

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Klinisches *outcome* nach adjuvanter Radiotherapie bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Ablehnung der adjuvanten Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Johanna Zirbes-Klingenhäger

aus

Bonn

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. R. Laskawi

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Ko-Referent/in: PD Dr. Christian Wrobel

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 09.01.2025

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Klinisches *outcome* nach adjuvanter Radiotherapie bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Ablehnung der Therapie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.3 Klinik und Diagnostik des oralen Plattenepithelkarzinoms.....	2
1.4 Therapie	7
1.5 Metastasen.....	13
1.6 Prognose	14
1.7 Hypothese und Zielsetzung der Arbeit.....	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	16
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Deskriptive Analyse (univariat).....	21
3.2 Korrelationen.....	28
3.3 Überlebensraten	32
4 Diskussion	53
4.1 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse.....	53
4.2 Diskussion der Korrelationen	59
4.3 Diskussion der Überlebensraten	60
4.4 Diskussion der Methodik.....	69
5 Schlussfolgerung	71
6 Literaturverzeichnis	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensrate nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2017-2018	15
Abbildung 2: Patientenselektion nach Ausschlusskriterien.....	18
Abbildung 3: Altersgruppenverteilung	21
Abbildung 4: Verteilung der Altersgruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht	22
Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeit der pT-Klassifikationen.....	23
Abbildung 6: Verteilung der Häufigkeit der pN-Klassifikationen	24
Abbildung 7: Häufigkeit der Gruppen eingeteilt nach dem UICC-Stadium in Prozent	25
Abbildung 8: Invasionstiefe nach Häufigkeit	26
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Zeit zwischen Operation und Ende der adjuvanten Therapie	27
Abbildung 10: <i>Overall survival</i>	32
Abbildung 11: <i>Overall survival</i> nach Geschlecht.....	33
Abbildung 12: <i>Overall survival</i> nach Alter in zwei Gruppen.....	33
Abbildung 13: <i>Overall survival</i> nach Lokalisation.....	34
Abbildung 14: Vergleich des <i>overall survivals</i> der Patienten, die eine adjuvante Therapie wahrgenommen haben, mit den Patienten, die diese abgelehnt haben.....	35
Abbildung 15: <i>Overall survival</i> der T-Klassifikationen im Vergleich.....	36
Abbildung 16: <i>Overall survival</i> nach pT1- und pT2-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie.....	38
Abbildung 17: <i>Overall survival</i> nach pT3- und pT4-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie.....	38
Abbildung 18: <i>Overall survival</i> der pN-Klassifikationen im Vergleich.....	39
Abbildung 19: <i>Overall survival</i> von Patienten mit pN0- und pN1-Diagnose im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie.....	39
Abbildung 20: <i>Overall survival</i> von Patienten mit pN2- und pN3-Diagnose im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie.....	40

Abbildung 21: <i>Overall survival</i> nach dem Tumorstadium	41
Abbildung 22: <i>Overall survival</i> der Patienten mit Stadium III im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	41
Abbildung 23: <i>Overall survival</i> der Patienten mit Stadium IV im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	42
Abbildung 24: <i>Overall survival</i> nach Residualtumor	43
Abbildung 25: <i>Overall survival</i> nach Invasionstiefe	44
Abbildung 26: Überlebensraten der Patientengruppen aufgeteilt nach der Zeit von chirurgischer Therapie bis zu dem Ende der adjuvanten Therapie	45
Abbildung 27: <i>Disease-free survival</i>	45
Abbildung 28: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	46
Abbildung 29: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf die T-Klassifikation	47
Abbildung 30: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf die pT1- und pT2-Klassifikation und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	47
Abbildung 31: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf die pT3- und T4-Klassifikation und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	48
Abbildung 32: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf die pN0-Diagnose und pN1-Diagnose und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	49
Abbildung 33: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf die pN2- und pN3-Diagnose und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	49
Abbildung 34: <i>Disease-free survival</i> und das Tumorstadium	50
Abbildung 35: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf Stadium III und die Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	50
Abbildung 36: <i>Disease-free survival</i> bezogen auf Stadium IV und die Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie	51
Abbildung 37: <i>Disease-free survival</i> abhängig von der Zeit von der chirurgischen Therapie bis zu dem Ende der adjuvanten Therapie	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation – beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors	5
Tabelle 2: N-Klassifikation – regionäre Lymphknotenmetastasen.....	5
Tabelle 3: M-Klassifikationen – Fernmetastasen	5
Tabelle 4: Grading – Aussage über Zelldifferenzierung	6
Tabelle 5: R-Status – Aussage über das Vorhandensein eines Residualtumors	6
Tabelle 6: Lymphgefäßinvasion	6
Tabelle 7: Veneninvasion	6
Tabelle 8: Tumorstadien nach UICC-Kriterien	6
Tabelle 9: Lokalisation nach Häufigkeit des Vorkommens.....	22
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Lokalisation der oralen Plattenepithelkarzinome und dem Überlebensstatus	29
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Lokalisation der oralen Plattenepithelkarzinome und dem Geschlecht.....	29
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Therapie und dem Alter der Patienten	30
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie und dem Geschlecht.....	30
Tabelle 14: Erstrezidive nach N-Klassifikation.....	31
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen den Fällen mit einer adjuvanten Therapie und dem Auftreten eines Rezidivs.....	32
Tabelle 16: Adjuvante Therapie wahrgenommen zusammen mit der Aussage über den aktuellen Status der Patienten.....	35
Tabelle 17: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Wahrnehmung oder Ablehnung der adjuvanten Therapie.....	36
Tabelle 18: Aufteilung der T-Klassifikation in Gruppen.....	37

Abkürzungsverzeichnis

c	klinisch
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVT	digitale Volumetomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ENE	extrakapsuläres Wachstum
G	Grading
L	Lymphgefäßinvasion
M	Fernmetastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenmetastasen
p	pathologisch
PET	Positronenemissionstomographie
Pn	Perineurale Wachstum
R	Residualtumor
T	Tumorgröße
V	Blutgefäßinvasion

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

In Deutschland gab es im Jahr 2018 insgesamt 497.900 Patienten mit einer Krebsneuerkrankung (53,2 % männlich, 46,7 % weiblich). Darunter erlitten 3,7 % der männlichen Patienten und 1,9 % der weiblichen Patienten eine Tumorerkrankung mit Beteiligung der Mundhöhle oder des Rachens. Damit gehören die Karzinome der Mundhöhle und des Rachens, neben u. a. Prostata-, Lungen und Darmtumoren, zu den acht häufigsten Krebserkrankungen der männlichen Bevölkerung in Deutschland. Bei Frauen liegt diese Tumorerkrankung unter den 14 häufigsten Krebserkrankungen (Erdmann et al. 2021).

Die häufigste Art der malignen Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens sind die Plattenepithelkarzinome. Diese können die Mundhöhle, den Naso-, Oro- und Hypopharynx betreffen (Erdmann et al. 2021). Am häufigsten betroffen sind bei den Mundhöhlenkarzinomen die Zunge (32,3 %) und der Mundboden (23,2 %) (Eckert et al. 2009). Der Zeitpunkt der Erkrankung ist bei Männern, mit durchschnittlich 63 Jahren, drei Jahre früher als bei Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen in Deutschland aktuell bei 62 %, bei Männern lediglich bei 52 % (Erdmann et al. 2021). Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden der Begriff „Patient“, wenn nicht anders beschrieben, gleichermaßen für die Patientinnen sowie Patienten verwendet.

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Als wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung des oralen Plattenepithelkarzinoms gelten das Tabakrauchen und der Alkoholkonsum. Diese sind in 90 % der Fälle Kofaktoren (Schwenzer und Ehrenfeld (Hrsg.) 2011) des multifaktoriellen Prozesses der Kanzerogenese (Rivera 2015) und verursachen verschiedene lokale und systemische Veränderungen.

Rauchen allein kann u. a. zu Mukositis und Gingivitis führen und schwächt somit die Abwehrmechanismen der Mundhöhle. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines oralen Plattenepithelkarzinoms erhöht sich bei Rauchenden um den Faktor 3. Es binden sich die im Zigarettenrauch enthaltenen Präkanzerogene, wie Nitrosamine, Benzopyrene und aromatische Aminosäuren (Eckert et al 2009), durch Oxidation an die Desoxyribonukleinsäure

(DNA) der Zellen und verursachen dort Mutationen, die zu einem oralen Plattenepithelkarzinom führen können (Rivera 2015). Des Weiteren kommt es zu einer erhöhten Bakterienbesiedlung, Gingivitis und Parodontitis, welche die Zellentartung begünstigen können (Schwenzer und Ehrenfeld (Hrsg.) 2011).

Alkohol erhöht die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines oralen Plattenepithelkarzinoms über eine Erhöhung der Permeabilität der Zellmembranen und führt zu einer Auflösung der aus Lipiden bestehenden Zellbestandteile. Hierdurch kann es zu einem negativen Einfluss auf die DNA-Synthese und Reparaturvorgänge und somit zu einer Mutation der Zellen kommen. Die systemischen Auswirkungen des Alkoholkonsums zeigen sich durch die Einschränkung der Leberaktivität und ihrer Fähigkeit, Toxine und karzinogene Substanzen zu eliminieren (Rivera 2015).

Als weiterer Risikofaktor ist eine Infektion mit dem *Human papilloma virus* bekannt. Dieser Virus wird vor allem mit oralen Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx in Verbindung gebracht. In der Mundhöhle wurde in Studien, welche orale Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle untersuchten, bei 10-25 % der Patienten eine Infektion mit dem *Human papilloma virus* nachgewiesen. Wie Hübbers und Akgül (2015) berichten, liegt dieser Wert unter dem der Häufigkeit der Infektion des Oropharynx. In der Mundhöhle ist dieser Risikofaktor nachrangig und daher hinter dem Rauchen und dem Alkoholkonsum zu platzieren.

1.3 Klinik und Diagnostik des oralen Plattenepithelkarzinoms

Das frühzeitige Erkennen und Diagnostizieren des oralen Plattenepithelkarzinoms haben einen signifikanten Einfluss auf das *outcome* der Erkrankung (Rivera 2015). Die Basisdiagnostik der oralen Plattenepithelkarzinome beinhaltet neben der Inspektion, die Palpation, die bildgebende Diagnostik, die Endoskopie zum Ausschluss eines möglichen Zweitkarzinoms und die Biopsie mit einer anschließenden histologischen Untersuchung. In den letzten Jahren konnte, trotz besserer Diagnoseverfahren, keine Verbesserung der Überlebenschancen dokumentiert werden (Rivera 2015).

Als fakultative Präkanzerose eines oralen Plattenepithelkarzinoms wird häufig eine weißliche Mundschleimhautveränderung, Leukoplakie, bezeichnet. Differentialdiagnostisch kann ebenfalls ein oraler Lichen oder ein mechanischer Reiz zu Grunde liegen. Die alleinige klinische Diagnose liefert daher nicht zwangsläufig einen Hinweis auf eine maligne Dysplasie. Das Vorliegen einer rötlichen Mundschleimhautveränderung, Erythroplakie genannt, mit Hyper-/Parakeratosen oder einer papillomatös imponierenden Schleimhautveränderung, ist

eine obligate Präkanzerose. Eine klinisch diagnostizierte Erythroplakie führt laut Bugshan und Farooq (2020) zu verschiedenen Diagnosen. Zu 51 % lag ein orales Plattenepithelkarzinom, zu 40 % ein Karzinoma in Situ oder eine schwerwiegende Dysplasie und zu 9 % eine moderate Dysplasie vor. Die orale submuköse Fibrose sowie der orale Lichen planus können ebenfalls eine Prädisposition für ein orales Plattenepithelkarzinom darstellen (Bugshan und Farooq 2020).

Weitere Hinweise auf das orale Plattenepithelkarzinom können der Verlust von Zähnen ohne ersichtlichen Grund, oraler Schmerz, Schluckbeschwerden, verringerte Zungenbeweglichkeit, Bluten ohne ersichtlichen Grund oder Schwellungen im Bereich der Mundhöhle liefern (Wolff et al. 2012). Die Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Mundhöhlenkarzinome von 2021 (DKG 2021), im Folgenden Leitlinie Mundhöhlenkarzinome genannt, empfiehlt bei Symptomen wie Gewebeüberschuss, Farbveränderungen, Verhärtungen der Mundschleimhaut, eines oralen Ulkus und bei einer Leukoplakie zunächst die Beendigung eines möglichen auslösenden Reizes. Bleibt nach zwei Wochen der Zustand der Mundschleimhaut unverändert, wird mittels Biopsie eine erweiterte diagnostische Maßnahme eingeleitet (Wolff et al. 2012).

Die sichere Diagnosestellung erfolgt durch eine Biopsie, die entweder als Exzisionsbiopsie, Inzisionsbiopsie oder als Bürstenbiopsie durchgeführt werden kann (Schwenzer und Ehrenfeld (Hrsg.) 2011). Bei der Exzisionsbiopsie kommt es im Gegensatz zur Inzisionsbiopsie, wo lediglich eine kleine Probe des klinisch veränderten Bereichs entnommen wird, zu einer vollständigen Entfernung der Veränderung (Moralis et al. 2007). Abhängig vom klinischen Befund wird die Bürstenbiopsie vor allem bei großflächigen Mundschleimhautveränderungen angewandt (Moralis et al. 2007). Die Biopsie kann vor oder nach den bildgebenden Verfahren mit Kontrastmittel erfolgen. Es wird empfohlen diese bei klarer klinischer Diagnose erst nach Abschluss der Bildgebung durchzuführen. Die Inzisionsbiopsie führt zu einer lokalen Gewebereaktion im Entnahmbereich und kann damit die Interpretation der bildgebenden Verfahren erheblich erschweren und ggf. negativ beeinflussen (DKG 2021).

Als bildgebendes Verfahren wird die Panorama-Schichtaufnahme als Standardaufnahme erstellt. Aus dieser kann jedoch keine spezifische Diagnose des oralen Plattenepithelkarzinoms erfolgen. Als führende bildgebende Verfahren zur Diagnostik für alle Tumore der Mundhöhle, gelten die Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT). Eine dentale digitale Volumetomographie (DVT) kann ergänzend veranlasst wer-

den (Hausamen et al. 2012). Diese bildgebenden Verfahren werden angewandt zur Bestimmung der genauen Lokalisation und der Ausdehnung (auch in die Tiefe) der Tumore, sowie zur Feststellung, ob eine Invasion der Nachbarstrukturen oder Lymphknotenmetastasen vorliegen. Diese eher lokalen bildgebenden Verfahren werden durch eine CT- beziehungsweise MRT-Untersuchung des Thorax ergänzt. Ferner kann eine Skelettszintigraphie zum Nachweis oder Ausschluss von Fernmetastasen (Schwenzer und Ehrenfeld (Hrsg.) 2011) oder eines bronchialen Zweitkarzinoms (Frerich 2018) zum Einsatz kommen. Zusätzlich kann eine Positronenemissionstomographie (PET) bei Patienten mit einem Rezidivverdacht zur erweiterten Diagnose vorgenommen werden (DKG2021).

Bei der gesicherten Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms wird zum Ausschluss eines Zweittumors oder zur Bestimmung der Ausdehnung des Ersttumors in nicht einsehbare Bereiche (Schwenzer und Ehrenfeld (Hrsg.) 2011; Wolff et al. 2012) eine Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung vorgenommen. Diese wird ggf. durch eine Endoskopie ergänzt (DKG 2021). Dieser Untersuchung sollte besondere Beachtung geschenkt werden, denn aufgrund der systemischen Effekte der Risikofaktoren kommt es in 4 bis 33 % der malignen Tumore im Mund- und Halsbereich zu einem Zweitkarzinom (Wolff et al. 2012).

1.3.1 Tumorklassifikationen

Die Union internationale contre le cancer (UICC) umfasst 276 Organisationen, welche sich vereint für die Bekämpfung von Karzinomen einsetzen. Zur Erleichterung der weltweiten und nationalen Kommunikation hat die Union eine Klassifizierung der Tumore vorgenommen. Diese unterscheidet eine Einstufung in „p“, pathologisch und „c“, klinisch festgelegte Kriterien. Der Buchstabe T der Klassifikation teilt die Tumore nach ihrer Größe und Ausdehnung ein. Die N-Klassifikation beschreibt das Vorhandensein, die Häufigkeit und die Lokalisation regionärer Lymphknotenmetastasen. „M“ beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen. Diese drei Kriterien werden wiederum in Stadien zusammengefasst (Wittekind et al. 2004).

Zusätzlich ist eine Aussage über die Beschaffenheit des Tumors wichtig. Mit dem „Grading“ (G) kann eine Aussage über die Malignität des Tumors getroffen werden. Für die Therapie ist ebenfalls das Vorhandensein eines Residualtumors (R) oder die Ausbreitung des Tumors, über die primäre Lokalisation hinaus, entscheidend. Diese beinhaltet die Lymphgefäßinvasion (L), die Veneninvasion (V), das extrakapsuläre Wachstum der Lymphknotenmetastasen (ENE) und das perineurale Wachstum (Pn) (Wolff et al. 2012). Einige der oben genannten

Kriterien werden in den anschließenden bis 7 dargestellt. Diese geben einen Überblick über die aktuellen Klassifikationen.

Tabelle 1: T-Klassifikation – beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), T=Tumorgröße

T-Klassifikation	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Karzinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, Invasionstiefe ≤ 5 mm
T2	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, Invasionstiefe > 5 mm und ≤ 10 mm oder Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm und Invasionstiefe ≤ 10 mm
T3	Größte Tumorausdehnung > 4 cm oder jeder Tumor > 10 mm Invasionstiefe
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

Tabelle 2: N-Klassifikation – regionäre Lymphknotenmetastasen, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), N= Lymphknotenmetastasen, ENE(+)= extra-kapsuläres Wachstum der Lymphknotenmetastasen liegt vor, ENE(-)= extrakapsuläres Wachstum der Lymphknotenmetastasen liegt nicht vor

N-Klassifikation	Definition
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in solitären ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm und ENE (-) (extranodales Wachstum)
N2a	Metastasen in solitären ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE(+); oder Metastasen in solitären ipsilateralen Lymphknoten 3-6 cm und ENE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine größer als 6 cm und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine größer als 6 cm und ENE(-)
N3a	Metastasen in solitären Lymphknoten größer als 6 cm und ENE(-)
N3b	Metastasen in solitären ipsilateralen Lymphknoten größer als 3 cm und ENE(+); oder Metastasen in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+); oder Metastasen in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE(+)

Tabelle 3: M-Klassifikationen – Fernmetastasen, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), M=Fernmetastasen

M-Klassifikation	Definition
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 4: Grading – Aussage über Zelldifferenzierung, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), G= Grading

Grading	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 5: R-Status – Aussage über das Vorhandensein eines Residualtumors, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), R= Residualtumor

R-Status	Definition
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 6: Lymphgefäßinvasion, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), L= Lymphgefäßinvasion

Lymphgefäßinvasion	Definition
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tabelle 7: Veneninvasion, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), V= Veneninvasion

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

Tabelle 8: Tumorstadien nach UICC-Kriterien, basierend auf Wittekind et al. (2004), Wittekind (2010) und der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), T= Tumorgröße, N= Lymphknotenmetastasen, M= Fernmetastasen

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVC	jedes T	Jedes N	M1

In Deutschland dient zur Verschlüsselung der Diagnosen, neben der Klassifizierung der Tumoren, die lokalisierte Version der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM)“. Diese teilt das orale Plattenepithelkarzinom nach der Lokalisation ein. Zu den Lokalisationen gehören die Zunge (C02.-), die Oberkiefergingiva (C03.0), die Unterkiefergingiva (C03.1), der Mundboden (C04.-), der Gaumen (C05.-) und bösartige Neubildungen sonstiger nicht näher bezeichneter Teile des Mundes (C06.-) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2023).

1.4 Therapie

Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten des oralen Plattenepithelkarzinoms erläutert. Die primäre Therapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms beinhaltet die chirurgische Entfernung des Primärtumors (Resektion) und aller Lymphknotenmetastasen. Eine zusätzliche Strahlentherapie sowie eine ergänzende Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren erhöht die Überlebensrate der Patienten (Bootz 2008). Neben den Therapieoptionen der Radio- oder Radiochemotherapie ist ebenfalls eine *Targeted Therapy* (Wang et al. 2015) mit einer seit 2017 im Kopf-Halsbereich zugelassenen Immuntherapie möglich (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017). Eine weitere Erläuterung der Therapieoptionen erfolgt in den folgenden Abschnitten.

Die anzuwendende Therapie wird in Abhängigkeit der patientenindividuellen Gegebenheiten multidisziplinär im Tumorboard entschieden. In diesem sind Vertreter der Chirurgie, der Radiologie, der Onkologie, der Strahlentherapie und der Pathologie vertreten (Garg et al. 2020; DKG 2021).

Nach Beendigung der Therapie erfolgt die klinische ambulante Nachsorge der Patienten, welche supportive Maßnahmen wie Logopädie, Lymphdrainage und Psychoonkologie beinhalten kann. Diese erfolgt individuell an den Patienten angepasst, wobei verschiedene Aspekte betrachtet werden. Neben den regelmäßigen zahnärztlichen Kontrolluntersuchungen werden die Patienten zur Nachsorge regelmäßig in der Ambulanz des behandelnden Tumorzentrums vorstellig. In den ersten zwei Jahren sollte das maximale Nachsorgeintervall bei drei Monaten liegen. Anschließend wird die Zeitspanne zwischen den Nachsorgeuntersuchungen bis zum fünften postoperativen Jahr bis zu einem Abstand von sechs Monaten vergrößert (Frerich 2018; DKG 2021).

Die Nachsorgeuntersuchungen beinhalten eine klinische Untersuchung der Patienten, welche alle sechs Monate durch eine Kopf-Hals-Thorax-CT sowie eine Sonographie der Halsorgane, mit besonderem Augenmerk auf Lymphknotenveränderung, ergänzt werden. Die CT-Untersuchung sowie die Halssonographie sollten intermittierend im Abstand von drei Monaten durchgeführt werden. Abhängig von der TNM-Klassifikation kann ein MRT Teil der Nachsorgeuntersuchung sein (Frerich 2018).

1.4.1 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie ist die Standardtherapie eines oralen Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich (Grün und Balermipas 2020). Obwohl bei jedem Patienten eine individuelle Entscheidung über den Ablauf der Therapie getroffen werden sollte (Wolff et al. 2012), ist das Hauptziel die vollständige Entfernung des Tumors und aller seiner Lymphknotenmetastasen (Bootz et al. 2008) unter Schonung der Organfunktionen (Doescher et al. 2020). Die Vermeidung funktioneller Einschränkungen, die Beeinträchtigung lebenswichtiger Strukturen und die Sicherstellung eines postoperativen R0-Stadiums, sollten vorrangig sein (Wolff et al. 2012).

Bei der Entfernung des Tumors sollte am fixierten Präparat ein Mindestabstand von 5 mm zum Tumor erkennbar sein (Doescher et al. 2020). Somit sollte ein dementsprechend großer Resektionsrand gewählt werden (Garg et al. 2020). Ein Resektionsrand von ≤ 1 mm zwischen den Tumorzellen und der Resektionsgrenze wird als positiver Resektionsrand gewertet (Wolff et al. 2012). Zur Gewährleistung eines ausreichenden Abstands wird während der Resektion auf intraoperative Schnellschnittuntersuchungen zurückgegriffen (Doescher et al. 2020). Diese können Aufschluss darüber geben, ob der Sicherheitsabstand zum Tumor in klinisch kritischen Abschnitten eingehalten wurde (Frerich 2018). Kommt diese Untersuchung zu dem Ergebnis eines R1- oder R2-Status, sollte eine Nachresektion des verbliebenen Tumors durchgeführt werden (DKG 2021). Es kann auf eine laserchirurgische Therapie oder eine Resektion des Tumors zurückgegriffen werden. Bei einem Mitbefall von knöchernen Strukturen kann eine Teilresektion des entsprechenden Knochens, in den meisten Fällen eines Kieferknochens, erforderlich sein. Zur Rekonstruktion des Kieferknochens wird der resezierte Bereich durch ein mikrovaskuläres Knochentransplantat (z. B. von Fibula, Scapula oder Beckenkamm) ersetzt. Die Tumore, welche größere Weichgewebereiche betreffen, können ebenfalls durch ein freies mikrovaskuläres Transplantat ersetzt werden (Honecker Friedemann et al. 2020).

Über die Notwendigkeit und das Ausmaß des chirurgischen Eingriffes (z. B. *neck Dissection*) wird ebenfalls im Tumorboard beraten. Grundsätzlich ist eine vollständige Resektion des Tumors mit ausreichend Sicherheitsabstand zu gewährleisten. 20-40 % der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom weisen Lymphknotenmetastasen auf. Am häufigsten treten Lymphknotenmetastasen in den sogenannten Lymphknotenleveln I-III (submentale Gruppe, submandibuläre Gruppe, kraniojuguläre Gruppe, mediojuguläre Gruppe) auf (Wolff et al. 2012).

Die Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) beschreibt verschiedene Arten der *neck dissection*. Bei der radikalen *neck dissection* kommt es zu einer Ausräumung der Level I-V, mit zusätzlicher Entfernung z. B. des *Nervus accessorius*, der *Vena jugularis* oder des *Musculus sternocleidomastoideus*. Bei der modifizierten radikalen *neck dissection* wird eine individuelle Anzahl der nicht lymphatischen Strukturen geschont. Die selektive *neck dissection* beschreibt die Ausräumung einer individuellen Anzahl der auszuräumenden Level, die weniger als fünf Level beinhaltet. Die Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) empfiehlt bei einem Stadium cN0, unabhängig vom T-Stadium, eine elektive (prophylaktische) *neck dissection* der Level I-III. Ausgenommen davon sind Karzinome mit einer cT1cN0-Diagnose des Oberkieferalveolarfortsatzes und des Gaumens, deren Tumorinvasionstiefe weniger als 3 mm beträgt. Bei diesen Patienten sollte, laut Empfehlung, keine *neck dissection*, jedoch eine engmaschige Nachsorge erfolgen.

1.4.2 Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie wird im pT3- oder pT4-Stadium empfohlen. Hinzu kommen Patienten mit einem positiven Befund hinsichtlich der perineuralen Invasion und Lymphgefäßinvasion, der Resektionsränder oder der mit von dem Tumor befallenen Lymphknoten (Wolff et al. 2012). Nach der, soweit möglichen, chirurgischen Entfernung des Primärtumors und der involvierten Nachbarstrukturen, schließt sich dann eine Radio- oder Radiochemotherapie an. Diese sollte innerhalb von 11 Wochen nach der chirurgischen Therapie abgeschlossen sein (DKG 2021). Beide Therapieoptionen werden in den folgenden Absätzen beschrieben.

1.4.2.1 Adjuvante Radiotherapie

Die Radiotherapie kann als alleinige adjuvante Therapie oder als Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie als kurativer oder palliativer Therapieansatz erfolgen (DKG 2021). Als

Radiotherapie wird die Applikation von ionisierender Strahlung bezeichnet. Bei der perkutanen Radiotherapie befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers und wird auf die zu bestrahlende Körperstelle ausgerichtet. Die Strahlung beeinträchtigt die Proliferation der Zellen. Bei der Dosierung der Strahlung ist darauf zu achten, dass bei gleichzeitiger Schonung der normalen Zellen die höchstmögliche Dosis an Strahlung angewendet wird. Hilfreich dafür ist die langsamere Proliferation der normalen Zellen. Diese haben dadurch mehr Zeit für eine vollständige Reparatur. Die Tumorzellen sind schnell proliferierende Zellen, somit wird der eingetretene Schaden auf die nachfolgenden Zellen übertragen, und es kommt zum Zelltod (Baskar et al. 2012).

Der Einfluss auf das den Tumor umgebende Gewebe ist abhängig von der Dauer der Bestrahlung und der Strahlendosis (DKG 2021). Um diesen Bereich maximal zu schützen, wurden verschiedene Therapieoptionen entwickelt. Die früher verwendete 2D Radiotherapie, welche auf der Grundlage von Röntgenbildern basierte, wurde durch die 3D basierte Radiotherapie, auf Grundlage von CT-Diagnosen, ersetzt. Diese ermöglicht eine genauere Lokalisation und somit auch die Bestrahlung im Bereich des Tumors. Eine weitere Option ist die *Intensity modulated radiation therapy* (IMRT), welche durch computergesteuerte Software möglich ist. Sie erlaubt eine ungleichmäßige Verteilung der Strahlung und kann die nicht betroffenen Organe bei der Therapie schonen (Baskar et al. 2012).

Grundsätzlich kann die Radiotherapie entweder fraktioniert, beschleunigt oder hyperfraktioniert appliziert werden. Die Applikation geschieht wöchentlich oder täglich, mit einer dementsprechend angepassten Dosis. Insgesamt liegt die Gesamtdosis bei ungefähr 70 Gy (Wolff et al. 2012).

Sollte eine chirurgische Primärtherapie nicht möglich sein, wird die Radiotherapie in Form eines „*Concomitant Boost*“ durchgeführt. Dieser beinhaltet die morgendliche hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlenbehandlung des Tumors und des Lymphabflussgebietes sowie eine Bestrahlung des engeren Tumorbereichs in einem Abstand von sechs Stunden (Honecker Friedemann et al. 2020).

1.4.2.2 Adjuvante medikamentöse Therapie

Zusätzlich zur Radiotherapie kann eine Chemotherapie erfolgen. Die zusätzliche Durchführung der Chemotherapie soll einen Überlebensvorteil für die Patienten bedingen, bei denen es zu einer Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastasen gekommen ist oder Resektionsränder unter 5 mm vorliegen (Quinlan-Davidson et al. 2017; Doescher et al. 2020). Bei

Patienten unter 60 Jahren führt die zusätzliche Chemotherapie zu einer Verbesserung der Überlebensrate um 22-24 % (Wolff et al. 2012). Nachteilig an den aktuellen Chemotherapeutika sind die schlechte Biokompatibilität sowie das Vorkommen systemischer und lokaler Nebenwirkungen (Wang et al. 2015; Li et al. 2022). Chemotherapeutika können nephrotoxische, neurotoxische, ototoxische und neben einer gastrointestinalen Toxizität auch hämatotoxische Auswirkungen haben. Vor allem zur Vermeidung von gastrointestinalen Nebenwirkungen werden die Chemotherapeutika intravenös appliziert. Auf diesem Weg gelangen die Therapeutika ohne eine lange Verweildauer im Gastrointestinaltrakt direkt ins Blut und erhöhen dadurch ihre Bioverfügbarkeit. Nachteilig an dieser Form der Applikation ist die Überdosierung der Therapeutika in nicht tumorös befallenen Zellen (Wang et al. 2015). Zu den am weitesten verbreiteten Chemotherapeutika, die beim oralen Plattenepithelkarzinom zum Einsatz kommen, gehören 5-Fluorouracil und Cis-Diaminedichloroplatinum (Cisplatin). In der kombinierten adjuvanten Therapie mit Radiotherapie und Chemotherapie wird häufig das Chemotherapeutikum Cis-Diaminedichloroplatinum (Cisplatin) eingesetzt (Doescher et al. 2020; von der Grün und Balermipas 2020). Dieses wird in wöchentlichen 40 mg/qm Körperoberfläche Dosen empfohlen (Johnson et al. 2020). Cisplatin beeinflusst die Synthese der Tumorzell-DNA und kann zu einer Schädigung der Zell-DNA und zur Apoptose der Tumorzellen führen (Atashi et al. 2021). 5-Fluorouracil beeinflusst ebenfalls die DNA-Synthese über den Einbau seiner Triphosphatstruktur mit folgender Hemmung der RNA-Synthese der Tumorzellen.

Aufgrund der Nebenwirkungen und suboptimalen Effektivität bei der Anwendung einer sog. „konventionellen“ Chemotherapie wurde nach einer Möglichkeit der Therapieoptimierung gesucht. Eine Überlegung ist die Vermeidung des Angriffs der nicht malignen Zellen durch die Therapeutika. Hierfür wurde die *Targeted Therapy* (zielgerichtete Therapie) entwickelt (Doescher et al. 2020). Nanopartikel aus u. a. Polymeren und Liposomen dienen als Transportmittel für die Therapeutika der Chemotherapie oder der Immuntherapie zum Ort des Tumorgeschehens. Dort kommt es durch den *enhanced permeability and retention effect* (EPR-Effekt) zu einer vermehrten Infiltration durch die Endothelwand. In tumorbefallenen Körperbereichen ist der Abstand der Endothelzellen zueinander größer und die Permeabilität der Blutgefäßwand somit erhöht. Es kommt zu einer Ansammlung der Therapeutika in den Tumorzellen und zu einer Reduzierung der Konzentration in den nicht vom Tumor betroffenen Bereichen (Wang et al. 2015). Durch Weiterentwicklung dieses Vorgangs gelangen die Therapeutika unmittelbar an den Zielbereich. Zusätzlich zu dem EPR-Effekt soll durch einen

tumorspezifischen Stimulus, wie ein niedriger pH-Wert, das vermehrte Vorkommen reaktiver Sauerstoffspezies oder bestimmter Enzyme und die Tumorlokalisierung bestimmt werden, damit die Therapeutika gezielt in die Tumorzellen gelangen können (Li et al. 2022).

Aktuell wird bei der *targeted therapy* vor allem die Immuntherapie mit zwei verschiedenen Verfahren angewendet (Cao et al. 2022). Der monoklonale Antikörper (Cetuximab), der den Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) hemmt, verhindert kompetitiv die Bindung der entsprechenden Liganden an den EGFR-Rezeptor. Letzterer wird durch Tumorzellen übermäßig exprimiert und spielt eine Rolle beim Wachstum und bei der Verbreitung des Tumors (Wang et al. 2015). Nebenwirkungen treten meist in Form von Hypothyreosen und Hautreaktionen auf. Die Hautreaktionen gelten als Zeichen einer erfolgreichen Therapie (Doescher et al. 2020). Ein zweiter Ansatzpunkt ist das Verstärken der körpereigenen Immunabwehr. Die mononuklearen Antikörper Nivolumab oder auch Pembrolizumab stören die Interaktion zwischen dem immunen *checkpoint programmed cell death 1* (PD-1) der Immunzelle und dem entsprechenden Liganden. Durch eine fehlende Aktivierung des PD-1 Rezeptors wird die Immunantwort des Körpers nicht mehr gehemmt und kann verstärkt gegen die Tumorzellen vorgehen (Doescher et al. 2020). Die Immuntherapie gilt als eine Alternative oder als Additiv zu der Chemotherapie und kann, wie diese, mit der Radiotherapie kombiniert werden. Die Studienlage zeigt gegenüber einer alleinigen Radiotherapie einen Überlebensvorteil der Patienten, welche mit einer Kombination aus einer Immun- und einer Radiotherapie behandelt wurden. In der Kombinationstherapie mit der Anwendung eines Chemotherapeutikums wie Cis- oder Carboplatin plus 5-Fluoruracil zeigte die Immuntherapie in den ersten Studien eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Wang et al. 2015). Die Chemotherapie erfolgt in diesem Behandlungskonzept im Anschluss an die Immuntherapie. Auch die Überlebensrate ist bei einer kombinierten Chemo- und Immuntherapie erhöht (Wang et al. 2015).

Die *targeted therapy* wird aktuell vor allem in Kombination mit der Immuntherapie angewendet. Als weiteres in der klinischen Forschung befindliches Verfahren wird die Gentherapie, laut Li et al. (2022), in der Zukunft eine große Rolle spielen. Die Therapie kann gezielt gegen Tumorzellen eingesetzt werden, bei gleichzeitiger Schonung der nicht tumorös veränderten Zellen (Wang et al. 2015). Hierbei besteht die Hoffnung auf eine erhöhte Biokompatibilität (Li et al. 2022).

1.4.3 Palliative Therapie

Falls die vollständige Resektion des Tumors nicht mehr möglich ist, oder der Allgemeinzustand der Patienten eine sinnvolle chirurgische Therapie sowie Strahlentherapie nicht mehr zulässt, kann die eigentlich indizierte kurative Therapie nicht durchgeführt werden. Somit wird auf palliative Therapieansätze zurückgegriffen. Dies betrifft auch Fälle, in denen die Therapie vollständig ausgeschöpft wurde und trotz allem ein Rezidiv aufgetreten ist (DKG 2021). Palliative Therapieansätze zielen auf die Reduzierung der Symptome wie Schmerz und Schluckbeschwerden ab, während es den Fortschritt des Tumorwachstums einzudämmen gilt. Die Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) empfiehlt eine platinbasierte Chemotherapie, welche zusammen mit Cetuximab erfolgen sollte (Wolff et al. 2012). Dies geht mit einer Empfehlung für das EXTREME-Schema einher, welches aus sechs Zyklen Cisplatin-5-Fluorouracil mit einer zusätzlichen wöchentlichen Gabe von Cetuximab besteht. Anschließend wird die Therapie mit einer alleinigen Therapie durch Cetuximab fortgeführt (Guigay et al. 2019). Dieses Therapieschema wird aktuell für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand angeraten (Honecker Friedemann et al. 2020). Fortwährend wird versucht, eine Optimierung des EXTREME-Schematas für jede Patientengruppe zu finden. Das modifizierte TPExtreme ersetzt das 5-Fluorouracil durch ein Docetaxel als alternatives Chemotherapeutikum. Dies könnte bei einem weiterhin positiven Verlauf der Studien als neuer Therapieansatz dienen (Guigay et al. 2021). Für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand kommt aktuell auch die PD-1-Inhibitortherapie mit Nivolumab infrage (Honecker Friedemann et al. 2020). Diese erzielt vielversprechende Ergebnisse bei den für eine Chemotherapie nicht geeigneten Patienten. Die Toleranz gegenüber diesen Therapieformen ist bei den meist multimorbiden Patienten besser als gegenüber der konventionellen Chemotherapie (Guigay et al. 2019).

1.5 Metastasen

Im Zusammenhang mit dem oralen Plattenepithelkarzinom sind zunächst die regionalen Lymphknotenmetastasen zu nennen. Diese werden in der Literatur als regionale Metastasen dargestellt. Die Tumorzellen gelangen über die Lymphbahnen in die Lymphknoten des Halses. Dort befallen sie am häufigsten die Lymphknoten der ipsilateralen Seite. In schwerwiegenderen Fällen ist zudem ein kontralateraler oder bilateraler Befall möglich (Bugshan und Farooq 2020).

Bei Fernmetastasen ist die Lunge am häufigsten betroffen. Metastasen können ebenfalls in der Leber, den Lymphknoten des Mediastinums sowie im Knochen vorkommen, und sie verschlechtern in jedem Fall das *outcome* der Erkrankung (Bugshan und Farooq 2020).

1.6 Prognose

Zur Einschätzung der Prognose der Patienten werden verschiedene Parameter herangezogen. Dazu gehören das Tumorstadium, die Tumorgröße, die Metastasierung, Kapseldurchbrüche sowie die Differenzierungsgrade des Tumors (siehe Tab. 1-7, S.5-7). Eine gesicherte Prognose kann trotz all dieser Parameter nicht getroffen werden (Welkoborsky et al. 1999). Bei einem oralen Plattenepithelkarzinom im UICC-Stadium I oder Stadium II, liegt die 5-Jahre-Überlebensrate bei über 50 %. Die meisten Tumore werden erst in den Stadien III und IV entdeckt. Die 5-Jahre-Überlebensrate liegt bei diesen Patienten unter 50 %. Tumore mit einem niedrigeren T-Stadium, M0 und N0 verfügen über eine bessere Prognose (Rivera 2015).

Bei einem Vergleich über den Zeitraum von 10 Jahren von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom, der durch das deutsche Krebsregister in den Jahren 2008 und 2018 durchgeführt wurde, zeigte sich ein leichter Anstieg der relativen 5 Jahre-Überlebensrate von 60 % auf 62 % bei Frauen und von 46 % auf 52 % bei Männern (DKG 2021). Im allgemeinen Vergleich der 5-Jahre-Überlebensrate aller Tumore belegen die Tumore der Mundhöhle und des Rachens weiterhin eine Platzierung im unteren Drittel (Abbildung 1,) (Erdmann et al. 2021).

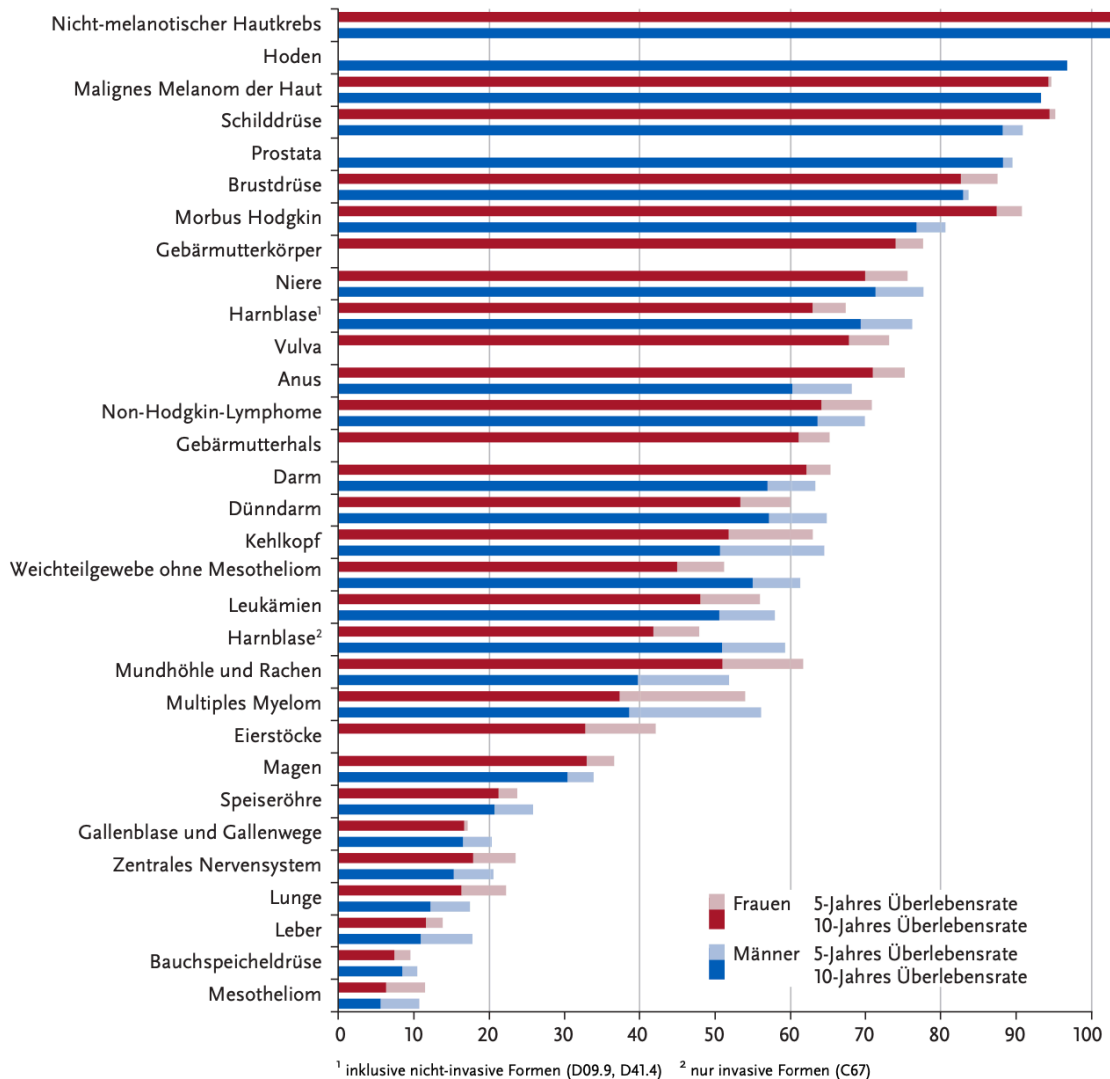


Abbildung 1: Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensrate nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2017-2018 (Erdmann et al. 2021) (Lizenz CC BY 4.0.)

1.7 Hypothese und Zielsetzung der Arbeit

Im klinischen Alltag des Universitätsklinikums Göttingen zeigten die Patienten eine vermehrte Ablehnung der laut Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) indizierten adjuvanten Therapie nach operativer Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. Inwieweit die Ablehnung der adjuvanten Therapie einen Einfluss auf das klinische *outcome* der Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom hat, wurde im Rahmen dieser retrospektiven Studie analysiert. Folgende Arbeitshypothesen wurden der Untersuchung zugrunde gelegt:

H1: Die Ablehnung der indikationsgerecht empfohlenen adjuvanten Therapie hat einen negativen Einfluss auf das klinische outcome der Patienten.

H2: Das Alter, das Geschlecht, das TNM-Stadium und andere klinische Parameter haben keinen zusätzlichen Einfluss auf die oben genannte Arbeitshypothese.

2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel wird die Methodik der Studie beschrieben. Dazu wird zu Beginn der Ausgangsdatensatz des Patientenkollektivs vorgestellt und die Ein- und Ausschlusskriterien der Fälle präsentiert. Im Anschluss werden die erhobenen klinischen Parameter beschrieben. Es wird dargestellt, welche statistischen Parameter Anwendung finden, bevor abschließend auf die Textverarbeitung und grafische Darstellung Bezug genommen wird.

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten mit einem histologisch gesichertem oralem Plattenepithelkarzinom betrachtet, welche im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis zum 30. August 2021 (*Cut-off*-Datum) in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden. Der primäre Datensatz beinhaltete 316 Patienten. Patienten mit Tumorrezidiven, deren Primärtumor vor 2015 diagnostiziert wurden, wurden in die Studie mit einbezogen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Fälle im oben genannten Untersuchungszeitraum mit einem ICD-Code von C01 bis C06 wurden in die Studie einbezogen. Die Patienten mussten eine histologisch gesicherte Diagnose sowie eine operative Behandlung eines oralen Plattenepithelkarzinoms aufweisen. Einbezogen wurden die oralen Plattenepithelkarzinome, die in den Bereichen der Zunge, des Mundbodens, der Wangenschleimhaut, des Gaumens und der Gingiva des Alveolarfortsatzes zu finden waren. Eine weitere Voraussetzung war die Indikation zu einer adjuvanten oder fakultativ adjuvanten Therapie.

Nicht untersucht wurden Patienten, bei denen die chirurgische Therapie außerhalb des Studienzeitraums durchgeführt wurde oder bei denen kein histologisch bestätigtes orales Plattenepithelkarzinom vorlag. Dazu gehörten die Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Lippe, des Oro-, Naso- und Pharyngealtrakts oder mit oralen Plattenepithelkarzinomen, für die keine Indikation einer adjuvanten oder fakultativ adjuvanten Therapie vorlag. Die im primären Datensatz enthaltenen adenoidzystischen Karzinome, Carcinomata in Situ, Mukoepidermoidkarzinome, maligne Melanome, polymorphe Adenokarzinome, spinozelluläre Karzinome, pleomorphe Karzinome und Sarkome wurden aus dem Datensatz entfernt.

Nach der Durchsicht des primären Datensatzes, welcher 316 Patienten umfasste, konnten unter der Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 95 Patienten in die Analyse mit einbezogen werden. In Abbildung 2 werden die Ausschlusskriterien und ihr Einfluss auf den Datensatz einzeln aufgeführt. Die meisten Patienten wurden aufgrund einer fehlenden Indikation für eine adjuvante oder fakultative Therapie aus der Studie ausgeschlossen. Die Patienten, bei denen der histologische Befund eine andere Erkrankung als das orale Plattenepithelkarzinom beschrieb, stellten den nächstgrößeren Anteil der ausgeschlossenen Patienten dar. Bei 8 Patienten wurde eine fakultative Therapie empfohlen. Bei 87 Patienten gab es die Indikation für eine adjuvante Therapie. In der Gruppe der Patienten, welche die Therapie in Anspruch genommen haben, befanden sich 60 Patienten. Abgelehnt wurde die adjuvante Therapie von 27 Patienten. Im Weiteren wird die Inanspruchnahme als Wahrnehmung bezeichnet.

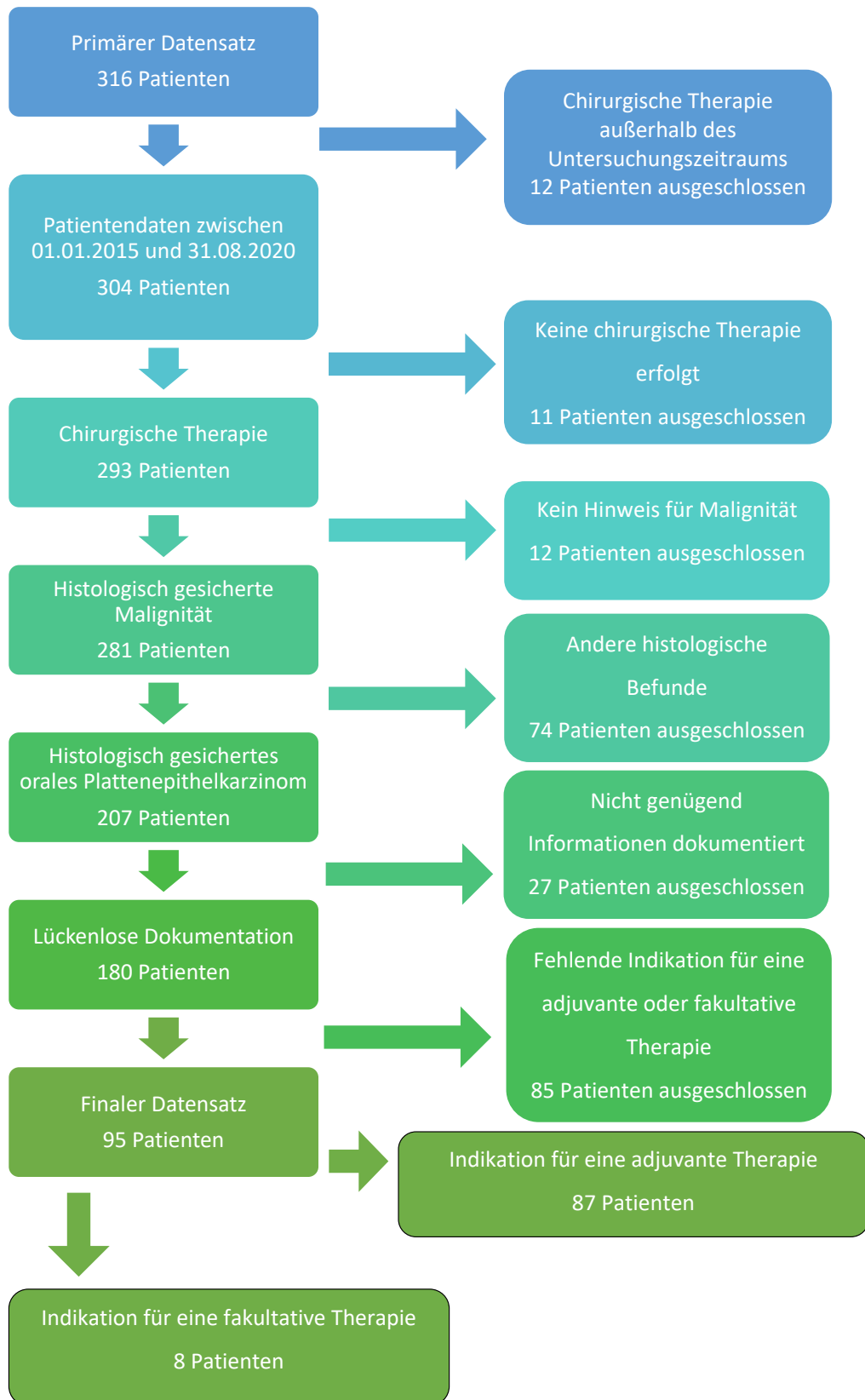


Abbildung 2: Patientenselektion nach Ausschlusskriterien

2.2.1 Erhobene klinische Parameter

Die Erfassung der klinischen Parameter erfolgte nach Durchsicht der digitalen Patientenakten. Den digitalen Patientenakten wurden die Ergebnisse der interdisziplinären Tumorkonferenzen, die Pathologieberichte, die Operationsberichte und die Arztbriefe entnommen. Des Weiteren wurden die abschließenden Strahlenberichte für die genaue Dokumentation der erfolgten Radio- oder Radiochemotherapie herangezogen. Für die weitere Analyse erfolgte eine Dokumentation der Daten in einer Excel-Tabelle. Diese erfasste den Geburtstag, das Diagnosedatum, das Alter der Patienten bei Diagnosestellung, das Geschlecht, das Operationsdatum, die ICD-Klassifikation und die Lokalisation des Tumors. Aus den Pathologieberichten wurden die Informationen über die Invasionsstiefe, die TNM-Klassifikation, die Invasion der Perineuralscheiden, die Veneninvasion, die Lymphgefäßinvasion, das extrakapsuläre Wachstum, das Grading und der R-Status entnommen.

Die Arztbriefe und die Operationsberichte gaben Auskunft über die durchgeführte *neck dissection* und deren Einstufung in Level. Der Bericht der Tumorkonferenz beinhaltete die für diese Studie essenziellen Information über die Indikation für eine adjuvante Therapie oder ob eine fakultative Behandlung empfohlen wurde. Dies wurde auch für die Rezidive (Erstrezidiv, Zweitrezidiv usw.), neben dem Diagnosedatum des Rezidivs, erfasst.

Weiterführend wurde vermerkt, ob die empfohlene adjuvante Therapie oder fakultative Therapie wahrgenommen wurde, mit dem zusätzlichen Vermerk des Grundes einer möglichen Nichtwahrnehmung. Bei erfolgter Radio- oder Radiochemotherapie wurden der Behandlungsstart, die geplante sowie erhaltene Dosis, das Behandlungsende und die Nebenwirkungen erfasst. Bei der Chemotherapie wurde das Chemotherapeutikum dokumentiert. Der abschließende Strahlenbericht gab Auskunft über eine mögliche Unterbrechung oder Abbruch der Therapie. Abschließend wurde der klinische Status und der letzte klinische Kontakt erfasst.

2.2.2 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde unter der Nummer 8/2/22 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität, Göttingen genehmigt.

2.2.3 Statistik und statistische Parameter

Alle oben genannten Variablen wurden in Microsoft Excel (Version 16.59, MacOS) dokumentiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 28 für Windows (IBM,

Chicago Illinois, USA). Es wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden u. a. die 2-Jahres-Überlebensraten und 5-Jahres-Überlebensraten betrachtet. Der Einfluss einzelner Variablen auf das Überleben wurde mit Hilfe des Breslow-Tests geprüft. Dieser wurde aufgrund der Überschneidung der Kurven dem Log-rank-Test vorgezogen. Zur Auswertung der Überlebenszeitfunktionen wurde der Median herangezogen. Durch die meist rechtsschiefe Verteilung der Überlebenszeit, ist der in der Statistik oft verwendete Mittelwert fehlerhaft. Der Median trifft eine präzisere Aussage über den Zeitpunkt, an dem 50 % der Patienten verstorben sind. Zur Beschreibung des unabhängigen Einflusses der signifikanten Variablen wurde die Cox-Regression zur multivariaten Analyse durchgeführt.

Zur Überprüfung der Hypothese bezüglich des Zusammenhangs nominaler und ordinaler Variablen, wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt und die statistische Signifikanz bei einem p-Wert von $p \leq 0,05$ festgelegt. Zur Abschätzung des Risikos wurde die Odds-Ratio ermittelt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

2.2.4 Textverarbeitung und Grafische Darstellung

Die Textverarbeitung erfolgte in Microsoft Word (MacOs) 16.69.1. Die Zitate und das Literaturverzeichnis wurden unter Verwendung der Göttinger Zitierweise mit Zotero (6.0.19-beta.15+6374aea1c) erstellt, wobei PubMed (National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894) zur Literaturrecherche herangezogen wurde. Die finalen grafischen Darstellungen, der in SPSS erstellten Graphiken und Tabellen, erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel (Version 16.59).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse (univariat)

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der deskriptiven Analyse des Patientenkollektivs und der klinischen Parameter vorgestellt. Zunächst werden Alter, Geschlecht und die Lokalisation (des Tumors) beschrieben. Weiter werden die identifizierten Klassifikationen beschrieben, bevor auf die durchgeführten oder nicht durchgeführten therapeutischen Ansätze Bezug genommen wird. Abschließend werden Unterbrechungen und Abbrüche der Therapien sowie Rezidive betrachtet.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv umfasste 59 (62 %) männliche Patienten und 36 (38 %) weibliche Patientinnen. Das mittlere Alter der insgesamt 95 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose $66 \pm 11,2$ Jahre. Eine Altersverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt. Das Alter des ältesten männlichen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 89 Jahre, das Alter des jüngsten männlichen Patienten lag bei 37 Jahren. Bei der ältesten weiblichen Patientin kam es im Alter von 88 Jahren und bei der jüngsten weiblichen Patientin im Alter von 46 Jahren zu der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms. Das Maximum der Altersverteilung nach Gruppen, bezogen auf beide Geschlechter, lag im 6. Lebensjahrzehnt der Patienten (Abbildung 3).

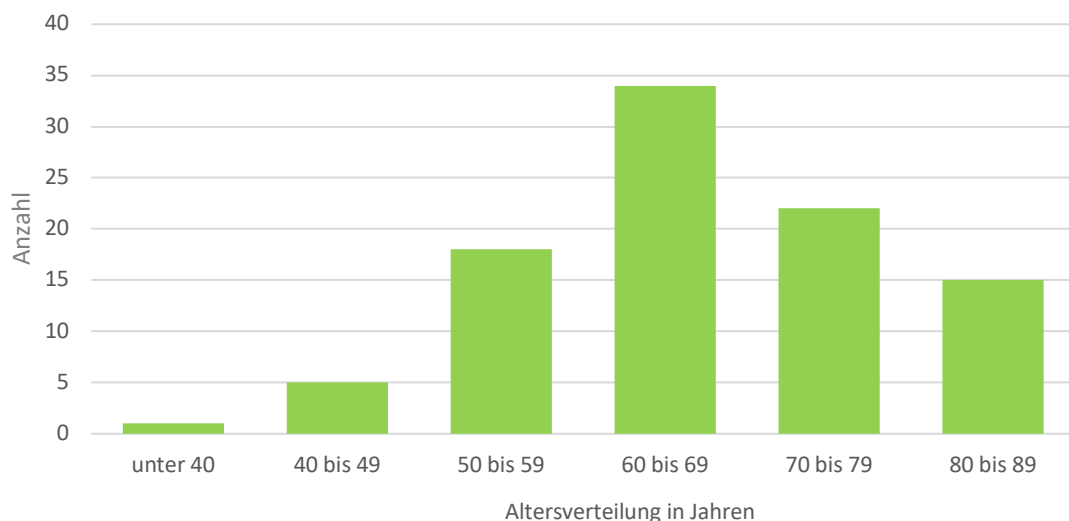


Abbildung 3: Altersgruppenverteilung (n=95)

In Abbildung 4 ist die Altersgruppenverteilung nach Geschlecht dargestellt. Es zeigte sich eine Häufung der männlichen Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren (70,6 %). Das Durchschnittsalter lag bei dieser Patientengruppe bei 65,15 Jahren. Bei den weiblichen Patientinnen wurde ein orales Plattenepithelkarzinom am häufigsten im 7. Lebensjahrzehnt diagnostiziert (Durchschnittsalter 69,96 Jahre).

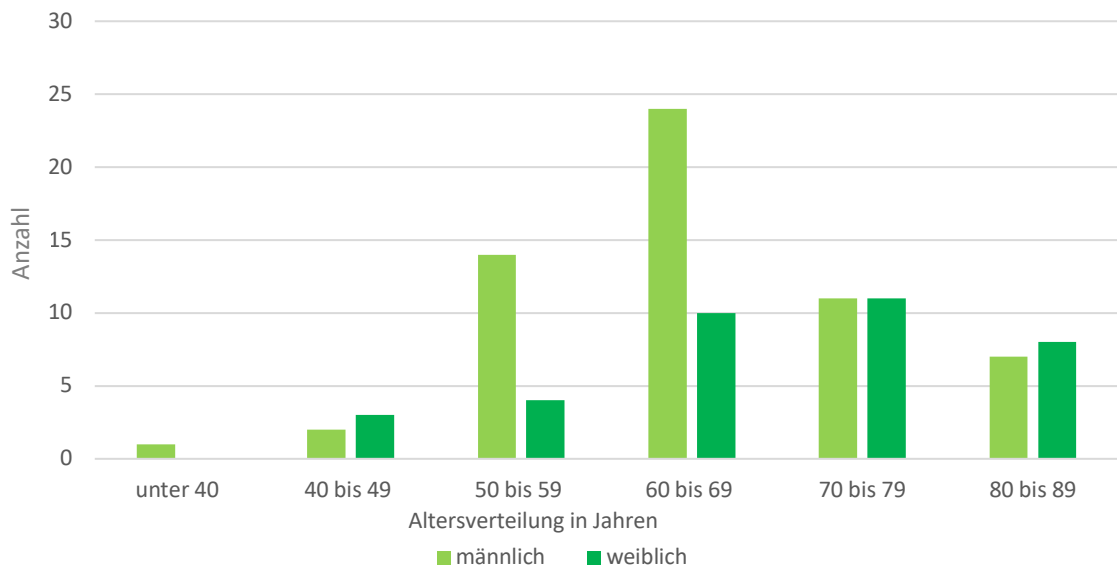


Abbildung 4: Verteilung der Altersgruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht (n=95)

3.1.2 Lokalisation und ICD

Zur Lokalisation der Karzinome ließ sich eine ungleiche Verteilung feststellen. Plattenepithelkarzinome im Bereich der Unterkiefergingiva oder des Mundbodens stellten den Hauptteil der Befunde beim Patientenkollektiv mit 55,7 % (n=53). Am seltensten waren die Karzinome im Bereich der Oberkiefergingiva in 2,1 % (n=2) und im Bereich des Gaumens in 2,1 % (n=2) vertreten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Lokalisation nach Häufigkeit des Vorkommens (n=95)

Lokalisation	Häufigkeit
Zunge	19 (20 %)
Unterkiefergingiva	28 (29,4 %)
Oberkiefergingiva	2 (2,1 %)
Mundboden	26 (27,4 %)
Gaumen	2 (2,1 %)
Wangenschleimhaut	9 (9,5 %)
mehrere Teilbereiche	9 (9,5 %)

3.1.3 (p)TNM-Klassifikation

3.1.3.1 T-Klassifikation

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der in der Studie auftretenden pT-Klassifikationen. Zu 31,6 % (n=30) und damit am häufigsten in der eingeschlossenen Studiengruppe wurde pT3 diagnostiziert. Darauf folgten die Diagnosen eines oralen Plattenepithelkarzinoms mit pT4 (28,4 %, n=27), pT2 (24,2 %, n=23) und pT1 (14 %, n=13).

Die vier pT-Klassifikationen wurden für weitere Analysen in zwei Gruppen zusammengefasst (pT1 und pT2 sowie pT3 und pT4). Bei den weiblichen Patientinnen wurden am häufigsten pT3- und pT4-Karzinome diagnostiziert (58,3 %). Dies traf ebenfalls auf die männlichen Patienten zu. Bei diesen lag die Häufigkeit einer Diagnose von pT3- oder pT4-Karzinome bei 61 %.

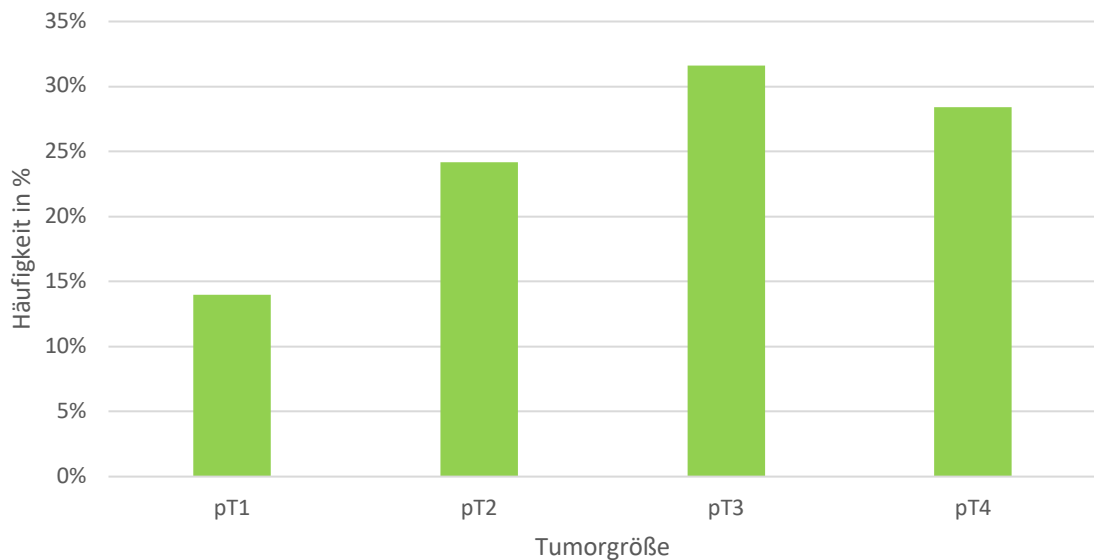


Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeit der pT-Klassifikationen (n=93)

3.1.3.2 N-Klassifikation und Kapselüberschreitung

Bei 4 % (n=4) der Patientenfälle lagen keine Informationen zum pN-Status vor. Es wurde nach Ausschluss dieser Patienten die Häufigkeit der pN-Klassifikationen, bezogen auf 91 Patienten, untersucht. Bei 27,5 % (n=25) der einbezogenen Patientenfälle, wurde ein pN0-Status verzeichnet. Insgesamt wurde bei 72,6 % (n=66) der Patienten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Zu gleichen Anteilen in Höhe von 23,07 % (n=22) wiesen die Patienten solitär ipsilaterale Lymphknotenmetastasen von bis zu 3 cm (pN1) und Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten von bis zu 6 cm (pN2b) auf. Patienten ohne diagnostizierte Lymphknotenmetastasen waren zu 28,6 % (n=26) im Patientenkollektiv vertreten. Eine

pN3b-Diagnose war bei 14,3 % (n=13) der Patienten gegeben. Weniger häufig kamen mit 7,7 % (n=7) Patienten mit einer pN2c-Diagnose und Patienten mit einer pN2a-Diagnose 1,1 % (n=1) vor (Abbildung 6). Zu einer Kapselüberschreitung kam es bei 31,6 % (n=30) der Patienten.

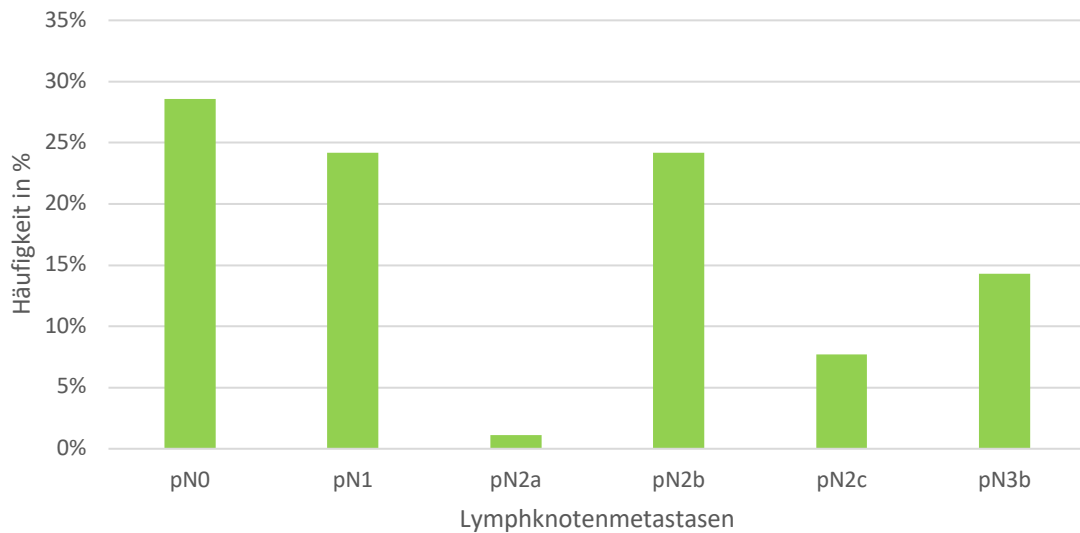


Abbildung 6: Verteilung der Häufigkeit der pN-Klassifikationen (n=91)

3.1.3.3 Fernmetastasen

Fernmetastasen (M1) lagen nach der Erstdiagnose des Primärtumors bei drei Patienten (3,2 %) vor. Bei 90 Patienten (94,7 %) lagen keine Fernmetastasen vor oder das Vorkommen konnte nicht beurteilt werden (MX). Keinerlei Informationen über mögliche Fernmetastasen gab es bei zwei Patienten (2,1 %).

3.1.3.4 Tumorstadien

Werden Lokalisation, pTNM-Klassifikationen und Fernmetastasen zusammen betrachtet, ergibt sich das Tumorstadium (Tumorstaging). Ein Tumor mit dem UICC-Stadium 0 lag nicht vor. Stadium I, in 3,2 % (n=3) der Fälle und Stadium II, in 2,1 % (n=2) der Fälle, waren zu fast gleichen Anteilen vertreten. Stadium III folgte darauf in 29,5 % der Fälle (n=28). Bei den meisten Patienten (63,2 %, n=60) wurde das Stadium IV diagnostiziert (Abbildung 7). Bei zwei Patienten lagen zu wenige Informationen vor, um ein Tumorstadium festzulegen.

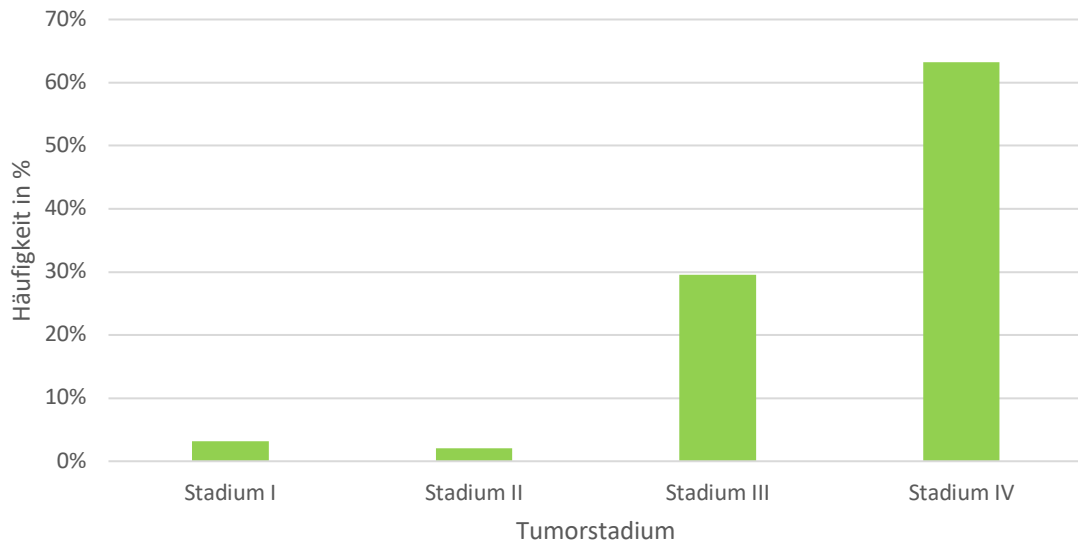


Abbildung 7: Häufigkeit der Gruppen eingeteilt nach dem UICC-Stadium in Prozent (n=93)

3.1.3.5 Tumorgrading

Nach Durchsicht der histologischen Berichte wies keiner der Patienten ein Karzinom mit dem Grading G4 (undifferenziert) auf. Die histologische Diagnose einer mäßigen Differenzierung (G2) beschrieb mit 78,9 % (n=75) den Hauptteil aller Patientenfälle. Die Patienten mit einer schlechten Differenzierung der Tumorzellen (G3) waren zu 11,6 % (n=11) und Patienten mit der Diagnose gut differenzierbarer Tumorzellen (G1) zu 7,4 % (n=7) vertreten.

3.1.3.6 Residualtumor

In der postoperativen pathohistologischen Untersuchung der Schnitte wurde ein Residualtumor (R1) bei 10 Patienten (10,5 %) diagnostiziert. Bei vier Patienten war der R-Status nicht bekannt. Somit waren 81 der Patienten (85,3 %) im Anschluss an die Operation ohne Residualtumor.

3.1.3.7 Lymph- und Blutgefäßinvasion

Eine Invasion der Lymphgefäße war bei 17,5 % (n=16) der Patienten nachzuweisen. Keine Information über die Lymphgefäßinvasion gab es bei 6,3 % (n=6) Patienten. Zu einer Blutgefäßinvasion kam es bei 1,1 % (n=1) der Patienten. Bei 5,3 % (n=5) der Patienten war der Status der Blutgefäßinvasion nicht bekannt.

3.1.3.8 Perineurale Invasion

Bei 9,5 % (n=9) der Fälle gab es keine Information über den perineuralen Befund. Zu einer perineuralen Invasion kam es bei 8,4 % (n=8) der Fälle, somit wurde bei 82,1 % (n=78) keine perineurale Invasion diagnostiziert.

3.1.3.9 Invasionstiefe

In 55 Fällen wurde die Invasionstiefe nicht dokumentiert. Somit waren 40 Werte verwendbar. Der kleinste Wert lag dabei bei 4 mm und der höchste Wert bei 35 mm. Der Mittelwert lag bei 13,6 mm (Abbildung 8).

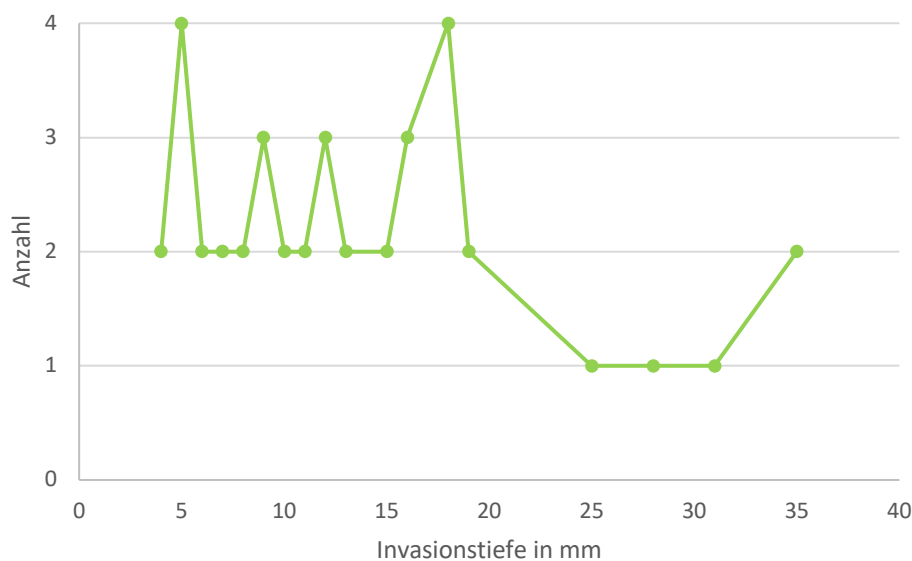


Abbildung 8: Invasionstiefe nach Häufigkeit (n=40)

3.1.4 Therapeutische Ansätze

3.1.4.1 Chirurgische Therapie

Bei 89 der 95 Patienten wurde eine *neck dissection* durchgeführt. Für zwei Patienten war die Information über eine erfolgte *neck dissection* nicht gegeben. Zu einer *neck dissection* auf der rechten Seite kam es bei 30,3 % (n=27) und auf der linken Seite bei 23,6 % (n=21) der Patienten. Zu einer bilateralen *neck dissection* kam es bei 44,9 % (n=40) der Patienten. Bei 2,2 % (n=2) wurde keine *neck dissection* durchgeführt.

3.1.4.2 Adjuvante Therapie

Bei 87 der 95 Patienten lag eine Indikation für eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie vor. Acht Patienten erhielten die Empfehlung zu einer fakultativen adjuvanten Radio-

oder Radiochemotherapie. Trotz der Indikation für eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, wurde diese bei 31 % (n=27) der Patienten nicht durchgeführt. Wahrgenommen wurde die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie von 63,2 % (n=60) der Patienten. Eine Indikation für eine Radiochemotherapie lag bei 60 % (n=36) der 60 Patienten vor. Davon lehnten sechs die Chemotherapie ab, so dass eine alleinige Radiotherapie erfolgte. Insgesamt kam es zu einer alleinigen Radiotherapie bei 30 der 60 Patienten und ebenfalls bei 30 Patienten zur Kombination von Radio- und Chemotherapie.

Die Information, warum eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie nicht durchgeführt wurde, lag nur bei wenigen Patienten vor. Die Patienten begründeten die Ablehnung durch z. B. das hohe Alter oder durch einen reduzierten Allgemeinzustand.

Die adjuvante Therapie wurde beim gesamten Patientenkollektiv innerhalb von durchschnittlich $13,6 \pm 3,6$ Wochen nach der chirurgischen Therapie beendet. Die 13,6 Wochen des Mittelwertes wurden zur einfacheren Verwendung auf 14 Wochen aufgerundet und das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt (Abbildung 9). Bei 34 Patienten kam es innerhalb von 14 Wochen zu einer Beendigung der Therapie (57,6 %). Bei 25 Patienten (42,4 %) wurde die Therapie nach mehr als 14 Wochen beendet (Abbildung 9).

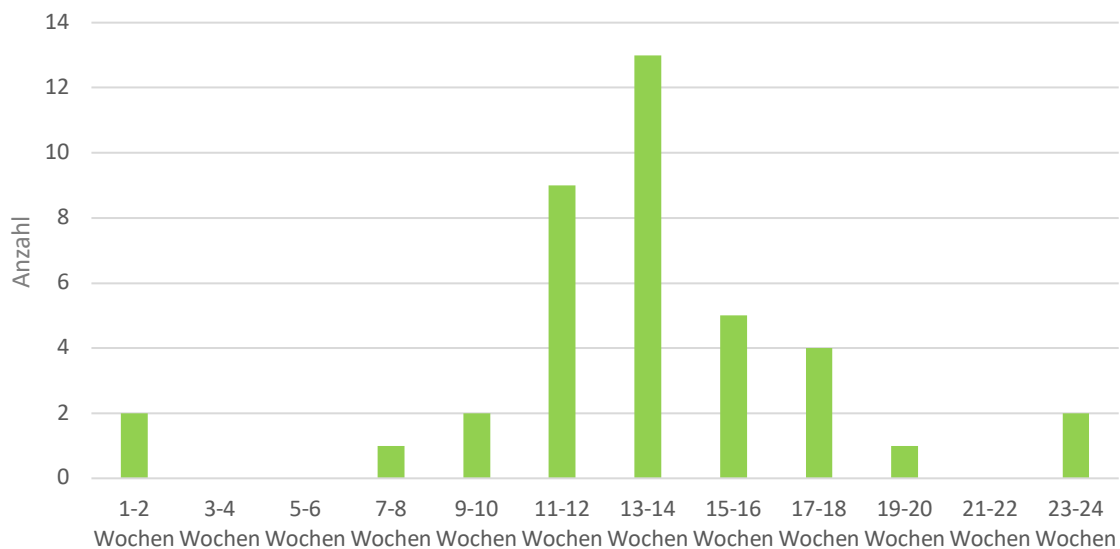


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Zeit zwischen Operation und Ende der adjuvanten Therapie (n=59)

3.1.4.3 Fakultative Therapie

Bei acht Patienten wurde die Empfehlung für eine fakultative adjuvante Radiotherapie ausgesprochen. Zu einer Zustimmung der empfohlenen Therapie kam es bei drei Patienten. Durch die geringe Datenmenge war eine weiterführende Untersuchung nicht zielführend. In

den folgenden Analysen wurden daher nur die Patienten mit einer Indikation für eine adjuvante Therapie untersucht.

3.1.5 Unterbrechungen und Abbruch

Zu einem Abbruch der Radio- oder Radiochemotherapie kam es bei sieben Patienten. Bei fünf dieser Patienten erfolgte der alleinige Abbruch der Chemotherapie, unter Fortführung der Radiotherapie. Zu einer Unterbrechung der Radio- oder Radiochemotherapie kam es in dem betrachteten Patientenkollektiv bei drei Patienten. Die Unterbrechung erstreckte sich bei einem Patienten über einen Zeitraum von fast drei Wochen und wurde in Folge mit zusätzlichen Fraktionen ausgeglichen.

Die Behandlungen wurden ab- oder unterbrochen aufgrund von Nebenwirkungen, die von den Patienten nicht tolerierbar waren oder medizinisch gegen eine Weiterführung der Therapie sprachen. Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren Mukositis in 38 Fällen und Erytheme in 29 Fällen. Die Patienten berichteten unter anderem von Xerostomie, Stomatitis, Alopezie, Dysphagie, Leukozytopenie sowie Thrombozytopenie.

3.1.6 Rezidive

Es kam bei 40 % (n=38) der Patienten im Untersuchungszeitraum zu einem Rezidiv. Eine über den Studienzeitraum andauernde Rezidivfreiheit gab es bei 54,7 % (n=52) der Patienten. Zu 5,3 % (n=5) der Patienten gab es keine Information über ein Rezidiv.

3.2 Korrelationen

3.2.1 Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation, dem Überlebensstatus und dem Geschlecht der Patienten

Die Häufigkeit der Todesfälle der Patienten, aufgeteilt nach der Lokalisation des Tumors, wurde mit Hilfe von Tabelle 10 untersucht. Abgesehen von den zwei Patienten, welche die Gruppe der Patienten mit einer Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms im Oberkiefer bildeten, verstarben prozentual die meisten Patienten in der Gruppe der Patienten mit einem oralem Plattenepithelkarzinom, welches sich über mehrere Teilbereiche (66,7 %, n=6) erstreckte. Darauf folgten die Patienten mit einem Mundbodenkarzinom, welche zu 63,6 % (n=14) verstarben. Die Auswertung mittels exaktem Test nach Fisher ergab einen p-Wert von $p=0,287$ (Tabelle 10).

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Lokalisation der oralen Plattenepithelkarzinome und dem Überlebensstatus (n=87, p=0,287)

		lebend	verstorben
Lokalisation	Zunge	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)
	Unterkiefergingiva	18 (69,2 %)	8 (30,8 %)
	Oberkiefergingiva	1 (50 %)	1 (50 %)
	Mundboden	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)
	Gaumen	1 (50 %)	1 (50 %)
	Wangenschleimhaut	4 (50 %)	4 (50 %)
	mehrere Teilbereiche	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Verteilung der Karzinome ließ sich keine statistische Signifikanz feststellen (p=0,387). Ein deutlicher Unterschied zeigte jedoch die Verteilung bei den Mundbodenkarzinomen, welche zu 77,3 % bei Männern und zu 22,7 % bei Frauen auftraten und bei den oralen Plattenepithelkarzinomen, welche sich über mehrere Teilbereiche erstreckten (Tabelle 11).

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Lokalisation der oralen Plattenepithelkarzinome und dem Geschlecht (n=87, p=0,387)

		männlich	weiblich
Lokalisation	Zunge	9 (50 %)	9 (50 %)
	Unterkiefergingiva	14 (53,8 %)	12 (46,2 %)
	Oberkiefergingiva	2 (100 %)	0 (0 %)
	Mundboden	17 (77,3 %)	5 (22,7 %)
	Gaumen	1 (50 %)	1 (50 %)
	Wangenschleimhaut	5 (62,5 %)	4 (37,5 %)
	mehrere Teilbereiche	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)

3.2.2 Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Therapie und anderen Variablen

Die Anzahl der Ablehnungen der adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie, aufgeteilt nach dem Alter, ist in Tabelle 12 dargestellt. Es zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit hinsichtlich der Ablehnung der Therapie, bei einer statistischen Signifikanz von p=0,002. Zu einer Ablehnung kam es vor allem bei Patienten in der Altersgruppe von 80 bis 89 Jahren. Der prozentuale Anteil der Ablehnungen war mit 73,3 % (n=11) der Fälle in dieser Gruppe am höchsten. Darauf folgten die Patienten im Alter von 70 bis 79 Jahren 35 % (n=7) und 60 bis 69 Jahren 23,3 % (n=6).

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Therapie und dem Alter der Patienten (n=87, p=0,002)

		adjuvante Therapie	
		abgelehnt	wahrgenommen
Altersverteilung	unter 40	0 (0 %)	1 (100 %)
	40 bis 49	1 (25 %)	3 (75 %)
	50 bis 59	2 (11,8 %)	15 (88,2 %)
	60 bis 69	7 (23,3 %)	23 (76,7 %)
	70 bis 79	7 (35 %)	13 (65 %)
	80 bis 89	11 (73,3 %)	4 (26,6 %)

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs des Geschlechts mit einer möglichen Ablehnung der Radio- oder Radiochemotherapie zeigte sich, dass die weiblichen Studienteilnehmerinnen eine indizierte adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie zu 53,1 % (n=17) ablehnten. Der Anteil der Ablehnungen durch die männlichen Studienteilnehmer betrug 20 % (n=11) (Tabelle 13). Das Geschlecht zeigte somit einen signifikanten Einfluss auf die Ablehnung der adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie (p=0,002) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie und dem Geschlecht (n=87, p=0,002)

	abgelehnt	wahrgenommen
männlich	11 (20 %)	44 (80 %)
weiblich	17 (53,1 %)	15 (46,9 %)

Die pT- und die pN-Klassifikation zeigten mit p=0,835 und p=0,107 keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ablehnung der Radio- oder Radiochemotherapie.

3.2.3 Zusammenhang zwischen der Rezidivhäufigkeit und anderen Variablen

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Rezidivhäufigkeit und der TNM-Klassifikationen lag für keine der Klassifikationen eine statistische Signifikanz vor. Zusätzlich ist bei mehreren Variablen die geringe Anzahl der betrachteten Fälle zu erwähnen.

Bei der Einteilung der Patienten nach ihrer pT-Klassifikation zeigte sich folgendes: Die Patienten mit einer pT4-Diagnose wiesen mit einer Häufigkeit von 50 % am häufigsten Rezidive auf (n=13). Bei Patienten mit einer pT3-Diagnose kamen Rezidive in 43,5 % (n=10) und bei Patienten mit einer pT2-Diagnose in 33,3 % (n=10) der Fälle vor (p=0,704). Bei den Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefund kam es in 53,5 % der Fälle zu einem Rezidiv. Die Einteilung nach Lymphknotenbefall (pN-Klassifikation) (Tabelle 14) zeigte

eine Häufung der Rezidive bei Patienten mit einer pN1-Diagnose in 60 % (n=9) der Fälle. Bei 53,3 % (n=16) der Patienten mit pN2 (a-c)-Diagnose kam es zu einem Rezidiv. Darauf folgten die Gruppen der mit pN3 diagnostizierten oralen Plattenepithelkarzinome, welche zu 46,2 % betroffen waren und Patienten mit einer pN0-Diagnose, welche zu 24 % betroffen waren (p=0,037) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Erstrezidive nach N-Klassifikation (n=95, p=0,037)

		Rezidiv	
		kein Rezidiv	Rezidiv
N-Klassifikation	pN0	19 (76 %)	6 (24 %)
	pN1	6 (40 %)	9 (60 %)
	pN2	14 (46,7 %)	16 (53,3 %)
	pN3	7 (53,8 %)	6 (46,2 %)

Die meisten Patienten mit einer an den Primärtumor anschließenden Rezidivdiagnose konnten in Stadium III und Stadium IV eingeteilt werden (97,3 %, n=36). Diese Gruppe beinhaltete zu 78,4 % die Patienten mit einem Stadium IV. Grundsätzlich erkrankte diese Gruppe zu 48,3 % (n=29) an einem Rezidiv. Die Patienten mit dem Stadium III wiesen im Studienverlauf zu 33,3 % (n=7) ein Rezidiv auf (p=0,151).

Die Patienten, bei denen in der postoperativen pathohistologischen Untersuchung ein Residualtumor zu erkennen war, wurden im Studienverlauf zu 60 % (n=6) mit einem Rezidiv diagnostiziert (p=0,318).

Bei der Einteilung der Patienten nach ihrem Grading kam es bei den Patienten mit einer G2-Diagnose in 45,6 % (n=31) der Fälle zu einem Rezidiv (p=0,785). Die Invasion der Lymphgefäße (8 von 15 Patienten betroffen) sowie die Invasion der Blutgefäße (0 von 1 Patient) zeigten mit p=0,103 und p=0,067 keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs. Bei den von einem Rezidiv betroffenen Patienten wurden zusätzlich zum Primärtumor in drei Fällen eine Fernmetastase diagnostiziert. Mit p=0,492 lag hier ebenfalls keine statistische Signifikanz vor.

Bei 46,7 % (n=27) der Patienten mit einer Indikation für eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, welche dieser auch zugestimmt hatten, wurde im Laufe des Studienzeitraums ein Rezidiv diagnostiziert. Die therapieablehnenden Patienten bekamen zu 33,3 % (n=9) ein Rezidiv (Tabelle 15). Die Auswertung des exakten Tests nach Fisher zeigte keine Signifikanz (p=0,349).

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen den Fällen mit einer adjuvanten Therapie und dem Auftreten eines Rezidivs (n=87, p=0,349)

		adjuvante Therapie	
		abgelehnt	wahrgenommen
Rezidiv	nein	18 (66,7 %)	32 (58,3 %)
	ja	9 (33,3 %)	28 (46,7 %)

3.3 Überlebensraten

3.3.1 Zensierte Fälle

Zensiert wird der Austrittszeitpunkt der Patienten, welche nicht über einen 5-Jahres-Zeitraum untersucht werden konnten. Diese Patienten wurden bis zu ihrem Austritt aus der Studie mit einbezogen.

3.3.2 Overall survival

Im gesamten Studienzeitraum verstarben 42 der 87 Patienten (48,3 %). Zur Berechnung des *overall survivals* (OS) wurde der Zeitraum von der Diagnose des oralen Plattenepithelkarzinoms bis zu dem Todestag der Patienten oder dem „Cut-off“-Tag herangezogen und mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven beschrieben. Bei der Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Abbildung 10) für die Patienten mit der Indikation für eine adjuvante Therapie, lag die 5-Jahres-Überlebensrate (60 Monate) bei 33 %. Der Median lag bei $33 \pm 9,3$ Monaten. Sieben Patienten überlebten fünf Jahre.

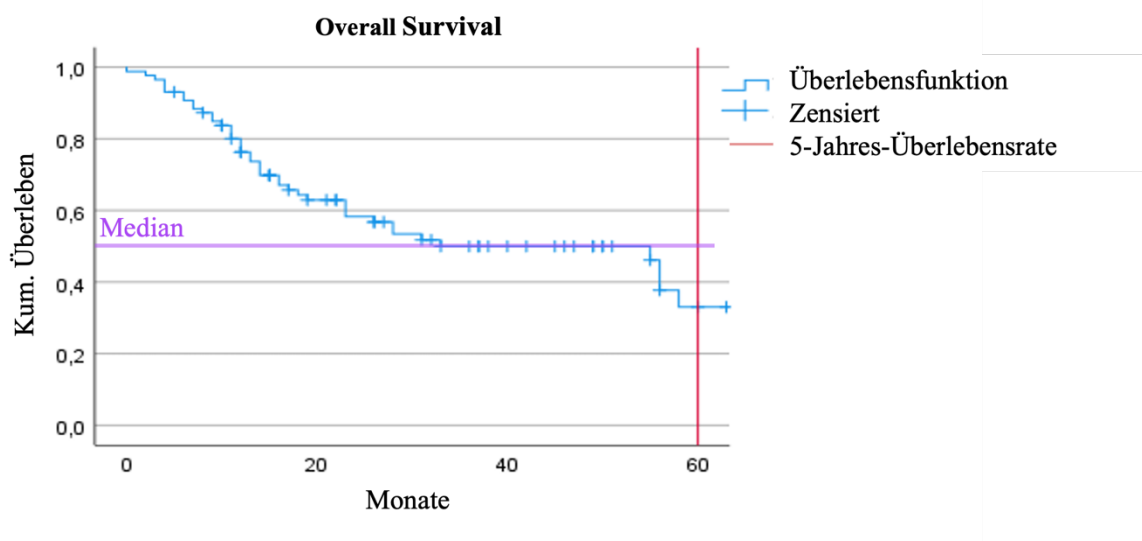


Abbildung 10: Overall survival (n=87)

3.3.2.1 Overall survival – Alter und Geschlecht

Unter Einbeziehung des Geschlechts lag die 5-Jahres-Überlebensrate der weiblichen Patienten bei 38,2 % und die der männlichen Patienten bei 29,3 %. Die Kurvenverläufe überschneiden sich im Laufe des Untersuchungszeitraums mehrmals. Männliche Patienten überlebten im Median $28 \pm 13,7$ Monate. Weibliche Patienten überlebten im Median $55 \pm 14,7$ Monate. Nach fünf Jahren waren jeweils drei Patienten in der entsprechenden Gruppe vorhanden. Eine statistische Signifikanz war nach dem Breslow-Test ($p=0,940$) nicht gegeben (Abbildung 11).

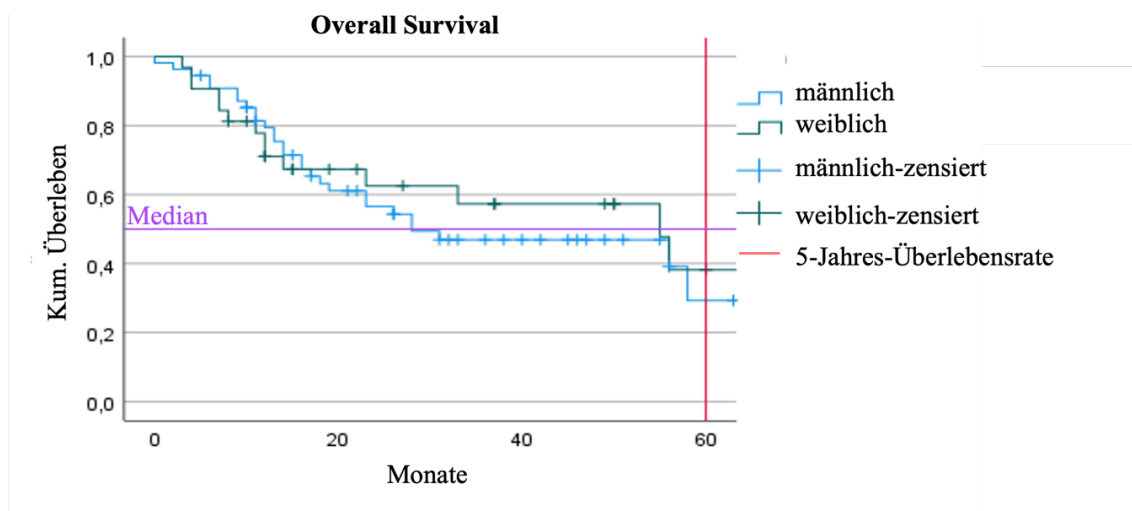


Abbildung 11: Overall survival nach Geschlecht (n=87, p=0,940)

Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten und der Überlebensrate, zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,290$). Die Patienten mit einem Alter von über 66 Jahren hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 18,4 % (Median $26 \pm 15,2$ Monate). Die Patienten im Alter unter 66 Jahren überlebten diesen Zeitraum in 45,2 % der Fälle (Median 58 Monate) (Abbildung 12).

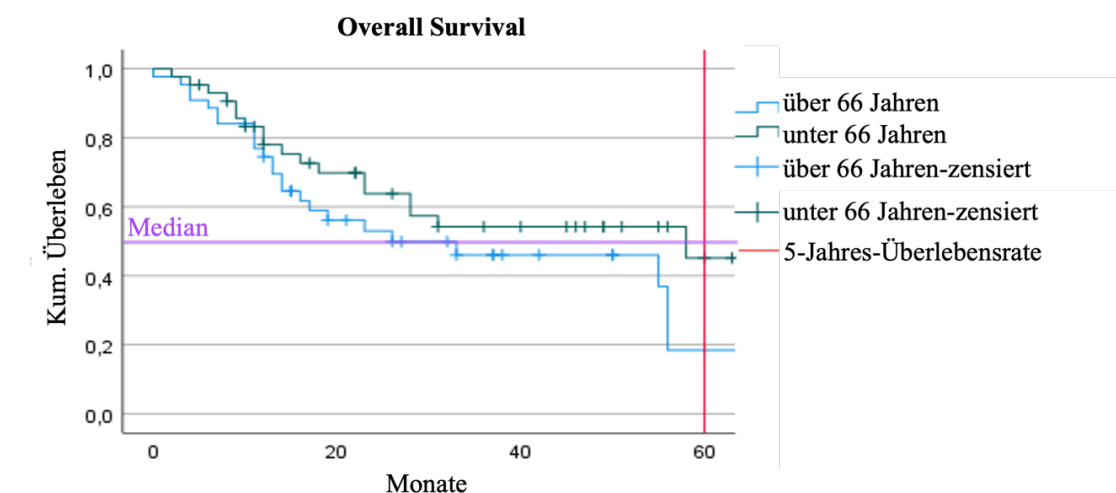


Abbildung 12: Overall survival nach Alter in zwei Gruppen (n=87, p=0,290)

3.3.2.2 Overall survival – Lokalisation

Das *overall survival*, bezogen auf die Lokalisation der Tumore, ließ sich ebenfalls mit einer Kaplan-Meier-Kurve beschreiben. Die Patienten wurden nach der Lokalisation des diagnostizierten Tumors eingeteilt. Die Gruppen der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom am Oberkiefer sowie am Gaumen, bestanden aus jeweils zwei Patienten und wurde in dieser Überlebenszeitanalyse, aufgrund der geringen Anzahl an Patientenfällen, außeracht gelassen. Die Karzinome, die sich auf einen Teilbereich bezogen, wurden alle mit einer ähnlichen 2-Jahres-Überlebensrate beschrieben. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei einer Erkrankung der Unterkiefergingiva bei 63,3 %. Bei Patienten mit einem Zungenkarzinom lag die Überlebensrate bei 67,5 %, bei Patienten mit einem Mundbodenkarzinom betrug sie 58,7 % und bei Patienten mit einem Wangenschleimhautkarzinom 58,3 %.

Allein die Karzinome, welche sich bei der Diagnose über mehrere Teilbereiche ausdehnten, führten zu einer geringeren 2-Jahres-Überlebensrate von 27,8 % ($p=0,0860$). Der Median lag bei den Patienten mit einem Zungenkarzinom bei $33 \pm 15,3$ Monaten, mit einem Mundbodenkarzinom bei $31 \pm 17,9$ Monaten und mit einem Wangenschleimhautkarzinom bei $56 \pm 33,3$ Monaten. Die Patienten, bei denen eine Tumorausbreitung über mehrere Teilbereiche vorlag, überlebten im Median $12 \pm 1,3$ Monate (Abbildung 13).

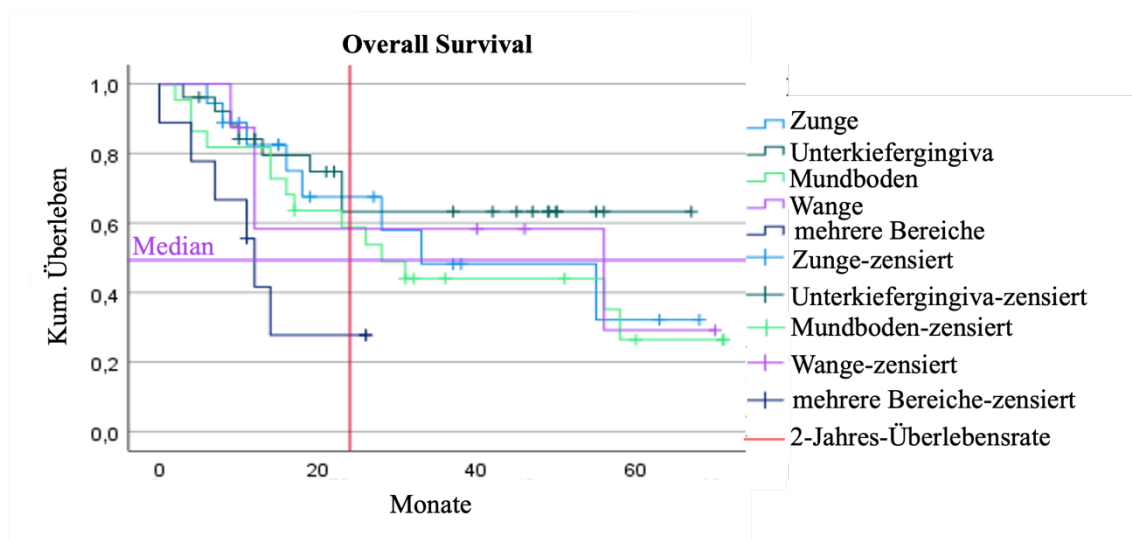


Abbildung 13: Overall survival nach Lokalisation (n=83, $p=0,086$)

3.3.2.3 Overall survival – Ablehnung oder Wahrnehmung der Therapie

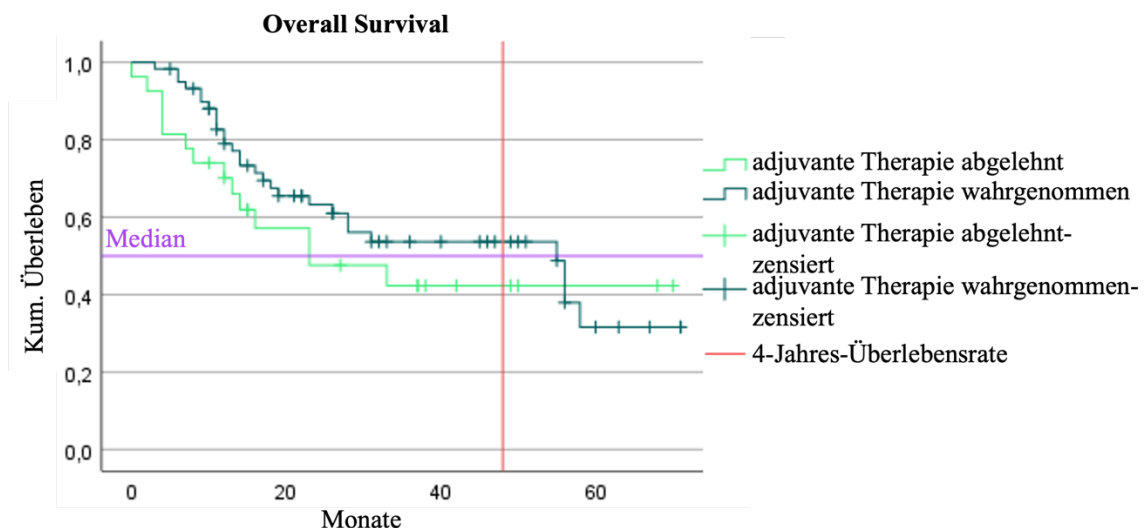
Von der 87 Patienten umfassenden Studiengruppe, bei welcher eine Indikation für eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie vorlag, waren 42 Patienten im Studienzeitraum verstorben. Von den Patienten, die eine adjuvante Therapie ablehnten, verstarben 51,9 %. Bei den Patienten mit adjuvanter Therapie verstarben 46,7 % (Tabelle 16).

Tabelle 16: Adjuvante Therapie wahrgenommen zusammen mit der Aussage über den aktuellen Status der Patienten (n=87, p=0,817)

		adjuvante Therapie	
		abgelehnt	wahrgenommen
klinischer Status	lebend	13 (48,1 %)	32 (53,3 %)
	verstorben	14 (51,9 %)	28 (46,7 %)

Das Risiko zu versterben war in der Gruppe der Patienten, welche eine adjuvante Therapie wahrgenommen hatten, um das 0,813-fache geringer als in der Patientengruppe ohne eine adjuvante Therapie (Odds Ratio=0,813). Dieser Wert zeigte sich allerdings als statistisch nicht signifikant (p=0,654).

In Abbildung 14 werden die Überlebensfunktionen der Patienten, welche eine adjuvante Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms ablehnten, sowie die der Patienten, welche einer adjuvanten Therapie zustimmten, dargestellt. Der p-Wert dieser Überlebens-Analyse lag im Breslow-Test Gesamtvergleich bei 0,155. Die zunächst betrachteten 60 Monate (5-Jahres-Überlebensrate) wurden von sieben Patienten überlebt. In Monat 56 kam es zu einer Überkreuzung der Funktionen. Die Überlebensrate der Patienten ohne eine adjuvante Therapie überstieg zum ersten Mal diejenige der Patienten mit einer adjuvanten Therapie. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten zum Ende des Studienzeitraums wurde der Zeitraum auf 48 Monaten (4 Jahre) festgelegt. Die 4-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einer adjuvanten Therapie lag bei 53,7 %, die der Patienten ohne adjuvante Therapie bei 42,3 %.

Abbildung 14: Vergleich des *overall survivals* der Patienten, die eine adjuvante Therapie wahrgenommen haben, mit den Patienten, die diese abgelehnt haben (n=87, p=0,155)

Der Median der Überlebenszeit, d.h. der Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patienten verstorben war, wurde in Abbildung 14 auf der y-Achse eingezeichnet. Der genaue Wert wurde aus

Tabelle 17 entnommen und betrug bei den Patienten, die eine adjuvante Therapie abgelehnt hatten, $23 \pm 12,2$ Monaten. Bei den Patienten, bei welchen eine adjuvante Therapie erfolgt war, lag der Median bei $55 \pm 11,7$ Monaten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach Wahrnehmung oder Ablehnung der adjuvanten Therapie (n=87)

adjuvante Therapie	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
abgelehnt	23	12,209	0	46,929
wahrgenommen	55	11,712	32,045	77,955

3.3.2.4 Overall survival – pT-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ablehnung und Wahrnehmung der Therapie

Die 5-Jahres-Überlebensrate konnte nicht für alle Gruppen bestimmt werden. Zu einem Vergleich der Ergebnisse wurde daher die 4-Jahres-Überlebensrate dargestellt. Die 4-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einer pT1-Diagnose lag bei 45,5 %. Bei den Patienten mit einer pT2-Diagnose lag diese bei 50 % und bei einer pT3-Diagnose bei 66,1 %. Die 4-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer pT4-Diagnose lag bei 36,4 %. Die Signifikanz im Breslow-Test war $p=0,097$. Der Median war bei der Gruppe mit einer pT4-Diagnose mit $16 \pm 6,3$ Monaten am niedrigsten, darauf folgten die Gruppen mit einer pT2-Diagnose mit $28 \pm 17,4$ Monaten, einer pT1-Diagnose mit 33 Monaten, pT3-Diagnose mit $55 \pm 23,6$ Monaten (Abbildung 15).

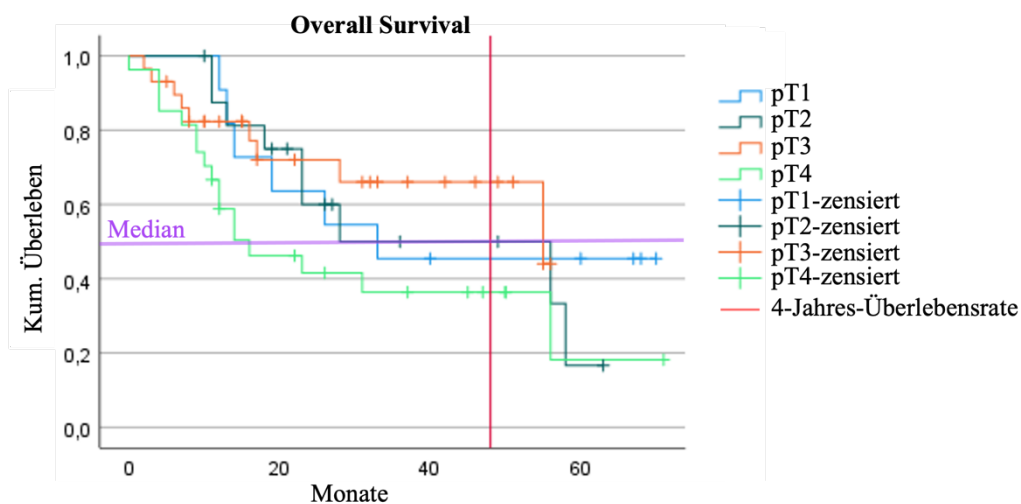


Abbildung 15: Overall survival der T-Klassifikationen im Vergleich (n=84, $p=0,097$)

Das Patientenkollektiv wurde zur exakten Beschreibung und zur Testung des Zusammenhangs der pT-Klassifikation mit der Ablehnung der Therapie in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der Patienten mit einer pT1- oder pT2-Klassifikation war zu 31 %, die Gruppe der

Patienten mit einer pT3- und pT4-Klassifikation zu 65,5 % vertreten. Die fehlenden 2,3 % bezogen sich auf die Patienten mit einer fehlenden Information über die pT-Klassifikation. Die Patienten mit einer pT1- oder pT2-Diagnose lehnten in 32,1 % der Fälle die adjuvante Therapie ab. Zu einer Ablehnung der adjuvanten Therapie kam es in der Gruppe der Patienten, welche mit pT3 oder pT4 diagnostiziert wurden, zu 29,8 % (Tabelle 18).

Tabelle 18: Aufteilung der T-Klassifikation in Gruppen (n=85, p=0,785)

		adjuvante Therapie	
		abgelehnt	wahrgenommen
T-Klassifikation	pT1 und pT2	9 (32,1 %)	19 (67,9 %)
	pT3 und pT4	17 (29,8 %)	40 (70,2 %)

Ferner wurden die zwei Gruppen in Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 16, Abbildung 17) verglichen. Erneut lag eine nicht ausreichende Datenmenge nach 5 Jahren vor und es wurden die Ergebnisse nach 4 Jahren verglichen. Die Kurven überschneiden sich zunächst dauerhaft, bevor sich ungefähr ab dem 30. Monat eine Tendenz abzeichnet. Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei den Patienten, welche eine adjuvante Therapie ablehnten und mit pT1 oder pT2 diagnostiziert wurden, bei 41,7 % (Median $33 \pm 12,5$ Monate). Bei den Patienten, welche eine adjuvante Therapie wahrgenommen hatten, lag die 4-Jahres-Überlebensrate bei 51,7 % (Median $56 \pm 23,2$ Monate) ($p=0,820$). Die Patienten mit einer pT3- und pT4-Diagnose überlebten nach der Ablehnung der adjuvanten Therapie im Median $16 \pm 10,2$ Monate. Bei Wahrnehmung der adjuvanten Therapie lag der Median des Überlebens bei 55 ± 22 Monaten. Die Überlebensrate lag für die Patienten, welche die adjuvante Therapie abgelehnt haben, bei 39,2 %. Die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei den Patienten, welche eine adjuvante Therapie wahrgenommen hatten, bei 53,8 %. Bei den Patienten der Gruppe mit einer pT3- und pT4-Diagnose kommt es nicht zu einer Überschneidung der Funktionen. Die Tendenz der höheren Überlebensrate für die Patientengruppe, welche sich für die adjuvante Therapie entschieden hatten, setzt sich durch, wie auch schon in den oberen Abschnitten erkennbar war. Der Breslow-Test bestätigte mit $p=0,074$, dass keine statistische Signifikanz vorlag.

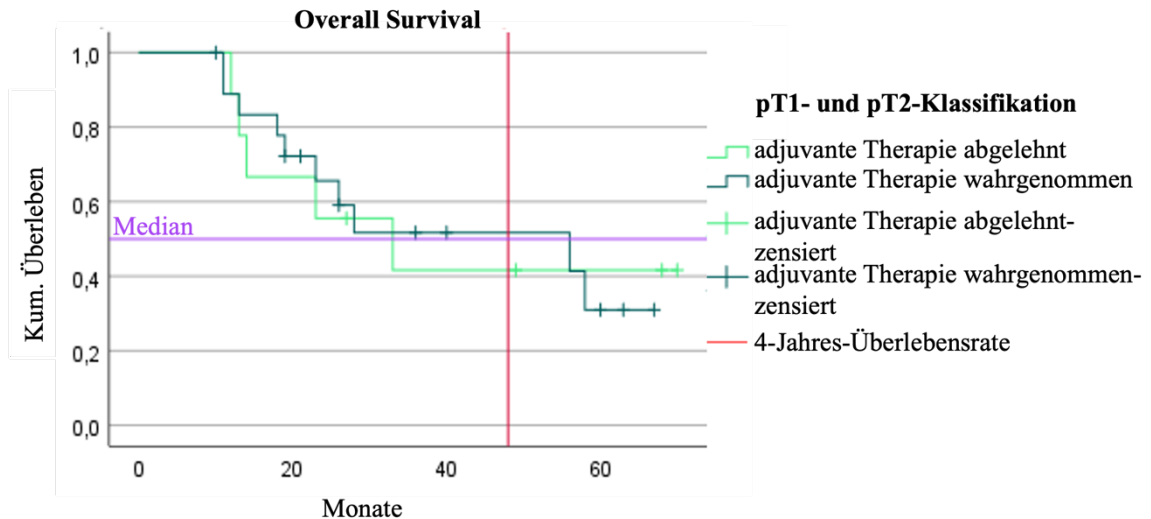


Abbildung 16: *Overall survival* nach pT1- und pT2-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=28, p=0,820)

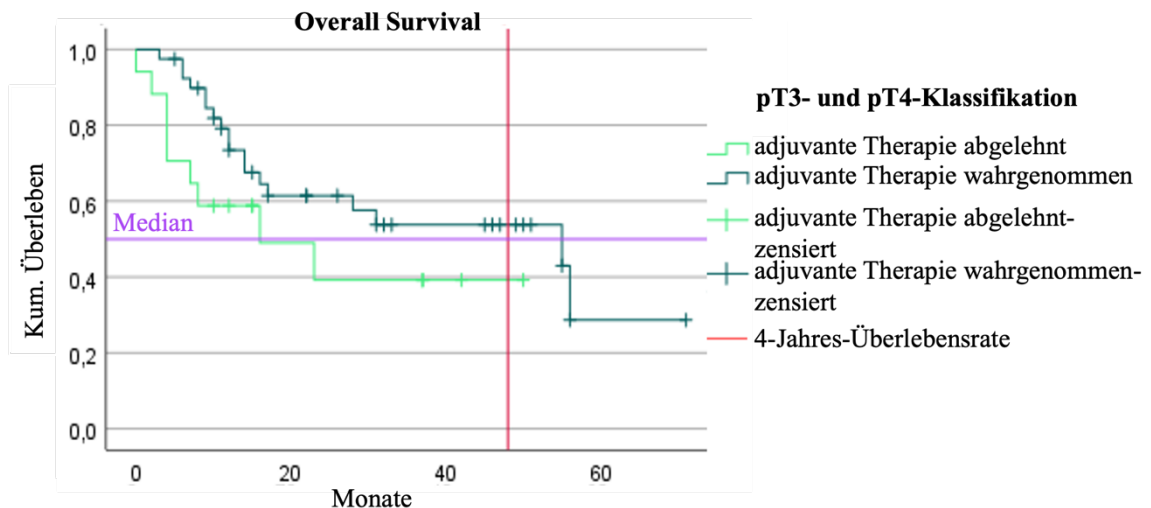


Abbildung 17: *Overall survival* nach pT3- und pT4-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=57, p=0,074)

3.3.2.5 *Overall survival* – pN-Klassifikation im Zusammenhang mit der Ablehnung und Wahrnehmung der Therapie

In Abbildung 18 wird die 4-Jahres-Überlebensrate für die pN-Klassifikation beschrieben. Grundsätzlich verlaufen die Kurven ähnlich. Auffallend ist, dass die Kurve der Patienten mit einer pN2a-Diagnose schon nach kurzer Zeit auf 0 abfällt. Die Gruppe bestand aus einem Patienten, welcher im Laufe des Untersuchungszeitraums verstorben war. Die 4-Jahres-Überlebensraten lagen bei pN0 bei 49,6 %, bei pN1 bei 44,1 %, bei pN2b bei 52,1 %, bei pN2c bei 50 % und bei pN3b bei 52,7 %.

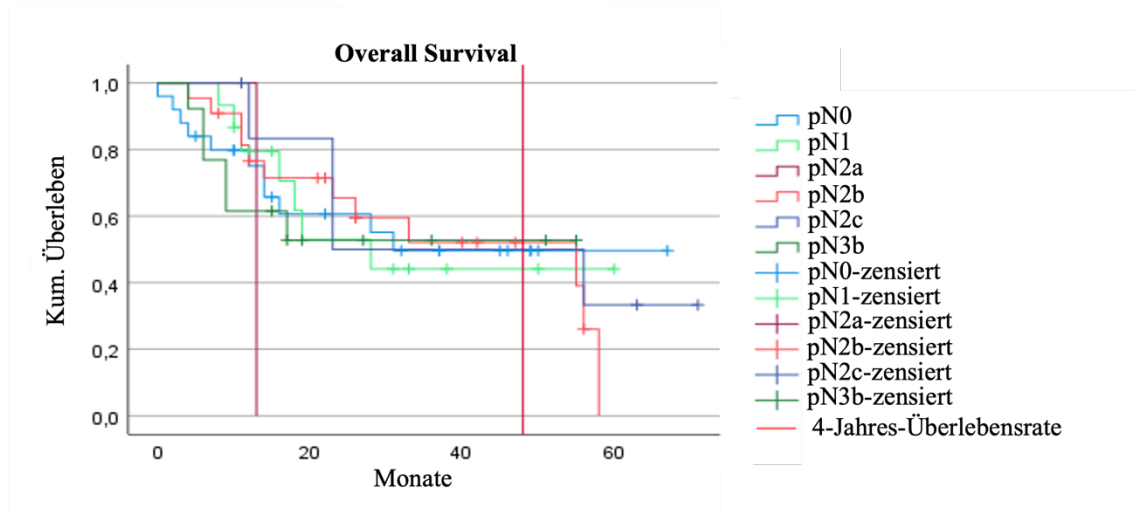


Abbildung 18: Overall survival der pN-Klassifikationen im Vergleich (n=83, p=0,783)

Zu einer Prüfung des Einflusses der N-Klassifikationen hinsichtlich der Ablehnung und der Wahrnehmung der adjuvanten Therapie auf das overall survival wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe der Patienten mit einer pN0- und pN1-Diagnose bestand aus 44 Patienten. Erneut wurde aufgrund von zu wenigen oder keinen Patienten, von einer Beschreibung der 5-Jahres-Überlebensrate abgesehen und das Überleben nach 24 Monaten betrachtet. Nach 24 Monaten stellte sich bei der Gruppe der Patienten, die eine adjuvante Therapie wahrgenommen haben, eine Überlebensrate von 61,7 % ein. Die Patienten ohne eine adjuvante Therapie überlebten zu 57,1 %. Zu erwähnen ist ein im weiteren zeitlichen Verlauf zu beobachtendes Absinken der Überlebensfunktion der Gruppe der Patienten mit adjuvanter Therapie unter die Kurve der Patienten ohne adjuvante Therapie. Der p-Wert lag bei 0,615 (Abbildung 19).

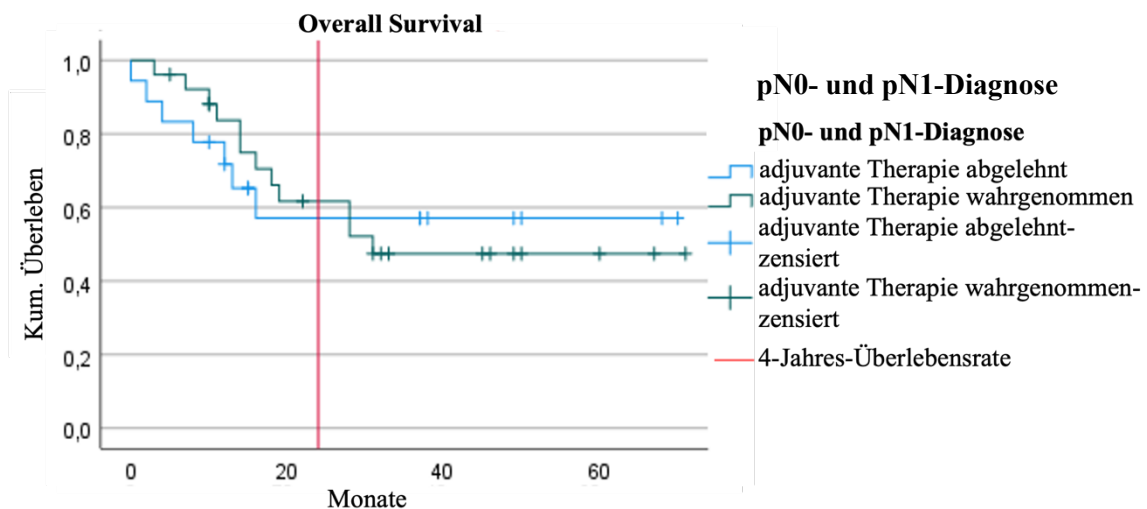


Abbildung 19: Overall survival von Patienten mit pN0- und pN1-Diagnose im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=44, p=0,615)

Die Ergebnisse bei der Untersuchung der Patienten mit einer pN2- und pN3-Diagnose zeigten eine Tendenz in Richtung eines besseren *outcomes* für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie (Abbildung 20). Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne eine adjuvante Therapie betrug 33,3 %. Der Median lag bei $23 \pm 6,4$ Monaten. Bei den Patienten mit einer adjuvanten Therapie lag die Überlebensrate bei 64,6 % nach 24 Monaten. Der Median lag bei $56 \pm 14,8$ Monaten.

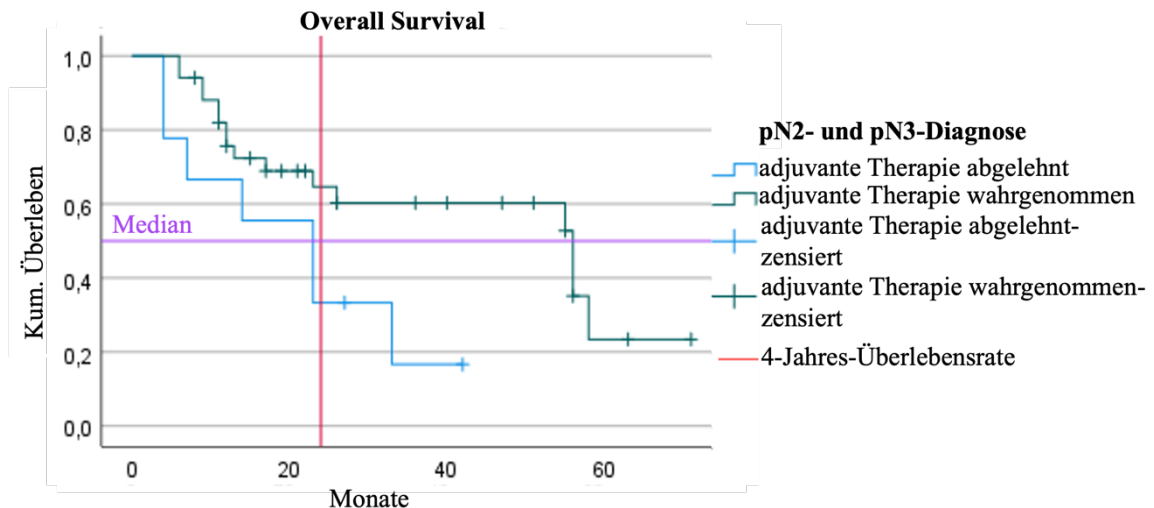


Abbildung 20: *Overall survival* von Patienten mit pN2- und pN3-Diagnose im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=43, p=0,074)

3.3.2.6 *Overall survival* – Tumorstadium im Zusammenhang mit der Ablehnung und Wahrnehmung der Therapie

Die Tumorstadien I und II wurden bei fünf Patienten diagnostiziert. Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle werden diese in der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 21) nicht beachtet. Bei der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten der Stadien III und IV, fällt die schlechtere Überlebensrate der Patienten mit einem Stadium IV Tumor auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei diesen Patienten bei 21,6 %. Die Patienten mit einem Stadium III überlebten den Zeitraum von 5 Jahren in 57 % der Fälle (p=0,401).

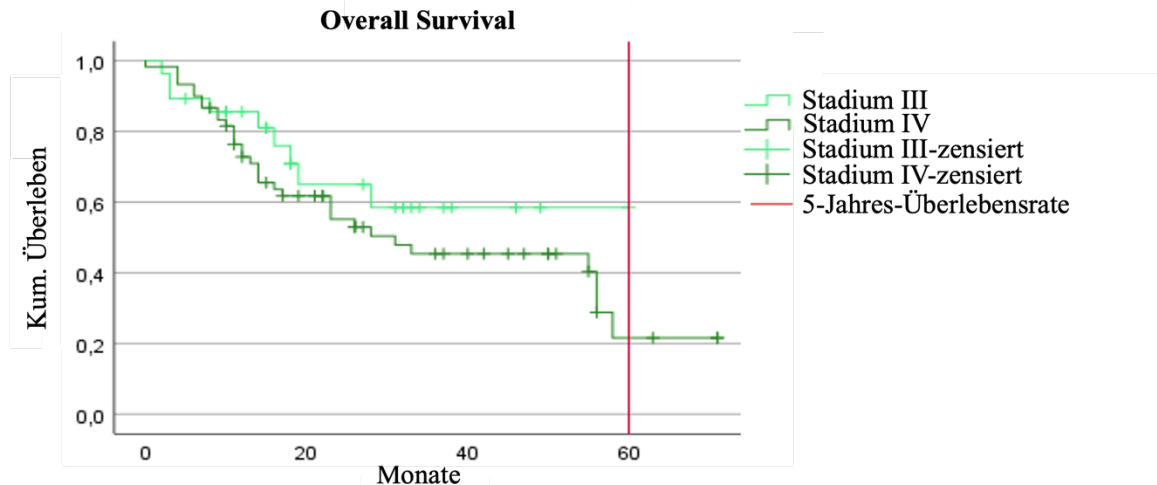


Abbildung 21: *Overall survival* nach dem Tumorstadium (n=81, p=0,401)

Abbildung 22 und Abbildung 23 zeigen das *overall survival* und den Zusammenhang zwischen den Tumorstadien und der Ablehnung oder Wahrnehmung der Therapie. Erneut wurden die Stadien III und IV betrachtet, Stadium I und II wurden aufgrund einer zu niedrigen Patientenzahl aus der Betrachtung ausgeschlossen. Zum besseren Vergleich der Kurven wurde zusätzlich die 2-Jahres-Überlebensrate betrachtet. Diese betrug bei den therapieablehnenden Patienten mit einem Stadium III Tumor 51,9 %. Für die Patienten mit Stadium III, die eine adjuvante Therapie wahrgenommen hatten, lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei 71,3 % (p=0,370) (Abbildung 22).

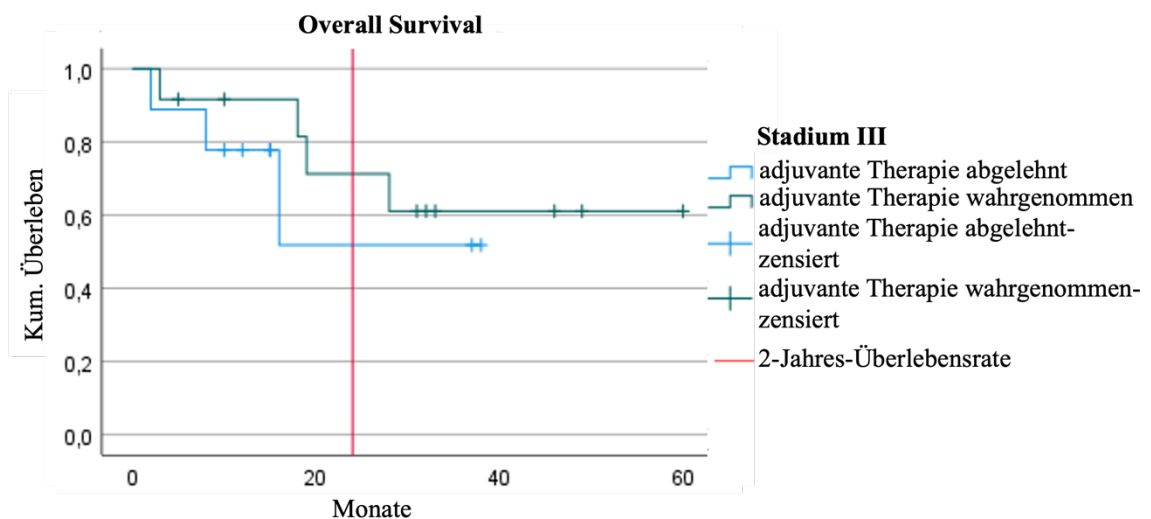


Abbildung 22: *Overall survival* der Patienten mit Stadium III im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=21, p=0,370)

Die 2-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten mit einer Stadium IV-Diagnose, welche eine adjuvante Therapie wahrgenommen hatten, betrug 60,7 %. Bei den Patienten ohne eine adjuvante Therapie lag dieser Wert bei 38,5 %. Der Median, welcher nur bei den Patienten mit

einem Stadium IV festgelegt werden konnte, zeigte mit einem Unterschied von 32 Monaten einen schlechteren Wert für die Patienten, welche die adjuvante Therapie ablehnten. Für diese Überlebensanalyse lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,060$) (Abbildung 23).

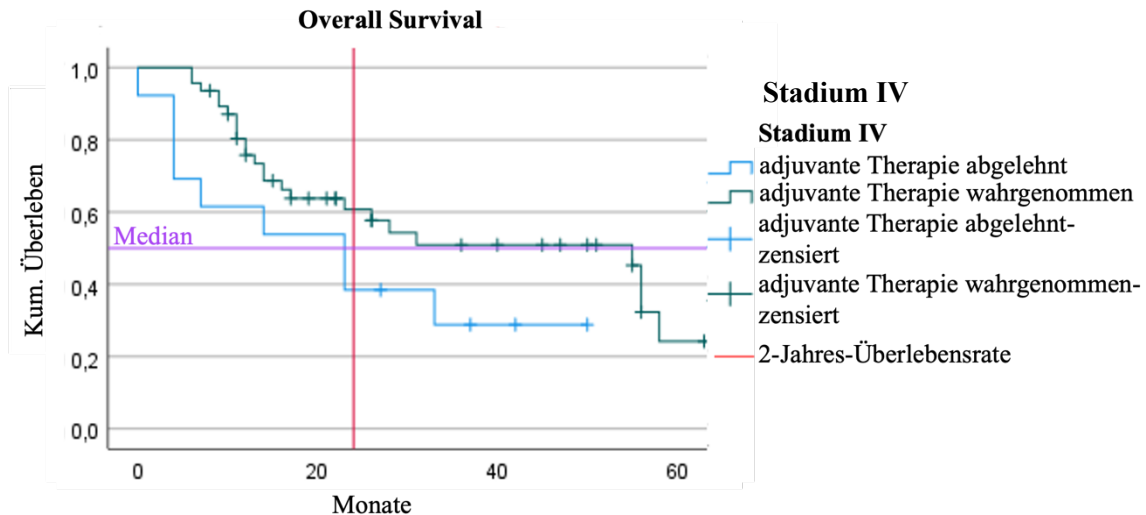


Abbildung 23: Overall survival der Patienten mit Stadium IV im Zusammenhang mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie ($n=60$, $p=0,060$)

3.3.2.7 Overall survival – weitere Klassifikationen im Zusammenhang mit der Ablehnung und Wahrnehmung der Therapie

Von den 16 Patienten, bei welchen eine Lymphgefäßinvasion diagnostiziert wurde, verstarben 56,3 % ($n=9$), somit überlebten 43,7 % ($n=7$) der Patienten den Studienzeitraum. Die Patienten ohne eine Lymphgefäßinvasion verstarben zu 45,2 % ($n=33$) und überlebten dementsprechend zu 54,8 % ($n=40$). Es zeigte sich keine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen der Lymphgefäßinvasion und dem Überleben der Patienten ($p=0,757$).

Die Patienten mit einem durch die Histopathologie diagnostizierten extrakapsulären Wachstum der Lymphknotenmetastasen verstarben zu 57,7 % ($n=15$). Den Studienzeitraum überlebten 11 der insgesamt 26 betroffenen Patienten (42,3 %). Die Odds Ratio beschrieb für die Patienten eine 1,68-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Versterbens, wenn es zu einem extrakapsulären Wachstum der Lymphknotenmetastasen gekommen war.

Von den 10 Patienten mit einem Residualtumor (R1) verstarben während des Studienzeitraums 60 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit der Diagnose eines Residualtumors nach chirurgischer Therapie lag bei 24 %, wobei der Median der Überlebenszeit bei $11 \pm 8,7$ Monaten lag. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne einen histologisch nachgewiesenen Residualtumor (R0) lag bei 27,7 %, mit dem Median bei $55 \pm 10,2$ Monaten. Es lag eine statistische Signifikanz im Breslow-Test von $p=0,025$ vor. Nach der Odds Ratio gilt

für die Patienten mit R1-Status eine 1,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Versterben (Abbildung 24).

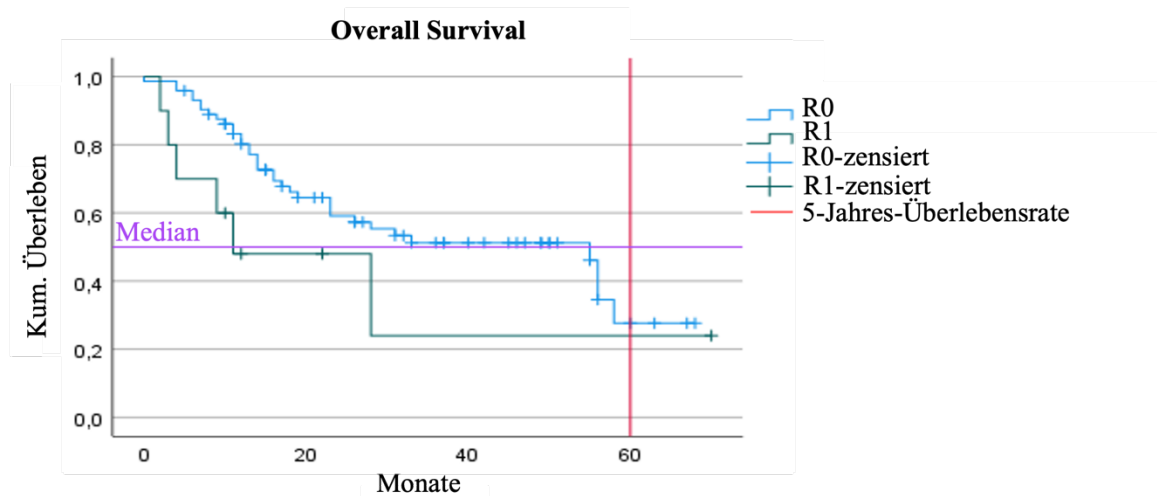


Abbildung 24: Overall survival nach Residualtumor (n=83, p=0,025)

3.3.2.8 Overall survival – Invasionstiefe im Zusammenhang mit der Ablehnung und Wahrnehmung der Therapie

Für die Bestimmung der Überlebensrate, bezogen auf die Invasionstiefe, wurden die gegebenen Invasionstiefen in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Aufteilung entspricht der der T-Klassifikation. Hier wurde der Wert von 10 mm als Grenzwert angenommen. Die Gruppeneinteilung erfolgte um den Grenzwert herum. Die erste Gruppe bestand aus den Patienten mit einem Tumor der Invasionstiefen ≤ 10 mm (65 %). Die andere Gruppe beinhaltete Patienten mit Tumoren, welche Invasionstiefen von mehr als 10 mm aufwiesen (35 %). Aufgrund der Datenlage wurde der Zeitpunkt von 24 Monaten als Betrachtungspunkt gewählt. Zu diesem Zeitpunkt lag die Überlebensrate der Gruppe ≤ 10 mm bei 80,1 % und bei der Patientengruppe mit einer Invasionstiefe von über 10 mm bei 49,5 % (Abbildung 25). Der Breslow-Test besagte eine statistische Signifikanz (p=0,032). Die Wahrscheinlichkeit für das Versterben bei einer Invasionstiefe von über 10mm war nach 24 Monaten um das 3,15-fache erhöht.

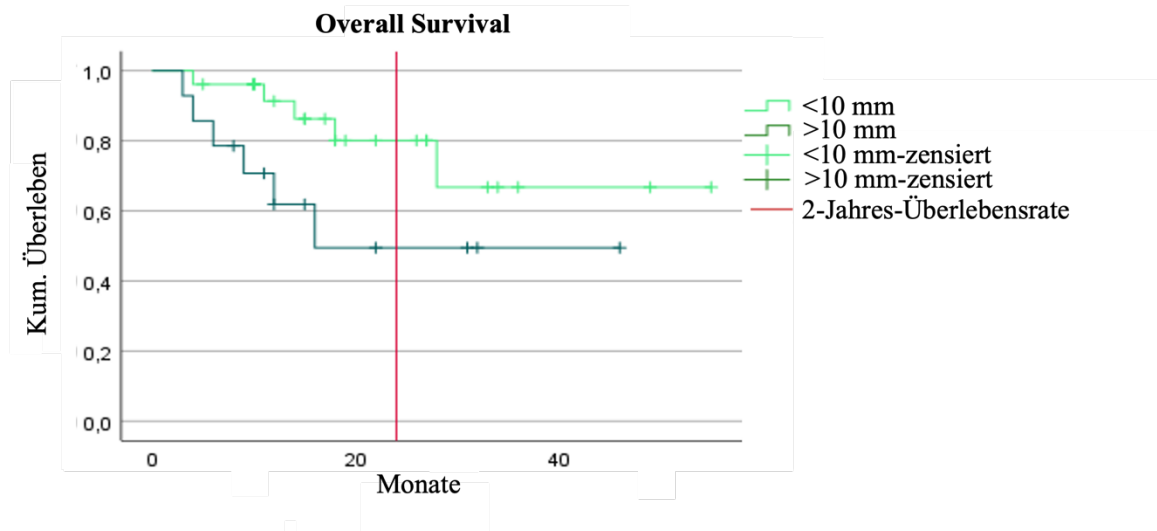


Abbildung 25: Overall survival nach Invasionstiefe (n=40, p=0,032)

3.3.2.9 Overall survival – verstrichener Zeitraum zwischen der chirurgischen und der adjuvanten Therapie

Zur einfacheren Beurteilung der Überlebensraten der Patientengruppen, aufgeteilt nach dem Zeitraum zwischen chirurgischer Therapie und der Beendigung der adjuvanten Therapie, wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe befanden sich 6 Patienten, bei denen die adjuvante Therapie innerhalb von 11 Wochen durchgeführt wurde. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei dieser Gruppe bei 40 %. Der letzte Patient entfiel durch sein Versterben, nach 31 Monaten aus der Studie.

Es wurde ein Zeitraum von 24 Monaten bei den weiteren zwei Gruppen betrachtet. Die Überlebensrate lag bei der Gruppe mit einer Beendigung der adjuvanten Therapie nach 11 bis 14 Wochen bei 78,6 %. Die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten, bei denen ein längerer Zeitraum als 14 Wochen bis zu dem Ende der adjuvanten Therapie verstrichen war, lag bei 53,7 %.

Werden diese beiden Funktionen weiter betrachtet, fällt die dauerhaft höhere Überlebensrate der Gruppe „11 bis 14 Wochen“ auf. Der Median lag bei der Gruppe, welche die adjuvante Therapie vor der 11. Woche beendet hatte, bei $18 \pm 6,6$ Monate, bei der Gruppe, welche die adjuvante Therapie zwischen der 11. und der 14. Woche beendete, bei $56 \pm 0,6$ Monaten. Bei den Patienten mit einem Therapieende von über 14 Wochen nach der chirurgischen Therapie, lag der Median bei $26 \pm 6,6$ Monaten. Der Breslow-Test zeigte keine statistische Signifikanz mit einem Wert von $p=0,144$ (Abbildung 26).

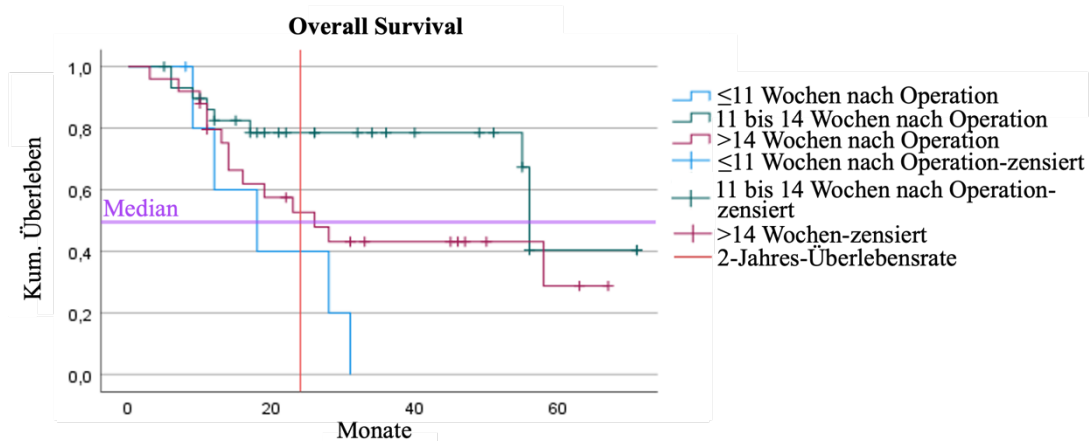


Abbildung 26: Überlebensraten der Patientengruppen aufgeteilt nach der Zeit von chirurgischer Therapie bis zu dem Ende der adjuvanten Therapie (n=61, p=0,144)

3.3.3 Disease-free survival

Im folgenden Kapitel wurde das rezidivfreie Überleben untersucht. Die Überlebensraten wurden als Zeit zwischen Diagnose und Rezidiv, dem Tod des Patienten oder dem *Cut-off-Datum* der Studie interpretiert. Nach der Auswertung des Überlebens lag die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei 36,5 %. Der Median der rezidivfreien Überlebenszeit lag bei 33 ± 13 Monaten (Abbildung 27). Bei der Untersuchung eines möglichen Einflusses auf die Prognose durch das Alter (p=0,348), das Geschlecht (p=0,970) und der Tumorlokalisation (p=0,185) wurde keine statistische Signifikanz ermittelt.

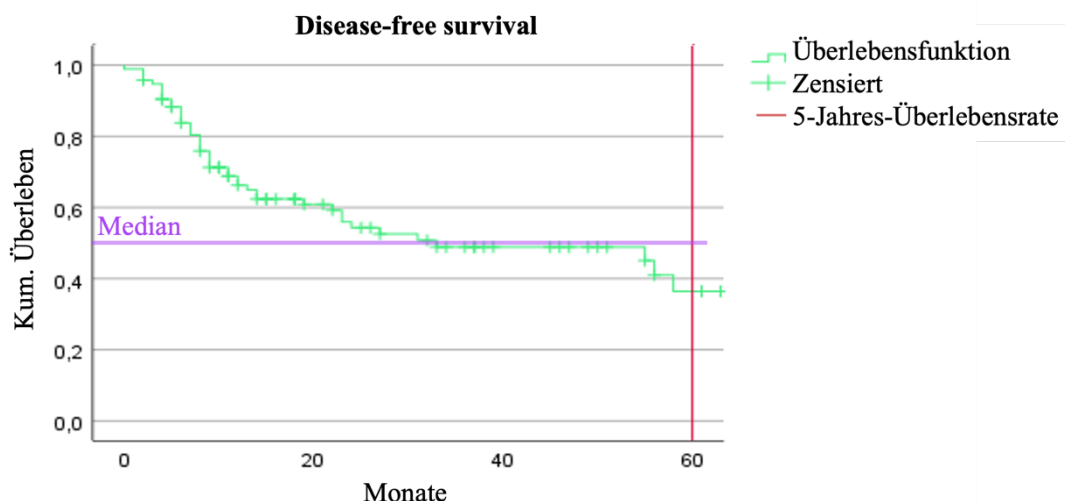


Abbildung 27: Disease-free survival (n=87)

3.3.3.1 Disease-free survival – Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie

Der Zusammenhang zwischen dem *disease-free survival* und der Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie war mit p=0,129 nicht statistisch signifikant. Die rezidivfreie

5-Jahres-Überlebenszeit lag bei den Patienten, welche die adjuvante Therapie ablehnten, bei 40,1 %, wobei zwei Personen aus der untersuchten Gruppe bis zum 60. Monat nach Diagnose überlebten. Das rezidivfreie Überleben wurde auch mit dem Median beschrieben und lag in dieser Patientengruppe ohne adjuvante Therapie bei $23 \pm 13,1$ Monaten. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit adjuvanter Therapie betrug 33,3 %. Rezidivfrei überlebten diese Patienten im Median $55 \pm 16,3$ Monate (Abbildung 28).

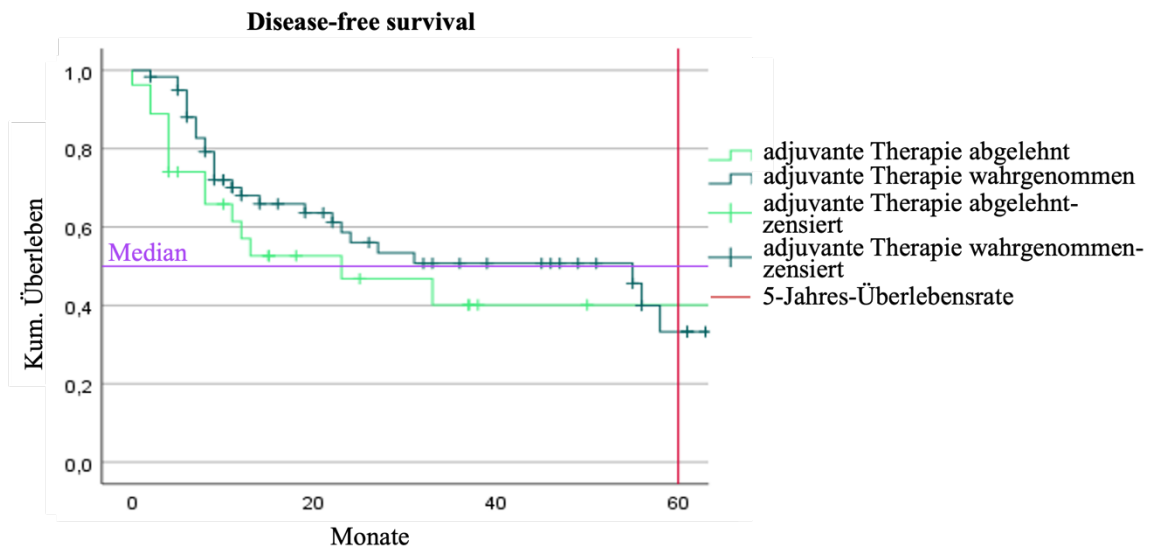


Abbildung 28: *Disease-free survival* bezogen auf Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=87, p=0,129)

3.3.3.2 *Disease-free survival* – T-Klassifikation

Die T-Klassifikation wurde zum Vergleich erneut in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Patienten mit einer pT1- und pT2-Diagnose und die Patienten mit einer pT3- und pT4-Diagnose zusammengefasst wurden. Das *disease-free survival* lag bei den Gruppen „pT1 und pT2“ nach 5 Jahren bei 38,4 %, bei der Gruppe „pT3 und pT4“ bei 31,6 % (p=0,192). Der Median lag bei den Patienten, welche eine adjuvante Therapie ablehnten, bei $33 \pm 20,3$ Monaten. Der gleiche Wert lag bei den Patienten, welche sich einer adjuvanten Therapie unterzogen hatten, bei $55 \pm 27,6$ Monaten (Abbildung 29).

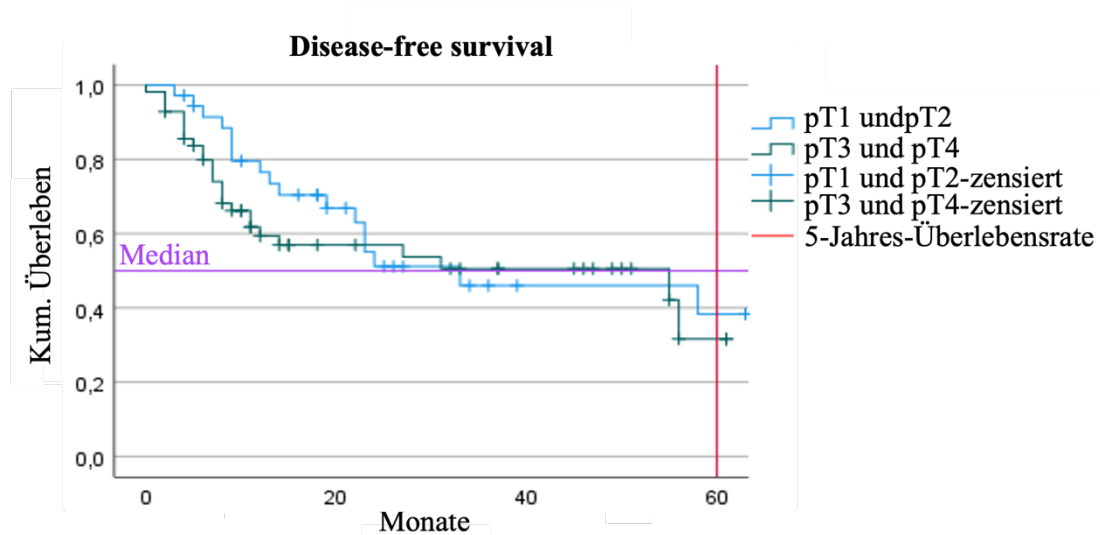


Abbildung 29: *Disease-free survival* bezogen auf die T-Klassifikation (n=87, p=0,192)

Es wurde der Zusammenhang der Patienten mit pT1- und pT2-Diagnose auf das *disease-free survival* nach Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie untersucht und es kam mit $p=0,930$ zu keiner statistischen Signifikanz. Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten mit einer adjuvanten Therapie bei 45 % und der Median bei $24 \pm 15,5$ Monaten. Die rezidivfreie Überlebensrate der Patienten ohne eine adjuvante Therapie betrug 50 % und der Median lag bei $23 \pm 12,1$ Monaten (Abbildung 30).

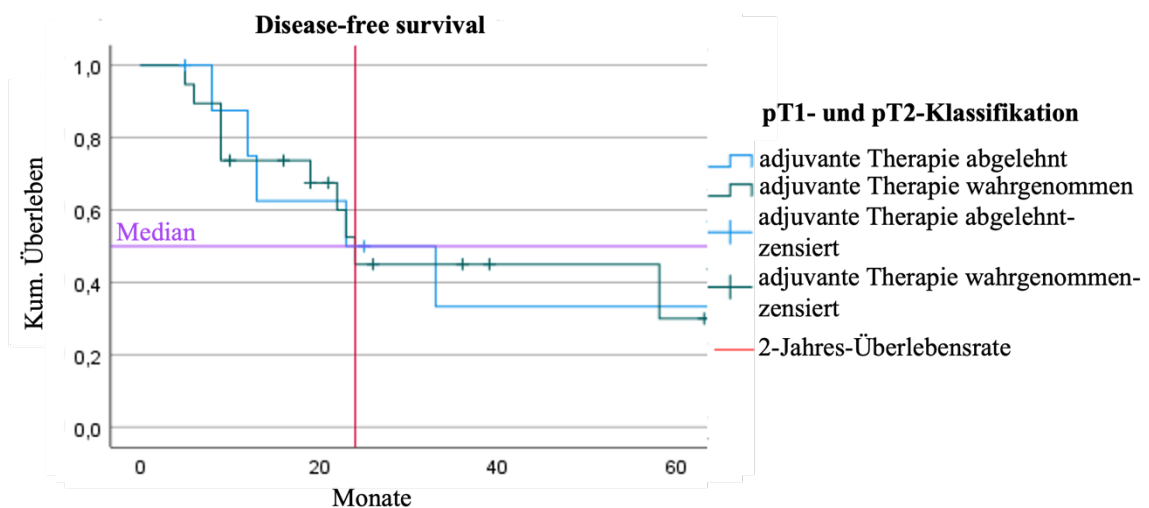


Abbildung 30: *Disease-free survival* bezogen auf die pT1- und pT2-Klassifikation und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=28, p=0,930)

Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten, welche mit pT3 oder pT4 diagnostiziert wurden, lag für die Patienten, welche eine Therapie wahrgenommen hatten, bei 62,2 %. Der Median betrug $55 \pm 23,8$ Monate. Patienten ohne eine adjuvante Therapie überlebten 24 Monate zu 44,8 %. Der Median lag bei $11 \pm 6,3$ Monaten (Abbildung 31). Der p-Wert zeigte mit 0,032 eine statistische Signifikanz für diese Variable.

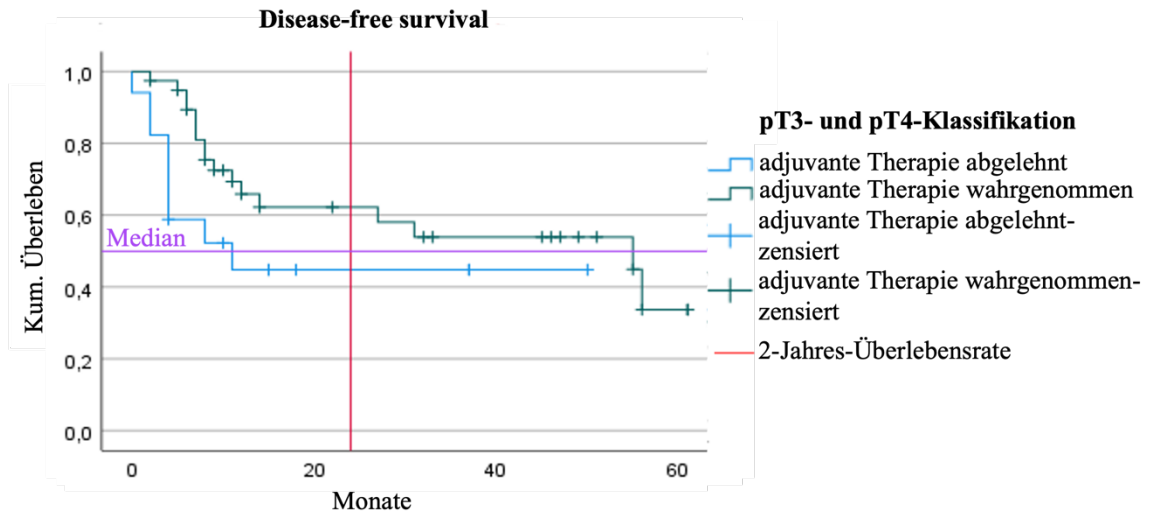


Abbildung 31: *Disease-free survival* bezogen auf die pT3- und pT4-Klassifikation und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=57, p=0,032)

3.3.3.3 *Disease-free survival* – N-Klassifikation

Zur Betrachtung der pN-Klassifikationen in der Kaplan-Meier-Kurve wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen zusammengefasst (pN0 mit pN1 und pN2 mit pN3). Der p-Wert betrug 0,504, somit war diese Untersuchung nicht statistisch signifikant. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 21,3 % bei den Patienten mit einer pN2- oder pN3-Diagnose. Der Median lag bei $33 \pm 15,9$ Monaten. Bei den Patienten mit einer pN1- oder pN0-Diagnose betrug die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 51 % und der Median lag bei $70 \pm 29,5$ Monaten.

Ferner wurde der Einfluss auf das *disease-free survival* unter der Betrachtung der N-Klassifikation und der Ablehnung und Wahrnehmung der Therapie untersucht. Diese Untersuchung war mit p=0,092 nicht statistisch signifikant. Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate wurde bei beiden Gruppen untersucht und ist in Abbildung 32 dargestellt.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der pN0- und pN1-Diagnose, mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der Therapie, konnte der Median nicht bestimmt werden, da die Auswertung für die Patienten dauerhaft über dem Wert von 50 % verblieben war (Abbildung 32). Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate betrug 54,9 % bei den Patienten mit einer adjuvanten Therapie und 55,9 % bei den Patienten ohne eine adjuvante Therapie.

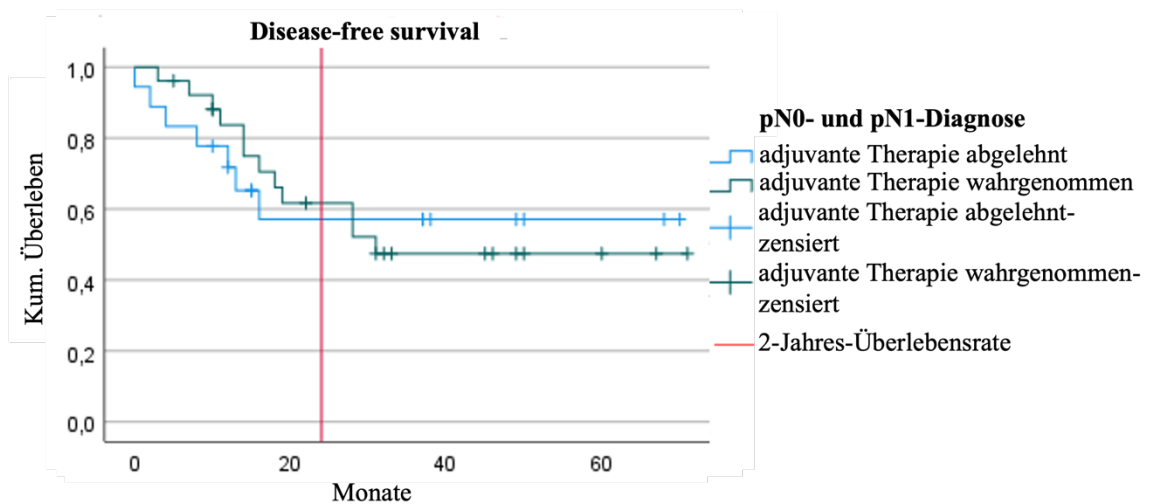


Abbildung 32: *Disease-free survival* bezogen auf die pN0- und pN1-Diagnose und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=44, p=0,795)

Bei den Patienten mit einer pN2- oder pN3-Diagnose wurde eine schlechtere rezidivfreie Überlebensrate dokumentiert, wobei für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie bei einer rezidivfreien 2-Jahres-Überlebensrate von 56,7 %, eine bessere Prognose festgestellt werden konnte. Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne eine adjuvante Therapie betrug 29,6 %. Der Median konnte bei diesen Patienten beschrieben werden und betrug für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie $55 \pm 20,4$ Monate und bei den Patienten ohne eine adjuvante Therapie 8 ± 6 Monate (Abbildung 33).

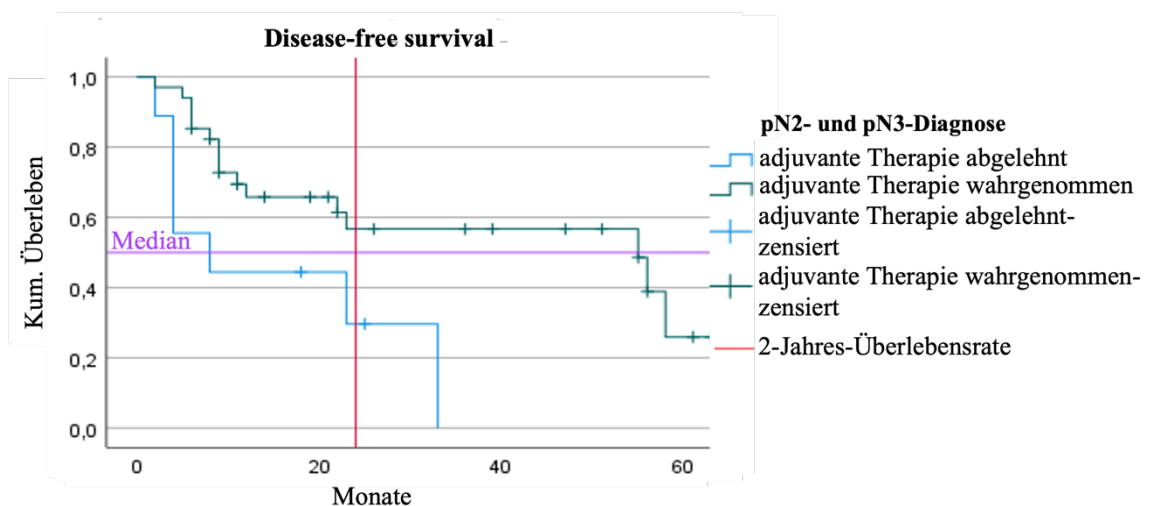


Abbildung 33: *Disease-free survival* bezogen auf die pN2- und pN3-Diagnose und der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=43, p=0,019)

3.3.3.4 *Disease-free survival* – Tumorstadien

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem *disease-free survival* und dem Tumorstadium wurden erneut die Patientenfälle mit einer Stadium III- oder Stadium IV-Diagnose untersucht. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten lag bei Stadium

III bei 64,5 %, bei den Patienten mit einer Stadium IV-Diagnose bei 48,5 % ($p=0,217$) (Abbildung 34).

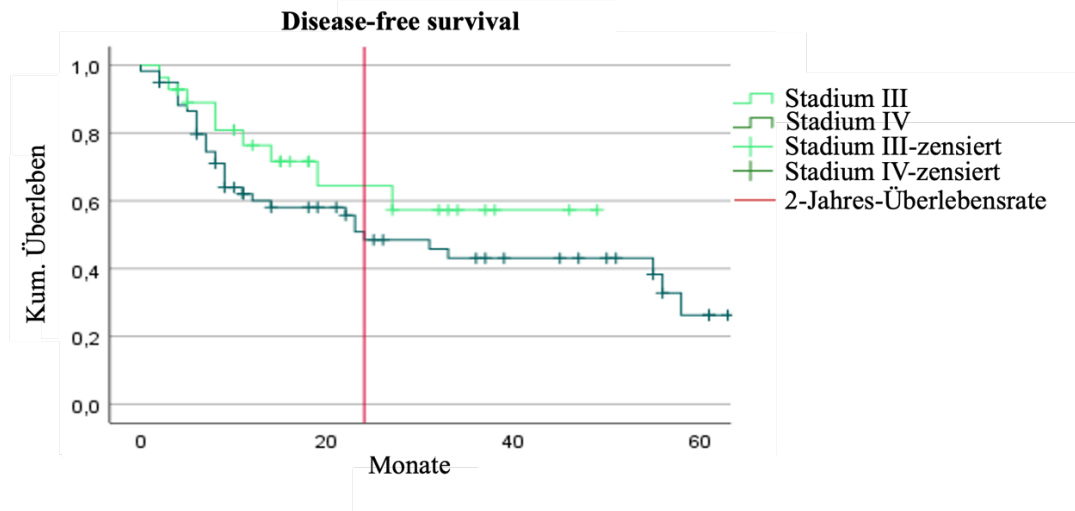


Abbildung 34: *Disease-free survival* und das Tumorstadium ($n=81$, $p=0,217$)

Es wurden die verschiedenen Tumorstadien betrachtet und es ergaben sich im Zusammenhang mit der Wahrnehmung und der Ablehnung der adjuvanten Therapie, die nachfolgenden Ergebnisse. Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit einem Stadium III bei 61 % für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie und bei 68,8 % bei den Patienten ohne die entsprechende adjuvante Therapie (Abbildung 35) ($p=0,370$).

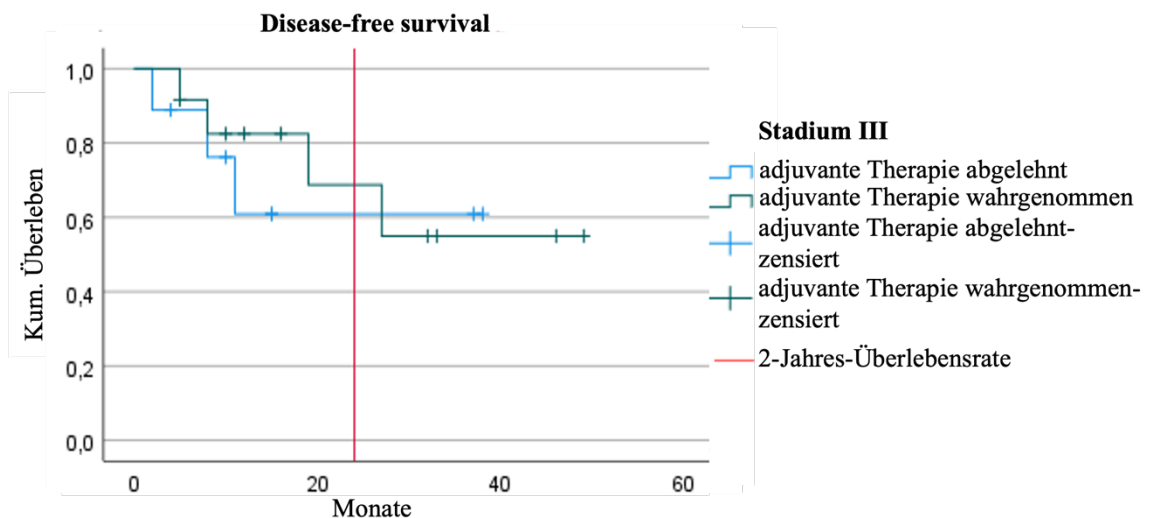


Abbildung 35: *Disease-free survival* bezogen auf Stadium III und die Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie ($n=21$, $p=0,370$)

Bei Patienten mit einer Stadium IV-Diagnose und einer stattgefundenen adjuvanten Therapie lag die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate bei 51,6 % und bei den Patienten mit einem Stadium IV ohne adjuvante Therapie bei 36,9 % (Abbildung 36) ($p=0,060$).

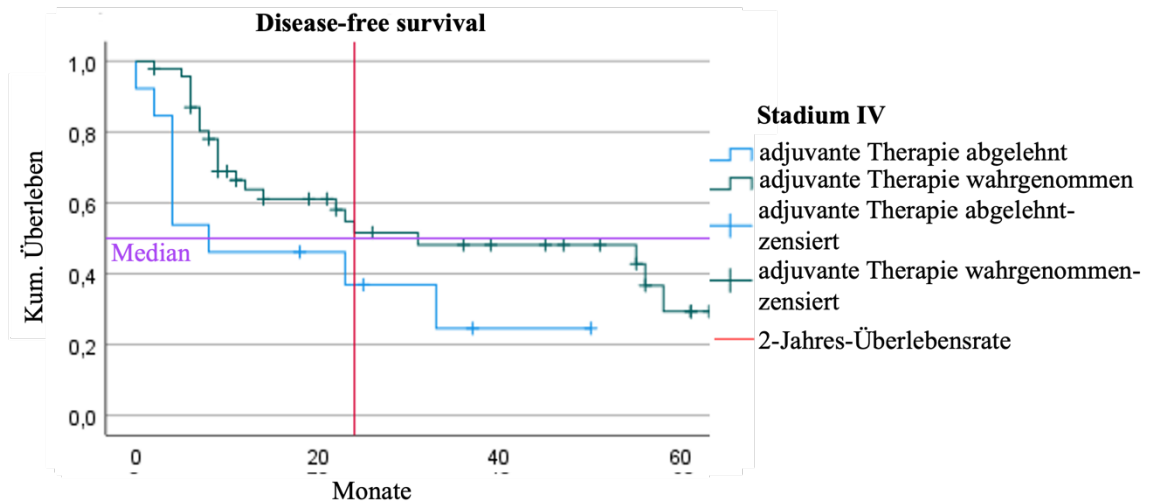


Abbildung 36: *Disease-free survival* bezogen auf Stadium IV und die Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie (n=61, p=0,060)

Für die Patienten mit einer Stadium IV-Diagnose konnte der Median bestimmt werden und lag bei den Patienten, bei welchen eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde, bei $31 \pm 17,8$ Monaten. Bei den Patienten ohne eine adjuvante Therapie lag dieser Wert bei $28 \pm 6,1$ Monaten.

3.3.3.5 *Disease-free survival* – Die Zeit der chirurgischen Therapie bis zum Abschluss der adjuvanten Therapie

Im folgenden Abschnitt wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Zeitspanne von der chirurgischen Therapie bis zu dem Ende der adjuvanten Therapie des Primärtumors betrachtet.

Die Untersuchungen (Abbildung 37) zeigten, dass alle Patienten, die eine adjuvante Therapie vor der 11. postoperativen Woche abgeschlossen hatten, innerhalb von 31 Monaten aus der Studie ausgeschieden waren. Für die Patienten, welche die Therapie in einem Zeitintervall von der 11. bis zur 14. postoperativen Woche abgeschlossen hatten, sowie für die Patienten, welche die Therapie nach der 14. postoperativen Woche beendeten, konnte eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bestimmt werden. Die rezidivfreie Überlebensrate der Patienten, bei denen es zu einer Beendigung der adjuvanten Therapie innerhalb von der 11. bis zur 14. Wochen gekommen war, lag bei 51,6 %. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die nach dem Zeitraum von 14 Wochen nach der Operation die adjuvante Therapie beendet hatten, lag bei 26,6 %. Diese Untersuchung war nicht statistisch signifikant (p=0,162).

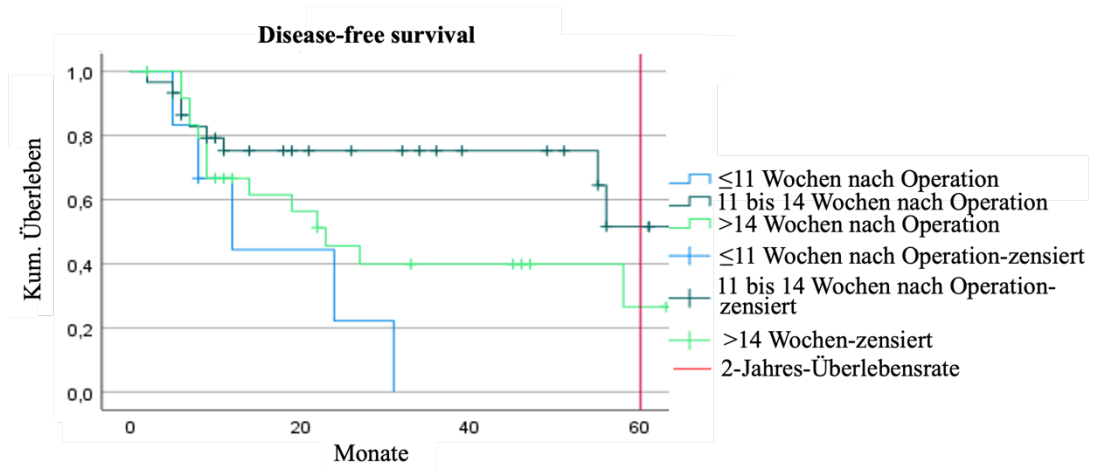


Abbildung 37: *Disease-free survival* abhängig von der Zeit von der chirurgischen Therapie bis zu dem Ende der adjuvanten Therapie (n=61, p=0,162)

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht einen möglichen Einfluss der Ablehnung der indikationsgerecht gestellten adjuvanten Therapie auf das klinische *outcome* der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom. Zusätzlich wird betrachtet, ob sich die Inanspruchnahme einer adjuvanten Therapie positiv auf das klinische *outcome* der Patienten auswirkt. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der deskriptiven Analyse diskutiert. Es folgen die Diskussionen der Korrelationsergebnisse und der Überlebensraten.

4.1 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse

4.1.1 Alter und Geschlecht

Der größere Anteil des vorliegenden Patientenkollektivs war mit 62% männlich. Die Tendenz einer Prävalenz des oralen Plattenepithelkarzinoms für das männlichen Geschlecht wurde in weiteren Studien bestätigt. Dort betrug der Anteil der männliche Patienten 56 % (Zanoni et al. 2019), 72,7 % (Eckert et al. 2009) und 63,08 % (Ong et al. 2017). Die erhöhte Anzahl der männlichen Studienteilnehmer wurde durch das erhöhte Vorkommen von Risikofaktoren bei Männern erklärt, dabei wurden die Risikofaktoren Alkohol und Tabak in den Vordergrund gestellt. Diese toxischen Stoffe werden in Deutschland vermehrt von Männern konsumiert (Schaller et al. 2020; Schaller et al. 2022). Auch die Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie können einen Einfluss auf die Anzahl der männlichen Patienten haben. Diese führten dazu, dass solche Patienten in die Studie einbezogen wurden, bei denen eine Indikation für eine adjuvante Therapie oder die Empfehlung für eine fakultativ adjuvante Therapie vorlag. Dies traf für die Patienten zu, bei denen es zu einer Diagnose eines pT3- oder pT4-Tumors gekommen war. Diese Gruppe bestand in der Literatur überwiegend aus männlichen Patienten. Laut (Erdmann et al. 2021) kommt es bei männlichen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt im Tumorverlauf zu einer Erstdiagnose. Die für die Studie vorliegenden Daten zeigten eine Tendenz in Richtung dieser Hypothese, denn eine pT3- und pT4-Diagnose kam bei den männlichen Patienten in 61 % der Fälle und bei den Frauen in 58,3 % der Fälle vor. Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der pT-Klassifikation ließ sich mit dieser Studie nicht feststellen.

Die Auswertung der Altersverteilung zeigte, dass die Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms im durchschnittlichen Alter von $66 \pm 11,2$ Jahren gestellt wird. Dieses Alter spiegelt sich in den Studien von Ong et al (2017), mit 62 Jahren und Zanoni et al. (2019), mit

63,38 Jahren, annähernd wider. Das vom Robert-Koch-Institut veröffentlichte Register „Krebs in Deutschland“ (Erdmann et al. 2021), beschrieb als Durchschnittsalter der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom das sechste und siebte Lebensjahrzehnt. Dabei tritt die Erstdiagnose bei Frauen häufig im 7. Lebensjahrzehnt auf. Bei den männlichen Studienteilnehmern kommt es im Durchschnitt, wie bei Ong et al. (2017) dargestellt vier Jahre früher als bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen zu einer Erstdiagnose des Tumors. Studien mit Altersmaxima im fünften sowie sechsten Lebensjahrzehnt sind ebenfalls bekannt und können auf einen Anstieg der Anzahl an jüngeren Patienten hindeuten (Mneimneh et al. 2021). In dem vorliegenden Datensatz gab es keine Patienten jünger als 40 Jahre.

4.1.2 Lokalisation

In der Literatur wird die Zunge und nachfolgend der Mundboden als häufigster Ort eines oralen Plattenepithelkarzinoms beschrieben (Eckert et al. 2009; Ong et al. 2017; Sim et al. 2019; Zanoni et al. 2019; Almangush et al. 2020). Hinzu kommen Studien mit einer Häufung der Wangenschleimhautkarzinome in Höhe von 68,94 % (Garg et al. 2020) oder 22,4 % (Sim et al. 2019). In der vorliegenden Studie wurden am zweithäufigsten Zungenkarzinome und am dritthäufigsten Mundbodenkarzinome diagnostiziert. Am häufigsten kam es zu einem Karzinom der Unterkiefergingiva. Im Gegensatz dazu befindet sich bei Zanoni et al. (2019) die Unterkiefergingiva an dritter Stelle, mit einer Häufigkeit von 14 %. Zu einer Häufung von Mundbodenkarzinomen (20,5 %) kam es im Verlauf der Jahre von 1985-1995, in den folgenden Jahren von 1996-2005 sank dieser Wert auf 10,3 %. Bei den Zungenkarzinomen gab es demgegenüber einen Anstieg der Häufigkeit von 45,5 auf 55,3 % (Zanoni et al. 2019). Dies wird in dieser Studie als weitere Bestätigung für eine Häufung der Tumordiagnosen der Zunge gesehen, die laut Zanoni et al. (2019) vor allem bei jungen, nicht rauchenden Patienten auftreten.

Effiom et al. (2008) versuchen die Unterschiede in der Literatur durch Fehler bei der Klassifizierung zu erklären. Die Unterscheidung zwischen dem Mundboden und der Zunge wird dort als kritischer Punkt betrachtet (Effiom et al. 2008). Ein weiterer Erklärungsversuch ist der Unterschied in der Lokalisation, abhängig von der geographischen Region der durchgeführten Studie. Beim Konsum von Tabak und Alkohol kommt es zu einer vermehrten Ansammlung der Toxine im Speichel. Diesen Toxinen sind vor allem die Zunge sowie der Mundboden dauerhaft ausgesetzt (Effiom et al. 2008). In der Untersuchung von Warnakulasuriya et al. (2009) zeigt sich eine Häufung der Wangenschleimhautkarzinome. Dies wird zurückgeführt auf das häufige Kauen von Kautabak in Asien. Dieses Kauen erhöht durch

den Austritt der kanzerogenen Stoffe das Risiko für eine Tumorerkrankung der Wange (Warnakulasuriya 2009).

4.1.3 pT-Klassifikation

Die zuvor erwähnte Häufung der Erstdiagnosen in einem späteren Tumorstadium zeigte sich in der Häufigkeit der pT3- und pT4-Diagnosen von 61,3 % in dieser Studienpopulation. Seltenere kam es zu einer Erstdiagnose im pT1- oder pT2-Stadium (38,7 %). Dies lässt sich durch die fehlende Indikation für eine adjuvante Therapie bei alleiniger Diagnose eines pT1- oder pT2-Stadiums ohne weitere, für die Indikation ausschlaggebende Ko-Faktoren, erklären. Diese Aussage wurde bekräftigt durch den Vergleich mit Studien, welche alle Patienten unabhängig von ihrer Indikation für eine adjuvante Therapie einbezogen haben. Bei diesen Studien lag die Häufigkeit der Patienten mit pT1- und pT2-Stadium zusammengefasst bei 55 % (Eckert et al. 2009) und 61,15 % (Ong et al. 2017). Für eine pT3- und pT4- Diagnose fanden sich Werte von 36,4 % (Eckert et al. 2009) und 32,57 % (Ong et al. 2017).

4.1.4 pN-Klassifikation und Kapselüberschreitung

Die in der Studie beschriebene Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen von 72,6 %, liegt in der Literatur bei 29 % (Zanoni et al. 2019) und 44,4 % (Eckert et al. 2009). Erneut stammen die in der Literatur erhobenen Werte von einem Patientenkollektiv, welches unabhängig von ihrer Indikation für eine adjuvante Therapie in die Studien einbezogen wurde. Ein Lymphknotenbefall gilt als Indikation für eine fakultativ adjuvante oder adjuvante Therapie und erklärt somit den in dieser Studie erhöhten Anteil der Patienten mit dieser Diagnose. Beim Vergleich der Werte mit einer Studie, in der lediglich Patienten mit einer erfolgten Radiotherapie mit einbezogen wurden, ist eine ähnliche Tendenz für ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen (63 %) zu erkennen (Quinlan-Davidson et al. 2017).

Zu einer Kapselüberschreitung der Lymphknotenmetastasen kam es in 32,3 % aller Fälle, wobei bei zwei Patienten keine Information über eine Kapselüberschreitung gegeben war. Bezogen auf die Patienten mit einem diagnostizierten Lymphknotenbefall, betrug die Häufigkeit 45,5 %. Dies stimmte näherungsweise mit den Daten der von Quinlan-Davidson et al. (2017) veröffentlichten Studie überein. Diese stellte für ihr gesamtes Patientenkollektiv eine Häufigkeit der Kapselüberschreitungen von 31 % fest. Patienten, bei denen ein Lymphknotenbefall und zusätzlich eine Kapselüberschreitung vorlag, gab es in 51 % der Fälle (Quinlan-Davidson et al. 2017). Von einer Auswertung der Fernmetastasen in dieser Studie wurde aufgrund der geringen Anzahl (n=3) abgesehen.

4.1.5 Tumorstadien

Die Häufung der Stadien III und IV in dieser Studie spiegelt nicht die in der Literatur bekannten Zahlen wider. Diese beschreiben eine höhere Anzahl an Diagnosen mit den Stadien I und II (Rogers et al. 2009; Zanoni et al. 2019). Erneut kann die Diskrepanz zwischen der Literatur und der vorliegenden Studie durch die Auswahlkriterien erklärt werden. Wie bereits aufgeführt, muss bei Patienten eine Indikation für eine adjuvante Therapie vorliegen, um in die dargestellte Untersuchung aufgenommen zu werden. Diese Indikation lag vor bei Tumoren der Stadien III und IV, welche 92,7 % des Patientenkollektivs ausmachten.

4.1.6 Residualtumor

Zanoni et al. (2019) untersuchten in ihrer Studie Patienten mit einem oralem Plattenepithelkarzinom nach chirurgischer Therapie. Sie erwähnen in ihrer Studie, unabhängig von der Unterscheidung zwischen makroskopischen und mikroskopischen Residualtumoren, einen Anteil von 11% an Residualtumoren. Dieser Anteil konnte durch ein Auftreten bei 10,5 % der Patienten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

4.1.7 Lymph- und Blutgefäßinvasion

Der Befall von Lymphgefäßen durch den Tumor wurde in dieser Studie in 17,9 % der Fälle beschrieben. Dieses Ergebnis entspricht der Studie von Quinlan-Davidson (2017), in der 19 % der Patienten einen positiven Befund für den Befall der Lymphgefäße aufwiesen. Eine Diskussion der Untersuchung der Blutgefäßinvasion und der perineuralen Invasion erübrigte sich aufgrund der geringen Anzahl an Patientenfällen.

4.1.8 Invasionstiefe

Die durchschnittliche, in dieser Studie dokumentierte Invasionstiefe, lag mit 13,6 mm über der in der Literatur vermerkten durchschnittlichen Invasionstiefe von 11 mm (Quinlan-Davidson et al. 2017). Bei der Erklärung dieses erhöhten Wertes lässt sich erneut auf die Ausschlusskriterien der vorliegenden Untersuchung verweisen. Die Indikation für eine adjuvante Therapie ist vor allem bei Patienten mit einer pT3- oder pT4- Diagnose gegeben. Grundlage der Einteilung in pT3 und pT4 ist zum einen die Tumorausdehnung und zum anderen die Invasionstiefe. Bei einer Invasionstiefe von über oder gleich 10 mm werden die

Patienten in die pT3-Klassifikation eingeteilt und haben somit eine Indikation für eine adjuvante Therapie (Wittekind et al. 2004). Die Invasionstiefe wurde bei 40 der 95 Patienten (42,1 %) dokumentiert.

4.1.9 Therapie

In der vorliegenden Studie lag mit 95,7 % ein hoher Anteil an durchgeführten *neck dissections* vor. Die in der Literatur angegebenen Werte ähneln diesem Anteil mit Werten von 90 % (Eckert et al. 2009) und 93 % (Quinlan-Davidson et al. 2017). Die *neck dissection* wurde bei 43 % der Patienten bilateral durchgeführt. Bei Rogers et al. (2009) kam es bei 82 % zu einer *neck dissection*, 33 % davon wurden bilateral vorgenommen. Eine *neck dissection* gehört laut Ducic et al. (2010) zum Standardvorgehen und ist einer der wichtigsten Therapieansätze für die Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms. Die Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) empfiehlt ebenfalls die Ausräumung der Halslymphknoten, welche mit einer besseren Prognose für den Patienten einhergeht.

4.1.9.1 Adjuvante Therapie

Die vorliegende Studie basiert auf den Daten von Patienten, bei denen eine Indikation für eine adjuvante Therapie vorlag. Dies erschwert den Vergleich der Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie mit anderen Studien. Werden die Patienten mit einbezogen, welche aufgrund einer fehlenden Indikation für die adjuvante Therapie bereits ausgeschlossen wurden, lag die Häufigkeit der adjuvanten Therapie bei 48,3 %. Dieser Wert ist vergleichbar mit den in der Literatur veröffentlichten Häufigkeiten der postoperativen Radiotherapie von 28,4 % (Sim et al. 2019), 44 % (Farhood et al. 2019), 22,26 % (Ong et al. 2017) und 49,7 % (Rogers et al. 2009). Bei Zanoni et al. (2019) wurde bei 44,8 % der Patienten eine Radiochemotherapie und bei 65 % der Patienten eine chirurgische Therapie durchgeführt. Von den Patienten mit einer chirurgischen Therapie, unterzogen sich 29 % einer Radiotherapie und 6 % einer Radiochemotherapie. In der vorliegenden Studie erfolgte zu einem Anteil von 60 % eine Radiochemotherapie. Bei einer vergleichbaren Studie lag dieser Wert bei 19,5 % (Mrosk et al. 2023).

Hinsichtlich der Ablehnung und Durchführung der adjuvanten Therapie liegt eine zusammenfassende Arbeit von Herrmann (2015) vor. Diese beschreibt ein Patientenkollektiv, bei welchem die von ihm als die „häufigsten Tumore“ bezeichneten Tumore untersucht wurden. Die Aufteilung wurde in zwei Gruppen vorgenommen. In der einen Gruppe befanden sich die Patienten, welche eine kurative oder adjuvante Therapie ablehnten, die anderer Gruppe

umfasste die Patienten, welche die adjuvante Therapie wahrgenommen haben. Herrmann (2015) dokumentierte, dass es bei 0,4 % zu einer Ablehnung der chirurgischen Therapie und bei 0,9 % zu einer Ablehnung der Radiotherapie gekommen war. Die angegebenen Gründe für eine Ablehnung der Therapie waren das hohe Alter und das Einkommen der Patienten.

Neben der in der vorliegenden Studie bekannten Häufigkeit der Ablehnung der adjuvanten Therapie von 31 %, kam es bei der Studie von Mrosk et al. (2023) bei 50 % der Patienten zu einer Ablehnung der adjuvanten Therapie nach erfolgter chirurgischer Therapie. Dies bestätigt eine überregionale Häufung der Ablehnung der adjuvanten Therapie und zeigt, dass in dieser Richtung weitere Untersuchungen sinnvoll wären.

Bei den meisten Patienten, welche einer adjuvanten Radiotherapie zugestimmt haben, wurde diese erst nach dem von der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) empfohlenen Zeitintervall beendet. Lediglich in sechs Fällen kam es zu einem leitliniengerechten zeitlichen Abschluss der Therapie. Die in der Studie am häufigsten diagnostizierten Nebenwirkungen wurden durch die Literatur bestätigt. Dazu zählten die Mukositis sowie die Dysphagie. Ergänzend trat bei vielen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Xerostomie auf (Huang und O Sullivan 2013).

4.1.10 Unterbrechungen und Abbruch

Durch die geringe Anzahl der Patienten, bei denen es zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Therapie kam, werden diese Aspekte in dieser Studie nicht weiter ausgewertet. Die in der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021) beschriebenen Studien, welche diese Punkte betrachten, sind mehr als 20 Jahre alt und beziehen sich zudem auf Karzinome des Larynx. Eine anschließende Untersuchung dieser Aspekte hinsichtlich des oralen Plattenepithelkarzinoms ist zu empfehlen.

4.1.11 Rezidive

Zu einem Rezidiv kam es in der vorliegenden Studie bei 43,3 % der Patienten. Im Vergleich zu der Studie von Frerich et al. (2018), welche eine Rezidivhäufigkeit von 10-15 % beschreibt, ist der vorliegende Wert um ein Vielfaches höher. Risikofaktoren waren nach Frerich et al. (2018) die Lymphgefäßinvasion und das perineurale Wachstum. Diese Aussage könnte als Grundlage für weitere Untersuchungen genommen werden.

4.2 Diskussion der Korrelationen

4.2.1 Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation, dem Versterben und dem Geschlecht der Patienten

Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen der Tumorlokalisation und dem Versterben der Patienten, kam die vorliegende Studie zu dem Ergebnis, dass für die Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom auf der Zunge oder dem Mundboden eine schlechtere Prognose gestellt werden muss als für die Tumore der anderen Teilbereiche. In der Literatur wird dies auf die erschwerte Abgrenzung der Tumore im Unterkiefer zurückgeführt (Pontes et al. 2011). Bei den Patienten mit der Diagnose eines Tumors über mehrere Teilbereiche geht dies mit einem größeren Tumor (pT4) einher. Das Überleben der Patienten mit einem pT4-Tumor wird im Folgenden näher beschrieben. Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Geschlecht kam es zu keiner statistisch signifikanten Aussage. Eine Tendenz, dass ein Mundbodenkarzinom und auch die Ausbreitung über mehrere Teilbereiche häufiger bei männlichen Patienten auftritt, war zu erkennen.

4.2.2 Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Therapie und anderen Variablen

Zu einer Ablehnung der adjuvanten Therapie kam es vor allem bei Patienten im Alter von 80 bis 89 Jahren. Die statistische Untersuchung ergab zudem eine statistische Signifikanz für den Einfluss des Alters auf den klinischen Status der Patienten. Die Gründe der Ablehnung wurden nicht aufgezeichnet und es konnten nur Vermutungen aufgestellt werden.

Eine Studie, die dieses Phänomen hinsichtlich des oralen Plattenepithelkarzinoms untersucht, war zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht bekannt. Sarasqueta et al. (2019) stellten in ihrer Studie zu Tumoren des Dickdarms fest, dass es mit zunehmenden Lebensalter der Patienten zu einer geringeren Durchführung von adjuvanter Therapie gekommen war. Sie führten als Unterschiede zu den jüngeren Patienten die Komorbidität, die Möglichkeit der kurativen Resektion und sozioökonomische Faktoren auf. Sarasqueta et al. (2019) wiesen darauf hin, dass zur Beantwortung der Frage, warum weniger adjuvante Therapie als indiziert erfolgt ist, eine Untersuchung des physischen und kognitiven Zustandes der Patienten zielführend wäre (Sarasqueta et al. 2019).

Das Geschlecht zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ablehnung der Therapie, wobei weibliche Patienten die adjuvante Therapie öfter ablehnten. Die Ursache dieser Feststellung ist sicherlich multifaktoriell und nicht ausreichend untersucht. Die

Techniker Krankenkasse schreibt in ihrem Meinungspuls von 2014 (Techniker Krankenkasse 2014), dass vermehrt Frauen mit der Gesundheitsversorgung unzufrieden seien. Dies zeigt sich ebenfalls darin, dass jeder zweite Mann die Entscheidung seiner Therapie vollständig dem Behandler überlässt. Bei weiblichen Patienten ist dies bei jeder dritten Frau zutreffend. Die kritischere Haltung und das häufigere Hinterfragen des Behandlers könnten Indizien für die Ablehnung der indizierten adjuvanten Therapie sein. Erneut könnte hier eine Befragung der Patienten hinsichtlich der Gründe für eine Ablehnung zielführend sein.

4.2.3 Zusammenhang zwischen der Rezidivhäufigkeit und anderen Variablen

Ein Rezidiv trat vor allem bei den Patienten mit einer pT4-Diagnose (50 %) sowie einem positiven Lymphknotenstatus (53,5 %) auf. Olasz et al. (2010) legten den Schwerpunkt ihrer Studie auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Überleben nach positivem Lymphknotenbefund. Die Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In ihrer Studie kam es bei 57 % der Patienten zu Rezidiven. Hervorzuheben ist die Häufigkeit der Rezidive beim Vergleich der Patienten ohne adjuvante Therapie und den Patienten mit adjuvanter Therapie. Anders als erwartet, kam es hier etwas häufiger bei den Patienten mit adjuvanter Therapie zu einem Rezidiv. Zu einem Ergebnis dieser Art kann es zunächst durch die geringe Fallzahl gekommen sein. Eine weiterführende Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv, welche zusätzlich weitere Einflussfaktoren mit einbeziehen würde, wäre zu empfehlen. Der Einfluss auf die Überlebensrate wird im Folgenden diskutiert.

4.3 Diskussion der Überlebensraten

In diesem Abschnitt wird zunächst das *overall survival* in Abhängigkeit von den TNM-Klassifikationen in den Literaturkontext eingeordnet. Danach erfolgt der Vergleich des *overall survival* der Patienten, welche eine Therapie ablehnten mit dem *overall survival* der Patienten, welche eine Therapie wahrgenommen haben. Der Einfluss der TNM-Klassifikationen wird auch für die Überlebensraten geprüft. Die gleichen Untersuchungen werden für das *disease-free survival* vorgenommen.

4.3.1 Overall survival

In der Literatur wird die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom zwischen 30 % und 50 % (Eckert et al. 2009; Farhood et al. 2019) be-

schrieben. Die 5-Jahres-Überlebensrate des in dieser Studie ausgewerteten Patientenkollektivs betrug 35,3 %. Abhängig sind diese Werte u. a. von den Einschlusskriterien der Studien. Bei der Studie von Rogers et al. (2009), die alle Patienten unabhängig vom Tumorstadium mit einbezog lag die 5-Jahre-Überlebensrate bei 56 %. Bei Quinlan-Davidson et al. (2017) wurden Patienten mit abgeschlossener Radiotherapie betrachtet. Dort lag das *overall survival* nach 5 Jahren bei 57 %. Bei zwei Studien, die nur Patienten mit einbezogen, welche einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden, lagen die Ergebnisse des *overall survival*s nach 5 Jahren bei 64,2 % und 64,4 % (Sim et al. 2019; Zanoni et al. 2019). Die in der vorliegenden Studie niedrigere Überlebensrate kann durch die Ausschlusskriterien dieser Studie erklärt werden. Diese führten dazu, dass wenige Patienten in die Studie aufgenommen wurden, bei denen es zu einer Diagnose eines Stadium I oder II gekommen war. Exemplarisch lag bei Zanoni et al. (2019) der Anteil der Patienten mit einem Stadium I oder II bei 58 %. Die Patienten mit einem Stadium III und IV traten zu 42 % auf. Dieser Wert lag deutlich unter dem in der vorliegenden Studie ermittelten Wert von anteilig 92,7 % für die Stadien III und IV. Sim et al. (2019) stellten basierend auf einem chirurgisch therapierten Patientenkollektiv die Hypothese auf, dass die Tumorstadien einen Einfluss auf die Überlebensrate ausüben. Das *overall survival* lag bei der vorliegenden Studie für Stadium I und II bei 93,9 % und für Stadium III und IV bei 41,2 %. Die Werte zeigen somit eine Tendenz, welche die von Sim et al. (2019) aufgestellte Hypothese bestätigt.

4.3.1.1 *Overall survival* – Alter und Geschlecht

Wie in der vorliegenden Studie zeigte sich auch bei Sim et al. (2019) keine statistische Signifikanz für den Einfluss des Geschlechts auf das *overall survival*. Dieses lag bei männlichen Patienten mit 5,3 % unter dem *overall survival* der weiblichen Patientinnen. Der Median zeigte zusätzlich eine Tendenz in Richtung des längeren Überlebens von weiblichen Patientinnen.

Farhood et al. (2019) treffen die Aussage, dass ein Alter über 60 Jahren mit einem schlechteren *outcome* korreliert. Eine statistische Signifikanz, welche diese Aussage bestätigt, konnte im vorliegenden Datensatz sowie bei Sim et al. (2019) nicht festgestellt werden. Das Alter des gegebenen Patientenkollektivs lag im Durchschnitt bei 66 Jahren. Das Kollektiv wurde nach dem Durchschnittsalter in zwei Gruppen aufgeteilt. Es liegt trotz fehlender statistischer Signifikanz eine Tendenz hinsichtlich des besseren *outcomes* für die jüngere Patientengruppe vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei diesen Patienten bei 47 % und der

Median des Überlebens mit $58 \pm 15,9$ Monate um 25 Monate und 27,7 % über dem Überleben der älteren Patienten.

4.3.1.2 *Overall survival* – Lokalisation

Prozentual betrachtet verstarben am häufigsten Patienten, die ein orales Plattenepithelkarzinom, lokalisiert im Oberkiefer, aufwiesen. Diese Patientengruppe beinhaltete allerdings zwei Patienten und ist somit nicht ohne weiteres mit den anderen Gruppen zu vergleichen. Die Patienten, bei denen mehrere Bereiche betroffen waren, verstarben am zweithäufigsten. Dies könnte durch den Zusammenhang zwischen Tumorgröße und *outcome* erklärt werden. Für Tumore mit pT4-Diagnose gilt laut Ong et al. (2017) eine schlechtere Prognose als für Tumore mit einer pT1-Diagnose. Darauf folgen die Patienten mit einer Diagnose eines Wangenschleimhautkarzinoms oder Mundbodenkarzinoms, wobei die Werte nah beieinander liegen. Die beste Prognose gilt für die Patienten mit einem Zungenkarzinom. Eckert et al. (2009) beschrieben Plattenepithelkarzinome im Unterkiefer mit der schlechtesten Überlebensprognose. In der Literatur werden diese Ergebnisse mit den Risikofaktoren begründet.

Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Überleben der Patienten wurde bei Ong et al. als nicht ausschlaggebend beschrieben. Als einflussnehmende Faktoren auf das Überleben werden das Tumorstadium und Grading benannt. In der vorliegenden Studie zeigte der Median der Überlebenszeit keinen großen Unterschied zwischen einem Zungenkarzinom oder einem Mundbodenkarzinom. Die Überlebenszeit von Patienten mit einem Wangenschleimhautkarzinom wies einen Median von 56 Monaten auf. Davon abweichend sind die Tumore, die über mehrere Teilbereiche reichen. Der Median des Überlebens lag hier bei 12 Monaten und war somit geringer als bei den anderen Lokalisationen.

4.3.1.3 *Overall survival* – Therapie

Für das vorliegende Patientenkollektiv ergab sich ein *overall survival* von 33 %. Bei Sim et al. (2019) betrug dieser Wert 64,2 %, für eine Patientengruppe mit einer alleinigen chirurgischen Therapie. Ong et al. (2017) beschrieben ein *overall survival* von 75 % nach 5 Jahren. Widersprüchlich ist das längere Überleben bei einer alleinigen chirurgischen Therapie mit dem durchschnittlichen Überleben von 20,5 Jahren, gegenüber der Überlebenszeit bei den Patienten mit einer zusätzlichen postoperativen Radiotherapie. Bei ihnen betrug die Überlebenszeit 17,19 Jahre (Ong et al. 2017). Rogers et al. benennt eine Überlebensrate von 43 % bei Patienten mit einer erfolgten adjuvanten Radiotherapie. Patienten ohne eine adjuvante Therapie überlebten zu 65 %. Erklärt werden können diese Zahlen durch die Diagnose der

Patienten, bei denen es zu einer Radiotherapie kam. Diese Diagnose weist Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung, wie einen R1 Status, einen Lymphknotenbefall, extrakapsuläres Wachstum und Perineuralinvasionen auf (Ong et al. 2017). Fan et al. (2010) stellt die Radiotherapie als suffizientes Mittel zur Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms dar. Es wird zu bedenken gegeben, dass bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren die alleinige Radiotherapie als nicht zielführend erscheint und es wird auf die ergänzende Chemotherapie hingewiesen (Fan et al. 2010). Bootz (2008) beschrieb, dass es hinsichtlich der Überlebensrate zu einer Verbesserung kommt, wenn nach einer primären chirurgischen Therapie eine Radiotherapie erfolgt.

In der vorliegenden Studie liegen die gleichen Voraussetzungen für alle Patienten vor, denn es gab für alle Patienten eine Indikation für eine adjuvante Therapie. Somit kann ein besserer Vergleich durchgeführt werden und eine Aussage über den Einfluss der adjuvanten Therapie in einer homogenen Patientengruppe getroffen werden. Dies trifft ebenfalls auf die Studie von Mrosk et al. (2023) zu. Diese stellten ebenfalls ein höheres *overall survival* für die Patienten mit adjuvanter Therapie fest.

4.3.1.4 *Overall survival* – Ablehnung und Wahrnehmung

Beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit einer erfolgten adjuvanten Radiotherapie und den Patienten, die diese ablehnten, lag keine statistische Signifikanz ($p=0,155$) vor. Die medianen Überlebenszeiten zeigten dennoch einen Unterschied. Der Median der Gruppe mit adjuvanter Therapie, betrug nahezu das Doppelte zu dem Median der Gruppe der Patienten, welche die Therapie ablehnten. Es gibt somit einen Hinweis auf die Bestätigung der Ausgangshypothese, welche einen Vorteil hinsichtlich des Überlebens bei adjuvanter Therapie beschreibt. Der Kurvenverlauf der Überlebensfunktionen verwies auf erhöhte Überlebensraten für die Gruppe mit einer erfolgten adjuvanten Therapie. Die Überlebensrate der Patienten mit adjuvanter Therapie lag nach 4 Jahren bei 53,7 % und bei den Patienten ohne adjuvante Therapie bei 42,3 %.

Die in der Literatur bekannten und zuvor beschriebenen, auf die Überlebensrate einflussnehmenden Faktoren, wurden in dem Zusammenhang mit der Überlebensrate nach Ablehnung der Therapie untersucht (Mrosk et al. 2023). Es ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Dennoch geben die Kurvenverläufe der Kaplan-Meier-Kurven sowie die Mediane der Überlebenszeit einen Hinweis auf ein besseres *overall survival* der Patienten, welche eine indizierte adjuvante Therapie wahrgenommen haben.

Die Zeit zwischen der Diagnose und der Beendigung der adjuvanten Therapie betrug beim vorliegenden Patientenkollektiv durchschnittlich 14 Wochen. Das Ergebnis bestätigt die Empfehlung der Leitlinie Mundhöhlenkarzinome (DKG 2021), die Therapie zeitnah nach der Diagnose zu beenden. Für die Patienten, welche eine Therapie innerhalb der ersten 14 Wochen nach Diagnose bekamen, zeigte sich eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate.

4.3.1.5 *Overall survival* – pT-Klassifikation

Das *overall survival* bezogen auf die T-Klassifikation weist eine ähnliche Tendenz wie die Ergebnisse von Eckert et al. (2009) auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem pT1-Stadium lagen bei Eckert et al. (2009) bei 80,1 % und mit einer Diagnose von pT4 bei 16,2 %. Eine Verschlechterung der Prognose mit dem Anstieg des pT-Status wird von Quinlan-Davidson et al. (2017) und Ong et al. (2017), weitgehend übereinstimmend mit der vorliegenden Studie, beschrieben. Für die Gruppe der mit dem pT4-Stadium diagnostizierten Patienten zeigte sich mit 18,2 % eine weitaus schlechtere Überlebensrate als für die Patienten mit der Diagnose eines pT1-Stadiums (49,1 %). Die Annahme, dass ein linearer Abstieg der Prognose im Verlauf der pT1- bis pT4-Diagnose vorliegt (Eckert et al. 2009), konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Für die mit pT3 diagnostizierten Patienten galt eine bessere Überlebensrate als für die Patienten mit einer pT1- und pT2-Diagnose. Zu erwähnen ist, dass die Tumorgröße allein keine statistisch signifikante Aussage über die Überlebensrate der Patienten darstellte. In Betracht zu ziehen ist der Vergleich der Stadien. Bei diesem werden neben der Tumorgröße auch die Lymphknotenmetastasen und möglichen Fernmetastasen mit einbezogen.

Zusätzlich kam es bei den Patienten mit einer pT1- oder pT2-Diagnose in 32,1 % der Fälle zu einer Ablehnung der Therapie, welche einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate ausübte. In den Kaplan-Meier-Kurven, welche den Zusammenhang zwischen den pT-Klassifikationen und der Ablehnung oder Wahrnehmung der Therapie beschrieb, war ein Überlebensvorteil für die Gruppe der Patienten zu erkennen, welche die Therapie wahrgenommen hatten. Dieser Vorteil war bei der Gruppe pT1 und pT2 erst nach einem Zeitraum von 2 Jahren postoperativ abgebildet, wobei der Median dies bestätigte. Dieser war bei den Patienten, welche eine Therapie wahrgenommen hatten, um 23 Monate erhöht gegenüber denen, welche eine adjuvante Therapie ablehnten. Bei Mrosk et al. (2023), welche das *overall survival* nach 2 Jahren bestimmten, zeichnete sich der positive Einfluss der adjuvanten Therapie in diesem Zeitraum ab. Bei Patienten mit pT1- und pT2-Diagnose lag das *overall survival* mit adjuvanter Therapie bei 92,3 %, ohne die adjuvante Therapie bei 57,1 %. Bei der Gruppe

mit einer pT3- oder pT4-Diagnose war der Vorteil der adjuvanten Therapie über den gesamten Untersuchungszeitraum zu erkennen und der Median spiegelte dies wider.

4.3.1.6 *Overall survival* – pN-Klassifikation

Bezogen auf die pN-Klassifikation wurde bei Ong et al. (2017) das kürzeste Überleben von 5,5 Jahren bei einer Diagnose mit pN3 beschrieben. Die weiteren Werte lagen für pN0 bei 21,27 Jahren und für pN1 bei 16,67 Jahren. Rogers et al. (2009) fassten die mit pN3 und pN4 diagnostizierten Patienten zusammen und es ergab sich eine signifikante Abnahme des Überlebens mit steigendem pN-Status. Die veröffentlichten Ergebnisse werden durch die vorliegende Studie bestätigt.

Die pN-Klassifikation zeigte keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Korrelation mit der Ablehnung oder Wahrnehmung der Therapie. Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven sowie des Medians konnten jedoch ein Unterschiede erkannt werden. Bei der Gruppe der Patienten mit einer pN0- und pN1-Diagnose zeigte sich eine leichte Differenz der 2-Jahres-Überlebensrate. Die Patienten ohne adjuvante Radiotherapie überlebten zum Zeitpunkt nach 2 Jahren zu 57,1 %. Die Patienten mit erfolgter adjuvanter Therapie zu 61,7 %. Differenziert zu beurteilen ist der Kurvenverlauf nach 2 Jahren. Dieser zeigte ein besseres Überleben für die Personen ohne Therapie. Durch einen p-Wert von 0,615 ist eine Tendenz schwer nachzuvollziehen. Bei der Auswertung der pN2 und pN3 Ergebnisse ist die Tendenz in Richtung eines besseren *outcomes* für die Patienten mit adjuvanter Therapie zu erkennen. In der Literatur erfolgte die Aufteilung in pN0 und pN1-pN3 (Mrosk et al. 2023). Dort lag, ebenfalls innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefall, eine besseres *overall survival* bei den Patienten mit adjuvanter Therapie vor.

4.3.1.7 *Overall survival* – Tumorstadien

Bei Rogers et al. (2009) wurde nach Tumorstadien unterschieden. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten mit Stadium I bei 76 %, bei Patienten mit Stadium II bei 68 %, bei Patienten mit Stadium III bei 65 % und Patienten mit Stadium IV bei 37 %, insgesamt lag das *overall survival* nach 5 Jahren somit bei 56 %. Bei Sim et al. (2019) wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe der Patienten mit Stadium I und Stadium II überlebten zu 93,9 % nach 5 Jahren. Bei den Patienten mit Stadium III oder IV wurde eine weitaus schlechtere Überlebensrate von 41,2 % festgestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit einer Diagnose des Stadiums I und Stadiums II wurden diese in der vorliegenden

Studie außer Acht gelassen. Die Überlebensraten der Patienten mit Stadium III und Stadium IV lagen bei 21,6 % und 38,5 % und somit unter den in der Literatur bekannten Werten.

In der vorliegenden Studie wurde das *overall survival* der Patientengruppe mit Stadium III und Stadium IV betrachtet, bezogen auf die Ablehnung oder Wahrnehmung der adjuvanten Therapie und es zeigte sich eine dauerhafte Überlegenheit hinsichtlich des Überlebens für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie. Eine Tendenz zeigt sich vor allem beim Vergleich des Überlebens in der Gruppe der Patienten mit einem Stadium IV-Tumor. Dort war das Überleben der Patienten ohne adjuvante Therapie geringer als das Überleben der Patienten mit adjuvanter Therapie. Dies lässt Schlüsse einer positiven Auswirkung der adjuvanten Therapie auf das *overall survival* zu.

4.3.1.8 *Overall survival* – weitere Klassifikationen

Trotz der statistisch nicht gegebenen Signifikanz zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein vermehrtes Versterben der Patienten mit einer diagnostizierten Lymphgefäßinvasion sowie Kapselüberschreitung. Diese Ergebnisse bestätigen die in der Literatur beschriebene erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Versterben der Patienten mit einer dementsprechenden Diagnose (Farhood et al. 2019). Die vorliegende Studie kann die Aussage jedoch nicht mit einer statistischen Signifikanz bestätigen.

Bei den Patienten mit der Diagnose eines Residualtumors besteht eine schlechtere Prognose für das Überleben als bei Patienten mit einer vollständigen Entfernung des gesamten veränderten Gewebes (Mannelli et al. 2019). In der vorliegenden Studie lag der Unterschied bei 13,7 % mit einer schlechteren Überlebenszeitprognose für die Patienten mit R1-Status und der Wert bestätigt somit die Literatur. Bei Rogers et al. (2009) kam es bei den Patienten mit R1 zu einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 35 %. Für die Patienten mit positiven Resektionsrändern sowie mit einer kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastase zeigte sich eine Verbesserung des *outcomes* bei der Durchführung einer Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie (Frerich 2018).

Rogers et al (2009) gab die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem extrakapsulären Wachstum der Lymphknoten mit 24 % an. Bei den Patienten ohne die Kapselüberschreitung lag dieser Wert bei 67 % (Rogers et al. 2009). Bugshan und Farooq et al. (2020) stellten 2020 mit ihrer Studie den negativen Einfluss von einer Kapselüberschreitung auf das Gesamtüberleben fest. Zur signifikanten Untersuchung dieser Aussage ist ein größeres Patientenkollektiv notwendig.

4.3.1.9 *Overall survival* – Invasionstiefe

Pinto et al. (2013) berichten bei einer Invasionsstiefe von über 10 mm von einer Verschlechterung der 1-Jahres-Überlebensrate. Quinlan-Davidson et al. (2017) teilten ihr Patientenkollektiv in zwei Gruppen, mit den Werten über 15 mm und unter oder gleich 15 mm, auf. Sie stellten ein erhöhtes Risiko für die Gruppe fest, bei denen eine Invasionsstiefe von über 15 mm diagnostiziert wurde. Die in der vorliegenden Studie analysierte Odds Ratio für den Zusammenhang zwischen dem Versterben und der Invasionsstiefe, war um das 3,15-fache erhöht. Eine statistische Signifikanz konnte wie in der Studie von Kim et al. (2016) nicht festgestellt werden. Quinlan-Davidson et al. (2017) stellten die Invasionsstiefe als unabhängigen Faktor dar.

4.3.2 *Disease-free survival*

Das *disease-free survival* beschreibt das rezidivfreie Überleben der Patienten. Es beschreibt den Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose und dem Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs. Es erfolgt im Folgenden erneut der Vergleich der in dieser Studie ermittelten Werte mit den Ergebnissen aktueller Literatur. Es werden außerdem die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst. In diesem Abschnitt ist die Überlebensrate erneut auf das rezidivfreie Überleben zu beziehen.

Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei der gesamten Patientengruppe bei 36,5 % und der Median bei 33 Monaten. Bei Blatt et al. (2022) kam es vor allem in den ersten 12 Monaten nach der Diagnose zu einem Auftreten von Rezidiven. Somit ist eine engmaschige Kontrolle im ersten Jahr nach der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinom zur frühzeitigen Diagnose eines Rezidivs entscheidend.

In der Kaplan-Meier-Kurve, in welcher die Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie mit einbezogen wurde, zeigte sich bei der Betrachtung des Kurvenverlaufes eine Tendenz in Richtung besserer Prognose für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie. Um statistisch repräsentative Ergebnisse zu erzielen, müsste ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden, bei welchem ein Rezidiv diagnostiziert wurde.

4.3.2.1 *Disease-free survival* – pT-Klassifikation

Bei der Auswertung des Einflusses der pT-Klassifikationen auf das Auftreten von Rezidiven liegt keine statistische Signifikanz vor. Blatt et al. (2022) stellten ebenfalls keinen Einfluss der Tumorgröße auf die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv fest. Der Einfluss der Ablehnung

und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie auf das *outcome* wird für die Patientengruppe pT3 und pT4 statistisch bestätigt. Insbesondere bei größeren Tumoren birgt die Wahrnehmung der adjuvanten Therapie, wie auch bei Mrosk et al. (2023) beschrieben, einen Vorteil für die Patienten.

4.3.2.2 *Disease-free survival* – pN-Klassifikation

Ähnlich wie bei der Untersuchung der pT-Klassifikationen wurde bei der Untersuchung des Einflusses der pN-Klassifikation auf das *disease-free survival* keine statistische Signifikanz festgestellt. Zu einer Untersuchung des Zusammenhangs der Ablehnung und Wahrnehmung der adjuvanten Therapie und des *disease-free survival*s wurde das Patientenkollektiv erneut in zwei Gruppen aufgeteilt. Für die Patienten mit einer pN2- und pN3-Diagnose, welche eine adjuvante Therapie wahrgenommen hatten, zeigte sich eine statistische Signifikanz für ein besseres *outcome*. Die Kurvenverläufe zeigten über den gesamten Untersuchungszeitraum einen Vorteil hinsichtlich der Rezidivfreiheit für Patienten mit adjuvanter Therapie. Auch der Median zeigte einen gravierenden Unterschied von 47 Monaten, wobei ein Vorteil für die Patienten mit adjuvanter Therapie bestand. Dies spiegelt die Aussagen der Literatur wider, dass es bei Patienten mit einer positiven pN-Diagnose zu einer adjuvanten Therapie kommen sollte (Bernier et al. 2004; Mrosk et al. 2023).

4.3.2.3 *Disease-free survival* – Tumorstadien

In der vorliegenden Studie wurden erneut Stadium III und Stadium IV untersucht. Die Ergebnisse zeigten ein schlechteres *outcome* für Patienten mit einem Stadium IV Tumor, wobei keine statistische Signifikanz vorlag. Die Tendenz bestätigt die Untersuchung von Kim et al. (2016), welche das Tumorstadium als statistisch signifikanten Einflussfaktor auf das *outcome* feststellten. Somit zeigt sich das Zusammenspiel aus Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen als einflussnehmend auf die Prognose. Zusätzlich lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Tendenz erkennen, dass es zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei den Patienten mit einem Stadium IV Tumor kommt, die sich einer adjuvanten Therapie unterzogen haben. Der Median lag bei den Patienten mit adjuvanter Therapie bei 31 Monaten, bei den Patienten ohne adjuvante Therapie bei 8 Monaten.

4.3.2.4 *Disease-free survival* – Zeit zwischen chirurgischer Therapie und Beendigung der adjuvanten Therapie

Grundsätzlich ist die Prognose der Patienten mit der Beendigung einer adjuvanten Therapie nach 11 bis 14 Wochen am besten. Darauf folgen die Patienten, bei denen die adjuvante Therapie erst nach 14 Wochen beendet wurde. Die Patienten mit einer adjuvanten Therapie, die in einem leitliniengerechten Zeitraum beendet wurde (DKG 2021), konnten auf Grund ihrer geringen Anzahl nur wenige Monate lang untersucht werden. Eine Verbesserung des Zeitmanagements ist zu empfehlen.

4.4 Diskussion der Methodik

Die vorliegende retrospektive Studie wurde anhand von Informationen aus der Patientendokumentation der Universitätsmedizin Göttingen zusammengetragen. Sie beschränkte sich auf einen Untersuchungszeitraum von 5 Jahren und 8 Monaten. Es wurden alle Patienten in die Studie mit einbezogen, bei denen eine ausreichende Menge an Informationen vorlag. Aus dem primären Datensatz von 316 Fällen gingen 95 Patientenfälle als geeignet hervor und wurden in diese Studie eingeschlossen.

Die dieser Studie zugrunde liegenden Daten wurden von verschiedenen Personen erstellt und beinhalten u. a. subjektive Beobachtungen. Die Vollständigkeit der digitalen Daten war nicht immer gegeben. Bei einer unzureichenden Datenmenge wurde auf Papierakten zurückgegriffen, welche nicht immer alle fehlenden Informationen beinhalteten. Im Laufe des Studienzeitraums kam es zudem zu Ergänzungen und Änderungen der Dokumentationsvorgaben. Die Einteilung und Untersuchung des Patientenkollektivs wurden nach den international zutreffenden TNM-Klassifikationen vorgenommen.

Durch die Herkunft der in dieser Studie verwendeten Daten aus einer einzelnen Klinik konnten keine regionalen Unterschiede untersucht werden. Zusätzlich wurden in dieser Studie Patienten mit einem Zweitumor mit einbezogen. Dies vergrößerte das Patientenkollektiv und verbesserte somit die Ergebnisse der Studie. Die Auswirkungen der Vorerkrankungen oder erfolgten Therapien auf das *outcome* konnten nicht betrachtet werden. Es wurden keine Angaben zur genauen Todesursache getroffen, und so kann das *disease-specific survival* nicht untersucht werden. Aufgrund der geringen Anzahl konnte eine genauere Untersuchung der Patienten mit einer fakultativen Empfehlung der adjuvanten Therapie nicht durchgeführt werden.

Die genannten Kritikpunkte sind bei der Einordnung dieser Studie zu bedenken. Die vorliegende Studie kann als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen. In den meisten der bereits veröffentlichten Studien wird das orale Plattenepithelkarzinom zusammen mit den Pharynx- oder Larynxkarzinomen betrachtet. Ein aussagekräftiger Vergleich kann nur reduziert vorgenommen werden.

Eine optimale Untersuchung der vorliegenden Fragestellung gelingt nur unter Beseitigung der Fehlerquellen. Eine Studie mit einer größeren Patientenzahl, ohne die Einbeziehung von Rezidivpatienten, mit einheitlicher Dokumentation aller Studiencharakteristika und Todesursachen sowie mit Behandlung aller Patienten unter den exakt gleichen Gesichtspunkten könnte zu repräsentativeren Ergebnissen führen.

5 Schlussfolgerung

Die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie gilt als wirksames Mittel zur Verbesserung des *overall survivals* oder des *disease-free survivals* von Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom. Trotz des Vorteils der adjuvanten Therapie wird diese von manchen Patienten abgelehnt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung treffen eine Aussage darüber, ob bei diesen Patienten ein Nachteil hinsichtlich des *outcomes* besteht. Es zeigte sich bei dem *overall survival* keine statistische Signifikanz für die Ergebnisse, dennoch lässt sich in den Kaplan-Meier-Kurven ein negativer Zusammenhang zwischen der Ablehnung der adjuvanten Therapie und dem *outcome* feststellen. Geprüft wurde das *outcome* bei zwei Gruppen. Einerseits bei den Patienten, welche eine adjuvante Therapie ablehnten, andererseits bei den Patienten, bei denen eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde. Das *overall survival*, unabhängig von der Aufteilung nach pT, pN, Tumorstadium, Residualtumor oder Alter ist bei den Patienten erhöht, welche sich einer adjuvanten Therapie unterzogen haben. Das Gleiche gilt für den Median des Überlebens, welcher einen längeren Zeitraum für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie beschreibt.

Die Odds Ratio stellt eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit für die Patienten heraus, bei denen es zu einem extrakapsulärem Wachstum gekommen oder ein Residualtumor verblieben ist. Es wird auch ein Zusammenhang zwischen der Odds Ratio und der Invasionstiefe festgestellt.

Das *disease-free survival* zeigte bei der Unterteilung in Gruppen bei der pT-Klassifikation, pN-Klassifikation und den Tumorstadien eine höhere Überlebensrate für Patienten mit einer adjuvanten Therapie. Die Untersuchung des Medians bestätigt ein besseres *outcome* für die Patienten mit einer adjuvanten Therapie. Patienten sollten somit aufgeklärt werden, dass es zu einer Verlängerung des Zeitraums zwischen der Diagnose des Primärtumors und der Diagnose der Rezidive kommt, wenn sie einer indizierten adjuvanten Therapie zustimmen.

Die zu Beginn aufgestellten Hypothesen konnten hinsichtlich des *disease-free survivals* statistisch signifikant bestätigt werden. Es zeigte sich in der gesamten Studie eine Tendenz der Bestätigung der ersten Hypothese, welche die Ablehnung der indikationsgerecht empfohlenen adjuvanten Therapie als negativen Einfluss auf das *outcome* zum Gegenstand hat.

Die zweite Hypothese, welche postuliert, dass das Alter, das Geschlecht, das TNM-Stadium und andere klinische Parameter keinen Einfluss auf die erste Arbeitshypothese haben, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf die

Ablehnung der Therapie. Die TNM-Klassifikationen müssen differenziert betrachtet werden. Der größte Einflussfaktor ist dabei das Tumorstadium, welche die Klassifikationen zusammenfasst.

Neben den Ergebnissen zu den in den Hypothesen formulierten Aussagen wurde festgestellt, dass es bei den hier untersuchten Patienten des Universitätsklinikums Göttingen vermehrt zu einer nicht leitliniengerechten Verlängerung des Zeitraums zwischen der chirurgischen Therapie und dem Ende der adjuvanten Therapie gekommen ist. Es empfiehlt sich eine Anpassung der Zeitplanung der adjuvanten Therapie.

Die durchgeführte Studie bietet einen ersten Forschungsansatz, den Einfluss der Ablehnung der adjuvanten Therapie auf das *outcome* zu untersuchen. Als Ergebnis wurde hier ein negativer Einfluss der Ablehnung der adjuvanten Therapie auf das *outcome* festgestellt. Dies stellt für die zukünftige Behandlung eine Grundlage dar, Patienten darüber aufzuklären, welchen Einfluss ihre Ablehnung der adjuvanten Therapie auf ihre Prognose haben kann.

6 Literaturverzeichnis

Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Strojjan P, Rinaldo A, Hernandez-Prera JC, Suárez C, Kowalski LP, Ferlito A, et al. (2020): Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol* 107, 104799

Atashi F, Vahed N, Emamverdizadeh P, Fattahi S, Paya L (2021): Drug resistance against 5-fluorouracil and cisplatin in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 15, 219–225

Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W (2012): Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci* 9, 193–199

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, et al. (2004): Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 350, 1945–1952

Blatt S, Krüger M, Sagheb Kawe, Barth M, Kämmerer PW, Al-Nawas B, Sagheb K (2022): Tumor Recurrence and Follow-Up Intervals in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Med* 11, 7061

Bootz F (2008): Neoadjuvante Radiochemotherapie des Mundhöhlenkarzinoms. *HNO* 56, 183–184

Bugshan A, Farooq I (2020): Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research* 9, 229–236

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): ICD-10-GM. <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>; abgerufen am 03. Mai 2024

Cao M, Shi E, Wang H, Mao L, Wu Q, Li X, Liang Y, Yang X, Wang Y, Li C (2022): Personalized Targeted Therapeutic Strategies against Oral Squamous Cell Carcinoma. An Evidence-Based Review of Literature. *Int J Nanomedicine* 17, 4293–4306

DKG 2021: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften awmf (2021): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Mundhöhlenkarzinom <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/u->

ser_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf; abgerufen am 03.Mai 2024

Doescher J, Brand M, Hoffmann T (2020): Aktuelle Therapieaspekte des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich. *Onkol Heute* 9, 38–44

Ducic Y, Young L, McIntyre J (2010): Neck dissection: past and present. *Minerva Chir* 65, 45–58

Eckert AW, Lautner MHW, Dempf R, Schubert J, Bilkenroth U (2009): Prognostische Aussagen zum Mundhöhlenkarzinom. *Chir* 80, 138–143

Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM (2008): Oral Squamous Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Review of 233 Cases in Lagos, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 1595–1599

Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, et al. (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut. <https://edoc.rki.de/handle/176904/9042>; abgerufen am 17.03.2022

Fan K-H, Wang H-M, Kang C-J, Lee L-Y, Huang S-F, Lin C-Y, Chen EY-C, Chen I-H, Liao C-T, Chang JT-C (2010): Treatment Results of Postoperative Radiotherapy on Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Coexistence of Multiple Minor Risk Factors Results in Higher Recurrence Rates. *Int J Radiat Oncol* 77, 1024–1029

Farhood Z, Simpson M, Ward GM, Walker RJ, Osazuwa-Peters N (2019): Does anatomic subsite influence oral cavity cancer mortality? A SEER database analysis. *The Laryngoscope* 129, 1400–1406

Frerich B (2018): Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. *MKG-Chir* 11, 5–14

Garg A, Mair M, Singhavi H, Bhati M, Malik A, Mishra A, Nair D, Nair S, Chaturvedi P (2020): Adequacy of surgical margins in oral cancer patients with respect to various types of reconstruction. *South Asian J Cancer* 9, 34–37

Guigay J, Sâada-Bouزيد E, Peyrade F, Michel C (2019): Approach to the Patient with Recurrent/Metastatic Disease. *Curr Treat Options Oncol* 20, 65

- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouزيد E, Lafond C, Taberna M, Geoffrois L, Martin L, Capitain O, Cupissol D, et al. (2021): Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22, 463–475
- Hausamen J-E, Machtens E, Reuther J, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.): *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Operationslehre und -atlas*. 4. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2012
- Herrmann T (2015): Warum lehnen Tumorpatienten eine kurative Strahlentherapie ab? *Strahlenther Onkol* 191, 201–202
- Honecker F, Claen J, Prei J, Dornoff W: *Taschenbuch Onkologie; interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2020/2021*. 20. Auflage; W. Zuckschwerdt Verlag München, S.l. 2020
- Huang Sh, O’Sullivan B (2013): Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 18, e233–e240
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Nivolumab bei Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich: Zusatznutzen für bestimmte Patienten. https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_10232.html; abgerufen am 22.02.2023
- Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR (2020): Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer* 6, 92
- Kim B-G, Kim J-H, Kim M-I, Han JJ, Jung S, Kook M-S, Park H-J, Ryu S-Y, Oh H-K (2016): Retrospective study on factors affecting the prognosis in oral cancer patients who underwent surgical treatment only. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 38, 3
- Li H, Zhang Y, Xu M, Yang D (2022): Current trends of targeted therapy for oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 148, 2169–2186
- Mannelli G, Comini LV, Piazza C (2019): Surgical margins in oral squamous cell cancer: intraoperative evaluation and prognostic impact. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 27, 98–103
- Mneimneh WS, Xu B, Ghossein C, Alzumaili B, Sethi S, Ganly I, Khimraj A, Dogan S, Katabi N (2021): Clinicopathologic Characteristics of Young Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol* 15, 1099–1108

- Moralis A, Kunkel M, Reichert TE, Kosmehl H, Driemel O (2007): Identifikation eines rezidivierenden, oralen Plattenepithelkarzinoms mittels Bürstenzytologie. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11, 355–358
- Mrosk F, Doll C, Scheer J, Neumann F, Hofmann E, Kreutzer K, Voss J, Rubarth K, Beck M, Heiland M, Koerdt S (2023): Oncologic Outcome in Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma After Refusal of Recommended Adjuvant Therapy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 149, 1027–1033
- Ong TK, Murphy C, Smith AB, Kanatas AN, Mitchell DA (2017): Survival after surgery for oral cancer: a 30-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 55, 911–916
- Pinto FR, de Matos LL, Palermo FC, Kulcsar MAV, Cavalheiro BG, de Mello ES, Alves VAF, Cernea CR, Brandão LG (2013): Tumor thickness as an independent risk factor of early recurrence in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271, 1747–1754
- Pontes FSC, Carneiro JT, Fonseca FP, Da Silva TSP, Pontes HAR, Pinto DDS (2011): Squamous Cell Carcinoma of the Tongue and Floor of the Mouth: Analysis of Survival Rate and Independent Prognostic Factors in the Amazon Region. *J Craniofac Surg* 22, 925–930
- Quinlan-Davidson SR, Mohamed ASR, Myers JN, Gunn GB, Johnson FM, Skinner H, Beadle BM, Gillenwater AM, Phan J, Frank SJ, et al. (2017): Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncol* 72, 90–97
- Rivera C (2015): Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 8, 11884–11894
- Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, Sutton D, Errington D, Vaughan D (2009): Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol* 45, 201–211
- Sarasqueta C, Perales A, Escobar A, Baré M, Redondo M, Fernández De Larrea N, Briones E, Pira JM, Zunzunegui MV, Quintana JM (2019): Impact of age on the use of adjuvant treatments in patients undergoing surgery for colorectal cancer: patients with stage III colon or stage II/III rectal cancer. *BMC Cancer* 19, 735
- Schaller K, Kahnert S, Graen L, Mons U, Ouédraogo N (2020): *Tabakatlas Deutschland 2020* <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020.pdf>; abgerufen am 30.01.2024

Schaller K, Kahnert S, Garcia-Verdugo R, Treede I, Graen L, Ouédraogo N (2022): Alkoholatlas Deutschland 2022 https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Alkoholatlas-Deutschland-2022_dp.pdf; abgerufen am 30.01.2024

Sim YC, Hwang J-H, Ahn K-M (2019): Overall and disease-specific survival outcomes following primary surgery for oral squamous cell carcinoma: analysis of consecutive 67 patients. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 45, 83–90

Schwenzer N, Ehrenfeld M (Hrsg.): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde). 4. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2011

Techniker Krankenkasse (2014): TK-Meinungspuls Gesundheit 2014.

von der Grün J, Balermipas P (2020): Radiotherapie mit Cetuximab oder Cisplatin beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region – was ist zu bevorzugen? *Strahlenther Onkol* 196, 197–199

Wang Z-Q, Liu K, Huo Z-J, Li X-C, Wang M, Liu P, Pang B, Wang S-J (2015): A cell-targeted chemotherapeutic nanomedicine strategy for oral squamous cell carcinoma therapy. *J Nanobiotechnology* 13, 63

Warnakulasuriya S (2009): Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 45, 309–316

Welkoborsky HJ, Gluckman JL, Jacob R, Bernauer H, Mann W (1999): Tumor biologic prognostic parameters in T1N0M0 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Laryngorhinootologie* 78, 131–138

Wittekind Ch, Bootz F, Meyer H-J (Hrsg.): Kopf- und Halstumoren. In: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2004, 19–52

Wolff K-D, Follmann M, Nast A (2012): The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arzteblatt Int* 109, 829–835

Zanoni DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I, Patel SG (2019): Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncol* 90, 115–121