch wird selbst eine echte Zunahme für möglich gehalten (Gluckman 1979).

Lediglich 4 Patienten (2,9%) in unserem Patientengut erkrankten an einem Zweittumor. Wenn in Literaturangaben (Lippman, Spitz et al. 1994) (Jones, Morar et al. 1995) die Inzidenz eines Zweittumors mit 4,3% bis 30,0% festgelegt wird, liegen unsere Angaben weit unter diesen Werten. Dies ist wieder darauf zurückzuführen, dass in den Krankenakten sicherlich von den behandelnden Ärzten oft ein Zweittumor als Rezidiv diagnostiziert wurde. Nach 1352 Tagen traten die Zweittumoren allesamt im Aerodigestivtrakt auf. Wangerin (Wangerin and Schow 1992) bestätigt das gehäufte Erscheinen im Aerodigestivtrakt. In unserem Patientengut bildeten sich lediglich im pT0- und pT1-Stadium Zweittumoren aus. Das wiederum spricht dafür, dass laut Warren und Gates (Warren

1932) Erst- und Zweittumoren nicht miteinander in Verbindung stehen und durch eine nicht neoplastische Schleimhautbrücke voneinander getrennt sind.

Mit der Manifestation eines Zweittumors geht eine Verschlechterung der Überlebensprognose einher (Wangerin and Schow 1992) (de Vries, Van der Waal et al. 1986) (Reuther, Posselt et al. 2006) (Marchetta, Sako et al. 1965) (Martin, Glanz et al. 1979). Marchetta et al. 1969 (Marchetta, Sako et al. 1965) geben eine 5-Jahresüberlebensrate von 9,0% an und Martin et al. (Martin, Glanz et al. 1979) von 35,6%. In der vorliegenden Studie beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 25,0% und kommt somit den Angaben von Reuther, T., et al. (Reuther, Posselt et al. 2006) mit 16,7% am nächsten. Jedoch ist in unserem Kollektiv in Betracht zu ziehen, dass die Gruppe der Zweittumorpatienten sich nur aus 4 Patienten zusammensetzte. Der Log-Rank Test spiegelte mit $p=0,087\%$ keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben wider.

4.5.3 Fernmetastasen

Beim Mundhöhlenkarzinom variieren die Angaben über das Auftreten von Fernmetastasen (Horch 1991). 1923 berichtete Crile (Crile 1923), dass lediglich 1,0% seines Patientengutes Fernmetastasen aufwies. Laut rein klinischer Befunde bewegen sich die Werte zwischen 11,0-30,0% (Gratz and Makek 1990) (Merino, Lindberg et al. 1977) (Papac 1984). Jedoch können die Zahlen je nach klinischen oder Autopsiebefunden zwischen 7,5% und 49,0% schwanken (Ildstad, Bigelow et al. 1983) (Kotwall, Sako et al. 1987) (Papac 1984) (Wolfensberger and Krause 1986). Bei Reuther, T., et al. (Reuther, Posselt et al. 2006) traten im Nachbeobachtungszeitraum 19,4% Fernmetastasen auf, wohingegen bei Merino (Merino, Lindberg et al. 1977) 10,9% Fernmetastasen diagnostiziert wurden. In unserem Patientengut lag die Inzidenz nur bei 9,3%. Damit lagen die Angaben im unteren Bereich. Der Grund hierfür ist, dass bei Patienten mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum eine Fernmetastase nicht erkannt werden konnte. Am häufigsten werden Fernmetastasen nach 6-24 Mona-

ten diagnostiziert (Gratz and Makek 1990). In der vorliegenden Studie manifestierte sich im Mittel eine Fernmetastase nach 705 Tagen und liegt somit an der oberen Grenze (Gratz and Makek 1990). Am häufigsten traten, wie auch in der Literatur erwähnt (Kotwall, Sako et al. 1987), die Fernmetastasen in unserem Gesamtkollektiv im Bereich der Lunge, Leber und Wirbelsäule in Erscheinung.

Mit zunehmendem UICC-Stadium steigt die Wahrscheinlichkeit der Bildung einer Fernmetastase (Merino, Lindberg et al. 1977). Auch bei Grätz (Gratz and Makek 1990) liegt der Hauptteil der Patienten mit einer Fernmetastase mit 66,7% im UICC-Stadium IV. In der vorliegenden Studie waren 84,6% aller Patienten mit Fernmetastasen im UICC-Stadium IV wiederzufinden. Dies machte somit noch einen erheblich größeren Anteil aus, ist jedoch mit $p=0,154$ nicht signifikant.

Ähnlich verhält es sich mit zunehmendem T-Stadium. Während bei Papac (Papac 1984) 74,0% der T3/T4-Stadien eine Fernmetastase entwickelten, waren dies im T2-Stadium nur 26,0%. In unserem Patientengut wurde diese Relation mit 92,3% für T3/T4 Tumoren im Vergleich zu 7,7% für T2 Tumoren noch stärker verdeutlicht. Mit $p=0,09$ waren diese Angaben jedoch nicht signifikant.

Die Manifestation einer Fernmetastase hat eine erhebliche Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit zur Folge (Papac 1984). In unserem Kollektiv ergab sich für die an einer Fernmetastase erkrankten Patienten eine hochsignifikante 5-Jahresüberlebensrate ($p=0,001$) von lediglich 26,9%.

4.5.4 Überlebensprognose

Die Verbesserung der Lebensqualität wird heute neben der Heilung bei der Durchführung einer onkologischen Therapie gefordert (HP. Howaldt) (Bernhard 1992). Da dies jedoch einer subjektiven Einschätzung entspricht (Spritzer 1987), wird als Hauptkriterium des Therapieerfolges die Überlebensrate herangezogen (HP. Howaldt) (Ordnung). Laut einer Studie des National Cancer Institute im Jahre 1976 betrug die 5-Jahres-überlebensrate in dem Beobachtungszeit-

raum von 1955-1959 als auch genau 10 Jahre später 42,0% bzw. 43,0% (Muir 1987). Während Howaldt 1990 (HP. Howaldt) von beträchtlichen Fortschritten in den damals vergangenen 2 Jahrzehnten sprach, spiegelte sich die Stagnation der Überlebensraten des National Cancer Institute in der von Platz et al. (Platz, Fries et al. 1988) durchgeführten Studie 1988 wider. Zwischen 1952-1978 und 1977-1985 ermittelte die Autoren Platz et al. in einer DÖSAK-Studie eine 5-Jahresüberlebensrate von 40,0% und 43,5%. Erst 1995 konnte Pitz (H. Pitz) eine Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate mit 52,0% an einem größeren Patientenkollektiv präsentieren. Howaldt (Howaldt, Vorast et al. 2000) berechnete im Jahre 2000 für das Gesamtkollektiv aus dem DÖSAK-Tumorregister eine 5-Jahres-wahrscheinlichkeit von 52,4%. Anzumerken ist jedoch, dass innerhalb dieser Studie bei 10 Kliniken die errechneten Werte unter 50,0% lagen, aber immerhin 3 Kliniken Werte über 60,0% angaben (Howaldt, Vorast et al. 2000). In der vorliegenden Studie betrug die 5-Jahresüberlebensrate 64,1%, was verglichen mit anderen Studien einem sehr guten Ergebnis entspricht. Dieser positive Effekt ist sicherlich auf die teilweise oder vollständige Vernichtung der Tumorzellen durch die präoperative Radiochemotherapie zurückzuführen. Dies wird vor allem durch die von Reich et al. (Reich, Wegener et al. 1992) durchgeführte Studie bestätigt. Die Patienten, bei denen die Chemotherapie mit Bleomycin, Vincristin und Methorexat mit einer radikalen Operation kombiniert wurde, erreichten mit 38,7% eine deutlich schlechtere 5-Jahres-überlebensrate als Patienten mit einer präoperativen Radiochemotherapie mit Cisplatin. Diese Therapiemodalität erzielte eine 5-Jahresüberlebensrate von 60,5% (Reich, Wegener et al. 1992). Weber et al. (Weber, Reuther et al. 1992) erzielte für neoadjuvant Behandelte eine 5-Jahres-überlebensrate von 59,0%. Zudem wurden unsere sehr guten Therapieergebnisse durch eine bereits in den Jahren 1985-1994 an der Würzburger Universitätsklinik vorgenommene Untersuchung (Vellguth) mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 65,5% bestätigt. Wie auch schon Howaldt (HP. Howaldt) darauf hinwies, sind die Ergebnisse nur schwer mit den Überlebensraten anderer Studien zu vergleichen. Seiner Ansicht nach kann ein Therapieerfolg allein durch die Auswahl der Patienten für ein bestimmtes Therapiekonzept geschönt werden (HP. Howaldt). Dem ist hinzuzufügen, dass sich, wie

Reuther, T., et al. (Reuther, Posselt et al. 2006) anmerkte, allein schon die Ausgangssituation der unterschiedlichen Patientenkollektive in Bezug auf Alkoholverzehr, Nikotinkonsum, Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Tumorlokalisation etc. erheblich unterscheidet. Es handelt sich somit im Vergleich stets um sehr inhomogene Patientengruppen. Nicht zu vernachlässigen sind die unterschiedlichen Therapiemodalitäten, die von alleiniger chirurgischer Therapie bis hin zu adjuvanter oder neoadjuvanter Therapie reichen (Reuther, Posselt et al. 2006). Der Nachbeobachtungszeitraum muss auch stets in die Bewertung miteinfließen. Sowie auch die Tatsache, dass das Therapieergebnis wesentlich durch den Operateur mitbeeinflusst wird. In dieser Hinsicht können jedoch mit anderen Kliniken keine Vergleiche vorgenommen werden.

Zur Verbesserung der Überlebensprognosen tragen mitunter die Weiterentwicklungen der Inneren Medizin, der Anästhesiologie, der Radiologie und der Chemotherapeutika bei. Nicht zu vernachlässigen sind die bereits erwähnten, verbesserten Rekonstruktionsverfahren, wie z.B. die Mikrochirurgie, durch die ausgedehntere Operationen ermöglicht werden (Reuther, Steinau et al. 1984) (Hausamen, Eckardt et al. 1994) (HP. Howaldt) (Gerlach KL.) (Hörmann 1996).

5 Zusammenfassung

In einem Zeitraum von 1993 bis 2007 wurden an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg insgesamt 140 Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Oropharynxregion in eine retrospektive Studie einbezogen. Grundvoraussetzung war, dass alle Patienten neoadjuvant behandelt wurden. Die Patienten erhielten eine Gesamtstrahlendosis von 40 Gy, wobei parallel zu den ersten 5 Bestrahlungstagen eine Chemotherapie mit 60 mg/m² Körperoberfläche Carboplatin durchgeführt wurde.

Die Tumorstadieneinteilung erfolgte nach der aktuellen TNM-Klassifikation gemäß der UICC.

Die Patientendaten wurden aus den Bereichen Anamnese, Therapie, Pathologie und Nachsorge herausgefiltert.

Das Durchschnittsalter des Patientengutes lag bei 55,6 Jahren, das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug 4,4:1. Mit 37,9% war die häufigste Tumorlokalisation der Mundboden. In 83,3% der Fälle war das Plattenepithelkarzinom verhornend und zu 72,9% mäßig differenziert (G2). Gemäß der TNM-Klassifikation wurden klinisch 52,1% T4 Tumoren und 62,1% pathologische Lymphknoten diagnostiziert. Posttherapeutisch wurden in der pathohistologischen Aufbereitung in 39,9% der Fälle pT1 Tumoren und in 76,4% tumorfreie Lymphknoten nachgewiesen. Bei 93,6% der Tumore konnte durch den operativen Eingriff eine R0-Resektion erzielt werden. 36,4% des Patientengutes wurde von einer Komplikation in Form eines Rezidives (27,1%) oder eines Zweittumors (2,9%) heimgesucht. Die 5-Jahresüberlebensrate der lediglich tumorassoziiert verstorbenen Patienten betrug 64,1%. Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten das pT-Stadium ($p < 0,01$), das pN-Stadium ($p < 0,01$), das Grading ($p = 0,031$), die R0-Resektion ($p < 0,01$), das Auftreten von Spätkomplikationen ($p < 0,01$), Rezidive ($p < 0,01$) sowie Fernmetastasen ($p < 0,01$). Im Vergleich zur allgemeinen Literatur konnten z.T. erheblich bessere Überlebensraten ermittelt werden. Beim Überlebensvergleich mit Studien von ebenfalls neoadjuvant behandelten Patienten bestätigte sich jedoch diese signifikante Prognoseverbesserung.

6 Literaturverzeichnis

- Bakamian V (1965). "A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with primary pectoralis skin flap." Plast Reconstr Surg **36**: 122.
- Bernhard, J., Ed. (1992). Lebensqualität in onkologischen Therapiestudien. Konzepte, Methodik und Anwendung am Beispiel des kleinen Bronchialkarzinoms Lang, Bern.
- Bier, J., H. P. Howaldt, et al. (1992). "[4th German-Austrian-Swiss Study Group therapy study. Prospective, randomized, clinical study of squamous cell cancer of the mouth: "Radical neck dissection versus conservative neck dissection"]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 108-10.
- Bier, J., D. Schlums, et al. (1993). "A comparison of radical and conservative neck dissection." Int J Oral Maxillofac Surg **22**(2): 102-7.
- Billroth (1889). Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen
- Bocca, E. (1966). "Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection." J Laryngol Otol **80**(8): 831-8.
- Boyle, P., U. Veronesi, et al. (1995). "European School of Oncology Advisory report to the European Commission for the "Europe Against Cancer Programme" European Code Against Cancer." Eur J Cancer **31A**(9): 1395-405.
- Boyle, P., T. Zheng, et al. (1990). "Recent advances in the etiology and epidemiology of head and neck cancer." Curr Opin Oncol **2**(3): 539-45.
- Brandau, P. and H. Glanz (1989). "[Multicentric cancer spread in the mouth cavity and oropharynx]." Hno **37**(12): 485-9.
- Bross, I. D. and J. Coombs (1976). "Early onset of oral cancer among women who drink and smoke." Oncology **33**(3): 136-9.
- Budach V, B. (2001). "Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren." Der Onkologe **7**: 533-549.
- Cooney, T. R. and M. G. Poulsen (1999). "Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer?" Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125**(4): 379-82.
- Cooper, J. S., T. F. Pajak, et al. (1989). "Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience." Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**(3): 449-56.
- Cornelius, C. P., M. Ehrenfeld, et al. (1992). "[The problem of elective (preventive) neck dissection in mouth cancer exemplified by a comparison of pre- and postoperative neck lymph node findings]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 111-5.
- Crile, G. (1923). "Carcinoma of the jaws, tongue, cheek, and lips." Surg Gynecol Obstet **36**: 159- 184.
- Crile, G. (1987). "Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one

- hundred and thirty-two operations. By George Crile." Jama **258**(22): 3286-93.
- Crowley-Weber, C. L., K. Dvorakova, et al. (2003). "Nicotine increases oxidative stress, activates NF-kappaB and GRP78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress inducer, deoxycholate: relevance to colon carcinogenesis." Chem Biol Interact **145**(1): 53-66.
- de Vries, N., H. Maier, et al. (1990). "[Chemo-) prevention of second tumors in patients with head and neck neoplasms]." Hno **38**(6): 208-13.
- de Vries, N., I. Van der Waal, et al. (1986). "Multiple primary tumours in oral cancer." Int J Oral Maxillofac Surg **15**(1): 85-7.
- Dennington, M. L., D. R. Carter, et al. (1980). "Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma." Laryngoscope **90**(2): 196-201.
- Eckardt, A., E. L. Barth, et al. (2004). "Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period." Oral Oncol **40**(4): 427-32.
- Eckardt, A. and R. Schmelzeisen (1992). "[Clinical problems of multicentric tumor development in patients with mouth tumors--importance for cancer after-care]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 69-70.
- Eckardt, A., G. Wegener, et al. (2006). "[Preoperative radiochemotherapy of advanced resectable cancer of the oral cavity with cisplatin vs paclitaxel/carboplatin Analysis of two multimodality treatment concepts.]" Mund Kiefer Gesichtschir **10**(1): 30-6.
- Fietkau R, M., IroH (2007). "Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region." Der Onkologe **13**: 109-117.
- Franceschi, S., E. Bidoli, et al. (2000). "Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues." Oral Oncol **36**(1): 106-15.
- Fries R, P. H., Wagner R, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler G, Kriens O, Leijhanec J, Mehnerth, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhardt E, Wepner E, Zisser G (1978 a). "Karzinome der Mundhöhle : Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Differenzierungsgrad des Primärtumors." Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir **2**: 144-148.
- Fries R, P. H., Wagner R, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler G, Kriens O, Leijhanec J, Mehnerth, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhardt E, Wepner E, Zisser G (1979). "Karzinome der Mundhöhle : Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Geschlecht und Alter " Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir **3**: 127-132
- Fries, R., H. Platz, et al. (1979). "Carcinoma of the oral cavity: on the prognostic significance of the primary tumour site (by levels and areas)." J Maxillofac Surg **7**(1): 15-31.
- Gerlach KL., P. D. Tumorchirurgie, Springer Berlin, Heidelberg, New York (1995).
- Girod, S. C., M. Kaupe, et al. (1998). "[p53 as a biomarker in radiotherapy of carcinoma of the mouth cavity]." Mund Kiefer Gesichtschir **2**(1): 11-3.

- Gluckman, J. L. (1979). "Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system." Arch Otolaryngol **105**(10): 597-8.
- Gonzalez-Moles, M. A., F. Esteban, et al. (2002). "Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer." Oral Oncol **38**(4): 394-7.
- Gratz, K. W. and M. Makek (1990). "[Distant metastases and second carcinomas in patients with malignancies of the oral cavity]." Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir **14**(1): 5-11.
- H. Pitz, H. H., M. Frenz "6. Projektionsbericht des Zentralregisters des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) für den Zeitraum vom 01. April 1989- 15. Februar 1995 " 6. Projektionsbericht des DÖSAK, (1995).
- Hausamen, J. E. (2000). "[Tumor surgery]." Mund Kiefer Gesichtschir **4 Suppl 1**: S142-54.
- Hausamen, J. E., A. Eckardt, et al. (1994). "[Development, current status and perspectives of tumor therapy in oromandibulofacial surgery--a determination of the current status]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **39**: 5-12.
- Hemprich, A., T. Breier, et al. (1992). "[Long-term results of radical therapy of squamous cell cancers of the mouth with special reference to late recurrence and second malignancies--a catamnestic study of 20 years]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 43-5.
- Hemprich, A. and R. P. Muller (1989). "Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx." Int J Oral Maxillofac Surg **18**(1): 39-42.
- Hermann, R. M., R. Krech, et al. (2001). "[The value of qualitative regression grading as a prognostic factor for survival after preoperative radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer]." Strahlenther Onkol **177**(6): 277-82.
- Heusch, W. L. and R. Maneckjee (1998). "Signalling pathways involved in nicotine regulation of apoptosis of human lung cancer cells." Carcinogenesis **19**(4): 551-6.
- Hofmann-Axthelm (1995). "Die Geschichte der Mund-,Kiefer-, und Gesichtschirurgie." **S.104-116.**
- Holtje, W. J., V. Schwipper, et al. (1992). "[5-year survival rate of patients with squamous cell cancers of the mouth; a retrospective comparative study]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 26-9.
- Horch, H. (1991). Praxis der Zahnheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Band 10, 2.Auflage. München, Urban & Schwarzenberg.
- Hordijk, G. J. and J. M. de Jong (1983). "Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer." J Laryngol Otol **97**(7): 619-21.
- Hörmann, K. (1996). "Neoadjuvante Therapiekonzepte- Neoadjuvante Chemotherapie beim Oropharynxkarzinom - Verbesserung der Prognose." Onkologie **19**: 81- 93.

- Howaldt, H. P., H. Vorast, et al. (2000). "[Results of the DOSAK tumor register]." Mund Kiefer Gesichtschir **4 Suppl 1**: S216-25.
- HP. Howaldt, K. B. Fortschritte und Schwerpunkte der Geschwulstbehandlung im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich. Systematische Erhebungen des DÖSAK. G. P. K. Schuchardt, Thieme Stuttgart (1990): 60-67.
- Hyckel (1980). "Das Mundhöhlenkarzinom aus prognostischer Sicht unter Berücksichtigung paraklinischer Werte." Med. Diss. Jena (1980).
- Hyckel, P., G. Metzner, et al. (1985). "[Prognostic relevance of histologic and immunologic parameters as a contribution to the data on individualized treatment plans for carcinoma of the mouth]." Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir **9(6)**: 475-80.
- Hyckel P. , M. B., Schumann D., Ahlendorf W., Müller P., Hoyer H (1992). "Die Individualisierung der Tumorthherapie auf der Basis biologischer Parameter und der Prognosebewertung mit Hilfe des TPI." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 56-58.
- Ildstad, S. T., M. E. Bigelow, et al. (1983). "Intra-oral cancer at the Massachusetts General Hospital. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth." Ann Surg **197(1)**: 34-41.
- Jahnke, V., C. Matthias, et al. (1999). "[Genetic predisposition for the development of head and neck carcinomas]." Laryngorhinootologie **78(1)**: 24-7.
- John, U. and M. Hanke (2002). "Tobacco smoking- and alcohol drinking-attributable cancer mortality in Germany." Eur J Cancer Prev **11(1)**: 11-7.
- Johnson, N. W. and K. A. Warnakulasuriya (1993). "Epidemiology and aetiology of oral cancer in the United Kingdom." Community Dent Health **10 Suppl 1**: 13-29.
- Jones, A. S., P. Morar, et al. (1995). "Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma." Cancer **75(6)**: 1343-53.
- Jones, J. B., H. B. Lampe, et al. (1989). "Carcinoma of the tongue in young patients." J Otolaryngol **18(3)**: 105-8.
- Kaplan EL., P. M. (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Ass **53**: 457- 481.
- Kato, I. and A. M. Nomura (1994). "Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer." Eur J Cancer B Oral Oncol **30B(2)**: 75-81.
- Kessler, P., G. Grabenbauer, et al. (2004). "[Patients with oral squamous cell carcinoma. Long-term survival and evaluation of quality of life-initial results obtained with two treatment protocols in a prospective study]." Mund Kiefer Gesichtschir **8(5)**: 302-10.
- Ketcham, A. S., H. Wexler, et al. (1963). "Effects of alcohol in mouse neoplasia." Cancer Res **23**: 667-70.
- Kirita, T., S. Okabe, et al. (1994). "Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma." J Oral Maxillofac Surg **52(2)**: 149-54.
- Kokemuller, H., P. Brachvogel, et al. (2002). "[Effectiveness of neck dissection in metastasizing mouth carcinoma. Uni- and multivariate analysis of factors of influence]." Mund Kiefer Gesichtschir **6(2)**: 91-7.

- Korte, A., G. Obe, et al. (1981). "Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters." Mutat Res **88**(4): 389-95.
- Kotwall, C., K. Sako, et al. (1987). "Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck." Am J Surg **154**(4): 439-42.
- Kowalski, L. P., J. Magrin, et al. (1993). "Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. Survival results in 212 cases." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **119**(9): 958-63.
- Krolls, S. O. and S. Hoffman (1976). "Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients." J Am Dent Assoc **92**(3): 571-4.
- Kubler, A., C. Ziegler, et al. (1998). "[Squamous epithelial carcinoma in a 27-year-old patient with cellular immune defect]." Mund Kiefer Gesichtschir **2**(2): 58-61.
- KuhntT, K., BlochingM, DunstJ (2003). "Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich " Der Onkologe **9**: 771-782.
- Küttner, H. "Über die Lymphgefäße und Lymphdrüsen der Zunge mit Beziehung auf die Verbreiterung des Zungenrandcarcinoms " Beitr Klin Chir(21): 732-786.
- Leemans, C. R., R. Tiwari, et al. (1994). "Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor." Cancer **73**(1): 187-90.
- Lefor, A. T., C. E. Bredenberg, et al. (1986). "Multiple malignancies of the lung and head and neck. Second primary tumor or metastasis?" Arch Surg **121**(3): 265-70.
- Lentrodt, J., C. U. Fritze, et al. (1992). "[Does defect coverage with extensive flaps after surgery for advanced oral cancer have an effect on survival rate of patients?]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 93-4.
- Licciardello, J. T., M. R. Spitz, et al. (1989). "Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung." Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**(3): 467-76.
- Lippman, S. M. and W. K. Hong (1989). "Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease." Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**(3): 691-4.
- Lippman, S. M., M. Spitz, et al. (1994). "Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer." Cancer **74**(9 Suppl): 2719-25.
- Lyon, J. L., J. W. Gardner, et al. (1980). "Cancer incidence in Mormons and non-Mormons in Utah during 1967--75." J Natl Cancer Inst **65**(5): 1055-61.
- Magnano, M., M. Bussi, et al. (1995). "Prognostic factors for head and neck tumor recurrence." Acta Otolaryngol **115**(6): 833-8.
- Maier, H., I. A. Born, et al. (1986). "The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat." Alcohol Clin Exp Res **10**(4): 425-7.

- Maier, H., A. Dietz, et al. (1986). "Tobacco smoking." International Agency for Research on Cancer.
- Maier, H., A. Dietz, et al. (1990). "[Tobacco- and alcohol-associated cancer risk of the upper respiratory and digestive tract]." Laryngorhinootologie **69**(10): 505-11.
- Maier, H., H. Weidauer, et al. (1994). "Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa." Alcohol Clin Exp Res **18**(2): 387-91.
- Marchetta, F. C., K. Sako, et al. (1965). "Multiple malignancies in patients with head and neck cancer." Am J Surg **110**(4): 537-41.
- Martin, G., H. Glanz, et al. (1979). "[Multiple malignant tumours in patients with laryngeal cancers (author's transl)]." Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) **58**(10): 756-63.
- Mast, G., G. Egerter, et al. (1992). "[Results of treatment of lip cancer]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 72-5.
- Merino, O. R., R. D. Lindberg, et al. (1977). "An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts." Cancer **40**(1): 145-51.
- Moertel, C. G. and E. L. Foss (1958). "Multicentric carcinomas of the oral cavity." Surg Gynecol Obstet **106**(6): 652-4.
- Mohr, C., W. Bohndorf, et al. (1992). "[Preoperative radio-chemotherapy and radical operation of advanced mouth cancers--final results of a prospective therapy study of the German-Austrian-Swiss Study Group]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 13-7.
- Mohr, C., W. Bohndorf, et al. (1994). "Preoperative radiochemotherapy and radical surgery of advanced head and neck cancers--results of a prospective, multicenter DOSAK study." Recent Results Cancer Res **134**: 155-63.
- Mohr, C., W. Bohndorf, et al. (1990). "[Preoperative radio-chemotherapy and radical surgery for advanced carcinomas of the oral cavity. 4-year results of a prospective therapy study with DOSAK]." Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir **14**(4): 242-9.
- Muhlbauer, W., E. Herndl, et al. (1982). "The forearm flap." Plast Reconstr Surg **70**(3): 336-44.
- Muhling, J., J. Reuther, et al. (1992). "[Effect of modern reconstruction procedures on radicality and survival time in mouth cancer]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 86-8.
- Muir, C., Nectoux, J., Stukonis, M. K. (1987). Cancer of the Head and Neck, Part I, General Principles Company St. Louis- Washington, D.C.-Toronto.
- Muir, C. and L. Weiland (1995). "Upper aerodigestive tract cancers." Cancer **75**(1 Suppl): 147-53.
- Muller, P., R. Hyckel, et al. (1986). "[Determination of the prognosis in mouth carcinoma with reference to the histological parameters]." Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl **74**(2): 161-9.
- Nassif, T. M., L. Vidal, et al. (1982). "The parascapular flap: a new cutaneous microsurgical free flap." Plast Reconstr Surg **69**(4): 591-600.

- Natori, T., M. Sata, et al. (2003). "Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth." Mol Cells **16**(2): 143-6.
- Ordung, R. "Der Einfluß des Alters auf das Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen , Ergebnisse aus den Jahren 1981- 1991." Med. Diss. Würzburg (1992).
- Ordung, R., J. Reuther, et al. (1992). "[Survival of patients with mouth cancer in relation to age and concomitant diseases]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 59-61.
- Papac, R. J. (1984). "Distant metastases from head and neck cancer." Cancer **53**(2): 342-5.
- Pennington, D. G. and A. D. Pelly (1980). "The rectus abdominis myocutaneous free flap." Br J Plast Surg **33**(2): 277-82.
- Pitz, H., H. P. Howaldt, et al. (1994). "[Improved TNM classification for cancers of the oral cavity based on the DOSAK central tumor register]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **39**: 167-9.
- Platz, H., R. Fries, et al. (1988). "[Introduction to the "Prospective DOSAK Study on Squamous Cell Carcinoma of the Lips, the Oral Cavity and the Oropharynx"]." Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir **12**(4): 293-302.
- Platz, H., R. Fries, et al. (1992). "[Possibilities and limits of the CIP (computer-assisted individual prognosis) program in clinical oncology]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 5-8.
- Platz, H., R. Fries, et al. (1982). "Carcinomas of the oral cavity: analysis of various pretherapeutic classifications." Head Neck Surg **5**(2): 93-107.
- Ramadan, H. H. and S. J. Wetmore (1992). "Effect of wound infections on head and neck cancer." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **118**(5): 486-7.
- Rapidis, A. D., J. D. Langdon, et al. (1977). "STNMP: a new system for the clinico-pathological classification and identification of intra-oral carcinomata." Cancer **39**(1): 204-9.
- Rehrmann, A. (1951). "[Resection of the mandible and extirpation of the lymph node.]" Dtsch Zahnarzt Z **6**(21): 1173-80.
- Rehrmann, A., H. Scheunemann, et al. (1968). "[Surgery of mandibular carcinomas with special reference to the resection of the regional lymph nodes]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **13**: 56-62.
- Reich, R. H., G. Wegener, et al. (1992). "[10 years study of the recurrence behavior and survival after radical surgery of not pre-treated mouth cancer]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 30-3.
- Reuther, J. F., H. U. Steinau, et al. (1984). "Reconstruction of large defects in the oropharynx with a revascularized intestinal graft: an experimental and clinical report." Plast Reconstr Surg **73**(3): 345-58.
- Reuther, T., N. K. Posselt, et al. (2006). "[Oral squamous cell carcinoma Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, pre-operative radio-chemotherapy]." Mund Kiefer Gesichtschir **10**(1): 18-29.
- Rodrigo, J. P. and C. Suarez (1998). "Prognostic significance of postoperative wound infection on head and neck cancer." Otolaryngol Head Neck Surg **118**(2): 272-5.

- Rosenthal, W. (1991). Spezielle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 4. Auflage
Leipzig und Heidelberg, Johann Ambrosius Barth
- Rothman, K. and A. Keller (1972). "The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx." J Chronic Dis **25**(12): 711-6.
- Rube, C., G. Hampel, et al. (1996). "[Combined effect of Paclitaxel and ionizing radiation. Experimental data of in-vitro and in-vivo models]." Strahlenther Onkol **172 Suppl 1**: 2-5.
- Sack (1996). Strahlentherapie, Scherer.
- Scheunemann, H. (1968). "[Chemotherapy of mouth carcinomas]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **13**: 30-8.
- Schow, J. (1989). "Untersuchung über das Auftreten multipler primärer maligner Tumoren im Kiefer-, Gesichtsbereich und oberem Aerodegativtrakt." Med. Diss. Kiel
- Schroder, M., H. W. von Heyden, et al. (1986). "[Effect of chemotherapy on the survival of patients with far-advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A comparative matched-pair analysis of conventional therapeutic procedures with and without chemotherapy]." Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) **65**(1): 11-5.
- Schuchardt, K. (1944). Der Rundstiellappen in der Wiederherstellungschirurgie des Gesicht-, Kieferbereiches, Thieme, Leipzig.
- Schultze, J., H. Schillmoller, et al. (2006). "[Preoperative radiochemotherapy for advanced oral cavity tumours : the Kiel DOSAK experience regarding curability and quality of life]." Mund Kiefer Gesichtschir **10**(4): 249-57.
- Schumann, D., P. Hyckel, et al. (1992). "[Onco-surgical radical treatment, recurrence and rehabilitation in the Jena Clinic patient sample (1968-1989)]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 37-9.
- Schwenzer, N. and M. Ehrenfeld (2002). Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 2: Spezielle Chirurgie, 3. aktualisierte Auflage. Stuttgart und New York, Georg Thieme Verlag.
- Seitz, H. K. and U. A. Simanowski (1988). "Alcohol and carcinogenesis." Annu Rev Nutr **8**: 99-119.
- Semmler, M. P., O. Driemel, et al. (2006). "[Effects of nicotine with special consideration given to tumorigenesis in the head and neck region.]." Mund Kiefer Gesichtschir **10**(6): 395-401.
- SemrauR, F., WernerJA, MuellerR-P (2007). "Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome." Der Onkologe **13**: 165-173.
- Shaha, A. R., E. L. Hoover, et al. (1988). "Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer." Head Neck Surg **10**(4): 225-8.
- Shikhani, A. H., G. M. Matanoski, et al. (1986). "Multiple primary malignancies in head and neck cancer." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **112**(11): 1172-9.

- Simanowski, U. A., F. Stickel, et al. (1995). "Effect of alcohol on gastrointestinal cell regeneration as a possible mechanism in alcohol-associated carcinogenesis." Alcohol **12**(2): 111-5.
- Spiessl (1966). Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Stuttgart, Thieme.
- Spritzer, W. O. (1987). "State of Science 1986: Quality of Life and Functional Status as Target Variables for Research " J. Chronic Dis **40**: 465- 471.
- Squier, C. A., P. Cox, et al. (1991). "Lipid content and water permeability of skin and oral mucosa." J Invest Dermatol **96**(1): 123-6.
- Steinhauser, E. W. and A. Baumann (1992). "[Primary defect coverage of mouth cancers by musculocutaneous flaps--results of a follow-up study]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 91-3.
- Stupp, R. and E. E. Vokes (1995). "[Advances in the treatment of head and neck tumors. I. Chemotherapy]." Strahlenther Onkol **171**(1): 12-7.
- Tischendorf, L. (1992). "[Change in the prognosis of surgically treated cancer of the mouth mucosa in the course of time]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 48-50.
- Vellguth "Der Effekt der präoperativen Radiochemotherapie auf Primärtumor und regionale Lymphknotenstationen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle." Med. Diss. Würzburg (1997).
- Wangerin, K. and J. Schow (1992). "[Multiple primary malignant tumors in the area of the jaw, face and upper aerodigestive tract]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 65-8.
- Warren, G. O (1932). "Multiple primary malignant tumors - A survey of the literature and a statistical study." Am J Cancer **16**: 1358- 1414.
- Watson, J. S., R. D. Craig, et al. (1979). "The free latissimus dorsi myocutaneous flap." Plast Reconstr Surg **64**(3): 299-305.
- Weber, W., J. Reuther, et al. (1992). "[Statistical results in patients with squamous cell cancer of the mouth, 1981-1990 patient sample]." Fortschr Kiefer Gesichtschir **37**: 33-6.
- Wolfensberger, M. and M. Krause (1986). "[Significance of distant metastases and secondary cancers as a cause of death in patients with ENT cancers]." Hno **34**(7): 296-300.
- Wustrow, F. (1965). Die Tumoren des Gesichtsschädels, Topographie, Pathologie und Klinik. München und Berlin, Urban & Schwarzenberg.
- Yang, G. F., P. J. Chen, et al. (1997). "Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. 1981." Br J Plast Surg **50**(3): 162-5.
- Zamboglou, N., T. Schnabel, et al. (1994). "Carboplatin and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer: six years' experience." Semin Oncol **21**(5 Suppl 12): 45-53.
- Zoller, J. E. and M. Scheer (2000). "[Current status and prospects of chemoprevention in oral squamous epithelial carcinomas and precancerous lesions]." Mund Kiefer Gesichtschir **4 Suppl 1**: S160-8.

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung aller Patienten bei Erstdiagnose nach Jahren

Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose nach Geschlecht

Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der histologischen Diagnosen des Gesamtkollektivs
(n=140)

Abbildung 4: Prozentuale Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades

Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Primärtumorlokalisation

Abbildung 6: Tabakklasse

Abbildung 7: Tabakklassen nach Geschlecht

Abbildung 8: Alkoholklassen

Abbildung 9: Alkoholklassen nach Geschlecht

Abbildung 10: Alkohol- und Tabakkonsum des Kollektivs (n=140)

Abbildung 11: Tabak- und Alkoholkonsum des Kollektivs (n=140)

Abbildung 12: T-Klassifikation des TNM-Status

Abbildung 13: N-Klassifikation des TNM-Status

Abbildung 14: Stadieneinteilung des Patientengutes mit Oropharynx

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Rekonstruktionsverfahren

Abbildung 16: Resektionsränder

Abbildung 17: Vitalstatus des Kollektivs zum Zeitpunkt der Datenaufnahme

Abbildung 18: Überlebensrate des Patientenkollektivs

Abbildung 19: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit des pT-Stadiums

Abbildung 20: Überlebensstatus in Monaten in Abhängigkeit des T-Stadiums

Abbildung 21: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom pN-Status

Abbildung 22: pathologischer Lymphknotenbefall mit der Prognose

Abbildung 23: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom prätherapeutischen N-

Abbildung 24: UICC-Stadien und die Überlebenszeit

Abbildung 25: Überlebenszeit nach Tumorlokalisation

Abbildung 26: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Grading

Abbildung 27: Die Prognose der Resektionsränder

Abbildung 28: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Auftreten einer Komplikation

Abbildung 29: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Rezidiven

Abbildung 30: Die Prognose beim Auftreten eines Lokal- oder Metastasenrezidivs

Abbildung 31: Überlebenszeit beim Auftreten eines Zweittumors

Abbildung 32: Prognose beim Auftreten einer Fernmetastase

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientengutes (n=140)
- Tabelle 2: Alter bei Erstdiagnose
- Tabelle 3: Altersklassenverteilung der Patienten bei Erstdiagnose nach Jahren
- Tabelle 4: Altersklassenverteilung bei Erstdiagnose nach Geschlecht
- Tabelle 5: Histopathologische Diagnosen des Kollektivs (n=140)
- Tabelle 6: Histologischer Differenzierungsgrad
- Tabelle 7: Lokalisation der Primärtumoren
- Tabelle 7: Lokalisation der Primärtumoren
- Tabelle 8: Tabakklasse
- Tabelle 9: Tabakklassen nach Geschlecht
- Tabelle 10: Alkoholklassen
- Tabelle 11: Alkoholklassen nach Geschlecht
- Tabelle 12: Alkohol- und Tabakkonsum des Kollektivs (n=140)
- Tabelle 13: Tabak- und Alkoholkonsum des Kollektivs (n=140)
- Tabelle 14: T-Klassifikation des TNM-Status
- Tabelle 15: N-Klassifikation des TNM-Status
- Tabelle 16: Klinische Stadieneinteilung der Patienten mit Oropharynxkarzinomen
- Tabelle 17: Stadieneinteilung des Patientengutes mit Oropharynxkarzinomen
- Tabelle 18: Operative Therapie der Lymphabflussgebiete
- Tabelle 19: Verteilung der angewandten Rekonstruktionsverfahren
- Tabelle 20: Rekonstruktionsverfahren in Abhängigkeit der T-Stadien
- Tabelle 21: Gegenüberstellung von prätherapeutischem T- und posttherapeutischem pT-Stadium
- Tabelle 22: Gegenüberstellung des klinischen und posttherapeutischen N-Status
- Tabelle 23: Auftreten einer Spätkomplikation in Abhängigkeit der pT-Klassifikation
- Tabelle 24: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der Tumorstadien pT0 - pT4
- Tabelle 25: Verteilung der Lokalrezidive und Metastasenrezidive der Halslymphknoten in den Tumorstadien pT0 - pT4
- Tabelle 26: Verteilung der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit des histologischen Differenzierungsgrades
- Tabelle 27: Prozentualer Anteil der Rezidivhäufigkeit innerhalb der histologischen Differenzierungsgrade bezogen auf die Gesamtheit der Rezidive
- Tabelle 28: Verteilung der Zweittumorhäufigkeit innerhalb der jeweiligen Tumorstadien
- Tabelle 29: Der prozentuale Anteil der Zweittumorhäufigkeit in den Tumorstadien pT0 - pT4
- Tabelle 30: Abhängigkeit der Fernmetastasen von T1 - T4
- Tabelle 31: Verteilung der Fernmetastasen in den UICC-Stadien I-IV

Tabelle 32: Vitalstatus des Kollektivs nach Altersgruppen
Tabelle 33: Überlebensstatistik beim pT-Stadium
Tabelle 34: Kennwerte der Überlebensstatistik beim pN-Status
Tabelle 35: UICC-Stadien und die Prognose
Tabelle 36: Tumorlokalisierung und die Prognose
Tabelle 37: Das Grading und die Prognose
Tabelle 38: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Resektionsränder
Tabelle 39: Auftreten einer Spätkomplikation und die Prognose
Tabelle 40: Auftreten von Rezidiven und die Prognose
Tabelle 41: Überlebensraten beim Auftreten eines Lokal- oder Metastasenrezidivs
Tabelle 42: Prognose beim Auftreten eines Zweittumors
Tabelle 43: Überlebensstatistik beim Auftreten einer Fernmetastase
Tabelle 44: 5-Jahresüberlebensraten abhängig vom UICC-Stadium verglichen mit Literatur
Tabelle 45: Auftreten lokaler Tumorrezidive bei Oropharynxkarzinomen

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
CT	Computertomographie
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
G	Grading
Gy	Gray
JÜR	Jahresüberlebensrate
m	männlich
M.	Musculus
M-Stadium	Metastase
MRT	Magnetresonanztomographie
n	absolute Häufigkeit der Fälle
N.	Nervus
N-Stadium	Nodulus
OP-Bücher	Operationsbücher
mg/m ²	Milligramm pro Quadratmeter
p	Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau)
p<0,05	statistisch signifikantes Testergebnis
p<0,01	statistisch hoch signifikantes Testergebnis
pN	posttherapeutisches N-Stadium
pT	posttherapeutisches T-Stadium
R0-Resektion	kein Residualtumor
R1-Resektion	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
T-Stadium	Tumorgröße
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena

Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich allen, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben:

insbesondere Herrn Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler für die freundliche Unterstützung und die Überlassung des interessanten Themas;

Herrn Dr. Dr. Tobias Reuther für die intensiven Anregungen und seine vielen wertvollen Ratschläge in allen Stadien der Studie;

Herrn Dr. Dr. Hannes Grimaldi für seine aufmerksame Betreuung, die beispielhafte Anleitung, die ständige Diskussionsbereitschaft und hilfreiche Unterstützung zu jeder Zeit;

und nicht zuletzt allen, die mir in der Klinik geholfen haben, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Name	Ulrike Schnaidt geb. am 16. Juni 1980 in Göppingen
Eltern	Arno G. Schnaidt Diplom-Kaufmann Susanne Schnaidt, geb. Nothardt Lehrerin
Schule	1986-1990 Grundschule Ebersbach-Bünzwangen 1990-1999 Raichberg Gymnasium Ebersbach (Fils) Juni 1999 Allgemeine Hochschulreife
Studium	Okt 1999 Studium der Betriebswirtschaftslehre Fachhochschule Nürtingen Apr 2000 Studium der Zahnmedizin Universität Ulm Feb 2004 Zahnärztliche Vorprüfung Universität Ulm Apr 2004 Studium der Zahnmedizin Universität Würzburg Nov 20, 2006 Zahnärztliche Prüfung Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg Dez 05, 2006 Approbation als Zahnärztin Jan 2007 Promotionssemester in Würzburg Okt 2007 Assistenz Zahnärztin in der Zahnärztlichen Prothetik der Medizinischen Hochschule Hannover