

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

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Reuther

**Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen
in Abhängigkeit vom Therapieregime**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Walter K. Riedel
aus Biberbach

Würzburg, Oktober 2001

Referent: Professor Dr. med. Dr. med dent. Jürgen Reuther

Korreferentin: Professor Dr. med. Heide Rückle-Lanz

Dekan: Professor Dr. med. Volker ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2002

Der Promovend ist Zahnarzt.

Meinen Eltern

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Einführung	1
1.2. TNM-Klassifikation	2
1.3. Differenzierungsgrad	3
1.4. Konzept der Karzinomtherapie	3
1.4.1. Strahlentherapie und Afterloading	4
1.4.2. Chemotherapie	4
1.4.3. Operative Therapie	5
1.4.3.1. Primärtumorbehandlung	5
1.4.3.2. Lymphknotenausräumung	6
1.5. Therapieausgang	8
1.5.1. Zweitkarzinom	8
1.5.2. Lokalrezidiv	8
1.5.3. Metastasierung	8
2. Material und Methode	10
2.1. Beschreibung des Patientengutes	10
2.2. Beschreibung des Patientendaten-Erfassungsbogens	10
2.3. Datengewinnung und -auswertung	12
2.4. Nachbeobachtungszeitraum	12
2.5. Tumorbeschreibung	13
2.5.1. Lokalisation	13
2.5.2. Histologische Diagnose	13
2.5.3. TNM-Klassifikation	13
2.6. Therapiekonzept	14
2.6.1. Darstellung der Primärtumorthherapie in Gruppen	14

2.7. Therapieergebnisse	14
2.7.1. Metastasenlokalisation	15
2.7.2. Zeit des Metastasenaufretens nach Primärdiagnose	15
2.7.3. Beobachtungszeit bis zum Auftreten von Metastasen	15
2.7.4. Metastasenwahrscheinlichkeit, dargestellt nach Kaplan und Meier	16
2.8. Statistische Auswertung der Metastasierung	16
2.8.1. Metastasierung in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter bei Primärtumordiagnose	16
2.8.2. Metastasierung in Abhängigkeit von der T- und N-Kategorie	17
2.8.3. Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad	17
2.8.4. Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation	17
2.8.5. Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorbehandlung	18
2.8.6. Zeitlicher Abstand des Metastasenaufretens in Abhängigkeit von der Vorbehandlung	18
2.8.7. Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Primärtumortherapie, dargestellt nach Kaplan und Meier	19
2.8.8. Metastasierung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Halsweichteilraumräumung	19
2.8.9. Auftreten neuer Metastasen und weitere Progression in Abhängigkeit von der Vorbehandlung	20
2.9. Sekundärtherapie bei Auftreten von Tochtergeschwülsten	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Darstellung des Patientengutes	22
3.1.1. Altersverteilung	22
3.1.2. Geschlechtsverteilung	23
3.2. Nachbeobachtungszeitraum	24
3.3. Darstellung der Tumorbefunde	25
3.3.1. Histologische Diagnose	25
3.3.2. Differenzierungsgrad	26

3.3.3. TNM-Klassifikation-----	27
3.3.3.1. cT-Kategorie	27
3.3.3.2. pT-Kategorie	28
3.3.3.3. cN-Kategorie	29
3.3.3.4. pN-Kategorie.....	31
3.3.3.5. M-Kategorie	32
3.3.4. Primärtumor-Lokalisation-----	33
3.3.4.1. Ort des Primärtumors	33
3.3.4.2. Seitenverteilung der Tumoren.....	34
3.3.4.3. Sagittale Karzinomlage	35
3.4. Darstellung des Therapieregimes -----	35
3.4.1. Primärtumorthherapie -----	35
3.4.1.1. Primärtumorresektion, (präoperative) Radio-Chemo-Therapie	35
3.4.1.2. Histologisches Ergebnis der Resekatränder	36
3.4.1.3. Postoperative Strahlentherapie.....	37
3.4.1.4. Postoperative Chemotherapie.....	38
3.4.1.5. Therapiegruppen der Primärtumorbehandlung	38
3.4.2. Halslymphknotenausräumung -----	40
3.4.2.1. Ipsilaterale Neck dissection.....	40
3.4.2.2. Kontralaterale Neck dissection	42
3.4.2.3. Zusammenfassung der Lymphknotenausräumungen zu Gruppen	43
3.5. Therapieergebnisse-----	44
3.5.1. Rezidivfreie Patienten -----	44
3.5.2. Auftreten von Zweitkarzinomen -----	45
3.5.2.1. Häufigkeit von Zweitkarzinomen	45
3.5.2.2. Lokalisation der Zweitkarzinome	46
3.5.2.3. Seitenlage der Zweitkarzinome.....	46
3.5.3. Auftreten von Lokalrezidiven -----	47
3.5.3.1. Häufigkeit der Lokalrezidive	47
3.5.3.2. Zeit zwischen Primärdiagnose und Lokalrezidiv	48
3.5.3.3. Lokalisation der Lokalrezidive	49
3.5.3.4. Seitenlage der Lokalrezidive.....	50
3.5.3.5. Anzahl der Lokalrezidive pro Patient	50

3.5.4. Metastasierungsverhalten	51
3.5.4.1. Häufigkeit des Metastasenauftretens.....	51
3.5.4.2. Lokalisation der Metastasen.....	52
3.5.4.3. Seitenlage der Metastasen	53
3.5.4.4. Lokalisation von zusätzlichen Metastasen	54
3.5.4.5. Seitenlage zusätzlicher Metastasen	56
3.5.4.6. Zeit des Metastasenauftretens nach Primärdiagnose.....	56
3.5.4.7. Beobachtungszeit bis zum Auftreten von Metastasen	59
3.5.4.8. Metastasenwahrscheinlichkeit, dargestellt nach Kaplan und Meier	59
3.5.4.9. Auftreten erneuter Metastasen	60
3.5.5. Weitere Tumor- und Metastasenprogression	61
3.6. Statistische Auswertung der Metastasierung	62
3.6.1. Metastasierung in Abhängigkeit vom Geschlecht	62
3.6.2. Metastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Primärdiagnose	64
3.6.3. Metastasierung in Abhängigkeit von der cT-Kategorie.....	66
3.6.4. Metastasierung in Abhängigkeit von der cN-Kategorie	68
3.6.5. Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	70
3.6.6. Metastasierung in Abhängigkeit von der pN-Kategorie	72
3.6.7. Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad.....	73
3.6.8. Metastasierung in Abhängigkeit vom Ort des Primärtumors	75
3.6.9. Metastasierung in Abhängigkeit von der sagittalen Karzinomlage	77
3.6.10. Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie	79
3.6.11. Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis der Resekatränder.....	82
3.6.12. Zeitlicher Abstand des Metastasenauftretens in Abhängigkeit von der Primärtherapie	84
3.6.13. Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, dargestellt nach Kaplan und Meier	87
3.6.14. Metastasierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Ausräumung der Lymphabflusswege	91
3.6.15. Metastasenort in Abhängigkeit vom Ausmaß der Ausräumung der Lymphabflusswege	94

3.6.16. Seitenlokalisation der Metastasen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung -----	99
3.6.17. Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung, dargestellt nach Kaplan und Meier -----	101
3.6.18. Weitere Tumor- bzw. Metastasenprogression in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie-----	103
3.7. Darstellung der Sekundärtherapie bei Auftreten von Metastasen --	107
4. Diskussion-----	109
5. Zusammenfassung -----	130
6. Literaturverzeichnis -----	135

1. Einleitung

1.1. Einführung

Der Anteil der malignen Geschwülste im Bereich der Mundhöhle an den Tumoren des Gesamtorganismus liegt in der westlichen Hemisphäre bei 1 bis 5 % (PINDBORG 1987). Für alle Betroffenen – Patienten wie behandelnde Ärzte – stellt diese Erkrankung ein erhebliches Problem dar. Gerade in der exponierten Gesichtsregion, die durch die Konzentration von Sinneswahrnehmung, Nahrungsaufnahme und seelischer Ausdrucksfähigkeit, sowie durch die Fähigkeit zur Kommunikation ohnehin für den Menschen von besonderer Bedeutung ist, werden das Geschwulstleiden und auch die möglichen Folgen der Therapie vom Patienten sehr bewußt und einschneidend erlebt.

Die meisten bösartigen Neubildungen treten im fortgeschrittenen Lebensalter auf. In umfangreichen Studien an großen Patientenzahlen wurde für im Mund- und Oropharynxbereich Erkrankte ein Durchschnittsalter von 60 bis 65 Jahren ermittelt (FRIES et al. 1979). Als Risikofaktoren sind dabei erhöhter Tabak- und Alkoholkonsum von großer Bedeutung, wobei sie kombiniert eher multiplikativ als additiv das Risiko einer malignen Erkrankung erhöhen (MAIER 1990, MASHBERG 1989). Bei Alkoholabhängigen kommt es oft aufgrund mangelnder Mundhygiene und durch das Fehlen essentieller Nahrungsbestandteile zu chronischen Entzündungsprozessen, die wegbereitend für maligne orale Erkrankungen sein können (CLASSEN et al. 1993). Generell werden chronische Schleimhautschäden unterschiedlichen Ursprungs als Risikofaktoren angesehen (BINNIE 1983).

Wenn ein Mundhöhlenkarzinom in jüngeren Altersgruppen auftritt, wird oft ein deutlich aggressiveres Tumorstadium beobachtet. Die Malignomursache wird bei Patienten, die 40 Jahre und jünger sind, weniger bei den oben genannten Risikofaktoren (Nikotin und Alkohol) und dessen langjährigem Einwirken gesehen, als vielmehr im möglichen Vorhandensein eines genetischen Defekts oder eines Immundefekts (SON 1985).

Insgesamt wird in der Literatur eine allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 38,3 % (SCHUMANN et al. 1992) und 53,0 % (REICH et al. 1992) angegeben.

In der vorliegenden retrospektiven Studie soll das Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aus den Jahren 1985 bis 1999 bei unterschiedlichen Therapiekonzepten beleuchtet werden. Die zeitliche Einschränkung (Beginn 1985) ist begründet mit dem Wandel vom bis dahin durchgeführten Therapie-schema nach BITTER et al. (1974) zur Chemotherapie mit Platinverbindungen.

Ziel ist es herauszufinden, ob in Bezug auf die Metastasierungswahrscheinlichkeit ein Behandlungsschema einem anderen überlegen ist. Vielleicht kann auch ein Ansatz gefunden werden, ein Therapiekonzept so zu modifizieren, daß mit erhöhter Erfolgswahrscheinlichkeit zu rechnen ist.

1.2. TNM-Klassifikation

Das TNM-System dient zur Einteilung maligner Tumoren nach der Ausdehnung der Erkrankung. In dieser Formel geben jeweils verschiedene Ziffern für den Buchstaben T Auskunft über die Größe des Primärtumors, für den Buchstaben N Informationen über eine mögliche Einbeziehung der regionären Lymphknoten in das Tumorgeschehen und schließlich wird im Buchstaben M das Fehlen oder Vorliegen von Fernmetastasen codiert. Ziel dieser Einteilung ist es, vergleichbare Patientenkollektive zu schaffen und sie mit den klinischen Erfahrungen anderer Häuser vergleichen zu können.

In dieser Arbeit kommt die 4. Auflage der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) von 1987 zur Anwendung (HERMANEK et al. 1987):

Tis	= Carcinoma in situ
T0	= kein Primärtumor vorhanden
T1	= Tumorgröße ≤ 2 cm
T2	= Tumorgröße 2 cm ≤ 4 cm
T3	= Tumorgröße > 4 cm
T4	= Infiltration von Nachbarstrukturen

Nx	= Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	= Lymphknoten nicht palpabel
N1	= Lymphknoten ipsilateral solitär ≤ 3 cm
N2a	= Lymphknoten ipsilateral solitär $3 \text{ cm} \leq 6 \text{ cm}$
N2b	= Lymphknoten ipsilateral multipel $\leq 6 \text{ cm}$
N2c	= Lymphknoten kontralateral oder bilateral $\leq 6 \text{ cm}$
N3	= Lymphknoten $> 6 \text{ cm}$
Mx	= Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	= keine Fernmetastasen vorhanden
M1	= Fernmetastasen vorhanden

Die Herkunft der Befunde wird bei der prätherapeutisch-klinischen Klassifikation durch ein den TNM-Symbolen vorangestelltes „c“, bei der Klassifikation nach feingeweblicher Untersuchung durch ein vorgestelltes „p“ gekennzeichnet.

Das klinische Stadium ist hierbei wesentlich für die Wahl der Therapie, das pathologische Stadium liefert die genauesten Daten zur Abschätzung der Prognose und zur Berechnung der Behandlungsergebnisse.

1.3. Differenzierungsgrad

Die mikroskopische Befundung erbrachte als histologisches Grading G1 für ein gut differenziertes, G2 für ein mäßig differenziertes, G3 für ein wenig differenziertes und G4 für ein entdifferenziertes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Dabei korreliert meist das biologische Verhalten des Tumors mit seinem Differenzierungsgrad: je geringer differenziert, desto höher der Malignitätsgrad (THOMAS 1995).

1.4. Konzept der Karzinomtherapie

Es erfolgte eine platinsensibilisierte Bestrahlung als Vorbehandlung, gefolgt von einer radikalen Resektion des Karzinoms, gegebenenfalls unter therapeutischer oder prophylaktischer Einbeziehung der ableitenden Lymphwege. Befanden sich die Resektionsgrenzen nach der pathologischen Untersuchung nicht im Gesunden, wurde nach Möglichkeit nachreseziert und/oder eine Radiatio bzw. eine Chemotherapie angeschlossen.

1.4.1. Strahlentherapie und Afterloading

Angesichts der besseren Prognose stellt die operative Behandlung des Tumorpatienten die Therapie der Wahl dar (PLATZ et al. 1983, REUTHER et al. 1993).

Bei inoperablen, weit fortgeschrittenen Karzinomen mit infauster Prognose jedoch stellt die Radio-Chemotherapie eine Möglichkeit der palliativen, also symptom-beseitigenden, nicht jedoch ursächlichen Behandlung dar. Besteht Inoperabilität aufgrund des schlechten allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten oder lehnt der Patient eine Operation aus persönlichen Gründen ab, haben sich die Chemotherapie und Radiatio bzw. deren Kombination als kurative Therapiemöglichkeit zweiter Wahl etabliert (PLATZ 1986, SAMEK et al. 1992).

Zu diesem Zweck werden in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg 70 Gy (bei adjuvanter Therapie im Rahmen einer Vorbehandlung 40 Gy) einer Kobalt 60-Strahlung fraktioniert in 5 Dosen wöchentlich (à 2 Gy) für 7 Wochen (bzw. 4 Wochen) auf die Primärtumorregion bzw. das Lymphabflussgebiet perkutan appliziert. Dabei können Pausen eingelegt werden, wenn die lokale Strahlenreaktion (wie z. B. Mukositis) dies erforderlich macht. Eine Gesamtstrahlendosis von 70 bis 80 Gy gilt als Maximaldosis, d. h. eine weitere perkutane Radiatio kommt wegen der schwerwiegenden nachteiligen Folgen für den Organismus nicht mehr in Frage. Wenn noch ein Resttumor vorhanden ist, wird versucht, diesen mittels einer Afterloadingtherapie zu beseitigen. Dabei werden Schläuche, sog. Tubes, durch die Tumorregion gezogen, durch die in einem zweiten Schritt vollautomatisch und sehr genau lokal, radioaktives Iridium-192 an den Ort des Tumorgeschehens appliziert wird. Dies wird normalerweise mit einer Dosis von 8 mal 2 Gy durchgeführt.

1.4.2. Chemotherapie

Wenn eine begleitende Chemotherapie möglich ist, werden parallel zur perkutanen Radiatio in der ersten Woche täglich 12,5 mg Cisplatin oder 60 mg Carboplat pro m² Körperoberfläche verabreicht. Dieser Zyklus kann gegebenenfalls noch einmal wiederholt werden.

Bis 1985 wurde in Würzburg als Vorbehandlung die Zytostase nach dem Bitterschema durchgeführt. Die vorliegende Studie beginnt mit der Auswertung von Patientenfällen ab 1985, bei denen dieses Schema nicht mehr angewendet wurde.

1.4.3. Operative Therapie

1.4.3.1. Primärtumorbehandlung

Grundsätzlich steht die chirurgische Therapie im Zentrum jeglicher Tumorbehandlung, sofern der Patient von der lokalen Situation und vom Allgemeinzustand her operabel erscheint. Das Hauptziel ist die radikale Operation des Primärtumors gemäß den „Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle“ des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) (BIER 1982). Danach gilt ein Primärtumor dann als radikal operiert, wenn er klinisch und histologisch im Gesunden reseziert wird und für das operative Vorgehen ein Sicherheitsabstand von einem Zentimeter angestrebt wird, wobei angrenzende Strukturen wie Knochen oder äußere Haut in diesen Sicherheitsabstand einzubeziehen sind. Die Formulierung „Sicherheitsabstand angestrebt“ wurde von der DÖSAK gewählt, da intra operationem nicht immer sicher zu entscheiden ist, ob der Tumor tatsächlich in allen Ebenen mit einem Zentimeter Abstand erfaßt wurde.

Wurde eine Vorbehandlung im Sinne einer adjuvanten Radio-Chemo-Therapie durchgeführt, folgte die Operation innerhalb zweier Wochen nach Abschluß der präoperativen Therapie. Das Hauptziel einer solchen Vorbehandlung ist die präoperative Tumorverkleinerung. Vor deren Beginn werden die Tumorgrenzen mit einem Abstand von 1,0 bis 1,5 cm markiert (Tuschetätowierung), damit später möglichst noch der Sicherheitsabstand zur ursprünglich vorhandenen Geschwulst eingehalten werden kann. Bei großen, eigentlich inoperablen Tumoren kann zuweilen durch eine adjuvante Therapie eine operable Größe erreicht werden.

Stellt sich nach der feingeweblichen Untersuchung heraus, daß nicht bzw. nicht sicher in sano operiert worden ist, wird nach Möglichkeit nachoperiert oder es wird eine postoperative Radiatio (sehr selten auch eine Chemotherapie) angeschlossen. Diese Nachbestrahlung wird, wenn schon eine Vorbehandlung vorausgegangen ist, bis zu einer Dosis von ca. 70 Gy als Aufsättigung durchgeführt, ansonsten mit einer Dosis von ca. 40 Gy. Reicht dies nicht aus bzw. ist eine weitere Aufsättigung nicht möglich, folgt eine Afterloadingtherapie.

In manchen Kliniken wird die postoperative Radiatio als einzige adjuvante Maßnahme praktiziert. So werden ein positiver Lymphknotenbefund, ein ausgedehnter Tumor sowie eine ungünstige Tumorlokalisation als Indikation angesehen, nach abgeschlossener Wundheilung eine Radiatio im Bereich des ehemaligen Karzinoms und der ableitenden Lymphwege anzuschließen (FISCHER-BRANDIES 1992). Der Vorteil wird unter anderem in der besseren Wundheilung des nicht durch eine Bestrahlung vorgeschädigten Gewebes und dem geringeren Zeitverlust bis zur kurativen Operation gesehen.

1.4.3.2. Lymphknotenausräumung

Da die Gefahr von Lymphknotenmetastasen bei Mundhöhlenkarzinomen (außer bei Tumoren im Bereich der Lippen) sehr hoch ist, stellt sich die Frage nach der zusätzlichen Entfernung der ableitenden Lymphbahnen: Bei positiv klinischem Palpationsbefund werden sie in die Operation mit einbezogen und zwar in radikaler Weise gemäß der DÖSAK-Definition (BIER 1982). Dies geschieht en bloc, da Primärtumor und Lymphabflusswege als Einheit betrachtet werden (TSCHAKERT et al. 1986). Wegen des hohen Metastasenauftretens werden allerdings auch unabhängig von der Größe des Primärtumors und vom Vorhandensein palpabler Lymphknoten die Halsweichteile in die Operation mit einbezogen (KÄRCHER 1985).

Je nach Umfang der Lymphknotenentfernung trifft man die Unterscheidung zwischen einer suprahyoidalen Ausräumung und einer Neck dissection. Letztere wird weiter unterteilt in eine radikale und in eine konservierende (oder funktionelle) Neck dissection.

Bei der radikalen Neck dissection, die erstmals von CRILE (1906) beschrieben und von MARTIN (1951) und von anderen modifiziert wurde, werden die Fossa supraclavicularis, das Trigonum colli laterale, die Regio sternocleidomastoidea, das Trigonum caroticum sowie die Submandibular- und die Submentalloge ausgeräumt. Dabei steht im Vordergrund die Entfernung der cervikalen Lymphknoten, die zum Teil perlschnurartig entlang der Vena jugularis interna aufgereiht sind, so daß neben diesem großen Gefäß weitere wichtige anatomische Strukturen mitentfernt werden müssen (PAPE et al. 1995):

1. Platysma, M. sternocleidomastoideus, M. omohyoideus, M. stylohyoideus und dorsaler Anteil des M. digastricus
2. Fascia colli superficialis, media und profunda
3. N. accessorius, R. descendens n. hypoglossi, Äste des Plexus cervicalis
4. V. cervicalis superficialis, V. jugularis externa und V. jugularis interna
5. Fettgewebe der Fossa supraclavicularis und des lateralen Halsdreiecks
6. Glandula submandibularis und unterer Parotispol.

Bei der von BOCCA (1966, 1967) und anderen beschriebenen konservierenden Neck dissection werden funktionell bedeutsame Strukturen erhalten: das Platysma, der N. accessorius, der M. sternocleidomastoideus sowie die V. jugularis interna. Ziel ist hierbei eine vollständige Lymphknotenentfernung bei verbesserter postoperativer Lebensqualität. Schließlich erhält man nach elektiver Neck dissection häufig einen negativen Lymphknotenbefund (PAPE et al. 1995).

Die Schnittführung erfolgt an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg in der von McFEE (1960) angegebenen Weise: Es erfolgen zwei parallel zueinander verlaufende Inzisionen, eine bogenförmig oberhalb des Schlüsselbeins und eine submandibulär im Niveau des Zungenbeins bis zum Warzenfortsatz ziehend. Die Präparation der Halsweichteile erfolgt dann von kaudal nach kranial, wobei das Operationspräparat unter der Hautbrücke nach kranial gezogen wird.

Bei der suprahyoidalen Ausräumung werden lediglich die Submandibular- und Submentalloge sowie das obere Carotisdreieck ausgeräumt. Diese Form wird in der Regel bei negativem Lymphknotenbefund der jeweiligen Halsseite, also rein prophylaktisch bzw. diagnostisch, durchgeführt. Wenn fragwürdige Lymphknoten zu tasten sind, wird

die Neck dissection vorgezogen, je nach Befund in radikaler oder konservierender Weise.

1.5. Therapieausgang

1.5.1. Zweitkarzinom

Als Zweitkarzinom wird das erneute Auftreten eines Karzinoms im Gebiet des therapierten Primärtumors mindestens fünf Jahre nach diesem verstanden. Nicht dazu zählen also Karzinome in völlig anderer Lokalisation oder innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose.

1.5.2. Lokalrezidiv

Das Wiederaufflammen eines behandelten Karzinoms im Bereich des Primärtumors innerhalb der ersten fünf Jahre nach dessen Diagnose wird als Lokalrezidiv bezeichnet.

1.5.3. Metastasierung

Bösartige Tumoren „unterscheiden sich von gutartigen Tumoren durch die Fähigkeit zum metastasierenden Wachstum“ (THOMAS 1995). Metastasen sind Absiedlungen des Primärtumors in andere Organe, die sich lymphogen, hämatogen oder als Abklatschmetastasen innerhalb von Körperhöhlen bilden. Während sich Sarkome früh hämatogen ausbreiten, metastasieren Karzinome meist zunächst lymphogen (THOMAS 1995).

Die erste Filterstation der Lymphbahnen des Gesichtsschädels sind die Nodi lymphatici submentales und submandibulares ventrales, medii und dorsales.

Im weiteren Lymphabfluss werden die 2. und 3. Filterstation gebildet von den Nodi lymphatici parotidei superficiales und profundi, den oberflächlichen Halslymphknoten entlang der V. jugularis externa (Nodi lymphatici cervicales superficiales) und besonders den tiefen Halslymphknoten, die entlang der V. jugularis interna aufgereiht sind

(Nodi lymphatici cervicales profundi). Diese werden in die drei Gruppen Nodi lymphatici cervicales profundi superiores, medii und inferiores eingeteilt. Sie bilden eine mediale und eine laterale Kette entlang der großen Halsvene. Es bestehen Verbindungen zu den Lymphknoten des lateralen Halsdreiecks.

Die Metastasenorte, die nicht im Gebiet des Lymphabflusses aus dem Mundhöhlenbereich liegen (zum Beispiel Knochen, andere Organe), werden üblicherweise als Fernmetastasen bezeichnet.

2. Material und Methode

2.1. Beschreibung des Patientengutes

Von März 1985 bis Juni 1999 haben sich an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg 774 Patienten mit einem primären, histologisch gesicherten Karzinom der Mundhöhle (Lippen bis Oropharynx) einer Therapie unterzogen. Diese Patienten bilden das Krankengut der vorliegenden retrospektiven Studie. Es war also abgesehen von einer eventuellen Probeexcision zur Diagnosesicherung keine Therapie vorausgegangen. Die in der Würzburger Klinik erfolgte primäre Tumorbehandlung jedoch war abgeschlossen.

Die zeitliche Einschränkung (Beginn 1985) ist begründet mit dem Wandel vom bis dahin durchgeführten Therapieschema nach Bitter zur Chemotherapie mit Platinverbindungen.

130 Patienten waren nicht erreichbar. Daher werden zur statistischen Auswertung des Metastasierungsverhaltens 644 Patienten einbezogen.

Es erfolgt eine statistische Aufarbeitung von Patientenalter und –geschlecht.

2.2. Beschreibung des Patientendaten-Erfassungsbogens

Die Patientendaten wurden in einem eigens entworfenen Patientenbogen erfasst (siehe Abbildung 1):

Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen in Abhängigkeit vom Therapieregime

Patientendaten: Name: _____ verstorben:
 Alter: _____
 Geschlecht: _____ letzter Karteneintrag: _____
 lfd. Nr.: _____
 Krankenkarte: Polikl.: Gang, kl.: Gang, gr.: Archiv: A.verst.:

TNM: T X is 1 2 3 4 N X 0 1 2a 2b 2c 3 M X 0 1

Differenzierungsgrad:

Histologische Diagnose: Plattenepithel-Ca.:verhornend: ----- **PD:**
 nicht verhornend: -----
 Adeno-Ca.: -----
 Mukoepidermoid-Ca.: -----
 Adenoidzystisches Ca.: -----
 Anaplastisches Ca.: -----
 Karzinom im pleomorphen Adenom (maligner Misch tumor): ----
 Sonstiges: _____

Klinik: Wachstumsform: papillär: flach knotig:
 ulzeriert: zystisch:

Lokalisation des Primärtumors:

Alveolarfortsatz und Gingiva: -----
 Gaumen: -----
 Wangen: -----
 Mundboden: -----
 Zunge: -----
 Unterlippe: ---- Oberlippe:
 Oropharynx: -----

Sonstiges: _____

Therapie: a) des Primärtumors: Prae-OP Radiatio: -----
 Chemotherapie: -----
 Chirurgie: -----
 Post-OP Radiatio: -----
 Chemotherapie: -----
 Sonstiges: _____

b) der Lymphknoten: Neck dissection: radikal ipsilateral: kontralateral:
 konservativ ipsilateral: kontralateral:
 suprahyoidal ipsilateral: kontralateral:

Sonstiges: _____

Auftreten von: Lokalrezidiv: Zweitkarzinom: Metastasen:

histologische Diagnose: _____

Klinik/Lokalisation: _____

Zeit nach Primärtumor-Therapie: _____

Sekundärtherapie: _____

Abbildung 1: Patientendaten-Erfassungsbogen

Unter einer laufenden Nummer können neben den persönlichen Daten wie Name, Alter, Geschlecht und eventuelles Todesdatum auch das Datum des letzten Karteneintrages und der Aufbewahrungsort der jeweiligen Krankenkarte festgehalten werden.

Es folgt die Tumorbeschreibung mit TNM-Klassifikation, Differenzierungsgrad, histologischer Diagnose, Wachstumsform, Lokalisation und Zeitpunkt der Primärdiagnose. Anschließend wird die Art der Therapie des Primärtumors und der Lymphabflussgebiete erfasst.

Das Auftreten von Lokalrezidiven, Zweitkarzinomen und Metastasen wird beschrieben mit histologischer Diagnose, Lokalisation, Zeit der Entstehung nach Primärtumortherapie und eventueller Sekundärtherapie.

2.3. Datengewinnung und -auswertung

Das gewonnene Datenmaterial wurde zur Auswertung in ein elektronisches Datenverarbeitungssystem (Microsoft Excel) übertragen, in SPSS 10.0 für Windows transferiert und statistisch und graphisch ausgewertet. Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Rechenzentrum der Universität Würzburg. Deskriptive Auswertungen erfolgten in Form von eindimensionalen Häufigkeitszählungen und in Form von Kreuztabellierungen. Für einzelne Fragestellungen musste aus Vollständigkeits- und Plausibilitätsgründen das Datenmaterial reduziert werden.

Die erhaltenen Werte wurden gegebenenfalls mit dem Testverfahren Chi-Quadrat nach Pearson auf Unterschiede und deren Signifikanz überprüft. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Die minimale erwartete Häufigkeit musste mindestens eins betragen.

Die Metastasenwahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen Therapieformen wird mit Hilfe der Überlebensfunktion nach KAPLAN und MEIER (1958) untersucht.

2.4. Nachbeobachtungszeitraum

Die Beobachtungszeiträume werden eingeteilt in die Zeit bis 1 Jahr, 1 bis 2 Jahre, 2 bis 5 Jahre, 5 bis 10 Jahre und länger als 10 Jahre. Diese Zusammenstellung ergibt relativ

homogene Gruppengrößen, da durch Nichteinhaltung des Nachuntersuchungsrecalls und durch Todesfälle ein verhältnismäßig großer Patientenschwund zu beobachten ist.

2.5. Tumorbeschreibung

2.5.1. Lokalisation

Der Tumorerrscheinungsort wird in Anlehnung an den Tumor-Lokalisationsschlüssel (WAGNER 1979) leicht abgewandelt verschiedenen anatomischen Strukturen der Mundhöhle zugeordnet: Mundboden, Zunge, Oropharynx, Unterkiefer-Alveolarfortsatz, Oberkiefer mit Gaumen, Wangenschleimhaut, Unterlippe und Oberlippe. Bei ausgedehnteren Tumoren wird der Mittelpunkt des Primärtumors als Ursprungsort des Karzinoms festgelegt.

Zusätzlich zur Organlokalisierung wird die Seitenlokalisierung des Tumors vermerkt, wobei neben der Einteilung rechts und links interessiert, ob die Geschwulst in der Mitte lag oder von einer Seite ausgehend die Mittellinie überschritten hatte.

Die Sagittallage des Karzinoms wurde Bezug nehmend auf die gesamte Mundhöhle von Lippen bis Oropharynx in anterior, mittig und posterior eingeteilt.

2.5.2. Histologische Diagnose

Nach Entnahme einer Probeexcision aus dem veränderten Gewebsareal wurde diese zur histologischen Begutachtung in das Pathologische Institut der Universität Würzburg gesandt und ausgewertet.

2.5.3. TNM-Klassifikation

Sowohl die klinisch als auch die histologisch ermittelten T- und N-Klassen und die M-Klasse werden tabellarisch dargestellt. Aufgrund nomenklatorischer Änderungen konnten in der N-Kategorie nicht alle Patienten eindeutig der Untereinteilung N2a, N2b oder N2c zugeordnet werden.

2.6. Therapiekonzept

Die Häufigkeiten der durchgeführten Strahlen- bzw. Chemotherapie und der chirurgischen Primärtumor- und Lymphbahnausräumung werden in Tabellen dargestellt. Ebenso wird ausgewertet, ob eine Resektion in sano erfolgte oder nicht. Als fehlende Fälle werden hierbei im statistischen Auswertungsprogramm nicht chirurgisch behandelte Patienten angegeben.

2.6.1. Darstellung der Primärtumorthherapie in Gruppen

Die Kombinationen der verschiedenen Möglichkeiten der Primärtumorthherapie, bestehend aus (präoperativer) Chemotherapie, (präoperativer) Radiatio, Tumorresektion und postoperativer Radiatio werden in einer Tabelle zu Gruppen zusammengefasst dargestellt.

Da eine postoperative Chemotherapie nur in zwei Fällen durchgeführt worden ist, wird diese nicht in die Therapiegruppen mit einbezogen.

Die ipsi- und kontralateralen Lymphbahnausräumungen werden für sich in Gruppen zusammengefasst dargestellt.

2.7. Therapieergebnisse

Als „rezidivfrei“ werden alle Patienten bezeichnet, die innerhalb der Nachbeobachtungszeit weder ein Lokalrezidiv, ein Zweitkarzinom noch Metastasen entwickelt haben.

Häufigkeit bzw. Ort (eingeteilt nach der Primärtumorlokalisation) und Seite von aufgetretenen Zweitkarzinomen und Lokalrezidiven werden in Tabellen dargestellt. Außerdem wird die Zeit zwischen Primärtumor und Lokalrezidiv in Gruppen bis 1 Jahr, 1 bis 2 Jahre und 2 bis 5 Jahre ausgewertet.

Das Auftreten von Metastasen beim vorliegenden Patientenkollektiv soll anhand folgender Kriterien dargestellt werden: Metastasenort mit Seite, Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasenerscheinen sowie Auftreten erneuter Metastasen.

2.7.1. Metastasenlokalisation

Die gefundenen Metastasenorte werden unter topographischen Gesichtspunkten in Gruppen eingeteilt: Submentalregion, Submandibularregion und Kieferwinkel, Haut im Unterkieferbereich, Haut cervical, oberes Halsdrittel mit Gefäß-Nervenscheide und Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus, Halsbereich, bei dem keine näheren Angaben gefunden wurden, Supraclavikularregion, Hirnschädel, Thoraxbereich, Wirbelsäule mit knöcherner Hüfte und als letzte Gruppe Abdomen mit Leber.

In gleicher Weise wird die Metastasenlokalisation in den Fällen dargestellt, in denen zusätzlich an anderer Stelle Tumorabsiedelungen aufgetreten sind. Auf diese Weise kann untersucht werden, ob vielleicht ein Wechsel des vorherrschenden Metastasenortes bei fortschreitender Tumorerkrankung zu erkennen ist.

2.7.2. Zeit des Metastasenauftretens nach Primärdiagnose

Um den Verlauf des zeitlichen Abstandes zwischen Primärdiagnose und Metastasenauftreten zu veranschaulichen, wird dieser auf 0,1 Jahr genau dargestellt.

Der Übersichtlichkeit halber wird die Zeit des Auftretens von Metastasen nach Primärdiagnose auch in Gruppen bis 1 Jahr, 1 bis 2 Jahre, 2 bis 5 Jahre und 5 bis 10 Jahre zusammengefasst aufgeführt.

2.7.3. Beobachtungszeit bis zum Auftreten von Metastasen

Die Beobachtungszeit bis zum Auftreten von Metastasen ist die Zeit, bis entweder eine Metastase aufgetreten ist oder der Patient nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen ist. Dies bedeutet, dass innerhalb dieser Zeit der jeweilige Patient mit Sicherheit noch keine Metastasen bekommen hat.

2.7.4. Metastasenwahrscheinlichkeit, dargestellt nach Kaplan und Meier

Mit Hilfe der Überlebensfunktion nach KAPLAN und MEIER (1958) wird mit den Daten dieser Untersuchung ein Modell aufgestellt, mit dem für Patienten mit gleichen Voraussetzungen wie jenen in der vorliegenden Untersuchung, eine Prognose für die Zukunft abgegeben werden kann.

Man kann, gegebenenfalls unter der Voraussetzung einer gewissen Therapiemodalität, die Wahrscheinlichkeit ablesen, mit der ein Patient bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt keine Metastasen bekommt (also nicht das Ereignis „Metastase“ oder „nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen“ eintreten wird).

Dabei gilt, je steiler die Kurve abfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, Metastasen bis zu einem bestimmten Zeitpunkt zu bekommen bzw. aus der Nachuntersuchung auszuscheiden.

2.8. Statistische Auswertung der Metastasierung

Die Metastasierung in Abhängigkeit von einer bestimmten Voraussetzung (Alter, T-, N-Kategorie, Differenzierungsgrad, Primärtumorlokalisation und Vorbehandlung) wird in Form von Kreuztabellierungen ausgewertet. Dabei wird nur das Patientenkollektiv zugrunde gelegt, das zur Nachuntersuchung erschienen ist.

2.8.1. Metastasierung in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter bei Primärtumordiagnose

Es wird untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied in der Metastasenhäufigkeit bei Männern und Frauen zu erkennen ist.

Zur Untersuchung der Metastasenwahrscheinlichkeit im jeweiligen Lebensalter werden die Patienten zu Gruppen bis 40 Jahre, in Zehnerschritten bis 70 Jahre und älter als 70 Jahre zusammengefasst.

2.8.2. Metastasierung in Abhängigkeit von der T- und N-Kategorie

Die Häufigkeit der Metastasierung wird zuerst in Abhängigkeit von der klinisch erhobenen cT- bzw. cN-Kategorie ausgewertet, da die klinische Einschätzung vor allem ausschlaggebend für die Therapiewahl ist. Da in der cN2-Klasse nicht alle Fälle eindeutig der Untereinteilung cN2a, cN2b oder cN2c zugeordnet werden konnten, wird zur statistischen Auswertung die cN2-Klasse gesamt herangezogen.

Über die post operationem ermittelte pT- bzw. pN-Klassifizierung konnte aufgrund des vorliegenden Datenmaterials nur in begrenzten Fällen eine eindeutige Aussage gemacht werden. Eine statistische Auswertung ist daher hier nicht möglich. Zur Veranschaulichung werden aber auch diese Daten mit angegeben.

Da im vorliegenden Material nur in wenigen der auswertbaren Fälle bei Primärdiagnose die eindeutige Zuordnung zur M1-Klasse erfolgen konnte, sollen sie nicht in die Auswertung des Metastasierungsverhaltens mit einbezogen werden.

2.8.3. Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Die Häufigkeit des Metastasenauftretens wird in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad G1 bis G4 des Primärtumors ausgewertet.

2.8.4. Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Ob ein Zusammenhang zwischen dem Ort des Primärtumors und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Tochtergeschwülsten besteht, wird statistisch untersucht.

Auf welcher Seite (gleich oder gegenüber) Metastasen aufgetreten sind, wird in den Kategorien „ipsilateral“ und „kontralateral“ in Bezug zum Primärtumor erfasst. Traten Metastasen im Bereich der Körpermedianen auf, wird ihre Lage als „mittig“ angegeben. Lag der Primärtumor in der Mitte, die Metastasen aber links oder rechts, wird dies als „seitig“ bezeichnet.

Der Einfluss der sagittalen Karzinomlage (anterior, mittig, posterior) auf die Metastasierung wird anschließend überprüft.

2.8.5. Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorbehandlung

Zur statistischen Auswertung der Metastasenhäufigkeit in Abhängigkeit von der Primärtumorbehandlung wird diese in Gruppen zusammengefasst dargestellt. Dabei wird die (präoperative) Chemotherapie, die (präoperative) Radiatio, die Tumorresektion und die postoperative Radiatio in die Auswertung mit einbezogen.

Die Aussage, ob die Resektion im Gesunden durchgeführt war oder nicht, ist nicht in den Therapiegruppen enthalten, um die Zellengrößen der Kreuztabelle nicht zu klein werden zu lassen und damit eine statistische Aussagekraft zu gewährleisten. Diese Angabe wird in einer eigenen Tabelle der Metastasenhäufigkeit gegenübergestellt. Dabei sind die in der Tabelle als fehlend angegebenen Fälle den nicht chirurgisch behandelten zuzuordnen.

2.8.6. Zeitlicher Abstand des Metastasenauftritts in Abhängigkeit von der Vorbehandlung

Die Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasenauftreten soll in Gruppen bis ein Jahr und länger als ein Jahr den Therapiegruppen gegenübergestellt und auf statistisch signifikanten Unterschied überprüft werden. Die Therapiegruppen sind dabei wieder in gleicher Weise zusammengefasst wie in der Auswertung der Metastasenhäufigkeit bei den einzelnen Therapiekonstellationen. Es werden die (präoperative) Chemotherapie, die (präoperative) Radiatio, die Tumorresektion und die postoperative Radiatio berücksichtigt.

2.8.7. Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Primärtumortherapie, dargestellt nach Kaplan und Meier

Die Metastasenwahrscheinlichkeit wird in Abhängigkeit von der Primärtumorbehandlung nach Kaplan und Meier dargestellt. Die ausgewerteten Therapieformen sind die alleinige chirurgische Therapie, die chirurgische Therapie mit 40 Gy Vorbestrahlung und die alleinige Radiatio mit 70 Gy. (Chemotherapie, postoperative Radiatio und die Therapie der Lymphabflusswege werden hier der Übersichtlichkeit halber nicht berücksichtigt.)

2.8.8. Metastasierung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Halsweichteilausräumung

Ob das Ausmaß der chirurgischen Behandlung der Lymphabflusswege Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Karzinomabsiedelungen hat, wird wiederum in Form einer Kreuztabelle statistisch untersucht. Hierbei werden die zusammengefassten Lymphbahntherapie-Gruppen verwendet. Da die konservierende Neck dissection kontralateral nur sehr selten durchgeführt worden ist (radikal nie), wird sie nicht in diese Auswertung mit einbezogen.

In ähnlicher Weise wird diesen Lymphknoten-Therapiegruppen der Metastasenort (der jeweils ersten aufgetretenen Metastase) gegenübergestellt. Da hier nur die Fälle mit aufgetretenen Metastasen einbezogen werden und die Anzahl der verschiedenen Metastasenorte verhältnismäßig groß ist, treten sehr geringe Zellengrößen auf. Daher ist eine statistische Aussage nicht möglich. Diese Tabelle soll lediglich einen Eindruck von den gefundenen Metastasenorten bei den verschiedenen Behandlungsarten der Lymphabflusswege vermitteln. Auch bei Zusammenfassung der Metastasenorte in größere Gruppen sind die einzelnen Zellengrößen noch zu gering. Erkennbare Zusammenhänge können jedoch so besser verdeutlicht werden.

Auch die Gegenüberstellung zwischen diesen Therapiegruppen und der Metastasenseite erbringt keine ausreichende Zellengröße, um eine statistische Aussage zu ermöglichen. Trotzdem wird auch hier ein Eindruck gewonnen, welchen Erfolg eine bestimmte Therapieart bringt. Die Metastasenseite wird hier als ipsilateral, kontralateral, mittig (in der Körpermedianen aufgetreten) bzw. seitig (Primärtumor in der Mitte, Metastase links oder rechts) aufgeführt.

Bei der Betrachtung der Lymphknotentherapie wird die Metastasenwahrscheinlichkeit mit Hilfe der Überlebensfunktion nach Kaplan und Meier wie im vorigen Kapitel dargestellt, und zwar bei den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten der ipsilateralen Lymphbahnen ohne und mit suprahyoidaler Ausräumung der kontralateralen Seite.

Man kann bei der jeweiligen Behandlungsform den Anteil der Patienten erkennen, bei dem sich innerhalb des entsprechenden Zeitraumes mit Sicherheit noch keine Metastasen gebildet haben.

2.8.9. Auftreten neuer Metastasen und weitere Progression in Abhängigkeit von der Vorbehandlung

In einer Tabelle wird der Anteil der Patienten aufgeführt, der erneut (ein- oder mehrmals) Metastasen bekommen hat.

Anschließend werden die zum Ende der Nachbeobachtungszeit rezidiv- und metastasenfrien Fälle bzw. die Patienten mit Tumorprogression dargestellt. Sie werden auch den Therapiegruppen der Primärtumorbehandlung gegenübergestellt. Dabei kann bei einem Patienten in der zurzeit progressionsfreien Gruppe durchaus in der Vergangenheit eine Metastase oder ein Rezidiv aufgetreten sein, solange er zum Ende der Nachbeobachtungszeit erfolgreich therapiert, also tumorgesund war.

2.9. Sekundärtherapie bei Auftreten von Tochtergeschwülsten

Sind bei einem Patienten Metastasen aufgetreten, wurden sie nach Möglichkeit ähnlich wie ein Primärtumor behandelt: mittels Excision bzw. Neck dissection (hier insgesamt als Chirurgie bezeichnet), mittels Radiatio und mittels Chemotherapie. Die Häufigkeiten dieser Maßnahmen werden in einer Tabelle dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Darstellung des Patientengutes

Es wurden 774 Patienten zwischen März 1985 und Juni 1999 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aufgrund eines Mundhöhlenkarzinoms behandelt und in der vorliegenden Studie ausgewertet. Dies sind Patienten mit primärem Karzinom ohne Vorbehandlung alio loco (mit Ausnahme gegebenenfalls einer Probeexcision).

3.1.1. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Primärdiagnose liegt bei 59 Jahren. Der jüngste Patient war 15, der älteste 92 Jahre alt.

Zusammengefasst in Altersgruppen ergeben sich die in Tabelle 1 und Abbildung 2 dargestellten Häufigkeiten:

Altersgruppen bei PD

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
bis 30 Jahre	2	,3	,3	,3
31 bis 40 Jahre	44	5,7	5,7	5,9
41 bis 50 Jahre	170	22,0	22,0	27,9
51 bis 60 Jahre	219	28,3	28,3	56,2
61 bis 70 Jahre	200	25,8	25,8	82,0
älter als 70 Jahre	139	18,0	18,0	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 1: Altersverteilung

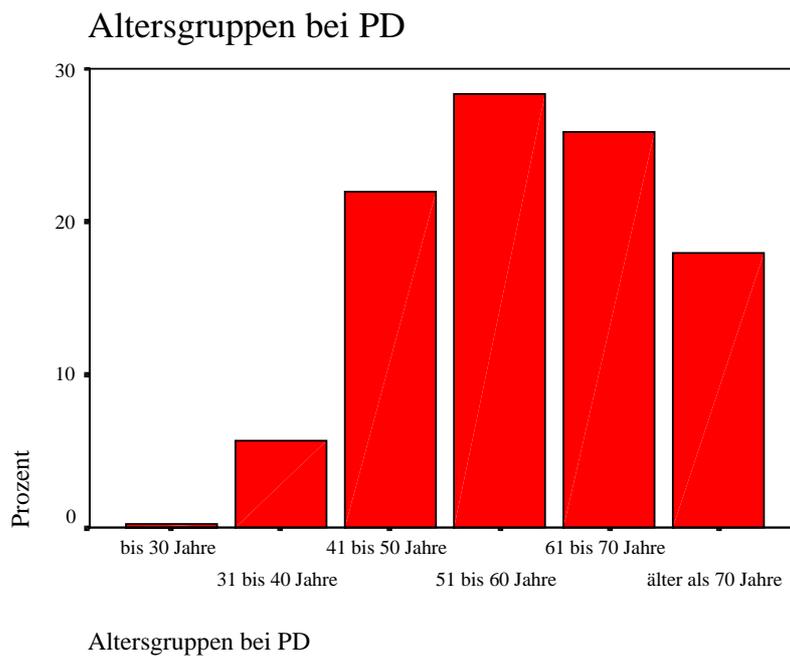


Abbildung 2: Altersverteilung

3.1.2. Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Tumoren auf die Geschlechter wird in Tabelle 2 und Abbildung 3 gezeigt:

Geschlecht				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
männlich	621	80,2	80,2	80,2
weiblich	153	19,8	19,8	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

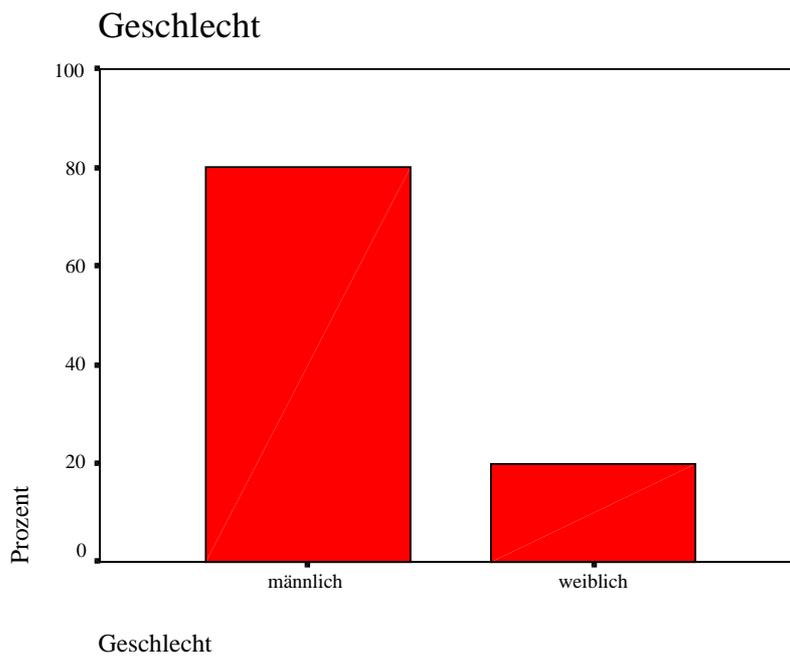


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung

3.2. Nachbeobachtungszeitraum

Die Nachbeobachtungszeiträume werden in Tabelle 3 und Abbildung 4 dargestellt:

Beobachtungszeiträume				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
bis 1 Jahr	278	35,9	35,9	35,9
1,1 bis 2 Jahre	127	16,4	16,4	52,3
2,1 bis 5 Jahre	201	26,0	26,0	78,3
5,1 bis 10 Jahre	150	19,4	19,4	97,7
länger als 10 Jahre	18	2,3	2,3	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 3: Nachbeobachtungszeit

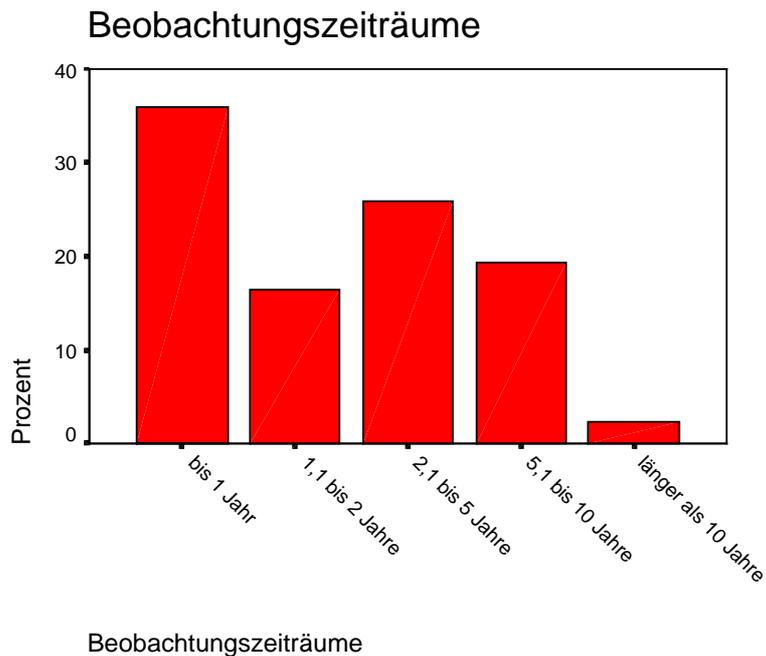


Abbildung 4: Nachbeobachtungszeit

130 Patienten sind nicht zur Nachuntersuchung erschienen. Daher wurden zur statistischen Auswertung des Metastasierungsverhaltens 644 Patienten einbezogen.

3.3. Darstellung der Tumorbefunde

3.3.1. Histologische Diagnose

Die histologischen Diagnosen sind in Tabelle 4 dargestellt:

Histologie der PE

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Plattenepithelkarzinom	751	97,0	97,0	97,0
Mucoepidermoidkarzinom	7	,9	,9	97,9
Adenoidzystisches Karzinom	12	1,6	1,6	99,5
Adenokarzinom	4	,5	,5	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 4: Histologische Diagnose

Die Plattenepithelkarzinome waren überwiegend verhornt.

3.3.2. Differenzierungsgrad

In Tabelle 5 und Abbildung 5 werden die Häufigkeiten der einzelnen Differenzierungsgrade, die die histologischen Untersuchungen ergaben, gezeigt:

		Differenzierungsgrad			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	g1, gut	158	20,4	23,6	23,6
	g2, mäßig	380	49,1	56,7	80,3
	g3, wenig	124	16,0	18,5	98,8
	g4, entdifferenziert	8	1,0	1,2	100,0
	Gesamt	670	86,6	100,0	
Fehlend	System	104	13,4		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 5: Differenzierungsgrad

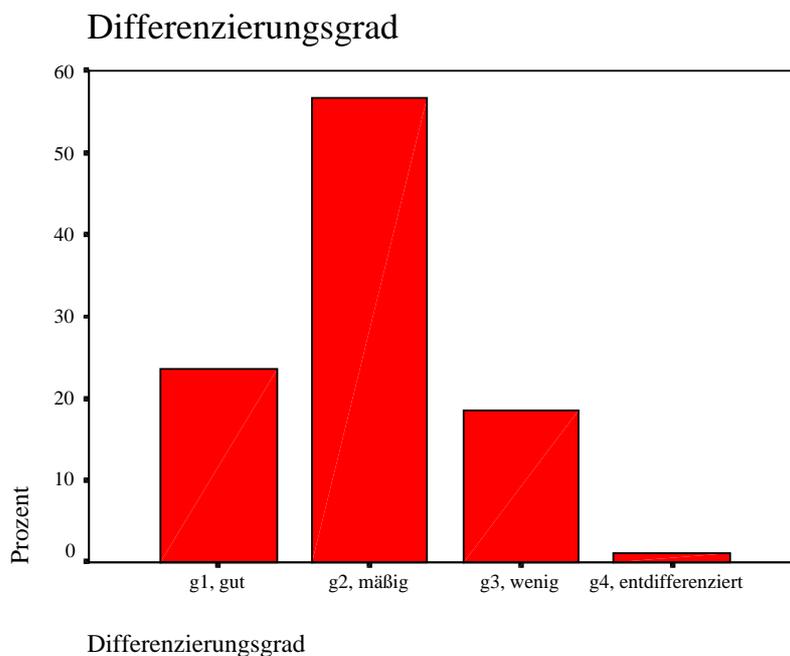


Abbildung 5: Differenzierungsgrad

Bei den oben als fehlend angegebenen 13,4 % der Patienten konnte in den gegebenen Unterlagen keine eindeutige Angabe über den vorliegenden Differenzierungsgrad gefunden werden.

3.3.3. TNM-Klassifikation

3.3.3.1. cT-Kategorie

In Tabelle 6 und Abbildung 6 ist die cT-Kategorie dargestellt:

		cT-Kategorie			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Ca in situ	5	,6	,7	,7
	cT1	99	12,8	14,3	15,1
	cT2	171	22,1	24,8	39,9
	cT3	195	25,2	28,3	68,1
	cT4	220	28,4	31,9	100,0
	Gesamt	690	89,1	100,0	
Fehlend	System	84	10,9		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 6: cT-Kategorie

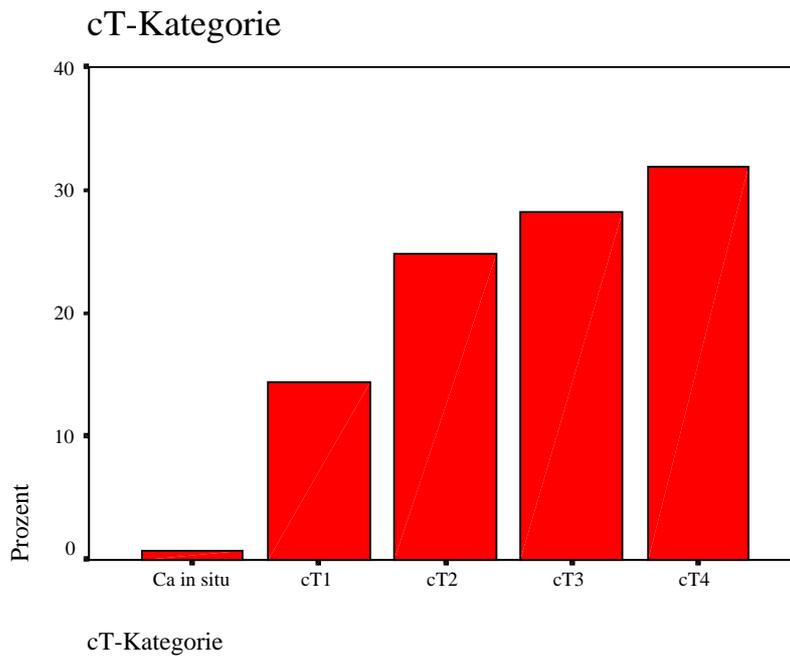


Abbildung 6: cT-Kategorie

3.3.3.2. pT-Kategorie

Die histologisch gewonnene pT-Kategorie wird in Tabelle 7 und Abbildung 7 dargestellt:

pT-Kategorie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	pT0	24	3,1	5,9	5,9
	Ca in situ	8	1,0	2,0	7,9
	pT1	129	16,7	31,8	39,7
	pT2	136	17,6	33,5	73,2
	pT3	41	5,3	10,1	83,3
	pT4	68	8,8	16,7	100,0
	Gesamt	406	52,5	100,0	
Fehlend	System	368	47,5		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 7: pT-Kategorie

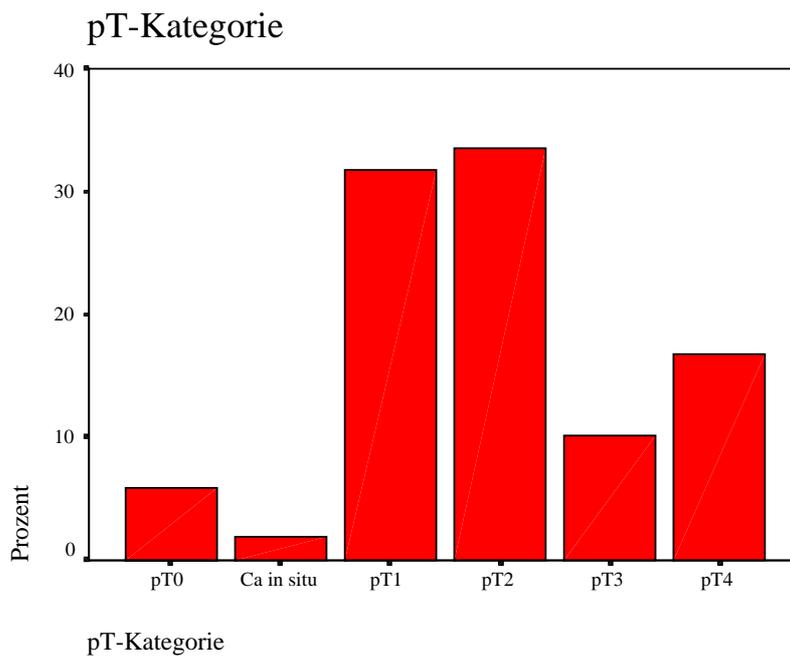


Abbildung 7: pT-Kategorie

Mit 47,5 % machen die fehlenden Angaben (aus dem gegebenen Material nicht genauer zu verifizieren) einen verhältnismäßig großen Anteil aus.

3.3.3.3. cN-Kategorie

Die klinisch erhobene N-Klassifizierung zeigen Tabelle 8 und Abbildung 8:

cN-Kategorie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	cN0	191	24,7	33,5	33,5
	cN1	130	16,8	22,8	56,2
	cN2ges ^a	210	27,1	36,8	93,0
	cN2a	44	5,7	7,7	
	cN2b	40	5,2	7,0	
	cN2c	47	6,1	8,2	
	cN2x ^b	79	10,2	13,8	
	cN3	40	5,2	7,0	100,0
	Gesamt	571	73,8	100,0	
Fehlend	System	203	26,2		
Gesamt		774	100,0		

a. cN2gesamt beinhaltet die Untergruppen cN2a, cN2b und cN2c, außerdem cN2x.

b. cN2x = cN2 ohne genaue Subklassifizierung cN2a, cN2b oder cN2c.

Tabelle 8: cN-Kategorie

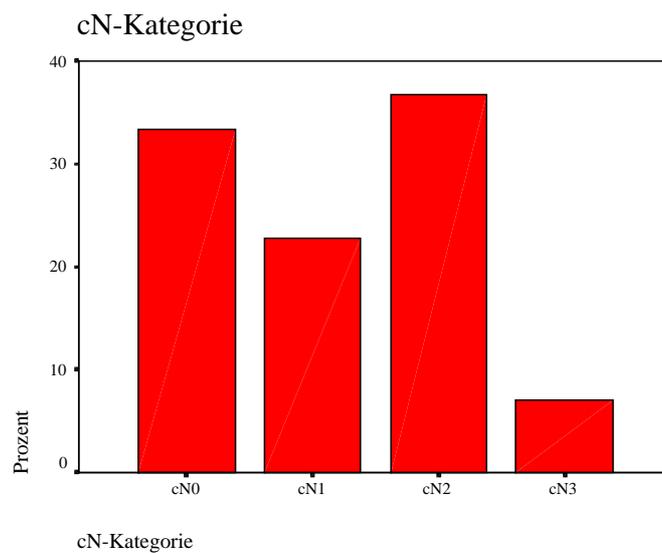


Abbildung 8: cN-Kategorie

Die Gruppe cN2ges besteht aus den genauer spezifizierten Untergruppen cN2a, cN2b und cN2c sowie der nicht genau bestimmbareren Untergruppe cN2x, da in früheren Jahren der Klassifizierung keine Subklassifizierung erfolgte.

Im Balkendiagramm (Abbildung 8) wird der Übersichtlichkeit halber nur die cN2 gesamt-Gruppe ohne Untereinteilungen gezeigt.

3.3.3.4. pN-Kategorie

Die histologisch gewonnene pN-Kategorie wird in Tabelle 9 und Abbildung 9 dargestellt:

		pN-Kategorie			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	pN0	189	24,4	55,9	55,9
	pN1	62	8,0	18,3	74,3
	pN2ges ^a	83	10,7	24,6	98,8
	pN2a	22	2,8	6,5	
	pN2b	32	4,1	9,5	
	pN2c	18	2,3	5,3	
	pN2x ^b	11	1,4	3,3	
	pN3	4	,5	1,2	100,0
	Gesamt	338	43,7	100,0	
Fehlend	System	436	56,3		
Gesamt		774	100,0		

a. pN2gesamt beinhaltet die Untergruppen pN2a, pN2b und pN2c, außerdem pN2x.

b. pN2x = pN2 ohne genaue Subklassifizierung pN2a, pN2b oder pN2c.

Tabelle 9: pN-Kategorie

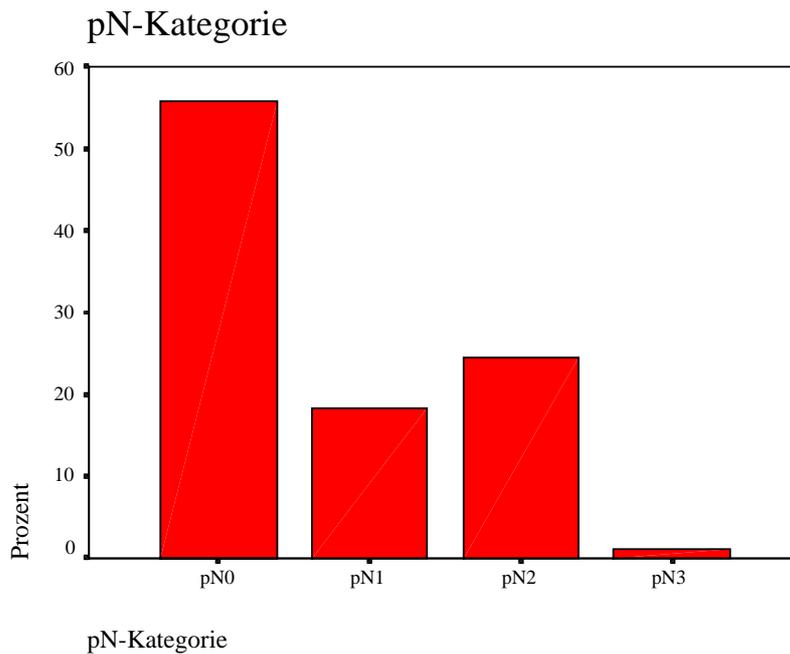


Abbildung 9: pN-Kategorie

Die Gruppe pN2ges besteht aus den genauer spezifizierten Untergruppen pN2a, pN2b und pN2c sowie der nicht genau bestimmbarer Untergruppe pN2x, da in früheren Jahren der Klassifizierung keine Subklassifizierung erfolgte.

Im Balkendiagramm (Abbildung 9) wird der Übersichtlichkeit halber nur die pN2 gesamt-Gruppe ohne Untereinteilungen gezeigt.

3.3.3.5. M-Kategorie

In Tabelle 10 wird die Häufigkeit der M-Kategorien dargestellt:

M-Kategorie

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
M0	764	98,7	98,7	98,7
M1	10	1,3	1,3	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 10: M-Kategorie

3.3.4. Primärtumor-Lokalisation

3.3.4.1. Ort des Primärtumors

Als Tumorercheinungsorte wurden die in Tabelle 11 und Abbildung 10 dargestellten Bereiche festgestellt:

Tumorlokalisierung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mundboden	280	36,2	36,3	36,3
	Zunge	79	10,2	10,2	46,5
	Oropharynx	106	13,7	13,7	60,2
	UK-Alveolarfortsatz	96	12,4	12,4	72,7
	OK mit Gaumen	55	7,1	7,1	79,8
	Wangenschleimhaut	24	3,1	3,1	82,9
	Unterlippe	123	15,9	15,9	98,8
	Oberlippe	9	1,2	1,2	100,0
	Gesamt	772	99,7	100,0	
Fehlend	System	2	,3		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 11: Tumorlokalisierung

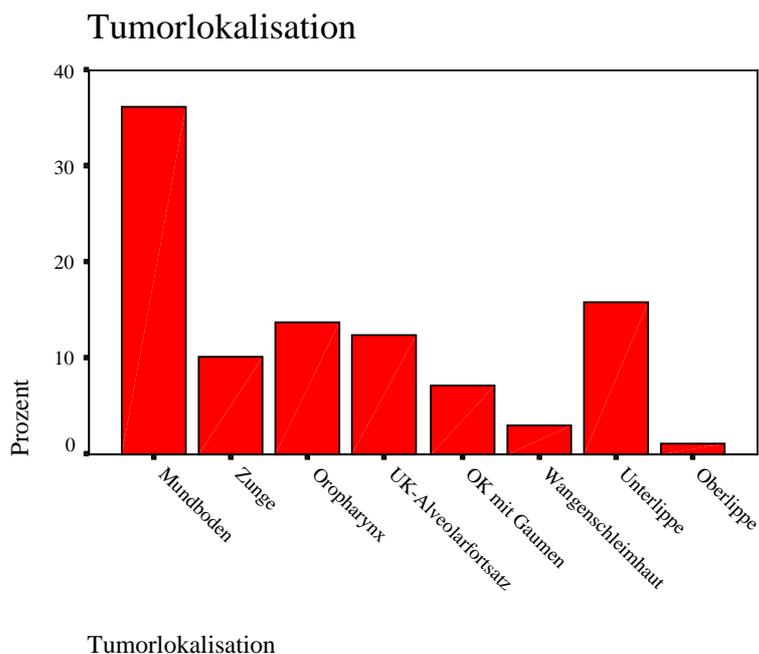


Abbildung 10: Tumorlokalisierung

Am häufigsten war der Mundboden vertreten, gefolgt von Unterlippe und Oropharynx.

3.3.4.2. Seitenverteilung der Tumoren

Die Seitenverteilung der Tumoren wird in Tabelle 12 und Abbildung 11 gezeigt:

		Seite Karzinom			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	rechts	260	33,6	33,9	33,9
	links	242	31,3	31,5	65,4
	Mitte	165	21,3	21,5	86,8
	mittellinienüber- schreitend von rechts	43	5,6	5,6	92,4
	mittellinienüber- schreitend von links	58	7,5	7,6	100,0
	Gesamt	768	99,2	100,0	
Fehlend	System	6	,8		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 12: Seitenverteilung

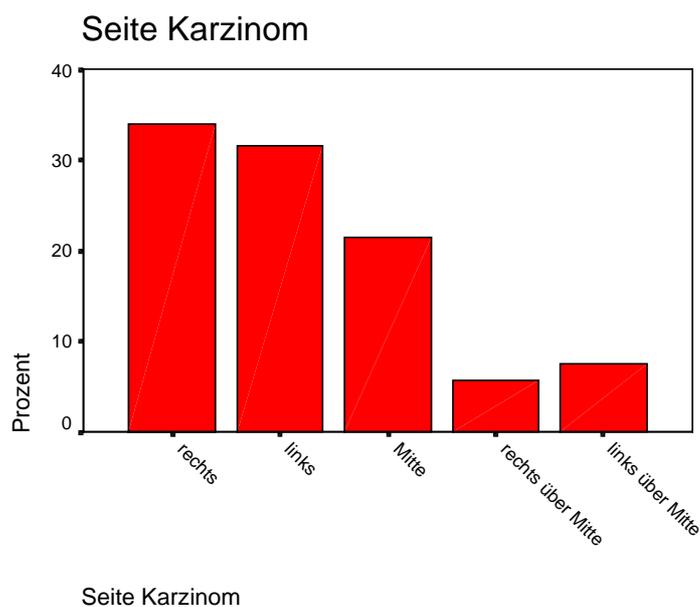


Abbildung 11: Seitenverteilung

3.3.4.3. Sagittale Karzinomlage

Die Sagittallage der Primärtumoren wird in Tabelle 13 dargestellt:

Sagittallage Karzinom

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	anterior	296	38,2	38,3	38,3
	mittig	251	32,4	32,5	70,9
	posterior	225	29,1	29,1	100,0
	Gesamt	772	99,7	100,0	
Fehlend	System	2	,3		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 13: sagittale Karzinomlage

3.4. Darstellung des Therapieregimes

3.4.1. Primärtumorthherapie

3.4.1.1. Primärtumorresektion, (präoperative) Radio-Chemo-Therapie

Eine Übersicht über die durchgeführte Primärtumorthherapie (Resektion, (präoperative) Radiatio, (präoperative) Chemotherapie) wird in Tabelle 15 gezeigt:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Präoperative Radiatio *						
Präoperative Chemotherapie *	774	100,0%	0	,0%	774	100,0%
Chirurgische Therapie						

Tabelle 14: Ausgewertete Fälle der Primärtumorthherapie

Radiatio * Chemotherapie * Chirurgische Therapie Kreuztabelle

Chirurgische Therapie				Chemotherapie		Gesamt
				nicht durchgeführt	durchgeführt	
nicht durchgeführt	Radiatio	nicht durchgeführt	Anzahl	2		2
			%	2,1%		2,1%
		40 Gy	Anzahl	5	5	10
			%	5,2%	5,2%	10,3%
		70 Gy	Anzahl	31	51	82
	%	32,0%	52,6%	84,5%		
	Afterloading	Anzahl	2	1	3	
		%	2,1%	1,0%	3,1%	
	Gesamt	Anzahl	40	57	97	
		%	41,2%	58,8%	100,0%	
durchgeführt	Radiatio	nicht durchgeführt	Anzahl	465		465
			%	68,7%		68,7%
		40 Gy	Anzahl	10	197	207
			%	1,5%	29,1%	30,6%
		70 Gy	Anzahl	2	3	5
	%	,3%	,4%	,7%		
	Gesamt	Anzahl	477	200	677	
		%	70,5%	29,5%	100,0%	

Tabelle 15: Übersicht über die Primärtumorthherapie

Eine alleinige chirurgische Tumorresektion wurde bei 60,1 % (465) aller Patienten durchgeführt.

Eine chirurgische Therapie mit präoperativer Radiatio (40 Gy) erhielten 1,3 % (10) der Patienten, eine chirurgische Therapie mit kombinierter präoperativer Radio-Chemotherapie erhielten 25,5 % (197).

(Die Durchführung einer postoperativen Radio-Chemotherapie wurde hier nicht berücksichtigt.)

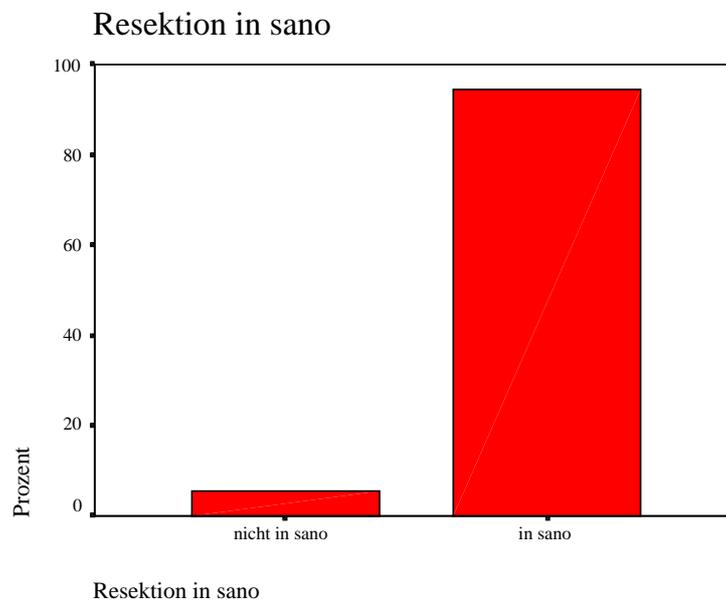
7,4 % (57) der Patienten erhielten eine alleinige Radio-Chemo-Therapie, 4,9 % (38) eine Radiatio solo.

3.4.1.2. Histologisches Ergebnis der Resekatränder

Die Häufigkeit der Entfernung des Primärtumors im Gesunden wird in Tabelle 16 und Abbildung 12 gezeigt:

Resektion in sano

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nicht in sano	37	4,8	5,5	5,5
	in sano	640	82,7	94,5	100,0
	Gesamt	677	87,5	100,0	
Fehlend	System	97	12,5		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 16: Histologisches Ergebnis der Resekatränder**Abbildung 12: Histologisches Ergebnis der Resekatränder****3.4.1.3. Postoperative Strahlentherapie**

Die Häufigkeit der postoperativen Strahlentherapie wird in Tabelle 17 gezeigt:

Postoperative Radiatio

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht durchgeführt	735	95,0	95,0	95,0
40 Gy	23	3,0	3,0	97,9
70 Gy	14	1,8	1,8	99,7
Afterloadingtherapie	2	,3	,3	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 17: Postoperative Strahlentherapie

3.4.1.4. Postoperative Chemotherapie

Die Häufigkeit der postoperativen Chemotherapie zeigt Tabelle 18:

Postoperative Chemotherapie

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht durchgeführt	772	99,7	99,7	99,7
durchgeführt	2	,3	,3	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 18: Postoperative Chemotherapie

3.4.1.5. Therapiegruppen der Primärtumorbehandlung

In Tabelle 19 und Abbildung 13 wird ein Überblick über die durchgeführten Kombinationen der Primärtumortherapie (Resektion, (präoperative) Chemotherapie, (präoperative) Radiatio, postoperative Radiatio) dargestellt. Damit sind 94,7 % der Fälle abgedeckt.

Da eine postoperative Chemotherapie nur in zwei Fällen durchgeführt worden ist, wird sie nicht in diesen Therapiegruppen erfasst.

Therapiegruppen

	dcba ^a	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	446	57,6	60,8	60,8
	111	181	23,4	24,7	85,5
	200	31	4,0	4,2	89,8
	210	50	6,5	6,8	96,6
	1111	13	1,7	1,8	98,4
	2001	12	1,6	1,6	100,0
	Gesamt	733	94,7	100,0	
Fehlend	System	41	5,3		
Gesamt		774	100,0		

a. a=Tumorresektion (0/1), b=(präoperative) Chemotherapie (0/1),
c=(präoperative) Radiatio (0/1/2), d=postoperative Radiatio (0/1/2).
Zur Beschriftung siehe auch Tabelle 20!

Tabelle 19: Primärtumorthherapie

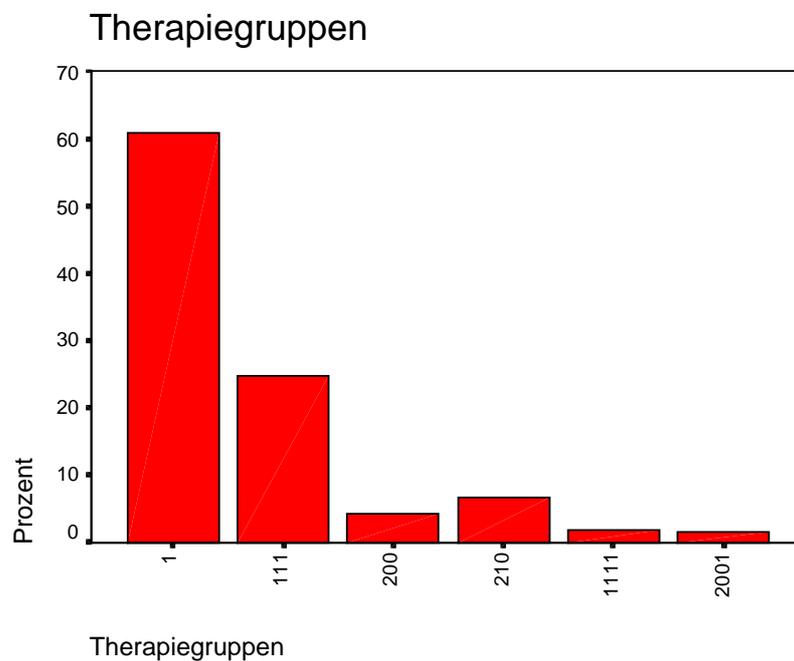


Abbildung 13: Primärtumorthherapie

Die Kombination der durchgeführten Therapie wird, wie in Tabelle 20 dargestellt, mit einer Zahlenkombination codiert:

Tumorresektion (a):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt	
(Präoperative) Chemotherapie (b):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt	
(Präoperative) Radiatio (c):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy,	2 mit 70 Gy
Postoperative Radiatio (d):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy,	2 mit 70 Gy

Tabelle 20: Definition des Zahlencodes aus Tabelle 19 und Abbildung 13

(Beispiel: d c b a

Die Zahlenkombination 2 0 0 1 bedeutet:

Tumorresektion wurde durchgeführt, präoperative Chemotherapie und präoperative Radiatio wurden unterlassen, postoperative Radiatio mit 70 Gy wurde durchgeführt.)

Die Häufigkeiten der durchgeführten Therapiekombinationen aus Tabelle 19 werden der Übersichtlichkeit halber in Tabelle 21 nochmals dargestellt:

- Alleinige Tumorresektion: 57,6 % (446)
- Chirurgische Therapie mit präoperativer Chemotherapie und präoperativer Radiatio mit 40 Gy: 23,4 % (181)
- Chirurgische Therapie mit präoperativer Chemotherapie, präoperativer Radiatio mit 40 Gy und postoperativer Radiatio mit 40 Gy: 1,7 % (13)
- Chirurgische Therapie mit postoperativer Radiatio mit 70 Gy: 1,6 % (12)
- Alleinige Radiatio mit 70 Gy: 4,0 % (31)
- Radiatio mit 70 Gy und Chemotherapie: 6,5 % (50)

Tabelle 21: Häufigkeiten der Therapiekombinationen

3.4.2. Halslymphknotenausräumung

3.4.2.1. Ipsilaterale Neck dissection

Die Häufigkeiten der ipsilateralen Lymphknotenausräumungen werden in Tabelle 22 und Abbildung 14 dargestellt:

Neck dissection ipsilateral

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht durchgeführt	438	56,6	56,6	56,6
Suprahyoidale Ausräumung	94	12,1	12,1	68,7
Konservierende Neck dissection	72	9,3	9,3	78,0
Radikale Neck dissection	170	22,0	22,0	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 22: Ipsilaterale Neck dissection

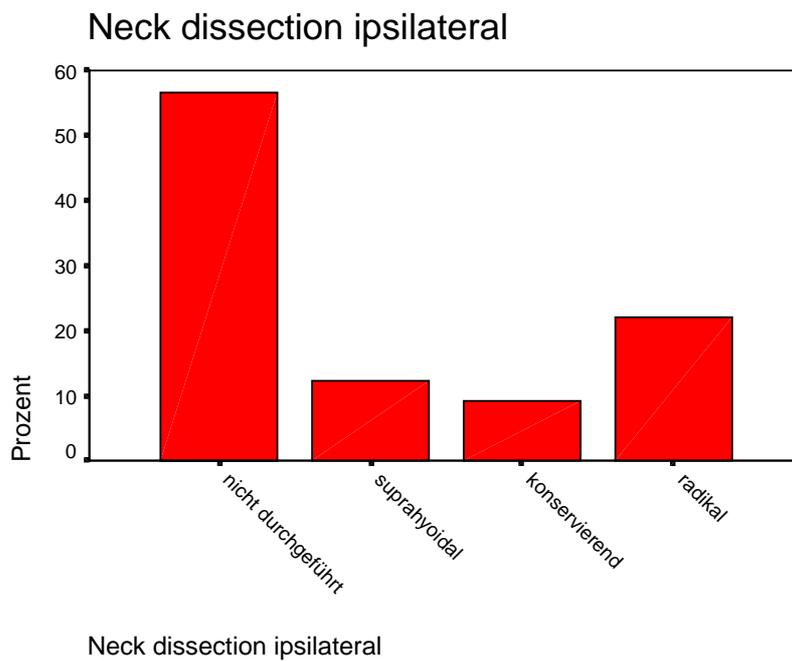


Abbildung 14: Ipsilaterale Neck dissection

3.4.2.2. Kontralaterale Neck dissection

Die Häufigkeiten der kontralateralen Lymphknotenausräumungen werden in Tabelle 23 und Abbildung 15 gezeigt:

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht durchgeführt	601	77,6	77,6	77,6
Suprahyoidale Ausräumung	168	21,7	21,7	99,4
Konservierende Neck dissection	5	,6	,6	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 23: Kontralaterale Neck dissection

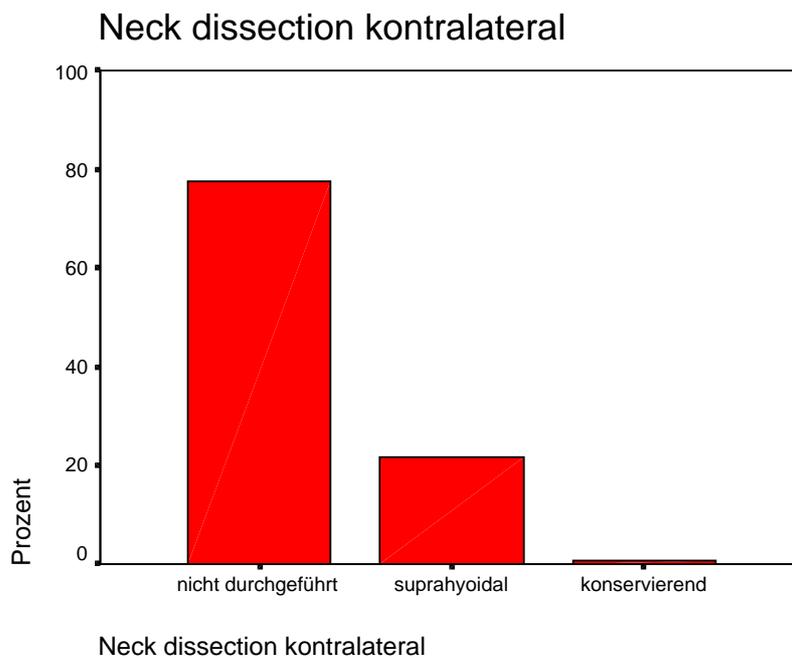


Abbildung 15: Kontralaterale Neck dissection

3.4.2.3. Zusammenfassung der Lymphknotenausräumungen zu Gruppen

Die Kombination der ipsilateralen und der kontralateralen Lymphknotenausräumungen werden zusammengefasst in Tabelle 24 und Abbildung 16 dargestellt:

Therapiegruppen Neck dissection

	kontra ipsi ^a	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	supra	46	5,9	13,9	13,9
	kons	29	3,7	8,8	22,7
	radikal	88	11,4	26,6	49,2
	suprasupra	48	6,2	14,5	63,7
	suprakons	39	5,0	11,8	75,5
	supraradikal	81	10,5	24,5	100,0
	Gesamt		331	42,8	100,0
Fehlend	System	443	57,2		
Gesamt		774	100,0		

a. ipsi=ipsilaterale Neck dissection (supra=suprahyoidal/
kons=konservierend/radikal),
kontra=kontralaterale Neck dissection (nicht durchgeführt/
supra=suprahyoidal).

Tabelle 24: Ipsi- und kontralaterale Neck dissection

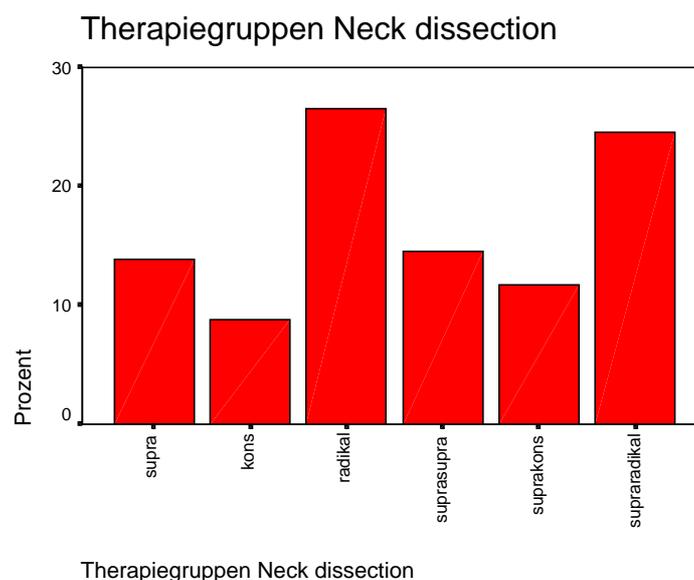


Abbildung 16: Ipsi- und kontralaterale Neck dissection

Erklärung der Abkürzungen in Tabelle 24 und Abbildung 16:

- „Supra“ steht für suprahyoidale Ausräumung
- „kons“ steht für konservierende Neck dissection
- „radikal“ steht für radikale Neck dissection.

Steht das Kürzel allein bzw. rechts in einer Zeile, bedeutet dies eine Behandlung der ipsilateralen Seite. Steht das Kürzel links in einer Zeile, bedeutet dies eine Behandlung der kontralateralen Seite.

(Beispiel: „Suprakons“ bedeutet suprahyoidale Ausräumung kontralateral mit konservierender Neck dissection ipsilateral.)

Da die konservierende Neck dissection kontralateral nur fünf Mal durchgeführt worden ist (radikal nie), wurde sie in der Zusammenfassung in Tabelle 24 nicht mit erfasst.

3.5. Therapieergebnisse

3.5.1. Rezidivfreie Patienten

Der Anteil der Patienten, die innerhalb der Nachbeobachtungszeit weder ein Lokalrezidiv, ein Zweitkarzinom noch Metastasen entwickelt haben, wird in Tabelle 25 und Abbildung 17 dargestellt:

Rezidivfreie Patienten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rezidiv oder Metastasen nicht aufgetreten	561	72,5	72,5	72,5
Rezidiv oder Metastasen aufgetreten	213	27,5	27,5	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 25: Rezidivfreie Patienten

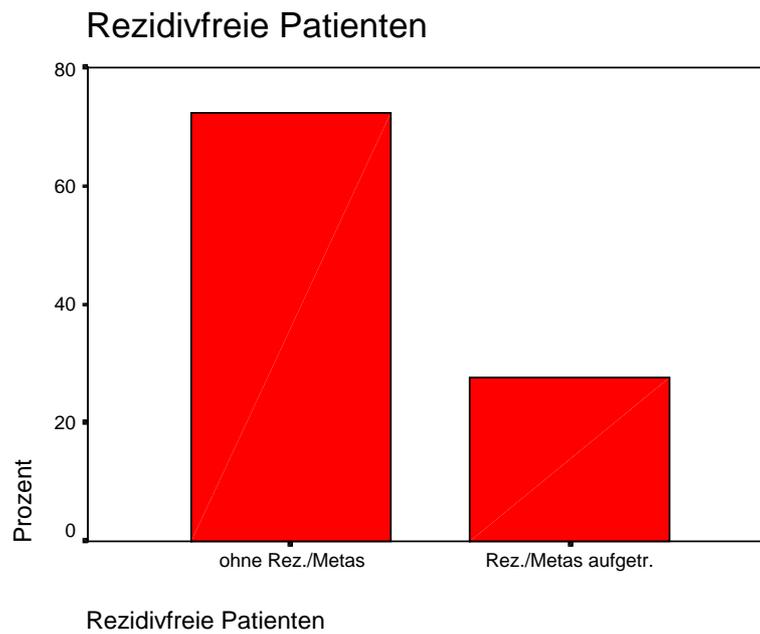


Abbildung 17: Rezidivfreie Patienten

3.5.2. Auftreten von Zweitkarzinomen

3.5.2.1. Häufigkeit von Zweitkarzinomen

Die Häufigkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen, also Karzinomen im Gebiet des therapierten Primärtumors mindestens fünf Jahre nach diesem, wird in Tabelle 26 dargestellt:

Zweitkarzinome

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht aufgetreten	757	97,8	97,8	97,8
aufgetreten	17	2,2	2,2	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 26: Zweitkarzinome

3.5.2.2. Lokalisation der Zweitkarzinome

Die Lokalisation der aufgetretenen Zweitkarzinome wird in Tabelle 27 gezeigt:

		Ort Zweitkarzinom			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mundboden	2	,3	11,8	11,8
	Zunge	3	,4	17,6	29,4
	Oropharynx	3	,4	17,6	47,1
	UK-Alveolarfortsatz	4	,5	23,5	70,6
	OK mit Gaumen	1	,1	5,9	76,5
	Wangenschleimhaut	2	,3	11,8	88,2
	Unterlippe	2	,3	11,8	100,0
	Gesamt	17	2,2	100,0	
Fehlend	System	757	97,8		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 27: Lokalisation der Zweitkarzinome

3.5.2.3. Seitenlage der Zweitkarzinome

Die Seitenlage der aufgetretenen Zweitkarzinome wird in Tabelle 28 gezeigt:

		Seite Zweitkarzinom			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ipsilateral	9	1,2	52,9	52,9
	kontralateral	5	,6	29,4	82,4
	mittig	2	,3	11,8	94,1
	seitig	1	,1	5,9	100,0
	Gesamt	17	2,2	100,0	
Fehlend	System	757	97,8		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 28: Seitenlage der Zweitkarzinome

„Seitig“ bedeutet, daß der Primärtumor in der Mitte lag, das Zweitkarzinom auf einer Seite, also rechts oder links.

3.5.3. Auftreten von Lokalrezidiven

3.5.3.1. Häufigkeit der Lokalrezidive

Die Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven wird in Tabelle 29 und Abbildung 18 gezeigt:

Lokalrezidive				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht aufgetreten	659	85,1	85,1	85,1
aufgetreten	115	14,9	14,9	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 29: Lokalrezidive

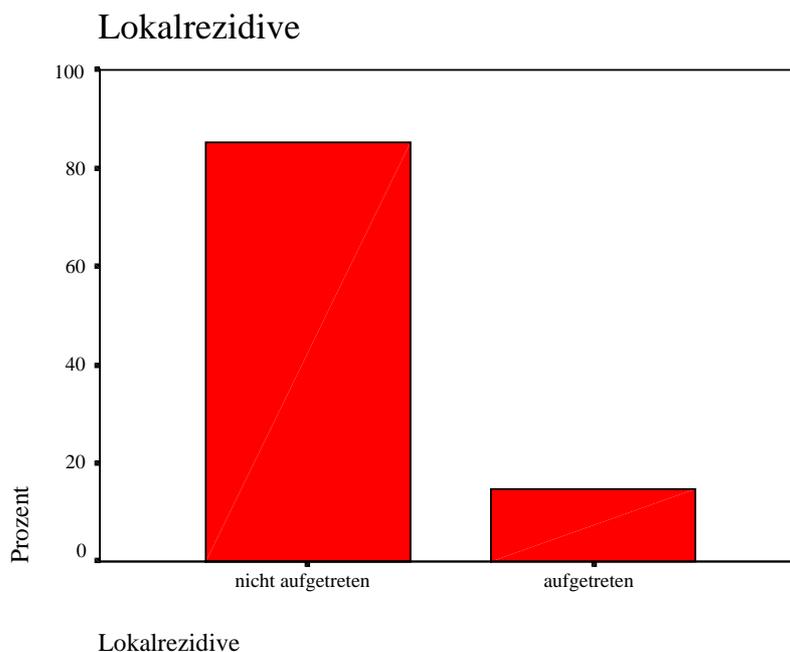


Abbildung 18: Lokalrezidive

3.5.3.2. Zeit zwischen Primärdiagnose und Lokalrezidiv

Die Zeit zwischen Primärdiagnose und Lokalrezidivaufreten wird, in Gruppen eingeteilt, in Tabelle 30 und Abbildung 19 dargestellt:

Zeitgruppen zw. PD und Lokalrezidiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 1 Jahr	67	8,7	58,3	58,3
	1,1 bis 2 Jahre	25	3,2	21,7	80,0
	2,1 bis 5 Jahre	23	3,0	20,0	100,0
	Gesamt	115	14,9	100,0	
Fehlend	System	659	85,1		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 30: Zeit zwischen Primärdiagnose und Lokalrezidiv

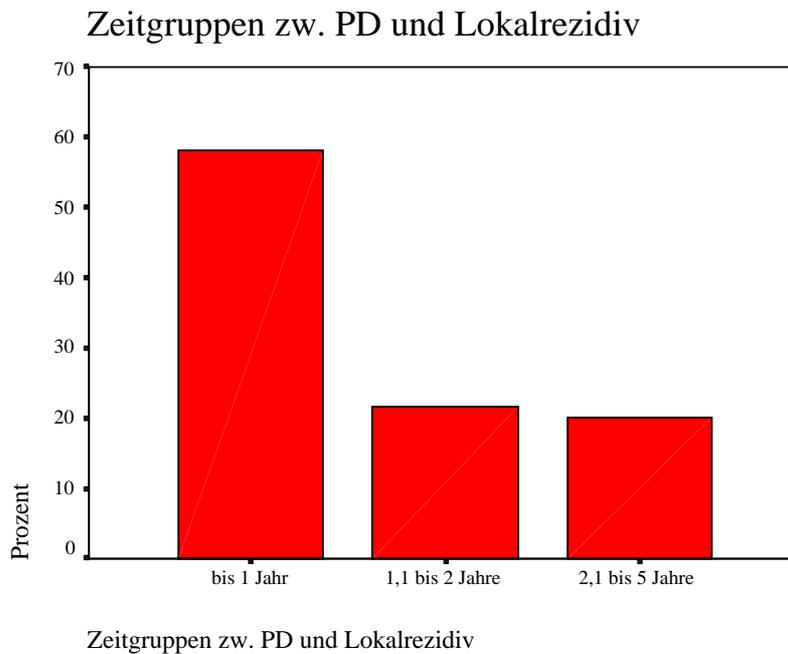


Abbildung 19: Zeit zwischen Primärdiagnose und Lokalrezidiv

3.5.3.3. Lokalisation der Lokalrezidive

Die Lokalisation der Lokalrezidive wird in Tabelle 31 und Abbildung 19 gezeigt:

		Lokalrezidivlokalisierung			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mundboden	30	3,9	26,1	26,1
	Zunge	10	1,3	8,7	34,8
	Oropharynx	30	3,9	26,1	60,9
	UK-Alveolarfortsatz	13	1,7	11,3	72,2
	OK mit Gaumen	12	1,6	10,4	82,6
	Wangenschleimhaut	10	1,3	8,7	91,3
	Unterlippe	10	1,3	8,7	100,0
	Gesamt	115	14,9	100,0	
Fehlend	System	659	85,1		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 31: Lokalisation der Lokalrezidive

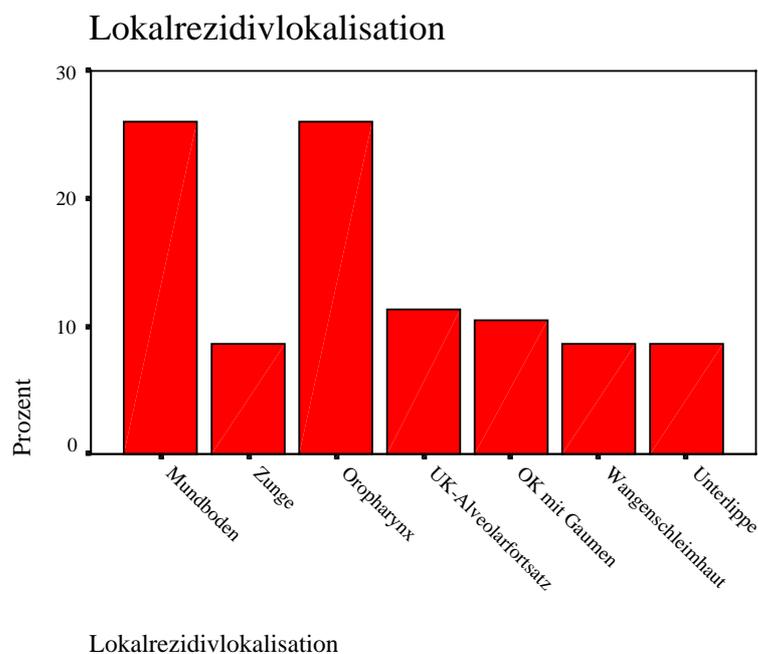


Abbildung 20: Lokalisation der Lokalrezidive

3.5.3.4. Seitenlage der Lokalrezidive

Die Seitenlage der Lokalrezidive wird in Tabelle 32 dargestellt:

		Seite Lokalrezidiv			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ipsilateral	81	10,5	71,1	71,1
	kontralateral	6	,8	5,3	76,3
	mittig	18	2,3	15,8	92,1
	seitig	9	1,2	7,9	100,0
	Gesamt	114	14,7	100,0	
Fehlend	System	660	85,3		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 32: Seitenlage der Lokalrezidive

„Seitig“ bedeutet, daß der Primärtumor in der Mitte lag, das Rezidiv rechts oder links.

3.5.3.5. Anzahl der Lokalrezidive pro Patient

Die Anzahl der Lokalrezidive, die jeweils ein Patient entwickelt hat, werden in Tabelle 33 gezeigt:

Anzahl Lokalrezidive insgesamt				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
kein Lokalrezidiv aufgetreten	660	85,3	85,3	85,3
1 Lokalrezidiv	94	12,1	12,1	97,4
2 und mehr Lokalrezidive	20	2,6	2,6	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 33: Anzahl der Lokalrezidive pro Patient

3.5.4. Metastasierungsverhalten

3.5.4.1. Häufigkeit des Metastasenauftritts

Die Häufigkeit des Auftretens von Metastasen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes wird in Tabelle 34 und Abbildung 21 dargestellt:

Metastasen				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
nicht aufgetreten	646	83,5	83,5	83,5
aufgetreten	128	16,5	16,5	100,0
Gesamt	774	100,0	100,0	

Tabelle 34: Metastasenhäufigkeit

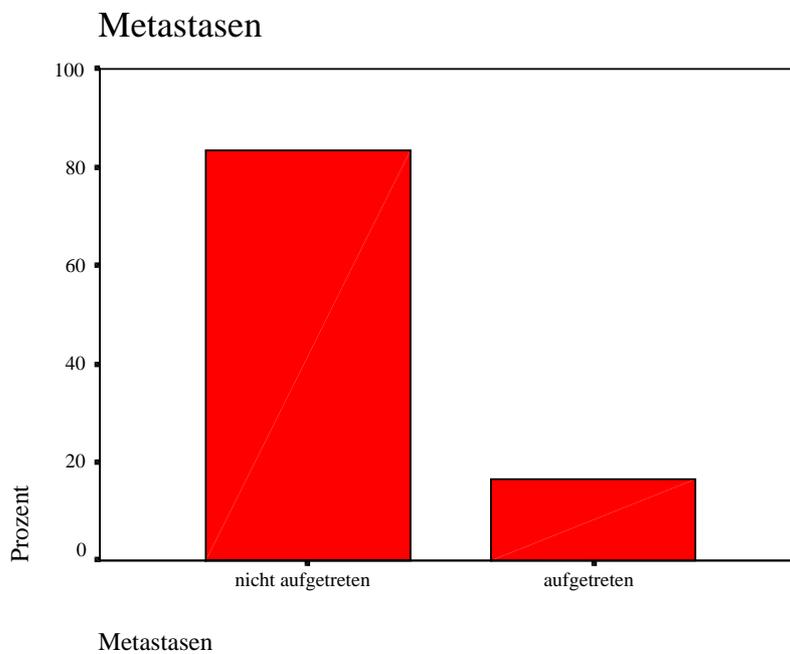


Abbildung 21: Metastasenhäufigkeit

3.5.4.2. Lokalisation der Metastasen

Die Häufigkeiten der einzelnen Metastasenorte werden in Tabelle 35 und Abbildung 22 dargestellt:

		Metastasenort			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Hals oberes Drittel, Gefäß-Nervensch., Vorderrand Sternocl.	24	3,1	19,0	19,0
	Hals ohne nähere Angaben	22	2,8	17,5	36,5
	Thoraxbereich	22	2,8	17,5	54,0
	submandibulär und Kieferwinkel	20	2,6	15,9	69,8
	supraclavikulär	8	1,0	6,3	76,2
	Wirbelsäule und Hüfte	8	1,0	6,3	82,5
	Haut cervikal	6	,8	4,8	87,3
	Hirnschädel	6	,8	4,8	92,1
	Haut UK-Bereich	5	,6	4,0	96,0
	submental	3	,4	2,4	98,4
	Abdomen und Leber	2	,3	1,6	100,0
	Gesamt	126	16,3	100,0	
Fehlend	System	648	83,7		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 35: Lokalisation der Metastasen

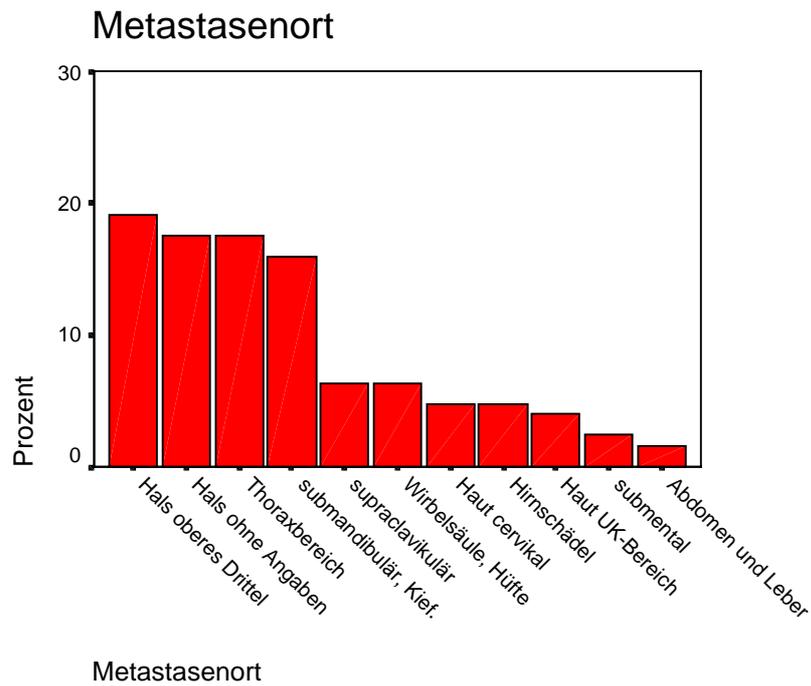


Abbildung 22: Lokalisation der Metastasen

3.5.4.3. Seitenlage der Metastasen

Die Seitenlage der aufgetretenen Metastasen wird in Tabelle 36 und Abbildung 23 gezeigt:

Seite Metastasen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ipsilateral	49	6,3	39,2	39,2
	kontralateral	34	4,4	27,2	66,4
	mittig	24	3,1	19,2	85,6
	seitig	18	2,3	14,4	100,0
	Gesamt	125	16,1	100,0	
Fehlend	System	649	83,9		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 36: Seitenlage der Metastasen

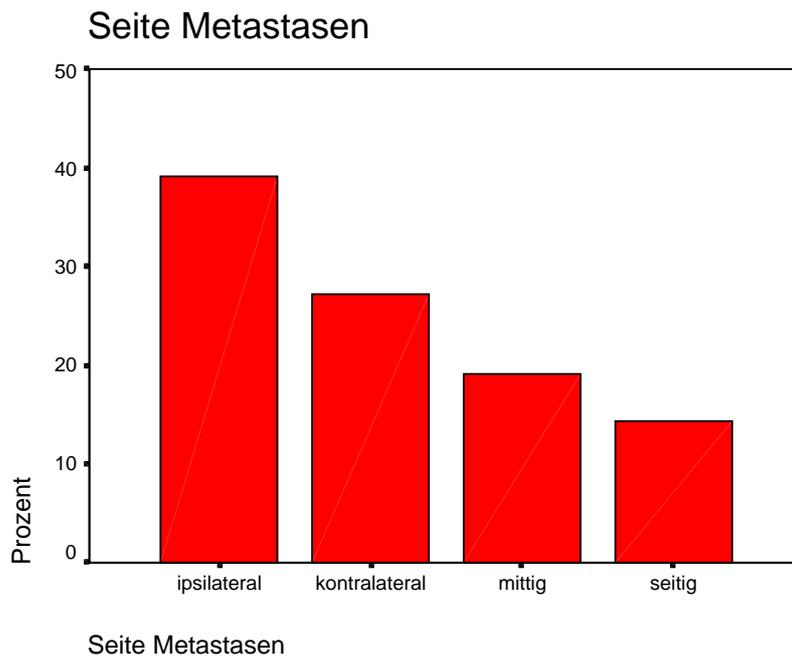


Abbildung 23: Seitenlage der Metastasen

„Seitig“ bedeutet, daß der Primärtumor in der Mitte lag, die Metastase rechts oder links.

3.5.4.4. Lokalisation von zusätzlichen Metastasen

Die Lokalisationen von zusätzlichen Metastasen, die an anderer Stelle oder zu anderer Zeit aufgetreten sind (diagnostiziert bei 6,6 % aller Patienten), werden in Tabelle 37 dargestellt:

zusätzlicher Metastasenort

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Thoraxbereich	21	2,7	41,2	41,2
	submandibulär, Kieferwinkel, Wange und Oberlippe	8	1,0	15,7	56,9
	Hals ohne nähere Angaben	6	,8	11,8	68,7
	Wirbelsäule, Rippen, Hüfte	5	,7	9,8	78,5
	Leber und Abdomen	4	,5	7,8	86,3
	Trigonum caroticum, Gefäß-Nervenscheide	3	,4	5,9	92,2
	supraclavikulär	3	,4	5,9	98,1
	submental	1	,1	1,9	100,0
	Gesamt	51	6,6	100,0	
Fehlend	System	723	93,4		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 37: Lokalisation zusätzlicher Metastasen

3.5.4.5. Seitenlage zusätzlicher Metastasen

Die Seitenlage von zusätzlichen Metastasen wird in Tabelle 38 gezeigt:

Seite der zusätzlichen Metastasen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ipsilateral	10	1,3	20,0	20,0
	kontralateral	16	2,1	32,0	52,0
	mittig	18	2,3	36,0	88,0
	seitig	6	,8	12,0	100,0
	Gesamt	50	6,5	100,0	
Fehlend	System	724	93,5		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 38: Seitenlage zusätzlicher Metastasen

„Seitig“ bedeutet, daß der Primärtumor in der Mitte lag, die zusätzliche Metastase rechts oder links.

3.5.4.6. Zeit des Metastasenaufretens nach Primärdiagnose

Der zeitliche Abstand zwischen Primärdiagnose und Metastasenaufreten wird in Tabelle 39 und Abbildung 24 auf 0,1 Jahr genau dargestellt. In der Spalte „kumulierte Prozente“ erkennt man eine Konzentration des Metastasenaufretens (53,9 %) im ersten Jahr.

Zeit zw. PD und Metastasenauftreten

Zeit [Jahre]	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
,20	1	,8	,8	,8
,30	10	7,8	7,8	8,6
,40	5	3,9	3,9	12,5
,50	7	5,5	5,5	18,0
,60	10	7,8	7,8	25,8
,70	9	7,0	7,0	32,8
,80	13	10,2	10,2	43,0
,90	9	7,0	7,0	50,0
1,00	5	3,9	3,9	53,9
1,10	2	1,6	1,6	55,5
1,20	2	1,6	1,6	57,0
1,30	5	3,9	3,9	60,9
1,40	3	2,3	2,3	63,3
1,50	4	3,1	3,1	66,4
1,60	2	1,6	1,6	68,0
1,70	2	1,6	1,6	69,5
1,80	1	,8	,8	70,3
1,90	2	1,6	1,6	71,9
2,00	2	1,6	1,6	73,4
2,10	2	1,6	1,6	75,0
2,20	2	1,6	1,6	76,6
2,30	3	2,3	2,3	78,9
2,40	1	,8	,8	79,7
2,50	1	,8	,8	80,5
2,60	2	1,6	1,6	82,0
3,00	1	,8	,8	82,8
3,10	1	,8	,8	83,6
3,20	1	,8	,8	84,4
3,30	2	1,6	1,6	85,9
3,40	1	,8	,8	86,7
3,50	1	,8	,8	87,5
3,80	1	,8	,8	88,3
3,90	1	,8	,8	89,1
4,00	1	,8	,8	89,8
4,30	1	,8	,8	90,6
4,40	1	,8	,8	91,4
4,70	1	,8	,8	92,2
4,80	2	1,6	1,6	93,8
5,30	1	,8	,8	94,5
5,70	2	1,6	1,6	96,1
5,90	1	,8	,8	96,9
6,30	1	,8	,8	97,7
7,00	1	,8	,8	98,4
7,20	1	,8	,8	99,2
7,30	1	,8	,8	100,0
Gesamt	128	100,0	100,0	

Tabelle 39: Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasenauftreten

Zeit zw. PD und Metastasenaufreten

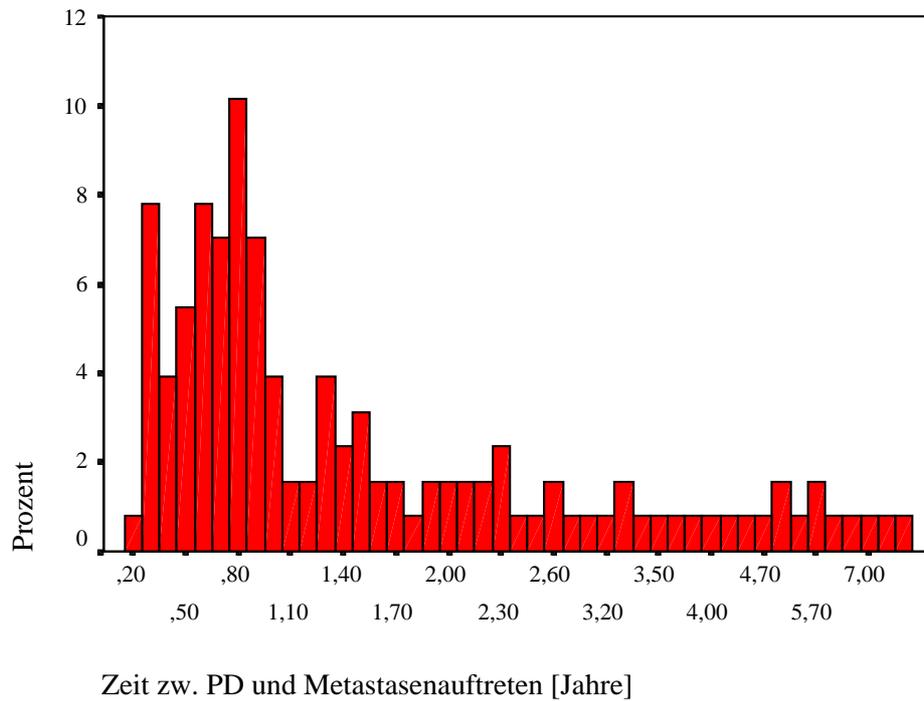


Abbildung 24: Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasenaufreten

In Zeitgruppen zusammengefasst wird dieser Sachverhalt in Tabelle 40 gezeigt:

Zeitgruppen zw. PD und Metastasenaufreten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	bis 1 Jahr	69	8,9	53,9	53,9
	1,1 bis 2 Jahre	25	3,2	19,5	73,4
	2,1 bis 5 Jahre	26	3,4	20,3	93,8
	5,1 bis 10 Jahre	8	1,0	6,3	100,0
	Gesamt	128	16,5	100,0	
Fehlend	System	646	83,5		
Gesamt		774	100,0		

Tabelle 40: Zeit in Gruppen zwischen Primärdiagnose und Metastasenaufreten

3.5.4.7. Beobachtungszeit bis zum Auftreten von Metastasen

Die Beobachtungszeit bis Metastasenaufreten wird in Abbildung 25 gezeigt. Dies ist die Zeit, bis entweder eine Metastase aufgetreten ist oder der Patient nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen ist. Innerhalb dieser Zeit hat der entsprechende Patient also mit Sicherheit noch keine Metastase entwickelt.

Diese Daten werden für die Auswertung der Metastasenwahrscheinlichkeit nach KAPLAN und MEIER benötigt.

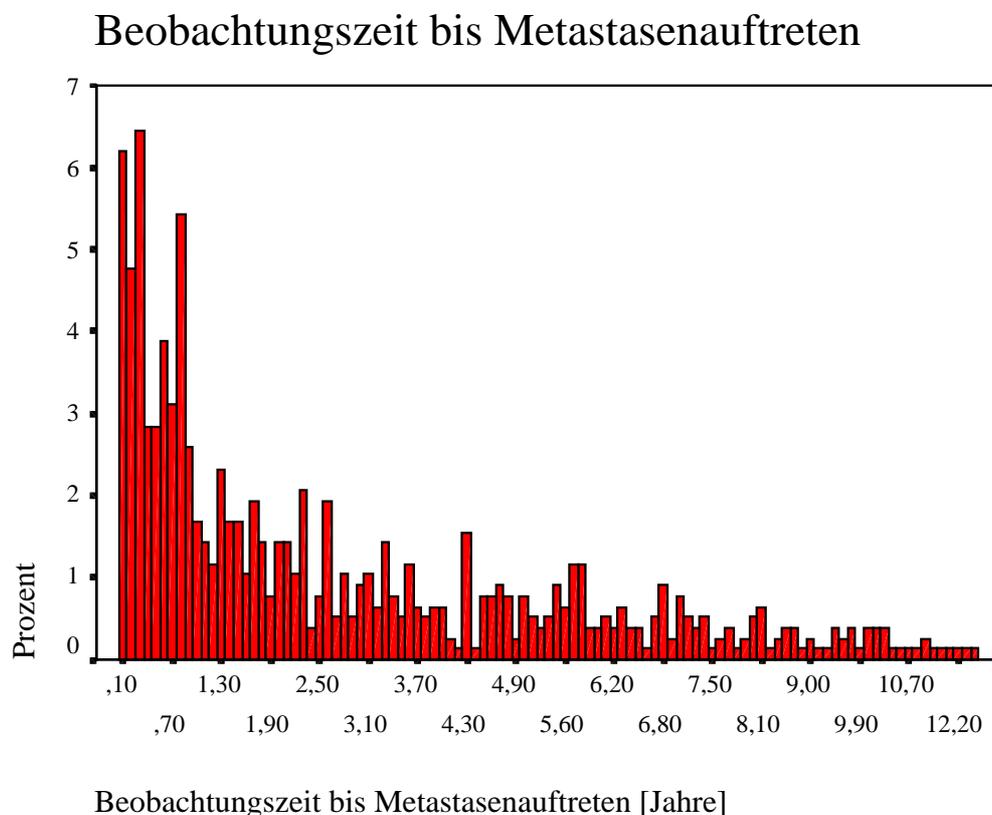


Abbildung 25: Beobachtungszeit bis Metastasenaufreten

3.5.4.8. Metastasenwahrscheinlichkeit, dargestellt nach Kaplan und Meier

In Abbildung 26 wird die Metastasenwahrscheinlichkeit nach KAPLAN und MEIER dargestellt. Man kann die Wahrscheinlichkeit ablesen, mit der ein Patient bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt keine Metastasen bekommt.

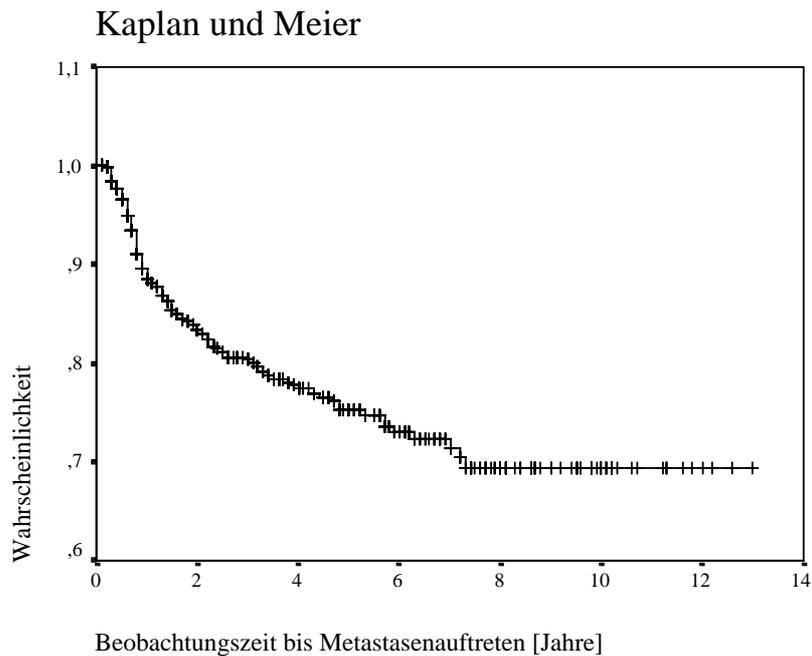


Abbildung 26: Metastasenwahrscheinlichkeit nach Kaplan und Meier

Je steiler die Kurve in Abbildung 26 abfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, Metastasen bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt zu bekommen bzw. aus der Nachuntersuchung auszuschneiden.

3.5.4.9. Auftreten erneuter Metastasen

Die Häufigkeit des Auftretens erneuter Metastasen während der Nachbeobachtungszeit wird in Tabelle 41 dargestellt:

Auftreten neuer Metastasen				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine neuen Metastasen	616	95,7	95,7	95,7
erneute Metastasierung	28	4,3	4,3	100,0
Gesamt	644	100,0	100,0	

Tabelle 41: Erneute Metastasierung

3.5.5. Weitere Tumor- und Metastasenprogression

Die Häufigkeit einer weiteren Progression der malignen Erkrankung (Tumor oder Metastasen) zum Ende der Nachbeobachtungszeit zeigen Tabelle 42 und Abbildung 27:

Weitere Tumor- und Metastasenprogression

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Zur Zeit rezidiv-, metastasenfrei	462	71,7	72,1	72,1
	Progression	179	27,8	27,9	100,0
	Gesamt	641	99,5	100,0	
Fehlend	System	3	,5		
Gesamt		644	100,0		

Tabelle 42: Progression der malignen Erkrankung

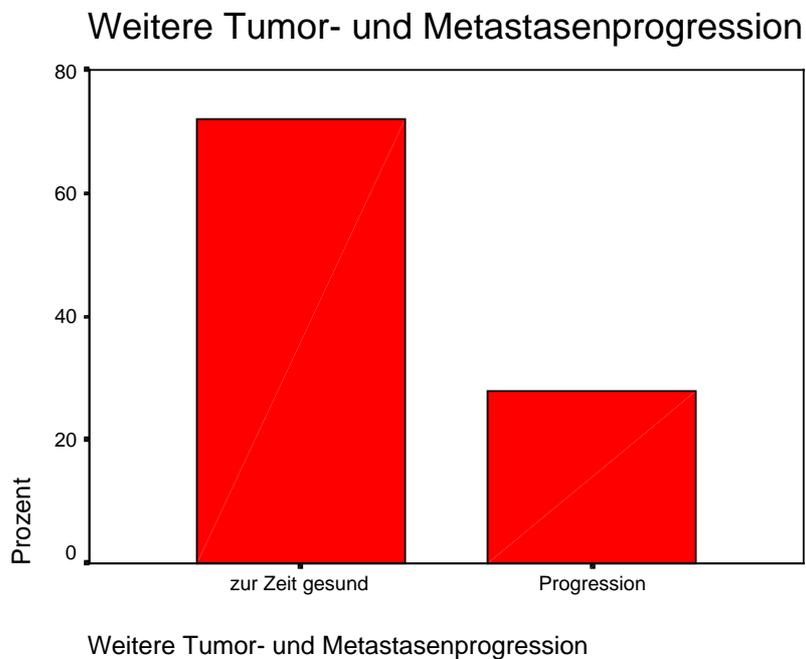


Abbildung 27: Progression der malignen Erkrankung

3.6. Statistische Auswertung der Metastasierung

Die statistische Auswertung der Metastasierung wird in Form von Kreuztabellen durchgeführt. Ein Zusammenhang wird dann als signifikant eingestuft, wenn der Wert $p < 0,05$ ist (Chi-Quadrat nach Pearson, asymptotische Signifikanz). Außerdem muß die minimale erwartete Häufigkeit >1 sein. (Dies ist ein Wert, der Auskunft über die Zellengröße gibt.)

In dieser Auswertung werden die Patienten untersucht, die die Primärtherapie abgeschlossen hatten (644 Patienten).

Jeder Kreuztabelle ist eine Tabelle der verarbeiteten Fälle vorangestellt, in der unter „gültig“ die Anzahl der in diese Auswertung einbezogenen Patienten gezeigt wird, für die das jeweils erforderliche Datenmaterial vorlag.

3.6.1. Metastasierung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Metastasenhäufigkeit wird in Tabelle 44 und Abbildung 28 gezeigt:

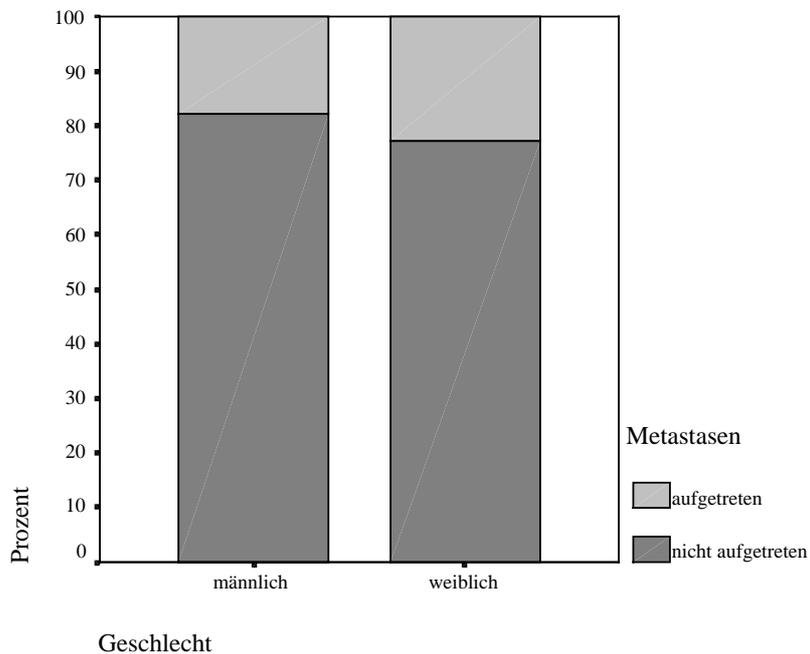
Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Geschlecht * Metastasen	644	100,0%	0	,0%	644	100,0%

Tabelle 43: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Geschlecht	männlich	Anzahl	424	93	517
		% von Geschlecht	82,0%	18,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	98	29	127
		% von Geschlecht	77,2%	22,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	522	122	644
		% von Geschlecht	81,1%	18,9%	100,0%

Tabelle 44: Metastasierung in Abhängigkeit vom Geschlecht**Abbildung 28: Metastasierung in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,559 ^a	,212
Anzahl der gültigen Fälle	644	

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 24,06.

Tabelle 45: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Nach Chi-Quadrat nach Pearson (Tabelle 45) ist kein statistisch signifikanter Unterschied im Metastasierungsverhalten zwischen Männern und Frauen nachzuweisen ($p = 0,212$).

3.6.2. Metastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Primärdiagnose

Der Zusammenhang zwischen Alter (in Gruppen zusammengefasst) und Metastasenhäufigkeit wird in Tabelle 47 und Abbildung 29 gezeigt.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Altersgruppen bei PD * Metastasen	644	100,0%	0	,0%	644	100,0%

Tabelle 46: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Altersgruppen bei PD * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Altersgruppen bei PD	bis 40 Jahre	Anzahl	26	17	43
		% von Altersgruppen bei PD neu	60,5%	39,5%	100,0%
	41 bis 50 Jahre	Anzahl	122	31	153
		% von Altersgruppen bei PD neu	79,7%	20,3%	100,0%
	51 bis 60 Jahre	Anzahl	154	37	191
	% von Altersgruppen bei PD neu	80,6%	19,4%	100,0%	
	61 bis 70 Jahre	Anzahl	129	26	155
	% von Altersgruppen bei PD neu	83,2%	16,8%	100,0%	
	älter als 70 Jahre	Anzahl	91	11	102
	% von Altersgruppen bei PD neu	89,2%	10,8%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	522	122	644
		% von Altersgruppen bei PD neu	81,1%	18,9%	100,0%

Tabelle 47: Metastasierung in Abhängigkeit von der Altersgruppe

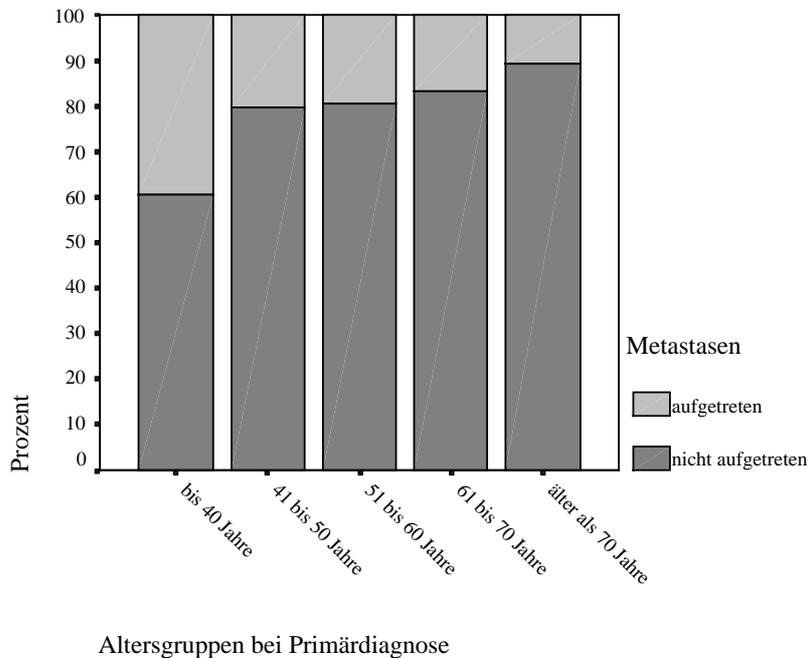


Abbildung 29: Metastasierung in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	16,967 ^a	,002
Anzahl der gültigen Fälle	644	

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,15.

Tabelle 48: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Metastasierung (Tabelle 48: $p=0,002$): Je jünger der Patient bei Primärdiagnose war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, daß er Metastasen entwickelt hat.

3.6.3. Metastasierung in Abhängigkeit von der cT-Kategorie

Der Zusammenhang zwischen Metastasenhäufigkeit und der klinisch erhobenen Tumorgroße (cT-Kategorie) wird in Tabelle 50 und Abbildung 30 dargestellt:

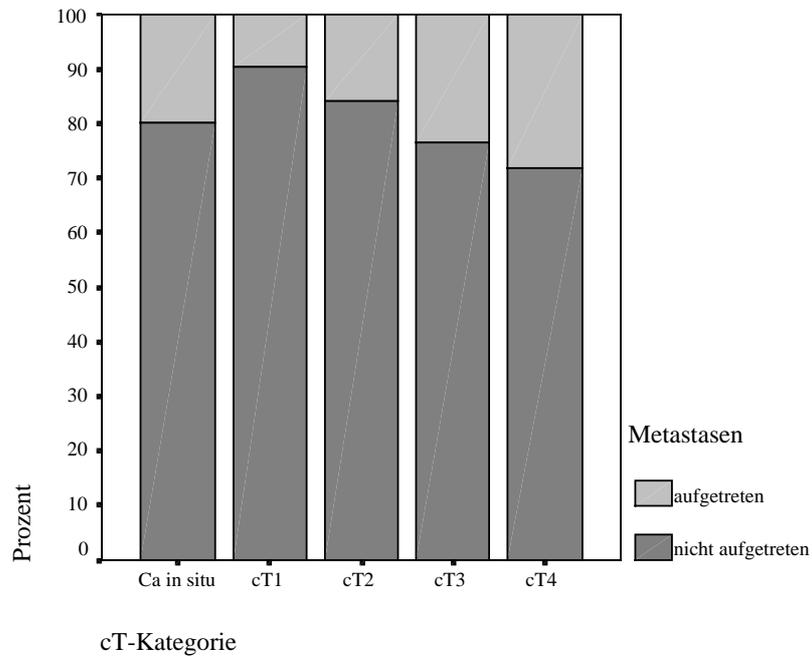
Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
cT-Kategorie * Metastasen	582	90,4%	62	9,6%	644	100,0%

Tabelle 49: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der cT-Kategorie

cT-Kategorie * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
cT-Kategorie	Ca in situ	Anzahl	4	1	5
		% von cT-Kategorie	80,0%	20,0%	100,0%
	cT1	Anzahl	75	8	83
		% von cT-Kategorie	90,4%	9,6%	100,0%
	cT2	Anzahl	123	23	146
		% von cT-Kategorie	84,2%	15,8%	100,0%
	cT3	Anzahl	127	39	166
		% von cT-Kategorie	76,5%	23,5%	100,0%
	cT4	Anzahl	131	51	182
		% von cT-Kategorie	72,0%	28,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	460	122	582
		% von cT-Kategorie	79,0%	21,0%	100,0%

Tabelle 50: Metastasierung in Abhängigkeit von der cT-Kategorie**Abbildung 30: Metastasierung in Abhängigkeit von der cT-Kategorie**

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,934 ^a	,005
Anzahl der gültigen Fälle	582	

a. 2 Zellen (20,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,05.

Tabelle 51: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit von der cT-Kategorie

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Metastasierung mit zunehmender Primärtumorgröße ansteigt, ist statistisch signifikant (Tabelle 51, $p=0,005$). Das Carcinoma in situ lag mit einer Häufigkeit von 0,7 % vor.

3.6.4. Metatasierung in Abhängigkeit von der cN-Kategorie

Der Zusammenhang zwischen der klinisch erhobenen N-Kategorie und der Metastasenhäufigkeit wird in Tabelle 53 und Abbildung 31 dargestellt:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
cN-Kategorie *Metastasen	490	76,1%	154	23,9%	644	100,0%

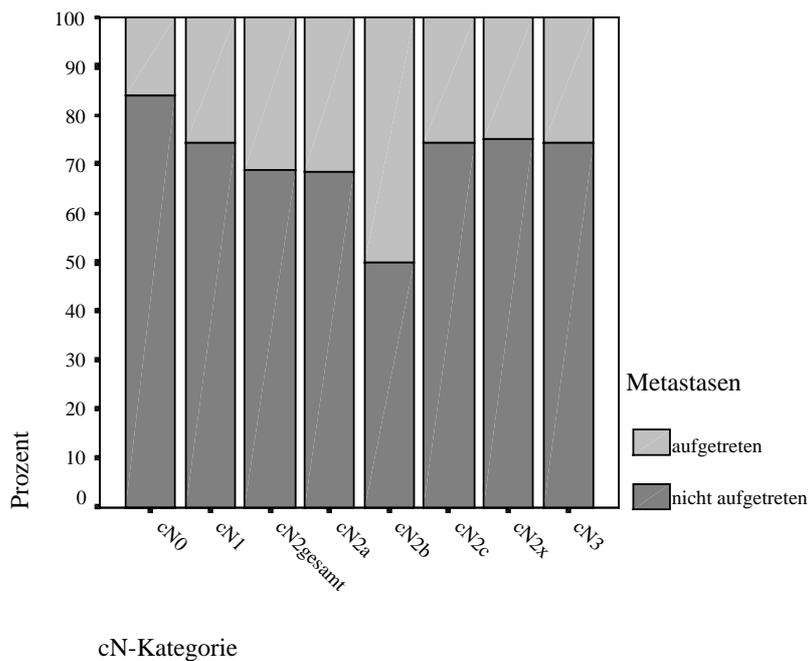
Tabelle 52: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der cN-Kategorie

cN-Kategorie * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
cN-Kategorie	cN0	Anzahl	142	27	169
		%	84,0%	16,0%	100,0%
	cN1	Anzahl	81	28	109
		%	74,3%	25,7%	100,0%
	cN2gesamt ^a	Anzahl	122	55	177
		%	68,9%	31,1%	100,0%
	cN2a	Anzahl	24	11	35
		%	68,6%	31,4%	100,0%
	cN2b	Anzahl	17	17	34
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	cN2c	Anzahl	29	10	39
		%	74,4%	25,6%	100,0%
	cN2x ^b	Anzahl	52	17	69
		%	75,4%	24,6%	100,0%
	cN3	Anzahl	26	9	35
		%	74,3%	25,7%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	371	119	490
		%	75,7%	24,3%	100,0%

a. cN2gesamt beinhaltet die Untergruppen cN2a, cN2b und cN2c, außerdem cN2x.

b. cN2x = cN2 ohne genaue Subklassifizierung cN2a, cN2b oder cN2c.

Tabelle 53: Metastasierung in Abhängigkeit von der cN-Kategorie**Abbildung 31: Metastasierung in Abhängigkeit von der cN-Kategorie**

Die Gruppe cN2gesamt besteht aus den genauer spezifizierten Untergruppen cN2a, cN2b und cN2c sowie der nicht genau bestimmbareren Untergruppe cN2x, da in früheren Jahren der Klassifizierung keine Subklassifizierung erfolgte.

Zur statistischen Auswertung wird die cN2 gesamt-Gruppe herangezogen.

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,936 ^a	,012
Anzahl der gültigen Fälle	490	

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,50.

Tabelle 54: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit von der cN-Kategorie

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen klinisch erhobener N-Klassifikation und der Metastasenhäufigkeit (Tabelle 54, $p=0,12$).

3.6.5. Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Die histologisch gewonnene pT-Kategorie ist wegen der hohen Anzahl fehlender Fälle (43,2 %, siehe Tabelle 55) nicht statistisch signifikant auswertbar, sie soll aber dennoch zur Veranschaulichung in Tabelle 56 und Abbildung 32 dargestellt werden:

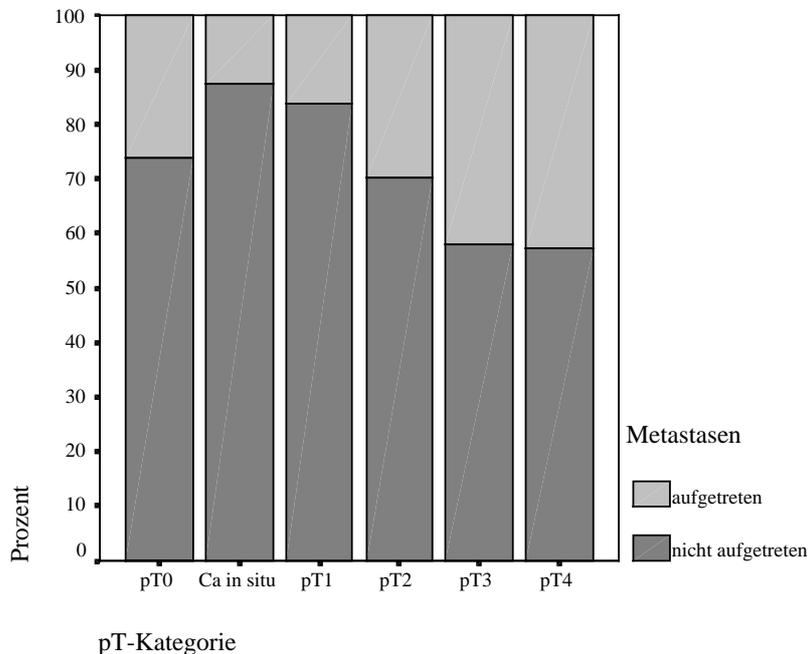
Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
pT-Kategorie * Metastasen	366	56,8%	278	43,2%	644	100,0%

Tabelle 55: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

pT-Kategorie * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
pT-Kategorie	pT0	Anzahl	14	5	19
		% von pT-Kategorie	73,7%	26,3%	100,0%
	Ca in situ	Anzahl	7	1	8
		% von pT-Kategorie	87,5%	12,5%	100,0%
pT1	Anzahl	98	19	117	
	% von pT-Kategorie	83,8%	16,2%	100,0%	
pT2	Anzahl	85	36	121	
	% von pT-Kategorie	70,2%	29,8%	100,0%	
pT3	Anzahl	22	16	38	
	% von pT-Kategorie	57,9%	42,1%	100,0%	
pT4	Anzahl	36	27	63	
	% von pT-Kategorie	57,1%	42,9%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	262	104	366	
	% von pT-Kategorie	71,6%	28,4%	100,0%	

Tabelle 56: Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie**Abbildung 32: Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie**

Die Tendenz einer ansteigenden Metastasierungswahrscheinlichkeit mit zunehmender histologischer Tumorgroße ist erkennbar.

3.6.6. Metastasierung in Abhängigkeit von der pN-Kategorie

Die histologisch gewonnene pN-Kategorie ist wegen der hohen Anzahl fehlender Fälle (52,6 %, siehe Tabelle 57) nicht statistisch signifikant auswertbar, sie soll aber dennoch zur Veranschaulichung in Tabelle 58 und Abbildung 33 dargestellt werden:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
pN-Kategorie * Metastasen	305	47,4%	339	52,6%	644	100,0%

Tabelle 57: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der pN-Kategorie

pN-Kategorie * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
pN-Kategorie	pN0	Anzahl	136	35	171
		%	79,5%	20,5%	100,0%
	pN1	Anzahl	28	26	54
		%	51,9%	48,1%	100,0%
	pN2gesamt ^a	Anzahl	49	27	76
		%	64,5%	35,5%	100,0%
	pN2a	Anzahl	15	5	20
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	pN2b	Anzahl	17	14	31
		%	54,8%	45,2%	100,0%
	pN2c	Anzahl	9	5	14
		%	64,3%	35,7%	100,0%
	pN2x ^b	Anzahl	8	3	11
		%	72,7%	27,3%	100,0%
	pN3	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	216	89	305
		%	70,8%	29,2%	100,0%

a. pN2gesamt beinhaltet die Untergruppen pN2a, pN2b und pN2c, außerdem pN2x.

b. pN2x = pN2 ohne genaue Subklassifizierung pN2a, pN2b oder pN2c.

Tabelle 58: Metastasierung in Abhängigkeit von der pN-Kategorie

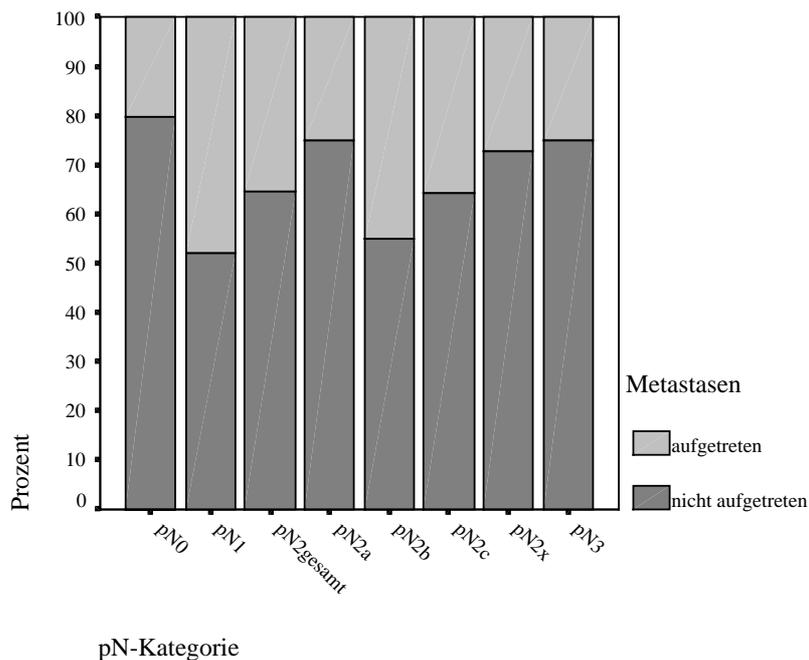


Abbildung 33: Metastasierung in Abhängigkeit von der pN-Kategorie

Die Gruppe pN2gesamt besteht aus den genauer spezifizierten Untergruppen pN2a, pN2b und pN2c sowie der nicht genau bestimmbareren Untergruppe pN2x, da in früheren Jahren der Klassifizierung keine Subklassifizierung erfolgte.

3.6.7. Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Der Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Metastasenhäufigkeit wird in Tabelle 60 und Abbildung 34 gezeigt:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Differenzierungsgrad * Metastasen	563	87,4%	81	12,6%	644	100,0%

Tabelle 59: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Differenzierungsgrad * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Differenzierungsgrad	g1, gut	Anzahl % von Differenzierungsgrad	113 87,6%	16 12,4%	129 100,0%
	g2, mäßig	Anzahl % von Differenzierungsgrad	253 77,8%	72 22,2%	325 100,0%
	g3, wenig	Anzahl % von Differenzierungsgrad	75 72,8%	28 27,2%	103 100,0%
	g4, ent-differenziert	Anzahl % von Differenzierungsgrad	5 83,3%	1 16,7%	6 100,0%
Gesamt		Anzahl % von Differenzierungsgrad	446 79,2%	117 20,8%	563 100,0%

Tabelle 60: Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

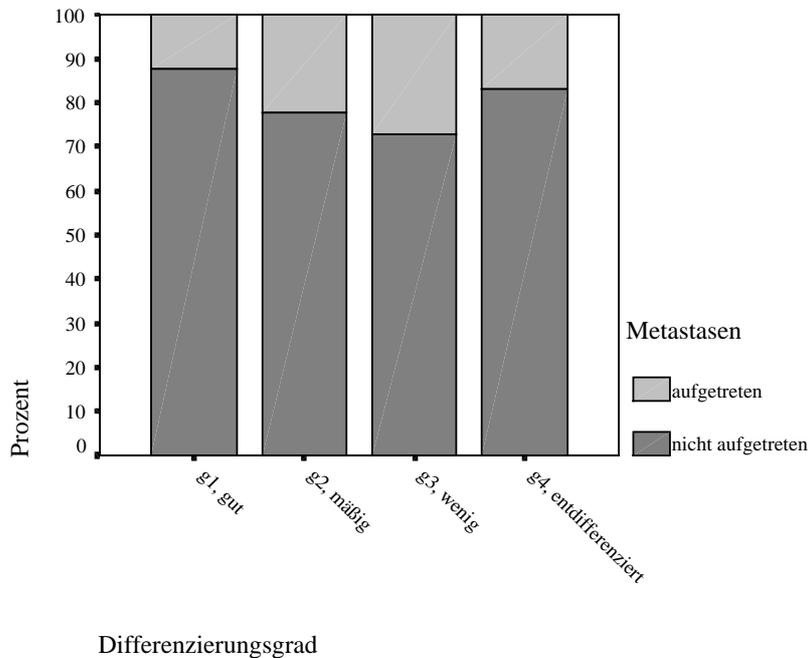


Abbildung 34: Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,499 ^a	,037
Anzahl der gültigen Fälle	563	

a. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,25.

Tabelle 61: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Statistisch signifikant ($p=0,37$, Tabelle 61) treten bei schlechter differenzierten Tumoren (G3) mehr Metastasen auf als bei besser ausgebildeten (G1). Die G4-Gruppe weist eine geringe Anzahl von 6 Patienten (1,1 %) auf.

3.6.8. Metastasierung in Abhängigkeit vom Ort des Primärtumors

Der Zusammenhang zwischen dem Ort des Primärtumors und der Metastasenhäufigkeit wird in Tabelle 63 und Abbildung 35 dargestellt:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Tumorlokalisation * Metastasen	642	99,7%	2	,3%	644	100,0%

Tabelle 62: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tumorlokalisation * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Tumorlokalisation	Mundboden	Anzahl	181	58	239
		% von Tumorlokalisation	75,7%	24,3%	100,0%
	Zunge	Anzahl	53	10	63
		% von Tumorlokalisation	84,1%	15,9%	100,0%
	Oropharynx	Anzahl	68	21	89
		% von Tumorlokalisation	76,4%	23,6%	100,0%
	UK-Alveolarfortsatz	Anzahl	71	11	82
		% von Tumorlokalisation	86,6%	13,4%	100,0%
	OK mit Gaumen	Anzahl	40	10	50
		% von Tumorlokalisation	80,0%	20,0%	100,0%
	Wangenschleimhaut	Anzahl	14	5	19
		% von Tumorlokalisation	73,7%	26,3%	100,0%
	Unterlippe	Anzahl	87	7	94
		% von Tumorlokalisation	92,6%	7,4%	100,0%
	Oberlippe	Anzahl	6		6
		% von Tumorlokalisation	100,0%		100,0%
Gesamt		Anzahl	520	122	642
		% von Tumorlokalisation	81,0%	19,0%	100,0%

Tabelle 63: Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

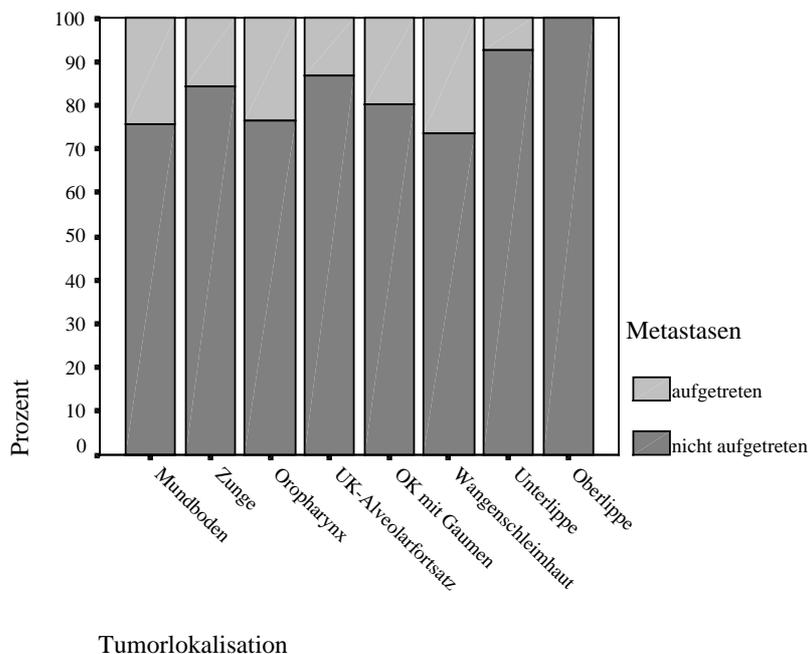


Abbildung 35: Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	17,844 ^a	,013
Anzahl der gültigen Fälle	642	

a. 3 Zellen (18,8%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,14.

Tabelle 64: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,013$, Tabelle 64) zwischen Ort des Primärtumors und Metastasenwahrscheinlichkeit.

Am *häufigsten* traten Metastasen auf bei Karzinomen von:

- Wangenschleimhaut (26,3 %),
- Mundboden (24,3 %),
- Oropharynx (23,6 %),
- Oberkiefer mit Gaumen (20,0 %).

Am *wenigsten* Metastasen bildeten sich bei Karzinomen im Bereich der Lippen:

- Unterlippe (7,4 %) und
- Oberlippe (0,0 %).

3.6.9. Metastasierung in Abhängigkeit von der sagittalen Karzinomlage

Der Zusammenhang zwischen der sagittalen Karzinomlage und der Metastasierung wird in Tabelle 66 und Abbildung 36 gezeigt:

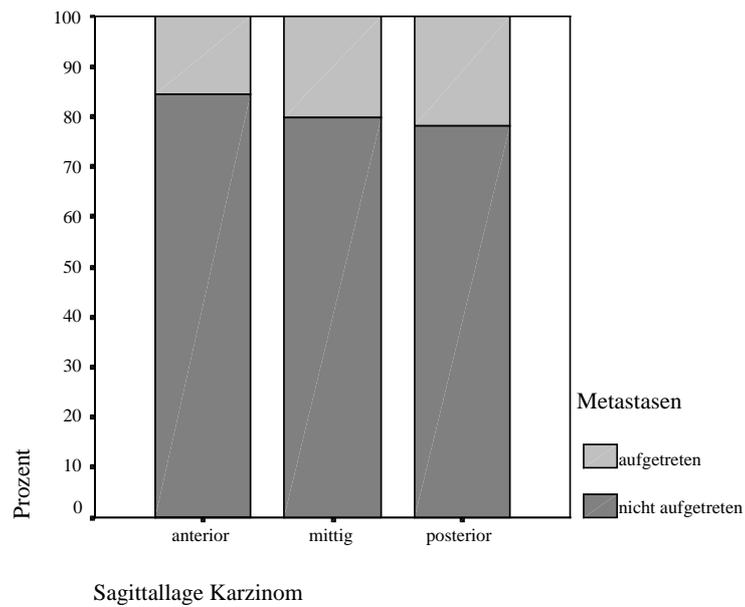
Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Sagittallage Karzinom * Metastasen	642	99,7%	2	,3%	644	100,0%

Tabelle 65: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der sagittalen Karzinomlage

Sagittallage Karzinom * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Sagittallage Karzinom	anterior	Anzahl	204	38	242
		% von Sagittallage Karzinom	84,3%	15,7%	100,0%
	mittig	Anzahl	166	42	208
		% von Sagittallage Karzinom	79,8%	20,2%	100,0%
	posterior	Anzahl	150	42	192
		% von Sagittallage Karzinom	78,1%	21,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	520	122	642
		% von Sagittallage Karzinom	81,0%	19,0%	100,0%

Tabelle 66: Metastasierung in Abhängigkeit von der sagittalen Karzinomlage**Abbildung 36: Metastasierung in Abhängigkeit von der sagittalen Karzinomlage**

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,933 ^a	,231
Anzahl der gültigen Fälle	642	

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 36,49.

Tabelle 67: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit von der sagittalen Karzinomlage

Der Zusammenhang zwischen sagittaler Karzinomlage und Metastasierungshäufigkeit ist nicht statistisch signifikant ($p=0,231$, Tabelle 67).

3.6.10. Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Der Zusammenhang zwischen der Primärtumorthherapie (in Form von Therapiegruppen unter Berücksichtigung von Tumorresektion, (präoperativer) Radio-Chemo-Therapie und postoperativer Radiatio) und der Häufigkeit aufgetretener Metastasen wird in Tabelle 69 und Abbildung 37 dargestellt. Dazu werden die Varianten mit einbezogen, nach denen jeweils mindestens zehn Patienten behandelt worden sind. Damit sind 95,3 % der Fälle erfasst (siehe Tabelle 68).

Da eine postoperative Chemotherapie nur in zwei Fällen durchgeführt worden ist, wird sie nicht in diese Untersuchung mit einbezogen.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Therapiegruppen * Metastasen	614	95,3%	30	4,7%	644	100,0%

Tabelle 68: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Therapiegruppen * Metastasen Kreuztabelle

dcba ^a		Metastasen		Gesamt	
		nicht aufgetreten	aufgetreten		
Therapiegruppen	1	Anzahl	337	36	373
		% von Therapiegruppen	90,3%	9,7%	100,0%
	111	Anzahl	104	56	160
		% von Therapiegruppen	65,0%	35,0%	100,0%
	200	Anzahl	16	2	18
		% von Therapiegruppen	88,9%	11,1%	100,0%
	210	Anzahl	31	8	39
		% von Therapiegruppen	79,5%	20,5%	100,0%
	1111	Anzahl	8	5	13
		% von Therapiegruppen	61,5%	38,5%	100,0%
	2001	Anzahl	9	2	11
		% von Therapiegruppen	81,8%	18,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	505	109	614
		% von Therapiegruppen	82,2%	17,8%	100,0%

a. a=Tumorresektion (0/1), b=(präoperative) Chemotherapie (0/1), c=(präoperative) Radiatio (0/1/2), d=postoperative Radiatio (0/1/2). Zur Beschriftung siehe auch Tabelle 70!

Tabelle 69: Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

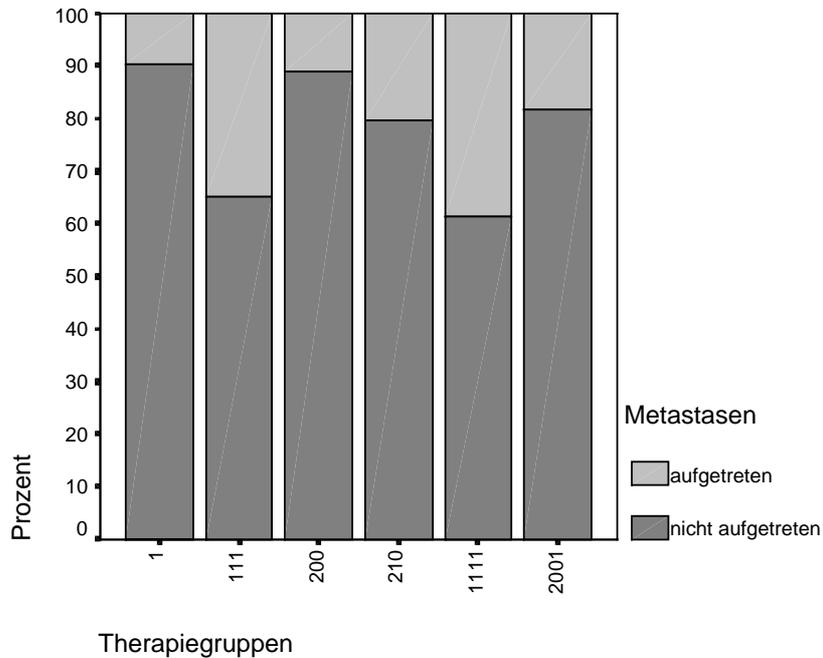


Abbildung 37: Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Die Art der Vorbehandlung wird in Form des Codes von Kapitel 3.4.1.5. dargestellt (siehe Tabelle 70):

Chirurgische Therapie (a):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt	
(Präoperative) Chemotherapie (b):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt	
(Präoperative) Radiatio (c):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy,	2 mit 70 Gy
Postoperative Radiatio (d):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy,	2 mit 70 Gy

Tabelle 70: Definition des Zahlencodes von Tabelle 69 und Abbildung 37

(Beispiel: d c b a

Die Zahlenkombination 2 0 0 1 bedeutet:

Chirurgische Therapie wurde durchgeführt, präoperative Chemotherapie und präoperative Radiatio wurden unterlassen, postoperative Radiatio mit 70 Gy wurde durchgeführt.)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	53,930 ^a	,000
Anzahl der gültigen Fälle	614	

a. 3 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,95.

Tabelle 71: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,95. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,000$, Tabelle 71) zwischen Therapie und Metastasierung.

Die Metastasierungsraten bei den häufigsten Therapiekonstellationen werden zur Veranschaulichung in Tabelle 72 nochmals dargestellt:

- Alleinige Chirurgie: 9,7 %
- Chirurgie, präoperative Chemotherapie, präoperative Radiatio mit 40 Gy: 35,0 %
- Chirurgie, präoperative Chemotherapie, präoperative Radiatio mit 40 Gy und postoperative Radiatio mit 40 Gy: 38,5 %
- Chirurgie und postoperative Radiatio mit 70 Gy: 18,2 %
- Alleinige Radiatio mit 70 Gy: 11,1 %
- Radiatio mit 70 Gy und Chemotherapie: 20,5 %

Tabelle 72: Metastasierungsraten bei den häufigsten Therapiekombinationen

3.6.11. Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis der Resekatränder

Der Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der histologischen Untersuchung der Resekatränder (Resektion im Gesunden oder nicht) und der Metastasierung wird in Tabelle 74 und Abbildung 38 dargestellt. Die in der Auswertung als fehlend bezeichneten Fälle (siehe Tabelle 73) sind nicht chirurgisch behandelte Patienten.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Resektion in sano * Metastasen	582	90,4%	62	9,6%	644	100,0%

Tabelle 73: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis der Resekatränder

Resektion in sano * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Resektion in sano	nicht in sano	Anzahl	19	16	35
		% von Resektion in sano	54,3%	45,7%	100,0%
	in sano	Anzahl	454	93	547
		% von Resektion in sano	83,0%	17,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	473	109	582
		% von Resektion in sano	81,3%	18,7%	100,0%

Tabelle 74: Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis der Resekatränder

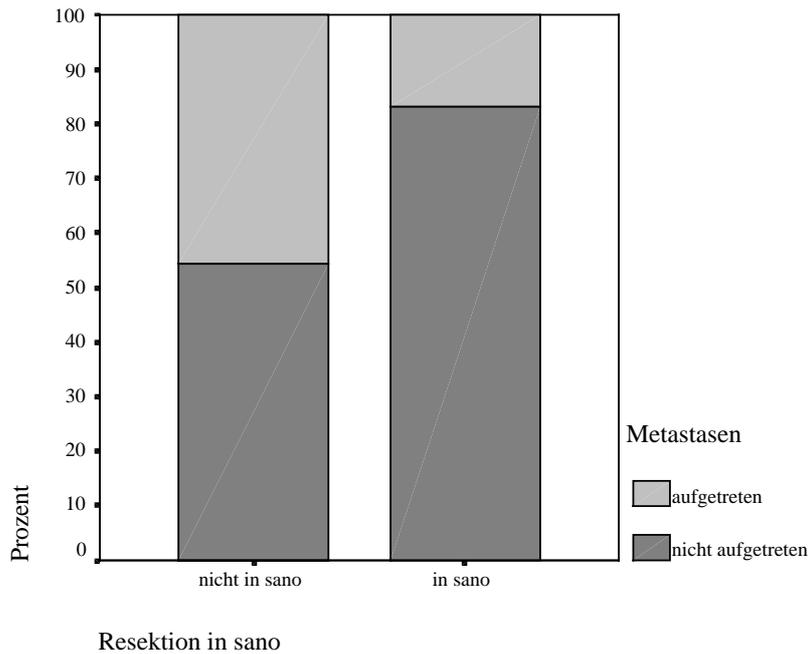


Abbildung 38: Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis der Resekatränder

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	17,817 ^a	,000
Anzahl der gültigen Fälle	582	

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,55.

Tabelle 75: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit vom histologischen Ergebnis der Resekatränder

Die Metastasenwahrscheinlichkeit ist statistisch signifikant vom histologischen Ergebnis der Resekatränder abhängig ($p=0,000$, Tabelle 75).

3.6.12. Zeitlicher Abstand des Metastasenauftretens in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Der Zusammenhang zwischen der Primärtumorthherapie (in Form von Therapiegruppen unter Berücksichtigung von Resektion, (präoperativer) Chemotherapie, (präoperativer) Radiatio und postoperativer Radiatio) und dem zeitlichen Abstand zwischen Metastasenauftreten und Primärdiagnose wird in Tabelle 77 und Abbildung 39 dargestellt. Dieser zeitliche Abstand wird eingeteilt in die Zeiträume bis ein Jahr und länger als ein Jahr.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Therapiegruppen * Zeitgruppen zw. PD und Metastasen	109	16,9%	535	83,1%	644	100,0%

Tabelle 76: Ausgewertete Fälle der Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasen in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Die 535 in der Auswertung als fehlend bezeichneten Fälle (Tabelle 76) sind die, bei denen keine Metastasen entstanden sind bzw. die nach einem anderen als hier erfassten Therapieschema behandelt worden sind.

Therapiegruppen * Zeitgruppen zw. PD und Metastasen Kreuztabelle

dcba ^a		Zeitgruppen zw. PD und Metastasen		Gesamt	
		bis 1 Jahr	länger als 1 Jahr		
Therapiegruppen	1	Anzahl	13	23	36
		% von Therapiegruppen	36,1%	63,9%	100,0%
	111	Anzahl	32	24	56
		% von Therapiegruppen	57,1%	42,9%	100,0%
	200	Anzahl	1	1	2
		% von Therapiegruppen	50,0%	50,0%	100,0%
	210	Anzahl	6	2	8
		% von Therapiegruppen	75,0%	25,0%	100,0%
	1111	Anzahl	4	1	5
		% von Therapiegruppen	80,0%	20,0%	100,0%
	2001	Anzahl	1	1	2
		% von Therapiegruppen	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	57	52	109	
	% von Therapiegruppen	52,3%	47,7%	100,0%	

a. a=Tumorresektion (0/1), b=(präoperative) Chemotherapie (0/1), c=(präoperative) Radiatio (0/1/2), d=postoperative Radiatio (0/1/2). Zur Beschriftung siehe auch Tabelle 78!

Tabelle 77: Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasen in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

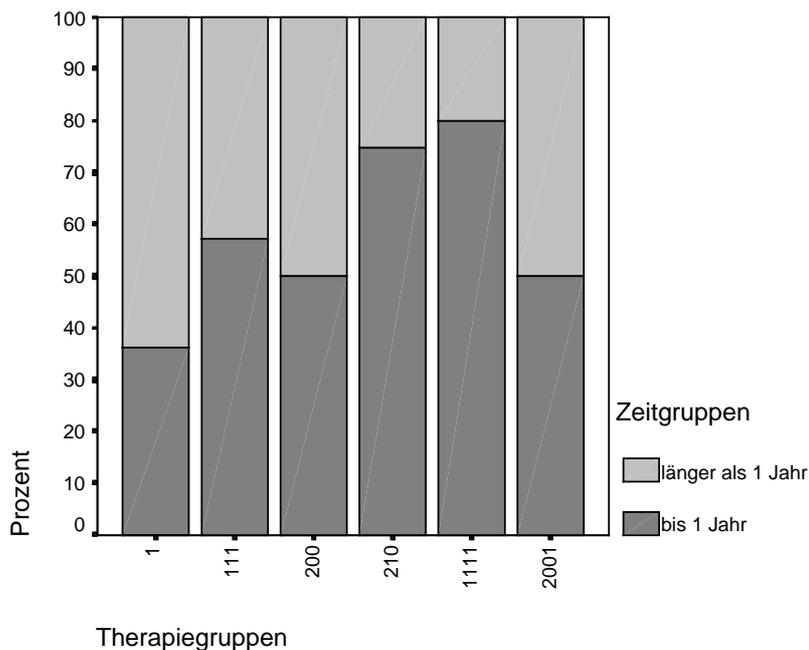


Abbildung 39: Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasen in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Die Art der Primärtherapie wird in Form des Codes von Kapitel 3.4.1.5. dargestellt (siehe Tabelle 78):

Tumorresektion (a):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt	
(Präoperative) Chemotherapie (b):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt	
(Präoperative) Radiatio (c):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy,	2 mit 70 Gy
Postoperative Radiatio (d):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy,	2 mit 70 Gy

Tabelle 78: Definition des Zahlencodes von Tabelle 77 und Abbildung 39

(Beispiel: d c b a

Die Zahlenkombination 2 0 0 1 bedeutet:

Tumorresektion wurde durchgeführt, präoperative Chemotherapie und präoperative Radiatio wurden unterlassen, postoperative Radiatio wurde durchgeführt.)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,507 ^a	,186
Anzahl der gültigen Fälle	109	

a. 8 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,95.

Tabelle 79: Statistik zur Zeit zwischen Primärdiagnose und Metastasen in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Primärtumorthherapie und dem Zeitraum zwischen Primärdiagnose und Metastasenaufreten ($p=0,186$, siehe Tabelle 79).

Dennoch sollen zur Veranschaulichung die Therapiegruppen mit den Häufigkeiten des Metastasenaufretens erst *nach* einem Jahr in Tabelle 80 gezeigt werden:

- Alleinige Tumorresektion: 63,9 %
- Tumorresektion, präoperative Chemotherapie, präoperative Radiatio mit 40 Gy : 42,9 %
- Tumorresektion, präoperative Chemotherapie, präoperative Radiatio mit 40 Gy und postoperative Radiatio mit 40 Gy: 20,0 %
- Tumorresektion, postoperative Radiatio mit 70 Gy: 50,0 %
- Alleinige Radiatio mit 70 Gy: 50,0 %
- Radiatio mit 70 Gy und Chemotherapie: 25,0 %

Tabelle 80: Metastasierungsraten *nach* einem Jahr bei verschiedenen Therapiegruppen

3.6.13. Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, dargestellt nach Kaplan und Meier

In Abbildung 40 und 41 wird die Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Vorbehandlung nach KAPLAN und MEIER dargestellt. Man kann die Wahrscheinlichkeit ablesen, mit der ein Patient bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt bei einer bestimmten Vorbehandlung keine Metastasen bekommt.

(Dies wurde aus Übersichtlichkeitsgründen nur mit den am häufigsten angewandten Therapieformen durchgeführt.

Wie der Tabelle 81 zu entnehmen ist, sind die häufigsten Behandlungsvarianten (unter Berücksichtigung der Tumorresektion und der Radiatio) mit 97,8 % aller 774 Patienten:

- die alleinige Tumorresektion: 60,1 % (465) von 774 Patienten
- die Tumorresektion mit 40 Gy Vorbestrahlung: 26,7 % (207) von 774 Patienten
- die alleinige Radiatio mit 70 Gy bzw. Afterloadingtherapie: 11,0 % (85) von 774 Patienten

Präoperative Radiatio * Chirurgische Therapie Kreuztabelle

			Chirurgische Therapie		Gesamt
			nicht durchgeführt	durchgeführt	
Präoperative Radiatio	nicht durchgeführt	Anzahl	2	465	467
		% von Präoperative Radiatio	,4%	99,6%	100,0%
	40 Gy	Anzahl	10	207	217
		% von Präoperative Radiatio	4,6%	95,4%	100,0%
	70 Gy	Anzahl	82	5	87
		% von Präoperative Radiatio	94,3%	5,7%	100,0%
	Afterloading	Anzahl	3		3
		% von Präoperative Radiatio	100,0%		100,0%
Gesamt		Anzahl	97	677	774
		% von Präoperative Radiatio	12,5%	87,5%	100,0%

Tabelle 81: Häufigkeit der Kombinationen aus Tumorresektion und Radiatio

Chemotherapie und Ausräumung der Lymphabflusswege werden hier nicht berücksichtigt.)

Mit der Beobachtungszeit bis Metastasenauftreten ist der Zeitraum gemeint, in dem mit der entsprechenden Wahrscheinlichkeit keine Metastase auftreten wird (der Patient also auch nicht aus der Nachuntersuchung ausscheiden wird).

In Abbildung 40 wird die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt keine Metastasen bekommt, bei alleiniger Chirurgie und bei chirurgischer Behandlung nach präoperativer Radiatio mit 40 Gy dargestellt:

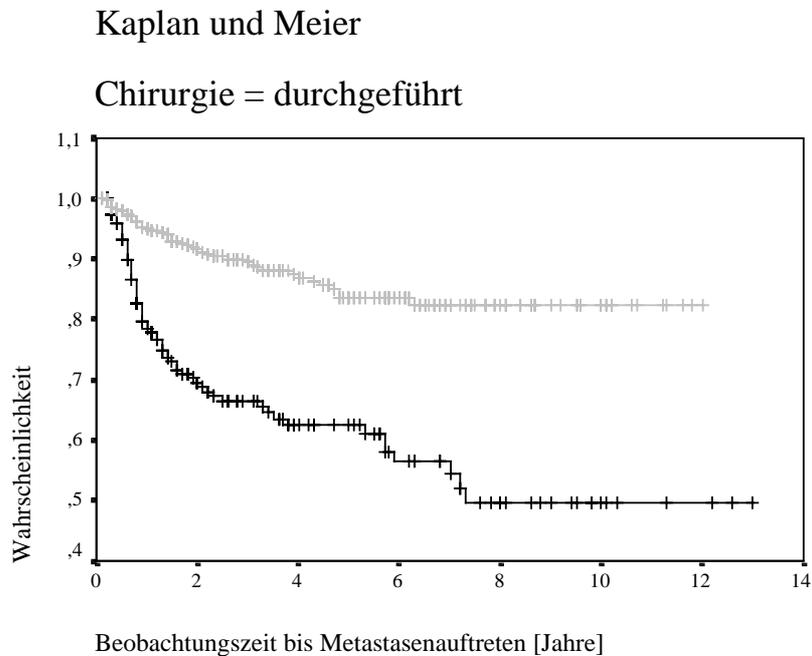


Abbildung 40: Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zeit

Die graue Kurve (obere) beschreibt den Verlauf bei *alleiniger Tumorresektion*, die schwarze Kurve (untere) dagegen den bei *Tumorresektion nach präoperativer Radiatio mit 40 Gy* (Abbildung 40).

In Abbildung 41 wird die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt keine Metastasen bekommt, bei alleiniger Bestrahlung mit 70 Gy dargestellt:

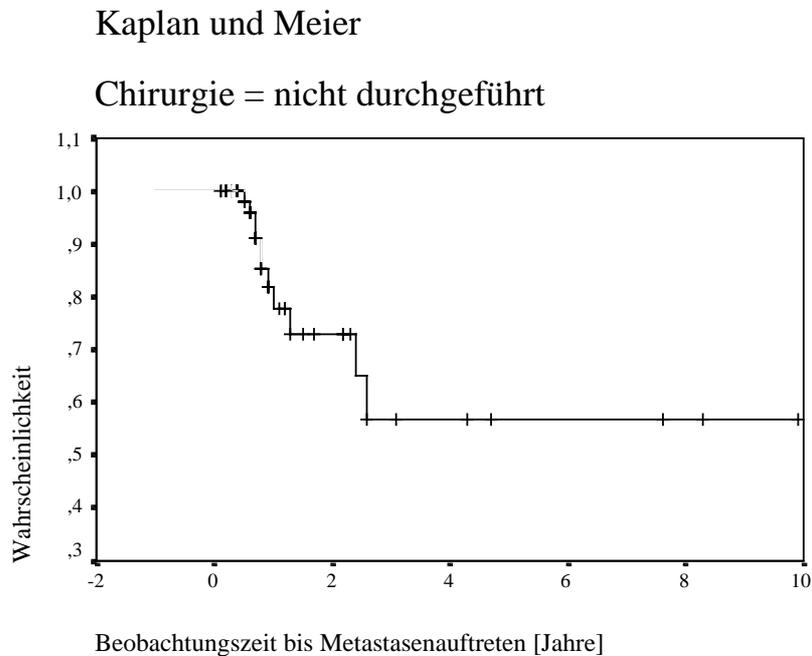


Abbildung 41: Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zeit

Hier beschreibt die schwarze Kurve den Verlauf bei *alleiniger Radiatio mit 70 Gy* (Abbildung 41).

In den Diagrammen nach Kaplan und Meier kann man bei der jeweiligen Behandlungsform die Wahrscheinlichkeit ablesen, innerhalb des entsprechenden Zeitraumes keine Metastasen zu bekommen.

Je steiler eine Kurve abfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, Metastasen bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt zu bekommen oder aus der Nachuntersuchung auszuscheiden.

3.6.14. Metastasierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Ausräumung der Lymphabflusswege

Der Zusammenhang zwischen der Art der Lymphbahnausräumung und der Häufigkeit aufgetretener Metastasen wird in Tabelle 83 und Abbildung 42 dargestellt.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Therapiegruppen Neck dissection * Metastasen	300	46,6%	344	53,4%	644	100,0%

Tabelle 82: Ausgewertete Fälle der Metastasierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Die in dieser Auswertung als fehlend bezeichneten 344 Patienten (Tabelle 82) sind die, deren Lymphbahnen nicht ausgeräumt wurden.

Therapiegruppen Neck dissection * Metastasen Kreuztabelle

			Metastasen		Gesamt
			nicht aufgetreten	aufgetreten	
Therapiegruppen Neck dissection	kontra ipsi ^a	supra	Anzahl 39 88,6%	5 11,4%	44 100,0%
		kons	Anzahl 15 60,0%	10 40,0%	25 100,0%
	radikal	Anzahl 61 74,4%	21 25,6%	82 100,0%	
	suprasupra	Anzahl 33 80,5%	8 19,5%	41 100,0%	
	suprakons	Anzahl 17 44,7%	21 55,3%	38 100,0%	
	supraradik	Anzahl 44 62,9%	26 37,1%	70 100,0%	
	Gesamt	Anzahl 209 69,7%	91 30,3%	300 100,0%	

a. ipsi=ipsilaterale Neck dissection (supra=suprahyoidal/kons=konservierend/radik=radikal),
kontra=kontralaterale Neck dissection (nicht durchgeführt/supra=suprahyoidal).

Tabelle 83: Metastasierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

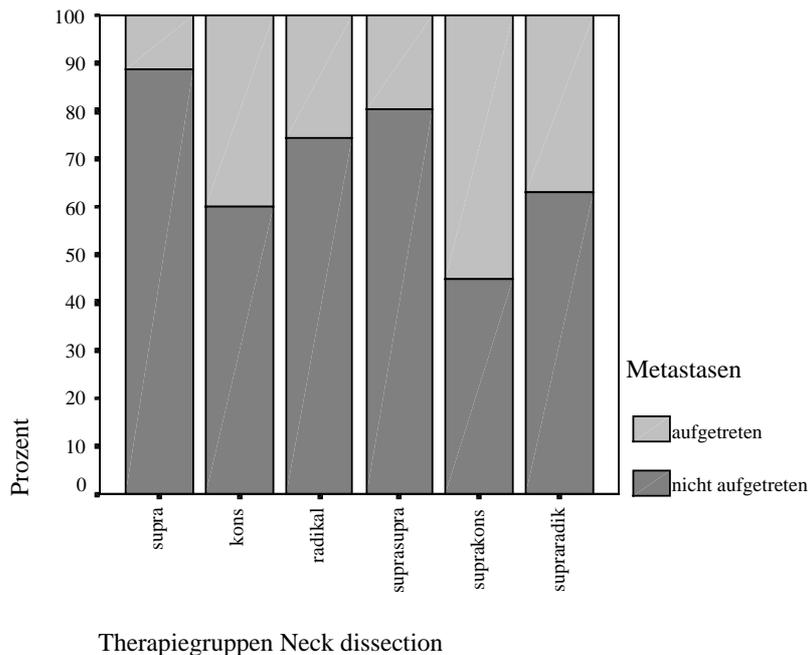


Abbildung 42: Metastasierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Erklärung der Abkürzungen in Tabelle 83 und Abbildung 42:

- „Supra“ steht für suprahyoidale Ausräumung
- „kons“ steht für konservierende Neck dissection
- „radik“ steht für radikale Neck dissection.

Steht das Kürzel allein oder rechts in einer Zeile, bedeutet dies eine Behandlung der ipsilateralen Seite.

Steht das Kürzel links in einer Zeile, bedeutet dies eine Behandlung der kontralateralen Seite.

(Beispiel:

„Suprakons“ bedeutet suprahyoidale Ausräumung kontralateral mit konservierender Neck dissection ipsilateral.)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	24,447 ^a	,000
Anzahl der gültigen Fälle	300	

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,58.

Tabelle 84: Statistik zur Metastasierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,000$, Tabelle 84) zwischen der Art der durchgeführten Lymphbahnausräumung und der Häufigkeit des Metastasenauftretens.

Die Lymphbahntherapieformen, deren Metastasenwahrscheinlichkeit *über* dem Durchschnitt von 30,3 % liegen, werden in Tabelle 85 gezeigt:

- Ipsilaterale konservierende Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung (55,3 %)
- Alleinige ipsilaterale konservierende Neck dissection (40,0 %)
- Ipsilaterale radikale Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung (37,1 %)

Tabelle 85: Lymphbahntherapieformen mit der *häufigsten* Metastasierung

3.6.15. Metastasenort in Abhängigkeit vom Ausmaß der Ausräumung der Lymphabflusswege

Der Zusammenhang zwischen der Art der Lymphbahnausräumung und dem Ort der jeweils ersten aufgetretenen Metastase wird in Tabelle 87 und Abbildung 43 dargestellt.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Therapiegruppen Neck dissection * 1. Metastasenort	90	14,0%	554	86,0%	644	100,0%

Tabelle 86: Ausgewertete Fälle des Metastasenortes in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Die 86,0 % in der Auswertung als fehlend bezeichneten Fälle (Tabelle 86) sind die, deren Lymphbahnen nicht ausgeräumt wurden und die keine Metastasen entwickelt haben.

Therapiegruppen Neck dissection * 1. Metastasenort Kreuztabelle

		1. Metastasenort											Gesamt
		Hals oberes Drittel, Gefäß-, Nervenscheide, Vorderrand Sternocl.	Hals ohne nähere Angaben	Thoraxbereich	submandibulär und Kieferwinkel	supraclavikulär	Wirbelsäule und Hüfte	Haut cervical	Hirnschädel	Haut UK- Bereich	submental	Abdomen und Leber	
Therapiegr. Neck diss.	kontra ipsi ^a	Anzahl											
	supra		1					1		2			1
		%	20,0%				20,0%		40,0%			20,0%	100,0%
kons		1	1		2	1		2		3		10	
		%	10,0%	10,0%	20,0%	10,0%		20,0%		30,0%		100,0%	
radikal		1	3	7	4	4		1	1			21	
		%	4,8%	14,3%	33,3%	19,0%	19,0%	4,8%	4,8%			100,0%	
supra supra		4	2		1		1					8	
		%	50,0%	25,0%	12,5%		12,5%					100,0%	
supra kons		5	5	5	3		1		2			21	
		%	23,8%	23,8%	23,8%	14,3%	4,8%		9,5%			100,0%	
supra radik		5	3	5	4	2	3	1		1	1	25	
		%	20,0%	12,0%	20,0%	16,0%	8,0%	12,0%	4,0%	4,0%	4,0%	100,0%	
Gesamt		17	14	17	14	7	6	4	5	4	1	90	
		%	18,9%	15,6%	18,9%	15,6%	7,8%	6,7%	4,4%	5,6%	4,4%	100,0%	

a. ipsi=ipsilaterale Neck dissection (supra=suprahyoidal/kons=konservierend/radik=radikal), kontra=kontralaterale Neck dissection (nicht durchgeführt/supra=suprahyoidal).

Tabelle 87: Metastasenort in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

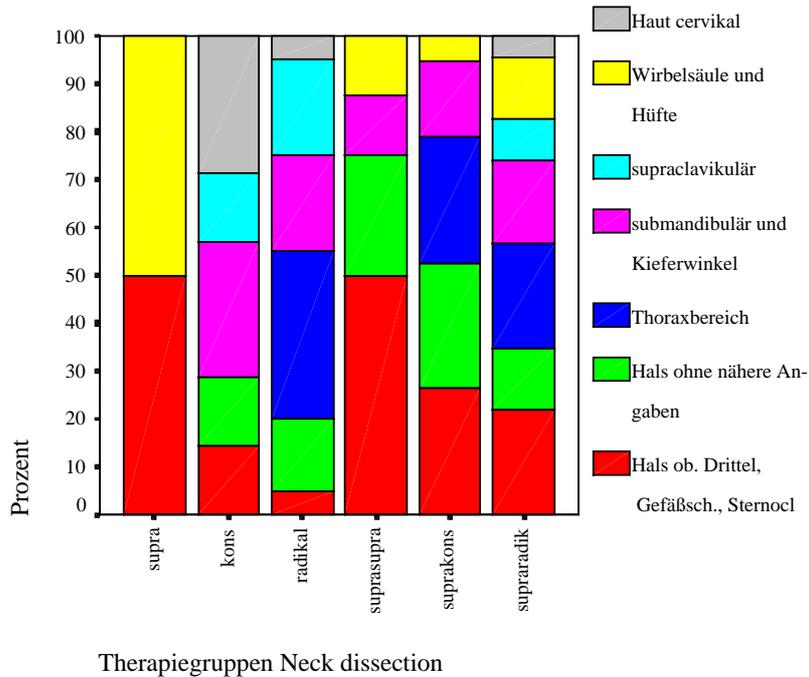


Abbildung 43: Metastasenort in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Erklärung der Abkürzungen in Tabelle 87 und Abbildung 43:

- „Supra“ steht für suprahyoidale Ausräumung
- „kons“ steht für konservierende Neck dissection
- „radik“ steht für radikale Neck dissection.

Steht das Kürzel allein oder rechts in einer Zeile, bedeutet dies eine Behandlung der ipsilateralen Seite.

Steht das Kürzel links in einer Zeile, bedeutet dies eine Behandlung der kontralateralen Seite.

(Beispiel:

„Suprakons“ bedeutet suprahyoidale Ausräumung kontralateral mit konservierender Neck dissection ipsilateral.)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	86,232 ^a	,001
Anzahl der gültigen Fälle	90	

a. 66 Zellen (100,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,06.

Tabelle 88: Statistik zum Metastasenort in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang kann hier nicht festgestellt werden, da die minimale erwartete Häufigkeit 0,06 beträgt und damit die Zellengröße zu klein ist (siehe Tabelle 88).

Auch bei der Zusammenfassung zu größeren Metastasenlokalisationsbereichen (Tabelle 89 und Abbildung 44) ist die minimale erwartete Häufigkeit zu gering. Jedoch können so erkennbare Zusammenhänge besser verdeutlicht werden:

Therapiegr. Neck diss. * 1. Metastasenort zusammengefaßt Kreuztabelle

			1. Metastasenort zus.					Gesamt
			Submandibular- bereich	Halsbereich	supraclavikulär	Thoraxbereich	übrige Fernmetastasen	
Therapiegr. Neck diss.	kontra	ipsi ^a						
	supra	Anzahl	1	1			3	5
		%	20,0%	20,0%			60,0%	100,0%
	kons	Anzahl	5	4	1			10
		%	50,0%	40,0%	10,0%			100,0%
	radikal	Anzahl	4	5	4	7	1	21
		%	19,0%	23,8%	19,0%	33,3%	4,8%	100,0%
suprasupra	Anzahl	1	6			1	8	
	%	12,5%	75,0%			12,5%	100,0%	
suprakons	Anzahl	3	10		5	3	21	
	%	14,3%	47,6%		23,8%	14,3%	100,0%	
supraradik	Anzahl	5	9	2	5	4	25	
	%	20,0%	36,0%	8,0%	20,0%	16,0%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	19	35	7	17	12	90	
	%	21,1%	38,9%	7,8%	18,9%	13,3%	100,0%	

a. ipsi=ipsilaterale Neck dissection (supra=suprahyoidal/kons=konservierend/
radik=radikal), kontra=kontralaterale Neck dissection (nicht durchgeführt/
supra=suprahyoidal).

Tabelle 89: Metastasenort (zusammengefasst) in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

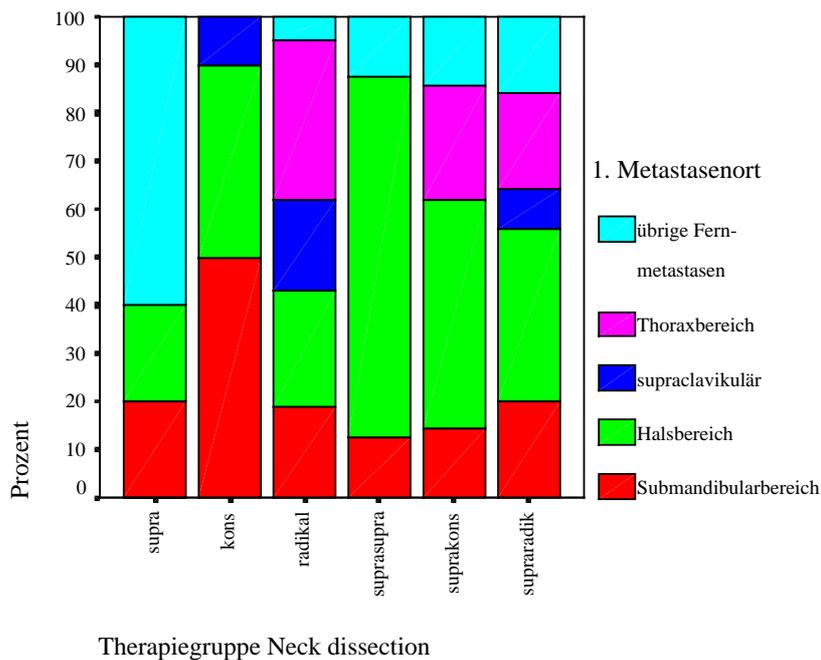


Abbildung 44: Metastasenort (zusammengefasst) in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Deskriptiv sind folgende Sachverhalte festzustellen:

- Alleinige ipsilaterale suprahyoidale Ausräumung:
20 % der Metastasen im Halsbereich, 60 % übrige Fernmetastasen
- Alleinige ipsilaterale konservierende Neck dissection:
40 % im Halsbereich, 50 % im Submandibularbereich
- Alleinige ipsilaterale radikale Neck dissection:
42,8 % der Metastasen relativ gleichmäßig verteilt im Submandibular- und Halsbereich,
Verlagerung der Metastasen zum Thoraxbereich hin (33,3 %),
19 % der Metastasen supraclavikulär
- Beidseitige suprahyoidale Ausräumung:
75,0 % der Metastasen im Halsbereich
- Ipsilaterale konservierende Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung:
47,6 % der Metastasen im Halsbereich, 23,8 % im Thoraxbereich
- Ipsilaterale radikale Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung:
36 % der Metastasen im Halsbereich, insgesamt gleichmäßig verteilt

3.6.16. Seitenlokalisierung der Metastasen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Der Zusammenhang zwischen der Art der Lymphbahnausräumung (zusammengefasst in Gruppen) und der Metastasenseite wird in Tabelle 91 und Abbildung 45 dargestellt.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Therapiegruppen Neck dissection * Seite Metastasen	88	13,7%	556	86,3%	644	100,0%

Tabelle 90: Ausgewertete Fälle der Metastasenseite in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Therapiegruppen Neck dissection * Seite Metastasen Kreuztabelle

	kontra	ipsi ^a	Seite Metastasen				Gesamt
			ipsi	kontra	mittig	seitig	
Therapiegr. Neck diss.	supra	Anzahl	1		4		5
		% von Therapiegruppen Neck dissection	20,0%		80,0%		100,0%
	kons	Anzahl	4	5		1	10
		% von Therapiegruppen Neck dissection	40,0%	50,0%		10,0%	100,0%
	radikal	Anzahl	8	7	5		20
		% von Therapiegruppen Neck dissection	40,0%	35,0%	25,0%		100,0%
	suprasupra	Anzahl	3	2	1	2	8
% von Therapiegruppen Neck dissection		37,5%	25,0%	12,5%	25,0%	100,0%	
suprakons	Anzahl	7	9	2	2	20	
	% von Therapiegruppen Neck dissection	35,0%	45,0%	10,0%	10,0%	100,0%	
supraradik	Anzahl	7	5	6	7	25	
	% von Therapiegruppen Neck dissection	28,0%	20,0%	24,0%	28,0%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	30	28	18	12	88
		% von Therapiegruppen Neck dissection	34,1%	31,8%	20,5%	13,6%	100,0%

a. ipsi=ipsilaterale Neck dissection (supra=suprahyoidal/kons=konservierend/radik=radikal),
kontra=kontralaterale Neck dissection (nicht durchgeführt/supra=suprahyoidal).

Tabelle 91: Metastasenseite in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

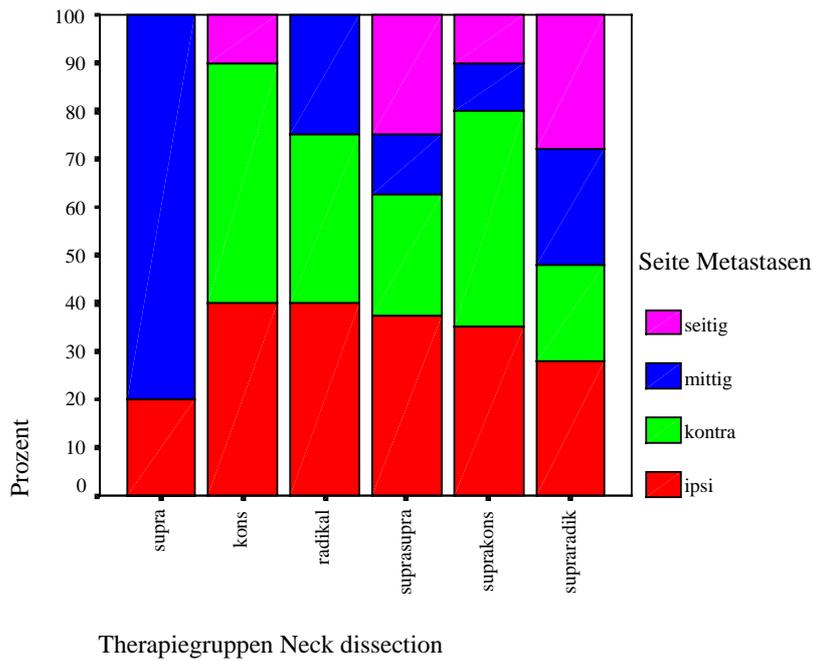


Abbildung 45: Metastasenseite in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,527 ^a	,033
Anzahl der gültigen Fälle	88	

a. 17 Zellen (70,8%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,68.

Tabelle 92: Statistik zur Metastasenseite in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

Die minimale erwartete Häufigkeit beträgt 0,68 (siehe Tabelle 92). Eine statistische Aussage ist folglich nicht möglich.

Deskriptiv lässt sich folgendes feststellen:

- Alleinige ipsilaterale suprahyoidale Ausräumung:
80 % der Metastasen mittig, keine kontralateral
- Alleinige ipsilaterale konservierende Neck dissection:
50 % kontralaterale, 40 % ipsilaterale Metastasen
- Alleinige radikale Neck dissection:
40,0 % der Metastasen ipsilateral, 35,0 % kontralateral
- Beidseitige suprahyoidale Ausräumung:
37,5 % ipsilaterale, 25 % kontralaterale Metastasen
- Ipsilaterale konservierende Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung:
45 % kontralaterale, 35 % ipsilaterale Metastasen
- Ipsilaterale radikale Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung:
28 % ipsilaterale, 20 % kontralaterale Metastasen

Die Inzidenz kontralateraler Metastasen beträgt bei einer alleinigen ipsilateralen Behandlung 34,3 %, bei Durchführung einer zusätzlichen kontralateralen suprahyoidalen Ausräumung 30,2 %.

3.6.17. Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung, dargestellt nach Kaplan und Meier

Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt bei der jeweiligen Art der Lymphbahnausräumung keine Metastasen bekommt, wird in Abbildung 46 und 47 nach KAPLAN und MEIER dargestellt.

Mit der Beobachtungszeit bis Metastasenaufreten ist der Zeitraum gemeint, in dem mit der entsprechenden Wahrscheinlichkeit keine Metastase auftreten wird (der Patient also auch nicht aus der Nachuntersuchung ausscheiden wird):

Kaplan und Meier

kontralateral = Neck nicht durchgeführt

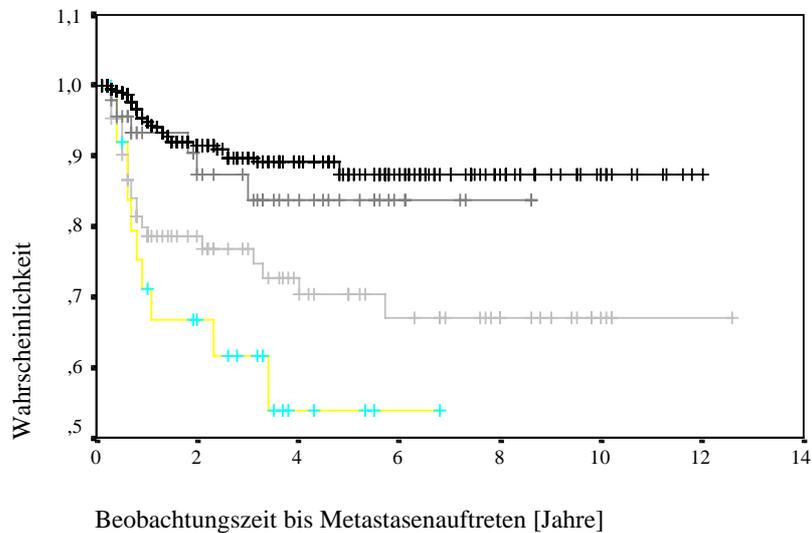


Abbildung 46: Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

- Schwarze Kurve (oberste): Patienten ohne Lymphbahnausräumung (am flachsten)
- Dunkelgraue Kurve (zweite von oben): Patienten mit alleiniger ipsilateraler suprahyoidaler Ausräumung
- Graue Kurve (zweite von unten): Patienten mit alleiniger ipsilateraler radikaler Neck dissection
- Hellgraue Kurve (unterste): Patienten mit alleiniger ipsilateraler konservierender Neck dissection

Kaplan und Meier

kontralateral = suprahyoidale Ausräumung

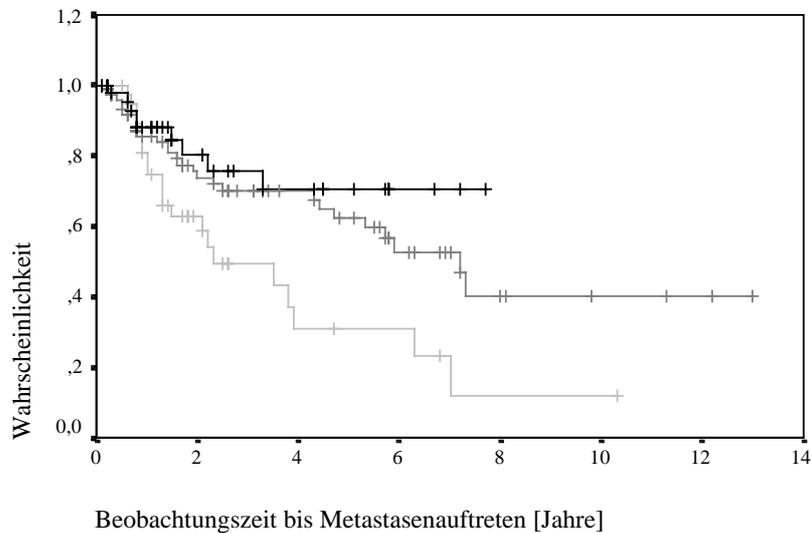


Abbildung 47: Metastasenwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung

- Schwarze Kurve (oberste): Patienten mit ipsilateraler und kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung (am flachsten)
- Dunkelgraue Kurve (mittlere): Patienten mit ipsilateraler radikaler Neck dissection und kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung
- Hellgraue Kurve (unterste): Patienten mit ipsilateraler konservierender Neck dissection und kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung

Je steiler eine Kurve abfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, Metastasen bis zu einem entsprechenden Zeitpunkt zu bekommen oder aus der Nachuntersuchung auszuscheiden.

3.6.18. Weitere Tumor- bzw. Metastasenprogression in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Der Zusammenhang zwischen der Art der Primärtherapie (unter Berücksichtigung von Tumorresektion, (präoperativer) Chemotherapie, (präoperativer) Radiatio und

postoperativer Radiatio) und der weiteren Tumor- bzw. Metastasenprogression zum Ende der Nachbeobachtungszeit, zeigen Tabelle 94 und Abbildung 48:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Therapiegruppen * Weitere Tumor- und Metastasenprogression	612	95,0%	32	5,0%	644	100,0%

Tabelle 93: Ausgewertete Fälle der Tumor- bzw. Metastasenprogression in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Therapiegruppen * Weitere Tumor- und Metastasenprogression Kreuztabelle

Therapiegruppen	dcba ^a		Weitere Tumor- und Metastasenprogression		Gesamt
			Zur Zeit rezidiv-, metastasenfrei	Progression	
1		Anzahl	341	30	371
		% von Therapiegruppen	91,9%	8,1%	100,0%
111		Anzahl	90	70	160
		% von Therapiegruppen	56,3%	43,8%	100,0%
200		Anzahl	2	16	18
		% von Therapiegruppen	11,1%	88,9%	100,0%
210		Anzahl	10	29	39
		% von Therapiegruppen	25,6%	74,4%	100,0%
1111		Anzahl	6	7	13
		% von Therapiegruppen	46,2%	53,8%	100,0%
2001		Anzahl	3	8	11
		% von Therapiegruppen	27,3%	72,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	452	160	612
		% von Therapiegruppen	73,9%	26,1%	100,0%

a. a=Tumorresektion (0/1), b=(präoperative) Chemotherapie (0/1), c=(präoperative) Radiatio (0/1/2), d=postoperative Radiatio (0/1/2). Zur Beschriftung siehe auch Tabelle 95!

Tabelle 94: Tumor- bzw. Metastasenprogression in Abhängigkeit von der Primärtherapie

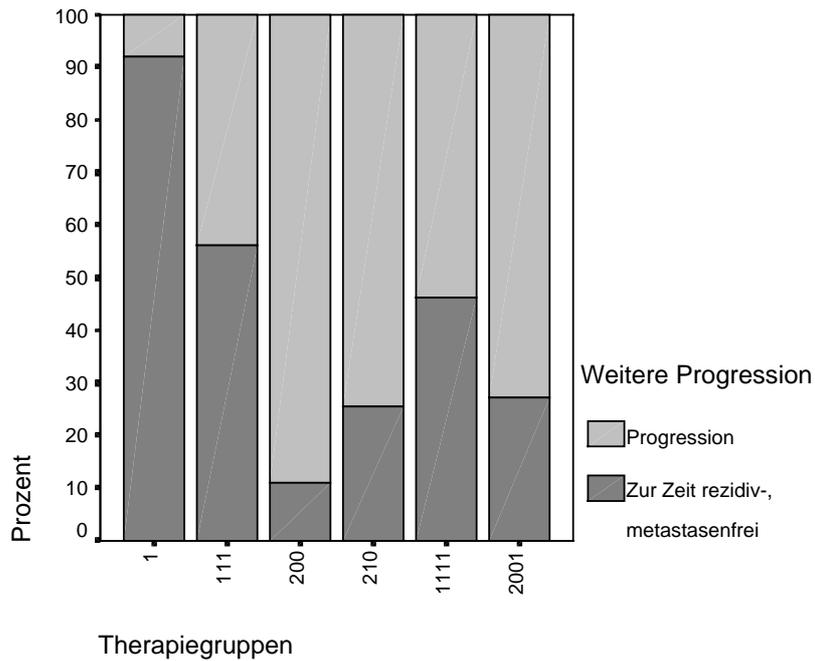


Abbildung 48: Tumor- bzw. Metastasenprogression in Abhängigkeit von der Primärtumorthherapie

Die Art der Primärtherapie wird in Form des Codes von Kapitel 3.4.1.5. dargestellt (siehe Tabelle 95):

Tumorresektion (a):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt
(Präoperative) Chemotherapie (b):	0 nicht durchgeführt,	1 durchgeführt
(Präoperative) Radiatio (c):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy, 2 mit 70 Gy
Postoperative Radiatio (d):	0 nicht durchgeführt,	1 mit 40 Gy, 2 mit 70 Gy

Tabelle 95: Definition des Zahlencodes von Tabelle 94 und Abbildung 48

(Beispiel: d c b a

Die Zahlenkombination 2 0 0 1 bedeutet:

Tumorresektion wurde durchgeführt, präoperative Chemotherapie und präoperative Radiatio wurden unterlassen, postoperative Radiatio mit 70 Gy wurde durchgeführt.)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	189,523 ^a	,000
Anzahl der gültigen Fälle	612	

a. 3 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,88.

Tabelle 96: Statistik zur Tumor- bzw. Metastasenprogression in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Es liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Primärtumortherapie und der weiteren Progression der malignen Erkrankung vor ($p=0,000$, Tabelle 96).

Die häufigsten Therapiegruppen werden in Tabelle 97 mit den jeweiligen Häufigkeiten einer weiteren Progression zum Ende der Nachbeobachtungszeit dargestellt:

- Alleinige Tumorresektion: 8,1 %
- Tumorresektion, präoperative Chemotherapie, präoperative Radiatio mit 40 Gy: 43,8 %
- Tumorresektion, präoperative Chemotherapie, präoperative Radiatio mit 40 Gy und postoperative Radiatio mit 40 Gy: 53,8 %
- Tumorresektion und postoperative Radiatio mit 70 Gy: 72,7 %
- Radiatio mit 70 Gy: 88,9 %
- Radiatio mit 70 Gy und Chemotherapie: 74,4 %

Tabelle 97: Tumor- bzw. Metastasenprogressionsraten bei verschiedenen Primärtumorthapieformen

3.7. Darstellung der Sekundärtherapie bei Auftreten von Metastasen

Die Häufigkeit einer durchgeführten Therapie nach dem Auftreten von Metastasen wird in Tabelle 99 dargestellt:

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Radiatio * Chemotherapie * Chirurgische Therapie der Metastasen	128	100,0%	0	,0%	128	100,0%

Tabelle 98: Ausgewertete Fälle der Therapie aufgetretener Metastasen

Radiatio * Chemotherapie * Chirurgische Therapie der Metastasen Kreuztabelle

Chirurgische Therapie der Metastasen				Chemotherapie der Metastasen		Gesamt
				Nicht durchgeführt	Durchgeführt	
Nicht durchgeführt	Radiatio der Metastasen	Nicht durchgeführt	Anzahl	43	6	49
			%	87,8%	12,2%	100,0%
	bis 40 Gy	Anzahl	16	2	18	
		%	88,9%	11,1%	100,0%	
		bis 70 Gy	Anzahl	6	1	7
	%	85,7%	14,3%	100,0%		
Gesamt			Anzahl	65	9	74
			%	87,8%	12,2%	100,0%
Durchgeführt	Radiatio der Metastasen	Nicht durchgeführt	Anzahl	27		27
			%	100,0%		100,0%
	bis 40 Gy	Anzahl	10	3	13	
		%	76,9%	23,1%	100,0%	
		bis 70 Gy	Anzahl	12	2	14
	%	85,7%	14,3%	100,0%		
Gesamt			Anzahl	49	5	54
			%	90,7%	9,3%	100,0%

Tabelle 99: Therapie aufgetretener Metastasen

Die chirurgische Therapie bestand entweder aus einer Einzelexstirpation oder einer Neck dissection.

Die am häufigsten durchgeführten Therapieformen nach Auftreten von Metastasen werden in Tabelle 100 dargestellt:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Keine Therapie: 33,6 % (43)- Alleinige Chirurgie: 21,1 % (27)- Chirurgie und Radiatio: 17,2 % (22)- Alleinige Radiatio: 17,2 % (22)- Alleinige Chemotherapie: 4,7 % (6) |
|---|

Tabelle 100: Häufigste Therapieformen nach Metastasenaufreten

4. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wird das Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aus den Jahren 1985 bis 1999 bei unterschiedlichen Therapiekonzepten untersucht.

Die Altersverteilung der 774 untersuchten Patienten zeigte vor dem in der Literatur angegebenen gehäufteten Auftreten der Malignome im 7. Dezennium (FRIES et al. 1979, PAPE 1980) ein Maximum mit 28,3 % (219) der Patienten in der Gruppe der 51 – 60 jährigen Patienten. Dies könnte auf eine Verjüngung der Tumorpatienten hinweisen. 22,0 % (170) der Patienten waren 41 – 50 Jahre alt, 25,8 % (200) 61 – 70 Jahre und 18,0 % (139) älter als 70 Jahre. 5,9 % (46) der Patienten waren jünger als 40 Jahre alt. MARTIN-GRANIZO et al. (1997) fand einen Anteil von 8,2 % unter 40-jährigen Patienten. Er stellte in den letzten Jahren einen Anstieg der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen unter 40 Jahren fest.

Das Durchschnittsalter im vorliegenden Patientengut beträgt 59 Jahre, etwa 5 Jahre unter dem Durchschnittsalter, das von mehreren Autoren (PLATZ et al. 1983, BUKAL et al. 1980, FRIES et al. 1979) in verschiedenen Arbeiten im Rahmen der DÖSAK-Studie angegeben wird. Mit 57 Jahren (ACKERMANN et al. 1985) und mit 53 Jahren (SHINGAKI et al. 1996) finden sich aber auch jüngere Patientenkollektive.

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten, das in der Literatur mit Werten von 3:1 bis 6:1 angegeben wird (PLATZ et al. 1983, FRIES et al. 1976, BUKAL et al. 1980, MAGNANO et al. 1999), liegt im vorliegenden Patientengut bei 4:1.

Eine Nachbeobachtungszeit von länger als 5 Jahren war bei 21,7 % (168) der Patienten möglich. 35,9 % (278) der Patienten schieden im ersten Jahr aus dem Recall aus. Dies liegt zum einen an der Unzuverlässigkeit einiger Patienten bzw. der Angst vor der Diagnose Rezidiv, zum anderen am Eintreten von Todesfällen. 16,4 % (127) der Patienten wurden 1 bis 2 Jahre nachbeobachtet, 26,0 % (201) 2 bis 5 Jahre.

Die histologische Diagnose erbrachte im vorliegenden Patientengut zu 97,0 % (751) ein Plattenepithelkarzinom, überwiegend verhornt. 3,0 % (23) der Patienten hatten ein Mucoepidermoidkarzinom, ein adenoidzystisches Karzinom oder ein Adenokarzinom. HOFFMANN et al. (1983) fanden in ihrer Studie 90 % Plattenepithelkarzinome im Bereich der Mundhöhle.

Beim histologischen Grading fand man 23,6 % (158) der Karzinome als gut differenzierte Tumoren Grad G1, 56,7 % (380) der Karzinome als Grad G2, 18,5 % (124) als Grad G3 und 1,2 % (8) der Tumoren als Grad G4. Ähnliche Werte fanden SHINGAKI et al. (1996): 30,1 % G1, 49,5 % G2, 20,4 % G3 und 0,0 % G4.

Die Auswertung der bei Erstaufnahme der Patienten klinisch erhobenen cT-Kategorie zeigt, daß nur 15 % (104) der Patienten in einem frühen Stadium (Tumorgröße unter 2 cm: T1, Tis) therapiert werden konnten. Das Carcinoma in situ (0,7 %) scheint eher ein Zufallsbefund zu sein.

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse werden in Tabelle 101 denen anderer Patientenkollektive gegenübergestellt:

	cT1	cT2	cT3	cT4
Eigene Ergebnisse	14,3 % (99)	24,8 % (171)	28,3 % (195)	31,9 % (220)
ACKERMANN et al. 1985	17,4 %	51,6 %	31,0 %	0,0 %
KONDO et al. 1986	31,9 %	55,8 %	9,2 %	3,1 %
SHINGAKI et al. 1996	13,6 %	43,7 %	18,4 %	24,3 %

Tabelle 101: cT-Kategorie bei Erstaufnahme

Der Anteil an T1-Tumoren ist in anderen Studien ähnlich anzutreffen (ACKERMANN et al. 1985, SHINGAKI et al. 1996). KONDO et al. (1986) findet dagegen einen etwa doppelt so hohen Anteil.

Auffallend ist die in der vorliegenden Studie vorhandene Verschiebung hin zu den großen Tumoren T3, T4. Dies spricht für ein vergleichsweise spätes Erkennen und Diagnostizieren der malignen Erkrankung. Hier liegt sicher ein wichtiger Ansatzpunkt zur Verbesserung der Heilungschancen bei der Karzinomtherapie.

Bei der histologisch gewonnenen pT-Kategorie ist eine Verschiebung hin zu kleineren T-Werten zu erkennen, siehe Tabelle 102:

	T0	Tis	T1	T2	T3	T4
Klinisch cT	0,0 % (0)	0,7 % (5)	14,3 % (99)	24,8 % (171)	28,3 % (195)	31,9 % (220)
Histologisch pT	5,9 % (24)	2,0 % (8)	31,8 % (129)	33,5 % (136)	10,1 % (41)	16,7 % (68)

Tabelle 102: cT-Kategorie im Vergleich zur pT-Kategorie

Bei der pT-Einteilung tauchen auch die Werte pT0 auf. Dies liegt vor allem an der radio-chemotherapeutischen Vorbehandlung, die offensichtlich eine Tumorverkleinerung bewirkt. Außerdem wird zuweilen bei einer Probeexcision bereits der gesamte Tumor entfernt bzw. deutlich verkleinert.

Diese Werte können allerdings nicht vorbehaltlos verglichen werden, da mit 47,5 % (368) die fehlenden Angaben (aus dem gegebenen Material nicht genauer verifizierbar) einen großen Anteil ausmachen.

33,5 % der Patienten wiesen bei der klinischen Untersuchung einen negativen Lymphknotenbefund auf.

Der Anteil der jeweiligen cN-Kategorie wird in Tabelle 103 den Ergebnissen anderer Autoren gegenübergestellt:

	cN0	cN1	cN2	cN3
Eigene Ergebnisse	33,5 % (191)	22,8 % (130)	36,8 % (210)	7,0 % (40)
PAPE 1981	55,9 %	N1-N3: 44,1 %		
ACKERMANN et al. 1985	20,0 %	20,7 %	20,7 %	38,6 %
SHINGAKI et al. 1996	42,7 %	36,9 %	20,4 %	0,0 %

Tabelle 103: cN-Kategorie bei Erstaufnahme

Es fällt der niedrige Anteil an Patienten mit negativem klinischen Lymphknotenbefund auf. In der Kategorie cN1 liegt der Wert deutlich unter dem von SHINGAKI et al., in der cN2- und cN3-Kategorie dagegen liegen die Werte in dieser Studie deutlich über den Befunden der anderen Untersuchung.

Passend zu den tendenziell großen Werten in der cT-Kategorie beim vorliegenden Patientenkollektiv, zeigen die Werte der cN-Kategorie einen verhältnismäßig ausgedehnten Lymphknotenbefund.

Die Werte der histologisch gewonnenen pN-Kategorie werden in Tabelle 104 jenen anderer Studien gegenübergestellt:

	pN0	pN1	pN2	PN3
Eigene Ergebnisse	55,9 % (189)	18,3 % (62)	24,6 % (83)	1,2 % (4)
O'BRIAN 1994	41,8 %	14,3 %	25,9 %	18,0 %
TALMI et al. 1998	61,0 %	17,0 %	11,0 %	11,0 %

Tabelle 104: pN-Kategorie

Die Werte dieser Studie liegen in der pN0- und in der pN2-Kategorie im Mittelfeld der anderen Studien, in der pN1-Kategorie liegen sie beim vorliegenden Patientengut etwas über den Werten der anderen. Dafür ist in der pN3-Kategorie ein deutlich geringerer Lymphknotenbefall zu verzeichnen. Dies könnte an der durch die präoperative Vorbehandlung erreichten Tumor- und Metastasenreduktion liegen.

Die statistische Aussagekraft der pN-Kategorie ist allerdings stark eingeschränkt, da in 56,3 % (436) der Patientenfälle keine eindeutigen Werte im vorliegenden Material gefunden werden konnten.

Die Werte der histologischen pN-Kategorie werden in Tabelle 105 den Werten der cN-Kategorie gegenübergestellt:

	N0	N1	N2	N3
Klinisch cN	33,5 % (191)	22,8 % (130)	36,8 % (210)	7,0 % (40)
Histologisch pN	55,9 % (189)	18,3 % (62)	24,6 % (83)	1,2 % (4)

Tabelle 105: cN-Kategorie im Vergleich zur pN-Kategorie

Wie auch beim Vergleich der cT- mit der pT-Kategorie ist beim Lymphknotenbefund eine Verschiebung hin zum geringeren Befall zu verzeichnen. Dies liegt vor allem an der radio-chemotherapeutischen Vorbehandlung, die offensichtlich neben einer Tumorverkleinerung auch eine Verringerung der Lymphknotenmetastasen bewirkte.

Die Inzidenz von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose liegt beim vorliegenden Patientenkollektiv bei 1,3 % (10).

Beim Vergleich mit den Werten anderer Autoren ergeben sich zum Teil erhebliche Differenzen: MERINO et al. (1977) fand bei Mundhöhlenkarzinomen 7 %, bei Oropharynxkarzinomen 15 %. ACKERMANN et al. (1985) fand bei Mundhöhlenkarzinomen gar 25,0 %. Jedoch erhielt PAPE (1981) mit 2,0 % einen ähnlich niedrigen Wert wie die vorliegende Untersuchung.

Bei der Häufigkeit der einzelnen Tumorlokalisationen ragt der Mundboden mit 36,3 % (280) heraus, gefolgt von Unterlippe (15,9 % (123)) und Oropharynx (13,7 % (106)). Erst an 5. Stelle kommt beim vorliegenden Patientengut die Zunge (10,2 % (79)). Andere Autoren fanden die Zunge (AUGUST et al. 1996) bzw. den Oropharynx (SHAH et al. 1976) als häufigsten Tumorercheinungsort. In Tabelle 106 sind die Karzinomlokalisationen dieser Arbeit mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen:

	Mundboden	Zunge	Oropharynx	UK-Alv.	OK, Gaum.	Wange	Unterlippe	Oberlippe
Eigene Ergebnisse	36,3 % (280)	10,2 % (79)	13,7 % (106)	12,4 % (96)	7,1 % (55)	3,1 % (24)	15,9 % (123)	1,2 % (9)
SHAH et al. 1976	19,4 %	25,2 %	26,3 %	9,9 %	10,6 %	8,7 %		
AUGUST et al. 1996	25,8 %	35,2 %	19,1 %	8,2 %	10,2 %	1,6 %		
KIM et al. 1993	16,7 %	52,2 %			25,6 %	5,6 %		

Tabelle 106: Tumorlokalisationen

Die Schwerpunktverlagerung von der Zunge zum Mundboden in dieser Arbeit im Vergleich zur Literatur könnte an einer unterschiedlichen Definition des Karzinomzentrums liegen (wenn mehrere Strukturen in das Tumorgeschehen involviert waren).

Auffallend ist der geringe Anteil an Oberlippenkarzinomen (1,2 % (9)) im Vergleich zum Befall der Unterlippe (15,9 % (123)). Da Sonneneinstrahlung ein Risikofaktor für Karzinome der Haut ist, könnte die Tatsache, daß die Unterlippe durch ihre Lage dieser Strahlung deutlich stärker ausgesetzt ist, Grund dafür sein.

In der Seitenverteilung der Karzinome fällt auf, daß 34,7 % (266) der Tumoren die Mitte involvierten. Dies ist im Vergleich zu den Ergebnissen von ACKERMANN et al. (1985) (15,3 % median) ein mehr als doppelt so hoher Wert. Dies hat Auswirkungen auf die Lymphknotenmetastasierung, da ein Tumor, der in der Mitte liegt, sehr wahrscheinlich nach beiden Seiten hin metastasieren kann. Allerdings befanden sich beim vorliegenden Patientengut nur bei 21,5 % (165) der Tumoren das Zentrum in der Medianen, 13,2 % (101) involvierten die Mitte von einer Seite her, siehe Tabelle 107:

	rechts	links	Mitte	rechts + Mitte	links + Mitte
Eigene Ergebnisse	33,9 % (260)	31,5 % (242)	21,5 % (165)	5,6 % (43)	7,6 % (58)
ACKERMANN et al. 1985	44,2 %	40,5 %	15,3 %		

Tabelle 107: Seitenverteilung der Karzinome

In der sagittalen Karzinomlage ist beim vorliegenden Patientengut ein leichtes Abfallen der Häufigkeit von anterior nach posterior zu verzeichnen. ACKERMANN et al. (1985) findet eine Konzentration im mittleren Bereich, siehe Tabelle 108:

	anterior	mittig	posterior
Eigene Ergebnisse	38,3 % (296)	32,5 % (251)	29,1 % (225)
ACKERMANN et al. 1985	22,6 %	58,5 %	18,9 %

Tabelle 108: Sagittale Karzinomlage

Dieser Unterschied könnte an verschiedenen Patientenkollektiven liegen (größere Inzidenz von Lippen- und Oropharynxkarzinomen in der vorliegenden Studie). ACKERMANN et al. haben außerdem eine verhältnismäßig geringe Zahl von 190 Patienten untersucht.

Die Primärtherapie wurde so umfassend wie möglich durchgeführt. Nur wenn eine chirurgische Resektion für den Patienten nicht zumutbar war, wurde auf die alleinige Strahlen-Chemo-Therapie zurückgegriffen. Angesichts der besseren Prognose stellt die Tumorresektion die Therapie der Wahl dar (PLATZ et al. 1983, REUTHER et al. 1993).

Eine alleinige chirurgische Tumorresektion (ohne Berücksichtigung einer etwaigen postoperativen Radiatio) wurde bei 60,1 % (465) der Patienten durchgeführt.

Im Rahmen der DÖSAK-Studie wurden 72,4 % der Patienten chirurgisch behandelt (PLATZ et al. 1983). KIM et al. (1993) fand bei den von ihm untersuchten Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Stadien I und II einen Anteil von 78,9 %.

Eine chirurgische Therapie mit präoperativer Radiatio (40 Gy) erhielten 1,3 % (10) aller Patienten, eine chirurgische Therapie mit kombinierter präoperativer Radio-Chemo-Therapie erhielten 25,5 % (197).

In der Literatur wird der Einsatz einer präoperativen Behandlung besonders bei sehr großen Tumoren beschrieben (KRIFKA et al. 1992, MOHR et al. 1990, TISCHENDORF 1992, WEBER et al. 1992). Dadurch kommt es präoperativ zu einer Tumorverkleinerung, zuweilen erreicht ein eigentlich inoperabler Tumor so eine

operable Größe. Nach Möglichkeit muß allerdings versucht werden, bei der Resektion den Sicherheitsabstand zur ursprünglich vorhandenen Geschwulst einzuhalten, die mittels Tuschetätowierung markiert wurde (WENDT 1999).

KIM et al. (1993) fand bei seiner Untersuchung bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Stadien I und II einen Anteil von 10,0 % kombiniert behandelten Patienten. Im Rahmen der DÖSAK-Studie wurden bei der Primärtumorthherapie von 1021 Patienten 15,7 % kombiniert radiologisch-chirurgisch behandelt, nur 8,5 % der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, die während des Behandlungszeitraumes von 1952 bis 1972 für die Prognose irrelevant zu sein scheint (PLATZ et al. 1983). Auch LEWIN et al. (1997) fand bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren keine Verbesserung der Prognose nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung (bestehend aus Chirurgie oder kombiniert radiologisch-chirurgischer Therapie). Ebenfalls REIDICK et al. (1992) erkannte bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Vergleich zu der kombiniert chemotherapeutisch-chirurgischen und der rein chirurgischen Therapie keine Vorteile der kombinierten Behandlung.

CHOUGULE et al. (1997) beschreibt Carboplatin, das in der vorliegenden Studie bei der Chemotherapie Anwendung fand, neben Paclitaxel als Stoff mit exzellenter Radiosensibilisierung. Er fand eine klinische Antwortrate nach der Chemotherapie von 96 %. WANEBO et al. (1997) erreichte bei Patienten, die eine Radio-Chemo-Therapie mit 45 Gy und einer Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin für 5 Wochen erhielten, eine histologisch komplette Antwortrate von 53 %.

7,4 % (57) der Patienten erhielten eine alleinige Radio-Chemo-Therapie, 4,9 % (38) eine Radiatio solo.

Eine postoperative Strahlentherapie wurde bei 5,0 % (39) der Patienten, eine postoperative Chemotherapie bei 0,3 % (2) der Patienten, für die die Daten vorlagen, durchgeführt.

In anderen Häusern wird die postoperative Radiatio als einzige adjuvante Maßnahme praktiziert. So werden ein positiver Lymphknotenbefund, ein ausgedehnter Tumor sowie eine ungünstige Tumorlokalisation als Indikation angesehen, nach abgeschlossener Wundheilung eine Radiatio im Bereich des ehemaligen Karzinoms und der ableitenden Lymphwege anzuschließen (FISCHER-BRANDIES 1992). Der Vorteil wird unter

anderem in der besseren Wundheilung des nicht durch eine Bestrahlung vorgeschädigten Gewebes und dem geringeren Zeitverlust bis zur kurativen Operation gesehen.

Eine postoperative Chemotherapie kann einer Untersuchung von LARAMORE et al. (1992) zufolge zwar das Auftreten von Fernmetastasen verringern, die lokale Kontrollrate und die insgesamt Überlebenswahrscheinlichkeit jedoch nicht beeinflussen.

Die Entfernung des Tumors erfolgte in 94,5 % (640) der Fälle im Gesunden. Dies ist vergleichbar mit dem Anteil von 7,7 % nicht im Gesunden durchgeführten Operationen bei SHAH et al. (1976).

Eine alleinige ipsilaterale Lymphknotenausräumung wurde bei 21,0 % (163), eine bilaterale bei 22,4 % (173) aller Tumorpatienten in der vorliegenden Studie durchgeführt. 56,6 % (438) der Patienten erhielten keine Lymphbahnausräumung.

Im Rahmen der DÖSAK-Studie erfolgte bei 44,1 % der Patienten geplant keine Ausräumung der regionären Lymphknoten, 21,8 % erhielten „... keine oder eine andere Therapie bei Kontraindikation gegen die geplante Therapie“, insgesamt wurden nur 26,0 % der Patienten einer chirurgischen Lymphknotenausräumung zugeführt (PLATZ et al. 1983). Demgegenüber ist der Anteil an durchgeführten Neck dissections am Patientengut der vorliegenden Studie verhältnismäßig hoch.

17,1 % (132) der Tumoren der vorliegenden Studie lagen im Bereich der Lippen. Diese metastasieren verhältnismäßig selten, weshalb hier auch selten eine prophylaktische chirurgische Ausräumung der Halslymphknoten angezeigt ist (ZITSCH et al. 1999).

50,6 % (170) der Patienten, deren Halsweichteile ausgeräumt wurden, erhielten ipsilateral eine radikale Neck dissection, 21,4 % (72) eine konservierende Neck dissection und 28,0 % (94) eine suprahyoidale Ausräumung.

SPIRO et al. (1988) hält eine suprahyoidale Ausräumung bei klinischem N0-Befund für ausreichend, wenn bei histologisch festgestelltem N+-Befund nachbestrahlt wird.

Rezidiv- bzw. metastasenfrei blieben innerhalb der Nachbeobachtungszeit 72,5 % (561) der Patienten (die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 2,9 Jahren, Standardabweichung 2,8 Jahre).

PARSONS et al. (1997) stellte bei den von ihm untersuchten Patienten nach einer Mindestbeobachtungszeit von 2 Jahren Rezidivfreiheit bei 71 % fest. Er nahm in seine Untersuchung allerdings nur Patienten auf, die chirurgisch behandelt und postoperativ bestrahlt wurden.

REIDICK et al. (1992) fand bei dem von ihm untersuchten Patientengut bei T2- und T3-Tumoren eine Rezidivfreiheit nach 2 Jahren von 69-70 %. Beim Vergleich mit den Daten der vorliegenden Studie muß berücksichtigt werden, daß hier fast ein Drittel der Tumoren als cT4 eingestuft waren.

Ein Zweitkarzinom, also ein Karzinom im Gebiet des therapierten Primärtumors nach mindestens 5 Jahren, trat innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes bei 2,2 % (17) der Patienten auf.

GRAU et al. (1997) stellte bei seinen Patienten 7 % Zweitkarzinome fest, allerdings zählt er auch Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärdiagnose dazu. Nur 0,5 % traten nach 5 Jahren auf.

KOWALSKI et al. (1993) fand bei seinem Patientengut Zweitkarzinome im Mund- und Oropharynxbereich bei 5,2 % der Patienten. Jedoch macht er keine Aussage darüber, wieviele innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärdiagnose auftraten.

Lokalrezidive traten beim vorliegenden Patientengut bei 14,9 % (115) der Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 2,9 Jahre) auf.

GRAU et al. (1997) fand bei seinen Patienten mit Kopf-Halstumoren eine Lokalrezidivrate von 20 %, KOWALSKI et al. (1993) fand 15,1 %.

O'BRIEN (1994) stellte bei den von ihm untersuchten Patienten 13,6 % Lokalrezidive fest. Diese traten nach einer mittleren Zeit von 7 Monaten (3 Wochen bis 12 Monate) auf.

Im Patientengut der vorliegenden Studie traten im ersten Jahr nach Primärdiagnose 58,3 % (67) der Lokalrezidive auf, 21,7 % (25) zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr und 20,0 % (23) zwischen dem zweiten und dem fünften Jahr.

MATSUMOTO et al. (1996) und INOUE et al. (1996) fanden bei den von ihnen untersuchten Patienten, die allerdings eine Bestrahlungstherapie erhalten hatten, 90 % der Lokalrezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Behandlung.

26,1 % (30) der Lokalrezidive in der vorliegenden Untersuchung traten im Mundboden auf. Ebenfalls 26,1 % (30) traten im Oropharynx auf. Da im Bereich des Oropharynx nur 13,7 % (106) der Primärtumoren lagen, muß dieser Ort als besonders rezidivgefährdet betrachtet werden.

11,3 % (13) der Lokalrezidive lagen im Unterkiefer-Alveolarfortsatz, 10,4 % (12) im Oberkiefer und jeweils 8,7 % (10) in der Zunge, in der Wangenschleimhaut und in der Unterlippe. Da im Bereich der Unterlippe 15,9 % (123) der Primärtumoren lagen, ist die Lokalrezidivwahrscheinlichkeit hier als besonders niedrig einzustufen

Auch KOWALSKI et al. (1993) stellte fest, daß die von ihm untersuchten Patienten mit Lippenkarzinomen eine signifikant bessere Überlebensrate hatten als die Patienten mit Karzinomen in anderer Lokalisation.

71,1 % (81) der Lokalrezidive traten ipsilateral auf, 5,3 % (6) kontralateral, 7,9 % (9) seitig (d. h. daß der Primärtumor in der Mitte lag, das Rezidiv rechts oder links) und 15,8 % (18) mittig. Immerhin hatten 34,7 % (266) der Primärtumoren die Körpermediante erreicht.

Bei 17,4 % (20) der Patienten, die ein Lokalrezidiv entwickelten, trat im Laufe der Zeit mindestens ein weiteres auf. Dies zeigt eine gewisse Disposition dieser Patienten für ein malignes Geschehen.

In der Literatur wird über eine Verschlechterung der Heilungsprognose nach Auftreten eines Zweitkarzinoms, Rezidivs oder von Fernmetastasen berichtet (HEMPRICH et al. 1992, SCHUMANN et al. 1992, WEBER et al. 1992). REICH et al. (1992) zeigte an Patienten einer retrospektiven 10-Jahres-Studie von 1979 bis 1989, daß das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase die Prognose auch bei entsprechender Therapie drastisch verschlechtert: 80 % dieser Patienten verstarben innerhalb von zwei Jahren.

Metastasen haben innerhalb der Nachbeobachtungszeit 16,5 % (128) der Patienten entwickelt. Davon waren 68,8 % (88) regionäre Lymphknotenmetastasen, 31,2 % (40) waren Fernmetastasen.

2,4 % (3) der Metastasen entfielen auf den Submentalbereich, 15,9 % (20) auf den Submandibulär- und Kieferwinkelbereich. 4,0 % (5) der Metastasen lagen in der Haut im Unterkieferbereich, 19,0 % (24) im oberen Drittel des Halses, in der Gefäß-Nerven-Scheide bzw. am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus, 6,3 % (8) lagen

supraclavikulär, 4,8 % (6) befanden sich in der cervikalen Haut, 17,5 % (22) im Bereich des Halses ohne nähere Angaben. 17,5 % (22) der Metastasen lagen im Thoraxbereich, die übrigen 14,1 % (18) in Wirbelsäule und Hüfte, Hirnschädel, Abdomen und Leber.

JONES et al. (1998) hat anhand eines großen Patientengutes festgestellt, daß im Zeitraum von 1963 bis 1989 15 % der von ihm ausgewerteten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren Lymphknotenmetastasen im Bereich des Halses entwickelt haben, seit 1990 waren es nur noch 12 %. KOWALSKI et al. (1993) fand bei den von ihm untersuchten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren 6,1 % Hals-Lymphknotenmetastasen und 2,4 % Fernmetastasen. Allerdings waren diese Patienten nur mit einer suprahyoidalen Ausräumung behandelt worden, was eine Vorauswahl an nicht so schweren Karzinomfällen mit sich bringt.

BRUGÈRE et al. (1996) stellte bei seinem Patientengut 10,0 % Lymphknotenrezidive im Bereich des Halses fest. Allerdings waren das Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, bei welchen (wenn sie einen pN+-Befund aufwiesen) keine Kapselruptur vorlag, was auch eine Vorauswahl bedeutet.

GRAU et al. (1997) fand ein Hals-Lymphknotenrezidiv bei 15 % seiner Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. 3 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und 10 % der Patienten mit Oropharynxkarzinomen entwickelten Fernmetastasen.

39,2 % (49) der Metastasen lagen ipsilateral, 27,2 % (34) kontralateral, 19,2 % (24) mittig und 14,4 % (18) seitig (d. h. daß der Primärtumor in der Mitte lag, die Metastasen rechts oder links).

LINDBERG (1972) stellte fest, daß es für Mundboden-, Zungen- und Oropharynxkarzinome unüblich ist, kontralateral zu metastasieren.

Bei *zusätzlich* aufgetretenen Metastasen (6,6 % (51) des Gesamtkollektivs) fällt auf, daß sie sich entfernter vom Primärtumorgeschehen entwickelten als die ersten. Insgesamt waren nun 58,8 % (30) Fernmetastasen und nur noch 41,2 % (21) regionäre Lymphknotenmetastasen.

GANZER (1992) erkannte, daß sich die Rate an Fernmetastasen verdoppelt, wenn die regionale Metastasierung die Supraclavikulargrube erreicht hat.

Der größte Teil der zusätzlichen Metastasen bildete sich mit 41,2 % (21) im Thoraxbereich. GRAU et al. (1997) fand die meisten Fernmetastasen im Bereich der Lungen (50 %).

Bei der Seitenlokalisation der zusätzlichen Metastasen ist hervorzuheben, daß nun mehr kontralateral (32,0 % (16)) vorlagen als ipsilateral (20,0 % (10)). Die meisten jedoch hatten sich mittig entwickelt (36,0 % (18)), wobei hier sicherlich der relativ hohe Anteil an Metastasen im Mediastinum eine Rolle spielt. 12,0 % (6) der zusätzlichen Metastasen waren seitig aufgetreten (d. h. daß der Primärtumor in der Mitte lag, die Metastasen rechts oder links).

53,9 % (69) der Metastasen traten innerhalb des ersten Jahres nach Primärdiagnose auf, weitere 19,5 % (25) im zweiten Jahr, 20,3 % (26) zwischen dem zweiten und dem fünften Jahr und 6,3 % (8) nach dem fünften Jahr. Die letzte Metastase trat nach 7,3 Jahren auf. Auch in der Darstellung der Metastasenwahrscheinlichkeit nach KAPLAN und MEIER wird deutlich, daß der rapideste Abfall der Wahrscheinlichkeit, keine Metastasen zu bekommen, im ersten Jahr zu verzeichnen ist.

O'BRIEN (1994) fand bei dem von ihm untersuchten Patientengut Metastasen im Durchschnitt nach 7 Monaten, insgesamt im Intervall zwischen 3 Wochen und 12 Monaten.

HÖLTJE (1992) beobachtete bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in einer retrospektiven Studie, daß die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der ersten Zeit nach dem Primärtumor am größten ist: Die Tumorrezidive traten hier überwiegend innerhalb des ersten Jahres (80 %) nach Abschluß der Primärtherapie auf. Auch im zweiten posttherapeutischen Jahr wurden noch vereinzelt Rezidive diagnostiziert, wobei ab dem dritten Jahr nur noch sporadisch Rezidive vorkamen.

Eine erneute Metastasierung trat bei 3,6 % (28) aller Patienten auf.

Zum Ende der Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 2,9 Jahre, Standardabweichung 2,8 Jahre) waren 59,7 % (462) aller Patienten rezidiv- und metastasenfrei. Dies ist durchaus als Therapieerfolg zu werten. GRAU et al. (1997) stellte bei

Mundhöhlenkarzinomen eine Heilungsrate (festgelegt als 5 Jahre rezidivfreies Überleben) von 45 % fest.

Es wurde schon festgestellt, daß Männer deutlich häufiger von Mundhöhlenkarzinomen betroffen sind als Frauen. Auf die Metastasenwahrscheinlichkeit hat das Geschlecht im vorliegenden Patientengut jedoch keinen signifikanten Einfluß. Auch KOWALSKI et al. (1993) stellte bei seinem Patientengut fest, daß das Geschlecht keinen Einfluß auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (hier sind auch die Lymphknotenrezidive gemeint) hat.

SHAH et al. (1976) jedoch erkannte bei seinen Patienten, daß Frauen insgesamt eine schlechtere Prognose hätten als Männer.

Dagegen fand MARTIN-GRANIZO et al. (1997), daß bei seinen Patienten, die alle jünger als 40 Jahre waren, Männer eine etwas schlechtere Prognose als Frauen zeigten.

Zwischen Alter und Metastasierung besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang: Je jünger der Patient bei Primärdiagnose war, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß er Metastasen entwickelte. Die Werte sanken von 39,5 % (der bis 40-jährigen) auf 10,8 % Metastasenwahrscheinlichkeit (der älter als 70-jährigen). KOWALSKI et al. (1993) fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Rezidivwahrscheinlichkeit (hier sind auch Lymphknotenrezidive gemeint).

MARTIN-GRANIZO et al. (1997) stellte fest, daß bei unter 40-jährigen Patienten vorausgehende Präkanzerosen und Risikofaktoren wie Rauchen und Alkohol im Vergleich zu älteren deutlich seltener zu finden waren. Dies spricht für ein Vorherrschen von genetischen oder immundefizienten Faktoren bei jüngeren Patienten (SON et al. 1985).

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit stieg beim vorliegenden Patientengut mit zunehmender cT-Kategorie (9,6 % Metastasen bei cT1, 15,8 % bei cT2, 23,5 % bei cT3 und 28,0 % Metastasen bei cT4) und mit zunehmender cN-Kategorie (16,0 % Metastasen bei cN0, 25,7 % bei cN1 und 31,1 % bei cN2) statistisch signifikant an. Die cN3-Gruppe wies eine etwas niedrigere Metastasenhäufigkeit (25,7 %) als die cN2-Gruppe auf. Allerdings ist bei ihr die Fallzahl mit 7,0 gültigen % relativ gering.

Die Abhängigkeit der Metastasierung von der pT- und pN-Kategorie war aufgrund nicht ausreichender exakter Daten nicht statistisch auswertbar. Es läßt sich jedoch eine Tendenz zur häufigeren Metastasierung bei größeren pT-Werten erkennen. Auch die

pN+-Kategorie zeigte eine größere Metastasenwahrscheinlichkeit als die pN0-Kategorie. SHAH et al. (1976) fand einen signifikanten Anstieg der Rezidivwahrscheinlichkeit (hier sind auch Lymphknotenrezidive gemeint) mit zunehmendem Primärtumorstadium. SHINGAKI et al. (1996) dagegen stellte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der T- bzw. N-Kategorie fest. WENDT (1999) erkannte nach einer Erhebung von Daten aus der Literatur, daß die Metastasenwahrscheinlichkeit vom T-Stadium abhängt. BRADIFIELD et al. (1983) stellte fest, daß Patienten mit einer Tumorgröße zwischen 1 und 2 cm ein doppelt so hohes Halsmetastasenrisiko trugen wie Patienten mit Tumoren, die kleiner als 1 cm waren.

Der Differenzierungsgrad des Primärtumors hatte statistisch signifikanten Einfluss auf die Metastasenhäufigkeit: 12,4 % Metastasen bei G1, 22,2 % bei G2, 27,2 % bei G3 und 16,7 % Metastasen bei G4. (Nur 1,2 % (8) der Tumoren zeigten den Differenzierungsgrad G4.) Auch SHINGAKI et al. (1996) fand bei seinen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Häufigkeit von Fernmetastasen. KIM et al. (1993) jedoch stellte bei seinen Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in frühem Stadium keinen signifikanten Zusammenhang fest. Auch SHAH et al. (1976) konnte einen derartigen Zusammenhang bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen nicht feststellen.

Der Einfluss der Primärtumorlokalisation auf die Metastasenhäufigkeit ist im vorliegenden Patientengut statistisch signifikant. Die Metastasenhäufigkeit bei verschiedenen Primärtumorlokalisationen wird in Tabelle 109 mit den Werten aus der Literatur verglichen:

	Mundboden	Zunge	Oropharynx	UK-Alv.-Fortsatz	OK mit Gaumen	Wangenschleimh.	Unterlippe	Oberlippe
Eigene Ergebnisse	24,3 %	15,9 %	23,6 %	13,4 %	20,0 %	26,3 %	7,0 %	0,0 %
KIM (1993)	13 %	24 %		13 %		20 %		
GANZER (1992)	30-59 %	34-65 %	50-83 %	18-52 %	13-24 %	9-31 %		

Tabelle 109: Metastasierung in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

KIM et al. (1993) hat Mundhöhlenkarzinome in frühem Stadium untersucht. Er fand die meisten Metastasen bei Zungenkarzinomen. GANZER (1992) führte eine Zusammenstellung aus dem Schrifttum mit mehr als 7000 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen durch und fand die meisten Metastasen bei Oropharynxkarzinomen und bei Karzinomen des Mundbodens und der Zunge.

Im vorliegenden Patientengut ist die Metastasenfrequenz bei Zungenkarzinomen niedriger, allerdings bei Wangentumoren im Vergleich verhältnismäßig hoch.

Die sagittale Karzinomlage hat bei den Patienten dieser Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Metastasenhäufigkeit. Man kann allerdings einen Trend einer zunehmenden Metastasierung von anterior (15,7 % Metastasen) über mittig (20,2 % Metastasen) nach posterior (21,9 % Metastasen) erkennen.

BROWN (1999) stellte fest, daß es kontrovers bleibt, ob Tumoren im anterioren Teil der Mundhöhle wirklich eine bessere Prognose haben.

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit ist statistisch signifikant abhängig von der Art der Primärtumorthherapie (unter Berücksichtigung von Tumorresektion, (präoperativer) Radiatio, (präoperativer) Chemotherapie und postoperativer Radiatio).

Es muß allerdings festgestellt werden, daß es sehr schwer ist, klare Zusammenhänge zwischen der Metastasierung und der Vorbehandlung zu finden, da die Patienten zur jeweiligen Therapieform nach der Schwere der Erkrankung ausgesucht wurden. Daher paßt die Veränderung der Metastasierung nicht immer mit der Erwartung nach Ausweitung der Therapiemaßnahmen überein.

Dies zeigt die Problematik, aus Beobachtungsstudien, gleich ob retrospektiv oder prospektiv, detaillierte Aussagen über verschiedene Therapieformen abzuleiten (PLATZ et al. 1983). Solche Aussagen sind daher nur auf der Basis von prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien möglich (PETO et al. 1976).

Wurde eine alleinige Tumorresektion durchgeführt, traten bei 9,7 % der Patienten Metastasen auf. Wurde die Behandlung durch eine präoperative Radio-Chemo-Therapie erweitert, traten bei 35,0 % der Patienten Metastasen auf. Wurde zusätzlich noch eine postoperative Radiatio durchgeführt, entwickelten 38,5 % der Patienten Metastasen. Dies ist auf eine Vorauswahl jeweils prognostisch ungünstigerer Fälle zurückzuführen.

Auch PLATZ et al. (1983) erhielt bei seinen Patienten im Rahmen der DÖSAK-Studie eine signifikant schlechtere Prognose der kombinierten Therapie (27,5 % Tumorrezidive) im Vergleich zur alleinigen radikalen Operation (17,4 % Tumorrezidive), was er auf eine entsprechende Vorauswahl der Patienten für das jeweilige Therapieschema zurückführt.

WENDT (1999) beschreibt die postoperative Radiatio als Standardbehandlung bei T3- und T4-Tumoren der Zunge, des Mundbodens und der Wangenschleimhaut. BRUGÈRE et al. (1996) kommt zu dem Schluß, daß die postoperative Radiatio auf Patienten mit pN+-Befund mit extrakapsulärem Befall beschränkt werden kann. KOWALSKI et al. (1993) fand keinen Unterschied im Rezidivverhalten zwischen Patienten, die postoperativ bestrahlt worden sind und solchen, die nur chirurgisch behandelt wurden. AUGUST et al. (1996) stellte bei den von ihm untersuchten Patienten fest, daß eine zusätzliche Bestrahlung von klinisch negativen Halslymphknoten bei ansonsten chirurgisch behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv bzw Metastasierung bewirkte.

Nach Durchführung einer alleinigen Radiatio mit 70 Gy traten bei 11,1 % der Patienten Metastasen auf, nach kombinierter Radio-Chemo-Therapie (70 Gy) bei 20,5 % der Patienten. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese Patienten durch die deutlich schlechtere Prognose eine geringere Restlebenszeit hatten, in der sie Metastasen hätten entwickeln können und eine Heilung, aus der heraus sich Metastasen hätten entwickeln können, deutlich seltener eingetreten ist.

Im Rahmen der DÖSAK-Studie wurde bei der Primärtumorthherapie von 1021 Patienten die Durchführung einer alleinigen Strahlentherapie bei 3,2 % der Patienten durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie war kein signifikant besseres Ergebnis bei Durchführung einer alleinigen Strahlentherapie gegenüber der Basisausprägung „keine oder alternative Therapie“ zu erkennen (PLATZ et al. 1983).

KIM et al. (1993) fand bei seiner Untersuchung bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen der Stadien I und II einen Anteil von 11,1 % ausschließlich bestrahlten Patienten.

Histologisch positive Resekatränder erhöhten bei den Patienten dieser Studie die Metastasenwahrscheinlichkeit signifikant von 17,0 % auf 45,7 %. SHAH et al. (1976) stellte bei seiner Untersuchung eine statistisch signifikant erhöhte Lokal- bzw.

Lymphknoten-Rezidivwahrscheinlichkeit von 77,8 % fest, wenn Karzinomzellen im Bereich der Resekatränder gefunden wurden. Dies untermauert die Bedeutung einer Resektion mit großzügigem Sicherheitsabstand bzw. gegebenenfalls einer Nachresektion oder einer Nachbestrahlung.

Der Zusammenhang zwischen verschiedenen Formen der Primärtumorthherapie (Tumorsektion, (präoperative) Chemotherapie, (präoperative) Radiatio und postoperative Radiatio) und dem zeitlichen Abstand des Metastasenaufretens nach der Primärdiagnose ist nicht statistisch signifikant. Deskriptiv kann festgestellt werden, daß die Patienten nach alleiniger Tumorsektion am häufigsten erst nach einem Jahr Metastasen entwickelten (63,9 %). Diese Patienten stellen eine Vorauswahl prognostisch günstiger Fälle dar.

In der Literatur sind zu diesem Zusammenhang keine Daten zu finden.

Die Metastasenwahrscheinlichkeit ist statistisch signifikant vom Ausmaß der Lymphbahnausräumung (ohne Berücksichtigung adjuvanter Therapien) abhängig. Nach Durchführung einer alleinigen ipsilateralen radikalen Neck dissection zeigte sich eine Metastasierungsrate von 25,6 %. Wurde statt dessen eine konservierende Neck dissection durchgeführt, traten bei 40,0 % der Patienten Metastasen auf.

Wurde die ipsilaterale radikale Neck dissection mit einer kontralateralen suprahyoidalen Ausräumung kombiniert, traten bei 37,1 % der Patienten Metastasen auf. Nach ipsilateraler konservierender Neck dissection und kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung zeigten sich bei 55,3 % der Patienten Metastasen.

Daß nach Durchführung einer zusätzlichen kontralateralen Lymphbahnausräumung die Metastasierungsrate höher war als nach alleiniger ipsilateraler Ausräumung, ist auf die Vorauswahl von Tumoren mit ungünstigerem Primärbefund zurückzuführen.

PLATZ et al. (1983) stellte fest, daß nach Durchführung einer radikalen Neck dissection (nicht dagegen durch eine rein submandibuläre Lymphknotenausräumung), die durch klinisch bzw. histologisch positive Lymphknoten erfolgte signifikante Verschlechterung der Prognose neutralisiert werden kann.

BOCCA et al. (1984) stellte nach Neck dissection (Erhalt des N. accessorius, der V. jugularis int. und des M. sternocleidomastoideus) bei cN0-Patienten 2,4 %

Halsmetastasen, bei cN1- und cN2-Patienten 30,4 % Metastasen innerhalb von 5 Jahren fest, weshalb er diese Form der Lymphknotenausräumung nur für cN0-Patienten rät.

SHAH et al. (1994, 1995) kommt in einer Literaturübersicht zu dem Schluß, daß bei klinisch negativem Halslymphknotenbefund eine suprahyoidale Ausräumung und bei cN+-Befund eine „radikale“ Neck dissection unter Erhaltung des N. accessorius (falls dieser nicht in das Tumorgeschehen involviert ist) durchzuführen ist. Er stellt bei Mundhöhlenkarzinomen keine Indikation für die konservierende Neck dissection.

LINGEMANN et al. (1977) fand nach Durchführung einer Neck dissection unter Erhalt allein des N. accessorius bei cN0- und bei cN1-Patienten ähnlich gute Resultate wie nach radikaler Neck dissection. ANDERSEN et al. (1994) fand bei Patienten mit cN+-Befunden, bei denen eine Neck dissection mit Erhalt des N. accessorius durchgeführt worden war, eine Lymphknotenrezidivrate von nur 12,1 %.

O'BRIEN (1994) dagegen stellte bei seinem Patientengut nach radikaler Neck dissection 17 % Halslymphknotenrezidive fest, nach therapeutischer modifizierter Neck dissection nur 5 %. Nach Durchführung einer Neck dissection bei cN0-Befund fand er nur 1,2 % Halslymphknotenmetastasen. Er kommt zu dem Schluß, daß die modifizierte Neck dissection bei ausgewählten Patienten und mit Durchführung einer postoperativen Bestrahlung sicher und effektiv ist, daß aber einige Patienten mit besonders aggressiven Tumoren trotz radikaler Lymphknotenausräumung Metastasen entwickeln würden.

Die geringste Metastasierungswahrscheinlichkeit zeigten in der vorliegenden Untersuchung die Patienten, die nur eine ein- oder beidseitige suprahyoidale Ausräumung erhalten haben (11,4 % bzw. 19,5 % Metastasen). Allerdings stellen sie eine Vorauswahl mit besonders günstiger Prognose dar.

REIDICK et al. (1992) stellte auch bei Patienten nach suprahyoidaler Ausräumung eine geringere Metastasierungswahrscheinlichkeit fest (7,8 %) als bei Patienten nach Neck dissection (8,2 %). Wenn eine suprahyoidale Ausräumung allerdings bei histologisch positiven Lymphknoten durchgeführt worden ist, stieg die Metastasierung auf 18,2 %.

KOWALSKI et al. (1993) hält eine suprahyoidale Ausräumung bei klinisch positivem Lymphknotenbefund nur bei Lippenkarzinompatienten für sinnvoll, die ausschließlich im Level 1 Metastasen haben.

Bei der Abhängigkeit der Metastasenorte von der Lymphbahnausräumung kann in der vorliegenden Studie aufgrund einer zu geringen Patientenzahl bei den einzelnen Metastasenorten (minimale erwartete Häufigkeit 0,06) keine statistische Aussage gemacht werden. Deskriptiv läßt sich jedoch feststellen, daß bei alleiniger ipsilateraler konservierender Neck dissection 90,0 % der später aufgetretenen Metastasen im Submandibular- und Halsbereich angesiedelt waren, während bei der radikalen Halsausräumung nur 42,8 % der Metastasen in diesem Gebiet auftraten.

Tendenziell ähnlich verhält es sich bei der ipsilateralen konservierenden Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung (47,6 % der Metastasen im Halsbereich) im Vergleich zur ipsilateralen radikalen Neck dissection mit kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung (36,0 % Metastasen im Halsbereich).

Bei der beidseitigen suprahyoidalen Ausräumung traten 75,0 % der Metastasen im Halsbereich auf.

In der Literatur konnten hierzu keine vergleichbaren Daten gefunden werden.

Bei Betrachtung der Metastasenseiten in Abhängigkeit von der Lymphbahnausräumung kann aufgrund einer zu geringen Patientenzahl bei den einzelnen Konstellationen (minimale erwartete Häufigkeit 0,68) keine statistische Aussage getroffen werden. Die Inzidenz kontralateraler Metastasen beträgt jedoch bei einer alleinigen ipsilateralen Behandlung 34,3 %, bei Durchführung einer zusätzlichen kontralateralen suprahyoidalen Ausräumung 30,2 %. Hier fand eine Reduktion der kontralateralen Metastasen statt, trotz der Vorauswahl der prognostisch ungünstigeren Fälle (große Primärtumoren, Lage im Bereich der Körpermedianen).

Zur Inzidenz der Metastasenseite in Abhängigkeit von der Lymphbahnausräumung konnten in der Literatur keine vergleichbaren Daten gefunden werden.

Die Darstellung der Metastasenwahrscheinlichkeit nach Kaplan und Meier in Abhängigkeit von der Lymphbahnausräumung zeigt, daß im entsprechenden Zeitintervall nach *konservierender* Neck dissection (mit oder ohne kontralateraler Behandlung) die Wahrscheinlichkeit, Metastasen zu bekommen oder aus der Nachuntersuchung auszuscheiden, größer ist als nach *radikaler* Neck dissection.

Zu dieser Darstellung waren in der Literatur keine vergleichbaren Daten zu finden.

Die weitere Tumor- bzw. Metastasenprogression zum Ende der Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 2,9 Jahre) ist statistisch signifikant von der Art der Primärtumorthera- pie (unter Berücksichtigung von Tumorresektion, (präoperativer) Chemotherapie, (prä- operativer) Radiatio und postoperativer Radiatio) abhängig.

Nach Durchführung einer alleinigen Tumorresektion, zeigten 8,1 % der Patienten eine weitere Tumor- bzw. Metastasenprogression. Wurde zusätzlich eine präoperative Radio- Chemo-Therapie durchgeführt, zeigten 43,8 % der Patienten eine weitere Progression. Wurde auch noch eine postoperative Radiatio angeschlossen, wurde bei 53,8 % der Pa- tienten eine weitere Progression der malignen Erkrankung beobachtet. Diese Zunahme der Tumor- bzw. Metastasenprogression trotz umfangreicherer Therapie ist auf eine Vorauswahl prognostisch ungünstigerer Fälle zurückzuführen.

Patienten, die mit einer Radiatio solo (70 Gy) behandelt wurden zeigten mit 88,9 % am häufigsten eine Progression der malignen Erkrankung. Die Patienten, die mit einer alleinigen Radio-Chemo-Therapie (70 Gy) behandelt wurden, zeigten zu 74,4 % eine weitere Progression. Diese hohen Zahlen zeigen, daß diese Therapievarianten eher als palliative denn als kurative Behandlungsformen anzusehen sind.

In der Literatur konnte zu dieser Auswertung kein vergleichbares Datenmaterial gefun- den werden.

Nach dem Auftreten von Metastasen wurden 33,6 % (43) der Patienten nicht weiter behandelt, 21,1 % (27) wurden durch alleinige Resektion, 17,2 % (22) durch Resektion und Radiatio, 17,2 % (22) durch alleinige Radiatio und 4,7 % (6) der Patienten durch alleinige Chemotherapie behandelt.

GILBERT et al. (1974) kommt in seiner Untersuchung zu dem Ergebnis, daß die Er- folgssrate einer Sekundärtherapie nach einem Tumor- bzw. Lymphknotenrezidiv bei nur 16 % liegt. SHAH et al. (1994, 1995) fordert in seiner Literaturlauswertung nach Auf- treten von Halslymphknotenmetastasen als Therapie eine umfassende radikale Neck dissection.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg aus den Jahren 1985 bis 1999 bei unterschiedlichen Therapiekonzepten untersucht.

774 Patienten wurden in die Untersuchung einbezogen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten lag bei 4:1.

35,9 % (278) der Patienten schieden im ersten Jahr aus dem Recall aus, 16,4 % (127) wurden 1 bis 2 Jahre nachbeobachtet, 26,0 % (201) wurden 2 bis 5 Jahre und 21,7 % (168) der Patienten wurden länger als 5 Jahre nachbeobachtet.

23,6 % (158) der Tumoren waren gut differenziert, 56,7 % (380) mäßig, 18,5 % (124) wenig und 1,2 % (8) entdifferenziert.

15,0 % (104) der Patienten zeigten klinisch eine Tumorgröße unter 2 cm (cTis, cT1), 24,8 % (171) hatten die Größe cT2 erreicht, 28,3 % (195) cT3 und 31,9 % (220) cT4. Bei der histologischen Einteilung verschoben sich die Tumorgrößen aufgrund der Vorbehandlung hin zu deutlich kleineren Werten.

Der klinische Lymphknotenbefund war bei 33,5 % (191) der Patienten negativ (cN0), 22,8 % (130) wurden in die Klasse cN1 eingeteilt, 36,8 % (210) in die Klasse cN2 und 7,0 % (40) in die Klasse cN3. Auch hier war eine Verringerung des Lymphknotenbefalls bei der histologischen Untersuchung zu verzeichnen.

Fernmetastasen lagen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bei 1,3 % (10) der Patienten vor.

36,3 % (280) der Tumoren lagen im Bereich des Mundbodens, 15,9 % (123) in der Unterlippe, 13,7 % (106) im Bereich des Oropharynx, 12,4 % (96) im Unterkiefer-Alveolarfortsatz, 10,2 % (79) in der Zunge, 7,1 % (55) in Oberkiefer und Gaumen, 3,1 % (24) in der Wangenschleimhaut und 1,2 % (9) in der Oberlippe.

34,7 % (266) der Tumoren überschritten die Mittellinie.

Eine alleinige chirurgische Tumorresektion wurde bei 60,1 % (465) der Patienten durchgeführt. Eine chirurgische Therapie mit präoperative Radiatio (40 Gy) erhielten 1,3 % (10) der Patienten, eine chirurgische Therapie mit kombinierter präoperativer Radio-Chemo-Therapie (40 Gy) erhielten 25,5 % (197).

7,4 % (57) der Patienten erhielten eine alleinige Radio-Chemo-Therapie, 4,9 % (38) eine Radiatio solo.

0,9 % (7) der Patienten erhielten eine andere Therapie.

Postoperativ wurde eine Bestrahlung bei 5,0 % (39) und eine Chemotherapie bei 0,3 % (2) der Patienten durchgeführt.

21,0 % (163) aller Patienten erhielten eine ipsilaterale Lymphknotenausräumung, 22,4 % (173) eine bilaterale, 56,6 % (438) der Patienten erhielten keine Lymphbahnausräumung.

50,6 % (170) der Patienten, deren Halsweichteile ausgeräumt wurden, erhielten ipsilateral eine radikale Neck dissection, 21,4 % (72) eine konservierende Neck dissection, 28,0 % (94) eine suprahyoidale Ausräumung.

72,5 % (561) der Patienten blieben innerhalb der Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 2,9 Jahre) rezidiv- bzw. metastasenfrei.

Ein Lokalrezidiv entwickelten 14,9 % (115) der Patienten, davon 58,3 % (67) im ersten Jahr, 21,7 % (25) zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr und 20,0 % (23) zwischen dem zweiten und dem fünften Jahr.

26,1 % (30) der Lokalrezidive traten im Mundboden auf. Ebenfalls 26,1 % (30) traten im Bereich des Oropharynx auf (nur 13,7 % (106) aller Primärtumoren befanden sich in dieser Lokalisation). 11,3 % (13) der Lokalrezidive lagen im Unterkiefer-Alveolarfortsatz, 10,4 % (12) im Oberkiefer und jeweils 8,7 % (10) in der Zunge, in der Wangenschleimhaut und in der Unterlippe (in der Unterlippe befanden sich 15,9 % (123) aller Primärtumoren).

Ein Zweitkarzinom trat bei 2,2 % (17) der Patienten auf.

Metastasen entwickelten innerhalb der Nachbeobachtungszeit 16,5 % (128) der Patienten: 68,8 % (88) regionäre Metastasen, 31,2 % (40) Fernmetastasen.

2,4 % (3) der Metastasen entfielen auf den Submentalbereich, 15,9 % (20) auf den Submandibular- und Kieferwinkelbereich. 4,0 % (5) der Metastasen lagen in der Haut im Unterkieferbereich, 19,0 % (24) im oberen Drittel des Halses, in der Gefäß-Nerven-Scheide bzw. am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus, 6,3 % (8) lagen supraclaviculär, 4,8 % (6) befanden sich in der cervikalen Haut, 17,5 % (22) im Bereich des Halses ohne nähere Angaben. 17,5 % (22) der Metastasen lagen im Thoraxbereich, die übrigen 14,1 % (18) in Wirbelsäule und Hüfte, Hirnschädel, Abdomen und Leber.

39,2 % (49) der Metastasen lagen ipsilateral, 27,2 % (34) kontralateral, 19,2 % (24) mittig und 14,4 % (18) seitig (d. h. daß der Primärtumor in der Mitte lag, die Metastasen rechts oder links).

53,9 % (69) der Metastasen traten im ersten Jahr nach Primärdiagnose auf, weitere 19,5 % (25) im zweiten Jahr, 20,3 % (26) zwischen dem zweiten und dem fünften Jahr und 6,3 % (8) nach dem fünften Jahr.

Die Abhängigkeit der Metastasenwahrscheinlichkeit vom Geschlecht war nicht statistisch signifikant.

Je jünger ein Patient war, desto signifikant höher war die Metastasierungswahrscheinlichkeit (39,5 % der bis 40-jährigen gegenüber 10,8 % der älter als 70-jährigen).

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit stieg auch mit zunehmender cT-Kategorie (9,6 % Metastasen bei cT1, 15,8 % bei cT2, 23,5 % bei cT3 und 28,0 % bei cT4), mit zunehmender cN-Kategorie (16,0 % Metastasen bei cN0, 25,7 % bei cN1, 31,1 % bei cN2, 25,7 % bei cN3) und mit abnehmender Differenzierung des Primärtumors (12,4 % Metastasen bei G1, 22,2 % bei G2, 27,2 % bei G3, 16,7 % bei G4) signifikant.

Einen ebenfalls statistisch signifikanten Einfluss auf die Metastaseshäufigkeit hatte die Lokalisation des Primärtumors (26,3 % Metastasen bei Tumoren im Bereich der Wangenschleimhaut, 24,3 % bei Mundbodenkarzinomen, 23,6 % bei Oropharynxkarzinomen, 20,0 % bei Oberkieferkarzinomen, 15,9 % bei Zungenkarzinomen, 13,4 % bei Karzinomen des Unterkiefer-Alveolarfortsatzes, 7,0 % bei Lippenkarzinomen und 0,0 % Metastasen bei Oberlippenkarzinomen).

Von der Art der Primärtumorthherapie (unter Berücksichtigung von Tumorresektion, (präoperativer) Radiatio, (präoperativer) Chemotherapie und postoperativer Radiatio) ist die Metastasierungswahrscheinlichkeit statistisch signifikant abhängig.

Wurde eine alleinige Tumorresektion durchgeführt, traten bei 9,7 % der Patienten Metastasen auf. Wurde die Behandlung durch eine präoperative Radio-Chemo-Therapie erweitert, traten bei 35,0 % der Patienten Metastasen auf. Wurde zusätzlich noch eine postoperative Radiatio durchgeführt, entwickelten 38,5 % der Patienten Metastasen.

Nach Durchführung einer alleinigen Radiatio mit 70 Gy traten bei 11,1 % der Patienten Metastasen auf, nach kombinierter Radio-Chemo-Therapie (70 Gy) bei 20,5 % der Patienten.

Histologisch positive Resekatränder erhöhten die Metastasenwahrscheinlichkeit statistisch signifikant von 17,0 % auf 45,7 %.

Der Zusammenhang zwischen der Primärtumorthherapie und dem zeitlichen Abstand des Metastasenauftritts nach der Primärdiagnose ist nicht signifikant.

Von der Art der Lymphbahnausräumung (ohne Berücksichtigung adjuvanter Therapien) ist die Metastasenwahrscheinlichkeit statistisch signifikant abhängig.

Nach Durchführung einer alleinigen ipsilateralen radikalen Neck dissection zeigte sich eine Metastasierungsrate von 25,6 %. Wurde statt dessen eine konservierende Neck dissection durchgeführt, traten bei 40,0 % der Patienten Metastasen auf. Wurde die ipsilaterale radikale Neck dissection mit einer kontralateralen suprahyoidalen Ausräumung kombiniert, traten bei 37,1 % der Patienten Metastasen auf. Nach ipsilateraler konservierender Neck dissection und kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung zeigten sich bei 55,3 % der Patienten Metastasen.

Dargestellt nach Kaplan und Meier ist die Wahrscheinlichkeit, Metastasen zu bekommen oder aus der Nachuntersuchung auszuschneiden, nach radikaler Neck dissection geringer als nach konservierender Neck dissection.

Zwischen den aufgetretenen Metastasenlokalisationen und der Art der Lymphbahnausräumung konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Die Inzidenz *kontralateraler* Metastasen lag bei alleiniger ipsilateraler Behandlung bei 34,3 %, bei zusätzlicher kontralateraler suprahyoidaler Ausräumung bei 30,2 % (trotz der hier zumeist vorliegenden ungünstigeren Prognose durch größere Primärtumoren oder deren Lage im Bereich der Körpermedianen).

6. Literaturverzeichnis

1. Ackermann K., Funk N., Fürig N. (1985):

Statistische Ergebnisse zur Therapie der Karzinome der Mundhöhle
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chirurg 9: 455-460

2. Andersen P. E., Shah J. P., Cambroner C., Spiro R. H. (1994):

The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck
Am J Surg 168: 499-502

3. August M., Gianetti K. (1996):

Elective neck dissection versus observation of the clinically negative neck of patients with oral cancer
J Oral Maxillofac Surg 54: 1050-1055

4. Bier J. (1982):

Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle
Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK)
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chirurg 6: 369-372

5. Binnie W. H., Rankin K. V., Mackenzie I. C. (1983):

Etiologie of oral squamous cell carcinoma
J Oral Pathology 12: 11-29

6. Bitter K., Stellmach R. (1974):

Chemotherapie des Mundhöhlen-Karzinoms – Hoffnung oder Realität
Dtsch Zahnärztl Z 29: 727-729

7. Bocca E. (1966):

Supraglottic laryngectomy and functional neck dissection

J Laryngol Otol 80: 831-838

8. Bocca E., Pignataro O. (1967):

A conservation technique in radical neck dissection

Ann Otol Rhinol Laryngol 76: 975-987

9. Bocca E., Pignataro O., Oldini C., Cappa C. (1984):

Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases

Laryngoscope 94: 942-945

10. Bradfield J., Suruggs R. P. (1983):

Carcinoma of the mobile tongue; incidence of cervical metastasis in early lesions related to method of primary treatment

Laryngoscope 93: 1332-1336

11. Brown J. S. (1999):

Prognostic factors in oral, oropharyngeal and salivary gland cancer

In: Booth P. W., Schendel St. A., Hausamen J. E. (Hrsg.): Maxillofacial Surgery, Volume 1

Churchill Livingstone, Harcourt Brace & Co Ltd, London: 297

12. Brugère J. M., Mosseri V. F., Mamelle G. (1996):

Nodal failures in patients with N0/N+-oral squamous cell carcinoma without capsular rupture

Head and Neck 18: 133-137

13. Bukal J., Platz H., Lederer B., Wagner R. R., Hudec M., Tjoa A. M. (1980):

Ergebnisse eines histologischen Gradings von Karzinomen der Mundhöhle

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chirurg 4: 11-16

14. Chougule P., Wanebo H., Akerley W., McRae R., Nigri P., Leone L., Safran H., Ready N., Konen R. J., Radie-Kane K., Lole B. (1997):

Concurrent paclitaxel, carboplatin and radiotherapy in advanced head and neck cancers: a phase II-study – preliminary results

Semin-Oncol 24: 1957-1961

15. Classen M., Diehl V., Kochsiek K. (1993):

Internistische Folgeerkrankungen des Alkoholismus

Innere Medizin, Urban und Schwarzenberg, 2. Auflage: 902

16. Crile G. (1906):

Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two patients

JAMA 47: 1780-1786

17. Drommer R. B., Hartenstein P. E. (1991):

Psychosoziale Aspekte bei der Therapie von Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich

In: Serogl, Müller-Fahlbusch (Hrsg.): Jahrbuch der Psychologie und Psychosomatik in der Zahnheilkunde, Band 2

Quintessenz Verlag, Berlin: 93-97

18. Fabinger A., Joos U. (1991):

Veränderungen im Erleben der Auswirkungen radikaler Tumortherapie im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich

In: Serogl, Müller-Fahlbusch (Hrsg.): Jahrbuch der Psychologie und Psychosomatik in der Zahnheilkunde, Band 2

Quintessenz Verlag, Berlin: 99-104

19. Fischer-Brandies E., Schubert-Fritschle G., Dielert E. (1992):

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

In: Schwenzer N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 46-47

20. Fries R., Grabner H., Leijhanec J., Wepner F., Kränzl B., Krekeler G., Kriens O., Mehnert H., Platz H., Scharf F., Schroll K., Schulz P., Waldhart E., Zisser G. (1976) :

TNM-Klassifizierung der Mundhöhlenkarzinome – Wertigkeit klinisch faßbarer Sachverhalte (TN)

Dtsch Zahn-, Mund- und Kieferheilkd 64: 569-579

21. Fries R., Platz H., Wagner R. R., Stickler A., Grabner H., Kränzl B., Krekeler G., Kriens O., Leijhanec J., Mehnert H., Scharf F., Schroll K., Schulz P., Waldhart E., Wepner F., Zisser G. (1977):

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

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chirurg 1: 127-144

22. Fries R., Platz H., Wagner R. R., Stickler A., Grabner H., Kränzl B., Krekeler G., Kriens O., Leijhanec J., Mehnert H., Scharf F., Schroll K., Schulz P., Waldhart E., Wepner F., Zisser G. et al. (1979):

Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Geschlecht und Alter des Patienten

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 3: 127-132

23. Ganzer U. (1992):

Das Metastasierungsverhalten von Kopf-Halskarzinomen

In: Vinzenz K., Waclawiczek H. W. (Hrsg.): Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen

Springer Verlag, Wien, New York: 129-134

24. Gilbert H., Kagan A. R. (1974):

Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx
 J Surg Oncol (US) 6: 357-380

25. Grau J. J., Cuchi A., Traserra J., Firvida J. L., Arias C., Blanch J. L., Estapé J. (1997) :

Follow-up study in head and neck cancer : Cure rate according to tumor location and stage
 Oncology 54: 38-42

26. Grimm G. (1990):

Geschwülste im Mund- und Kieferbereich

In: Schwenzer N., Grimm G. (Hrsg.): Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde,
 Band 2: Spezielle Chirurgie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 257

27. Hemprich A., Breier T., Kovacs G. (1992):

Langzeitergebnisse der radikalen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung von Spätrezidiven und Zweitmalignomen – eine Katamnese aus 20 Jahren

In: Schwenzer N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 43-45

28. Hermanek P., Scheibe O., Spiessl B., Wagner G. (1987):

TNM-Klassifikation maligner Tumoren

UICC, International Union against Cancer, 4. Aufl.

Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo

29. Hoffmann L., Hoher W. (1983):

Die Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

© Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

Dtsch med Wschr 108: 1150-1152

30. Höltje W. J., Schwipper U., Kose G., Macher T. (1992):

5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle;
eine retrospektive Studie

In: Schwenzer N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 26-29

31. Inoue T., Teshima T., Murayama S., Nose T., Tanaka E., Yamazaki A., Koizumi M., Kagama K., Ozaki S., Ikeda H. (1996):

Late local recurrence after radiotherapy for tongue and early glottic carcinoma

Strahlenther Oncol 172: 301-305

32. Jones A. S., Houghton D. J., Beasley N. J., Husband D. J. (1998):

Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s

Clin Otolaryngol 23: 319-325

33. Kaplan E. L., Meier P. (1958):

Non-parametric estimation from incomplete observation

J Am Statist Ass 53: 457

34. Kärcher H., Eskiei A. (1985):

Ergebnisse der alleinigen operativen Behandlung von Karzinomen der Mundhöhle der
letzten 10 Jahre

Zahn-Mund-Kieferheilkunde 73: 593-599

35. Kim H. C., Kusukawa J., Kameyama T. (1993):

Clinicopathologic parameters in predicting cervical nodal metastasis in early squamous
cell carcinoma of the oral cavity

The Kurume Medical Journal 40: 183-192

36. Knolle G., Möhner M. (1991):

Hochkarätiges Forscherteam referiert ein trauriges Thema; Tag der Akademie

Zahnärztliche Mitteilungen 20: 1994-1997

37. Kowalski L. P., Magrin J., Waksman G., Santo G. F. E. (1993):

Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. Survival results in 212 cases

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 958-963

38. Krifka F. J., Drommer R. B., Kristen K., Hothorn L., Zöller J. (1992):

Vergleichende Untersuchungen zweier Patientengruppen mit primären Mundhöhlenkarzinomen aus dem Zeitraum 1981-1989

In: Schwenzler N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 40-43

39. Laramore G. E., Scott C. B., al-Sarraf M., Haselow R. E., Ervin T. J., Wheeler R., Jakobs J. R., Schuller D. E., Gahbauer R. A., Schwade J. G. (1992):

Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on intergroup study 0034

Int J Radiat Oncol Biol Phys 23: 705-713

40. Lewin F., Damber L., Jonsson H., Andersson T., Berthelsen A., Biorklund A., Blomqvist E., Evensen J. F., Hansen H. S., Hansen O., Jetlund O., Mercke C., Modig H., Overgaard M., Rosengren B., Tausjo J., Ringborg U. (1997):

Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study

Radiother Oncol 43: 23-28

41. Lindberg R. (1972):

Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts

Cancer 29: 1446-1448

42. Lingemann R. E., Helmus C., Stephens R., Ulm J. (1977):

Neck dissection: radical or conservative

Ann Otol 86: 737-744

43. Magnano M., Bongioannini G., Lerda W., Canale G., Tondolo E., Bona M., Viora L., Gabini A., Gabriele P. (1999):

Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables

J Exp Chir Cancer Res 18: 79-83

44. Maier H., Dietz A., Zielinsky D., Jünemann K. H., Heller W. D. (1990):

Risikofaktoren bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx

Dtsch med Wschr 115: 843-850

45. Martin H., Del Valle B., Ehrlich H., Cahan W. G. (1951):

Neck dissection

Cancer 4: 441-499

46. Martin H. (1957):

Surgery of the head and neck

Hoeber-Harper, New York: 119-129

47. Martin-Granizo R., Rodriguez-Campo F., Naval L., Diaz-Gonzalez F. J. (1997):

Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years

Oto Laryngol Head Neck Surg 117: 268-275

48. Mashberg A., Samit A. M. (1989):

Early detection, diagnosis and management of oral and oropharyngeal cancer

CA 39: 67-88

49. Matsumoto S., Takeda M., Shibuya H., Suzuki S. (1996):

T1 and T2 squamous cell carcinomas of the floor of the mouth: results of brachytherapy mainly using 198 Au grains

Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 833-841

50. McFee W. (1960):

Transverse incisions for neck dissection

Am J Surg 151: 248-279

51. Merino O. R., Lindberg R. D., Fletcher G. H. (1977):

An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts

Cancer 40: 145-151

52. Mohr Ch., Bohndorf W., Gremmel H., Härle F., Hausamen J. E., Hirche H., Molls M., Renner K. H., Reuther J., Sack H., Schettler D., Scheunemann H., Thelen M. (1990):

Präoperative Radio-Chemotherapie und radikale Operation fortgeschrittener Mundhöhlenkarzinome. 4-Jahresergebnisse einer prospektiven Therapiestudie des DÖSAK

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chirurg 14: 242-249

53. O'Brien Ch. J. (1994):

A selective approach to neck dissection for mucosal squamous cell carcinoma

Aust N Z J Surg 64: 236-241

54. Pape H.-D. (1980):

Epidemiologische und klinische Aspekte der malignen Mundschleimhauttumoren

Dtsch Zahnärztl Z 35: 287-290

55. Pape H.-D. (1981):

Größe der malignen Mundschleimhauttumoren zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik

Dtsch Zahnärztl Z 36: 689-692

56. Pape H.-D., Gerlach K. L. (1995):

Tumoroperationen der unteren Mundhöhlenetage

In: Hausamen J.-E., Machtens E., Reuther J. (Hrsg.): Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Springerverlag, Berlin, Heidelberg, 3. Auflage: 484

57. Parsons J. T., Mendenhall W. M., Stringer S. P., Cassisi N. J., Million R. R. (1997):

An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity

Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 137-148

58. Peto R., Pike M. C., Armitage P., Breslow N. E., Cox D. R., Howard S. V., Mantel N., McPherson K., Peto J., Smith P. G. (1976):

Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design

Br J Cancer 34: 585

59. Pindborg J. J. (1987):

Atlas der Mundschleimhautrekrankungen

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 4. Auflage: 74

60. Platz H., Fries R., Hudec M. (1983):

Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren unter Berücksichtigung der Therapie

Österr Z Stomatol 80: 216-227

61. Platz H., Fries R., Hudec M., Bier J., Bitter K., Esser E., Freihofer H. P., Gattinger B., Hauenstein H. G., Kaldarar G., Koch H., Kränzl B., Krekeler G., Kriens O., Lindorf H., Pape H.-D., Scharf F., Scheibe B., Schmidsecker R., Schroll K., Schulz P., Waldhart E., Wepner F., Zisser G. (1983):

Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Ergebnisse und Konsequenzen

Onkologie 6: 320-328

62. Platz H. (1986):

Fortschritte in der speziellen Onkologie des Mund-,Kiefer- und Gesichtsbereiches von 1975 bis 1985

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chirurg 10: 325-336

63. Reich R. H., Wegener G., Hausamen H.-E., Knobbe H. (1992):

10-Jahres-Studie zum Rezidivverhalten und Überleben nach ablativer Chirurgie von nicht vorbehandelten Mundhöhlenkarzinomen

In: Schwenzler N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 30-33

64. Reidick T., Merten H.-A., Luhr H.-G. (1992):

Behandlungsergebnisse unterschiedlich therapierter Mundhöhlenkarzinome. Retrospektive Untersuchung aus dem Krankengut der Kieferchirurgischen Abteilung (1978-1986) der Universität Göttingen

Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilkd 80: 359-364

65. Reuther J., Ordnung R. (1993):

Zahnärztlich-chirurgische und mund-kiefer-gesichtschirurgische Behandlung

Zahnärztliche Mitteilungen 83: 56-64

66. Samek M., Staar S., Pape H.-D., Müller R.-P., Hadjianghelou O., Gerlach K.-L. (1992):

Kombinierte Radiochemotherapie mit cis-DDP und radikale Resektion bei Patienten mit operablen Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx. Behandlungsergebnisse aus 4 Jahren bei 132 Patienten

In: Schwenzler N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 23-25

67. Schumann D., Hyckel P., Müller P., Mansel B. (1992):

Onkochirurgische Radikalität, Rezidivverhalten und Wiederherstellung am Krankengut der Jenaer Klinik (1968-1989)

In: Schwenzler N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 37-39

68. Shah J. P., Cendon R. A., Farr H. W., Strong E. W. (1976):

Carcinoma of the oral cavity. Factors affecting treatment failure at the primary site and neck

Am J Surg 132: 504-507

69. Shah J. P., Andersen P. E. (1994):

Educational review: The impact of patterns of nodal metastasis on modification of neck dissection

Annals of Surgical Oncology 1: 521-532

70. Shah J. P., Andersen P. E. (1995):

Review Article: Evolving role of modification in neck dissection for oral squamous carcinoma

Brit J Oral Maxillofac Surg 33: 3-8

71. Son Y. H., Kapp D. S. (1985):

Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population

Cancer 55: 441-444

72. Spiro J. D., Spiro R. H., Shah J. P., Sessions R. B., Strong E. W. (1988):

Critical assessment of supraomohyoid neck dissection

Am J Surg 156: 286-289

73. Shingaki S., Suzuki I., Kobayashi T., Nakajima T. (1996):

Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: An analysis of 103 patients with locoregional control

J Oral Maxillofac Surg 54: 853-857

74. Tahin Y. P., Hoffman H. T., Horowitz Z., McCulloch T. M., Funk G. F., Graham S. M., Peleg M., Yahalom R., Teicher S., Kronenberg J. (1998):

Patterns of metastases to the upper jugular lymph nodes (the „submuscular recess“)

Head-Neck 20: 682-686

75. Thomas C., Schmitz-Moormann P., Gebert G. (1995):

Tumoren

In: Thomas C. (Hrsg.): Allgemeine Pathologie

Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1. Auflage: 164-166, 202

76. Tischendorf L. (1992):

Wandel der Prognose beim operativ behandelten Karzinom der Mundschleimhaut im Zeitverlauf

In: Schwenzer N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 48-50

77. Tschakert H., Mühlen M. (1986):

Heilungsergebnisse kombiniert chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelter Mundhöhlenkarzinome in Abhängigkeit von der applizierten Nominal-Standard-Dose Strahlentherapie und Onkologie 162: 599-604

78. Wagner G. (1979):

Tumorlokalisierungsschlüssel

Springerverlag, Berlin

79. Wanebo H. J., Chougule P., Akerley W., Koners R. J., McRae R., Nigri P., Leone L., Ready N., Safran H., Webber B., Cole B. (1997) :

Preoperative Chemoradiation coupled with aggressive resection as needed ensures near total control in advanced head and neck cancer

Am J Surg 174: 518-522

80. Weber W., Reuther J., Mühling J., Ordnung R., Michel Ch. (1992):

Statistische Erhebungen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Krankengut 1981-1990

In: Schwenzer N. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Band XXXVII: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 33-36

81. Wendt T. G. (1999):

Radiotherapy in the management of orofacial cancer

In: Booth P. W., Schendel S. A., Hausamen J.-E. (Hrsg.): Maxillofacial Surgery,
Volume 1

Churchill Livingstone, Harcourt Brace & Co Ltd, London: 341-344

82. Zitsch R. P. 3rd, Lee B. W., Smith R. B. (1999):

Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip

Head Neck 21: 447-453

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Reuther danke ich für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates.

Frau Professor Dr. med. Heide Rückle-Lanz danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Josip S. Bill danke ich für seine großzügige und zuverlässige Betreuung der Arbeit.

Herrn Alois Spahn, Rechenzentrum der Universität Würzburg, gilt mein Dank für seine freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Lebenslauf

Name : Walter Karl Herbert Riedel

Geburtsdatum : 28. Dezember 1973

Geburtsort : Augsburg

Konfession : römisch-katholisch

Staatsangehörigkeit : deutsch

Familienstand : ledig

Eltern : Heideloire Riedel, Hausfrau
Dr. Tomas Riedel, Dipl.-Chemiker

Schulbildung : 09/1980 – 08/1984 Grund- und Teilhauptschule Biberbach
09/1984 – 06/1993 Gymnasium Wertingen
09.07.1993 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst : 07/1993 – 06/1994 Wehrdienst als Sanitäter der Luftwaffe

Hochschulausbildung : 05/1994 – 07/1999 Studium der Zahnheilkunde an der
Bayerischen Julius-Maximilians-
Universität, Würzburg
01.07.1999 Staatsexamen,
Adolf-und-Inka-Lübeck-Preis
14.07.1999 Approbation als Zahnarzt

Berufstätigkeit : seit 11/1999 Vorbereitungsassistent in der Praxis
Dr. Klaus-Udo Müller, Würzburg

Würzburg, 23. Oktober 2001