

Diplomarbeit

Überlebensraten der neoadjuvanten Radiochemotherapie im
Vergleich zur Radioimmuntherapie bei Patienten mit
fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnheilkunde
(Dr. med. dent.)**

an der

Medizinischen Universität Wien

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

unter der Anleitung von

DDr. Matthias Zimmermann

eingereicht von

Zeynab Dag

n1047524

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Zeynab Dag, geboren am 26.03.1990, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und Zitate gekennzeichnet wurden.

Gender-Klausel

Aufgrund der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit von einer geschlechtsspezifischen Formulierung abgesehen. Durch die Verwendung des generischen Maskulinums wird jedoch jedwede Geschlechtsform, außer es werden explizit geschlechtsspezifische Unterschiede angeführt, gleichermaßen und genderneutral miteinbezogen.

Ihm gewidmet

Im Namen Gottes, des Gnädigen, des Barmherzigen

Danksagung

Mein aufrichtigster und herzlichster Dank gilt meiner Familie für ihre Liebe und Ermutigung. Ihnen habe ich Kraft und Motivation zu verdanken. Ganz großer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und ein großer Rückhalt für mich sind.

Besonders danken möchte ich meiner lieben Schwester Leila für ihre unermüdliche Unterstützung, Ruhe und Geduld, womit sie mir stets zur Seite steht.

Meiner besten Freundin Zeynab Tina danke ich aus ganzem Herzen für ihren unendlichen Beistand.

Mein besonderer Dank gilt DDr. Matthias Zimmermann für die Betreuung und Beratung bei der Verfassung meiner Diplomarbeit.

Bernd danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend möchte ich meinen Freunden und Kollegen danken, die mich motiviert und moralisch unterstützt haben:

M. Ademi, A. Alishahi, A. Alishahi-Lanzl, M.N. Altin, H.B. Cukaz, T. Ertekin, N. Günes-Schneider und J. Miftaroska.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	2
1 Einleitung	3
1.1 Hintergrund	3
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Ätiologie und Pathogenese	4
1.3.1 Risikofaktoren	5
1.3.1.1 Nikotin	5
1.3.1.2 Alkohol	6
1.3.1.3 Humanes Papilloma Virus	6
1.3.1.4 Mundhygiene	6
1.3.1.5 Wunden, Narben, Entzündung, ultraviolette Strahlung	7
1.3.1.6 Genetische Erkrankungen	8
1.3.1.6.1 Fanconi Anämie	8
1.3.1.6.2 Dyskeratosis congenita	9
1.3.2 Leukoplakie	9
1.3.3 Erythroplakie	11
1.4 Klinik	12
1.5 Diagnostik	13
1.5.1 Klinische Untersuchung	13
1.5.2 Bildgebende Verfahren	17

1.5.2.1	Röntgen und Orthopantomogramm.....	17
1.5.2.2	Computertomografie	18
1.5.2.3	Cone Beam CT.....	18
1.5.2.4	Magnetresonanztomografie.....	19
1.5.2.5	Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET).....	19
1.5.2.6	Ultraschall (US).....	20
1.6	Biopsie und Histopathologie	20
1.7	Staging, Grading.....	21
1.8	Therapie.....	23
1.8.1	Operative Therapie.....	24
1.8.2	Strahlentherapie.....	28
1.8.3	Strahlentherapie und Chemotherapie	29
1.8.4	Chemotherapie	30
1.8.5	Monoklonale Antikörper.....	30
2	Studienziel.....	33
2.1	Fragestellungen und Hypothesen	33
2.2	Studiendesign	34
3	Material und Methoden	35
3.1	Patientenkollektiv.....	35
3.2	Einschlusskriterien	35
3.3	Ausschlusskriterien	36
3.4	Datenerfassung	36
3.4.1	Hauptzielparameter	36
3.4.2	Nebenzielparameter.....	37
3.5	Datenschutz	37

3.6	Statistische Analysen.....	38
3.6.1	Deskriptivstatistik.....	38
3.6.2	Inferenzstatistische Verfahren.....	38
3.7	Fallzahlplanung und Teststärke.....	39
4	Ergebnisse	42
4.1	Überlebensanalysen.....	47
4.2	Modellprüfungen mit Cox-Regression.....	48
5	Diskussion	50
6	Literaturverzeichnis.....	53
7	Tabellenverzeichnis.....	61
8	Abbildungsverzeichnis	62
9	Index der Abkürzungen.....	64

Zusammenfassung

Hintergrund. Etwa 5% aller malignen Tumoren betreffen die Mundhöhle. Mit einem Anteil von 95% handelt es sich dabei vorwiegend um Plattenepithelkarzinome, die häufig mit den Risikofaktoren eines chronischen Alkoholabusus und Tabakkonsum assoziiert sind. Die grundsätzlich interdisziplinär ausgerichtete Behandlung wird durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie laufend an die neuen Erkenntnisse angepasst.

Zielsetzung. Ziel dieser retrospektiven Studie ist ein Vergleich von zwei neoadjuvanten Therapiekonzepten zur Behandlung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. Dabei wird die neoadjuvante konkomitante Radiochemotherapie (5-Fluorouracil, Mitomycin parallel zu Radiatio) mit der Radioimmuntherapie (Cetuximab parallel zu Radiatio), jeweils mit nachfolgender Tumorresektion, verglichen. Primärer Endpunkt ist die mediane Überlebenszeit bzw. die 2 Jahres- und 5 Jahres- Überlebensrate. Sekundärer Endpunkt stellt die Regressionsrate nach neoadjuvanter Therapie dar.

Methodik. Es wurden insgesamt 99 Patienten mit der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinom, welche im Zeitraum von Jänner 2010 bis Dezember 2014 an der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Medizinischen Universität Wien behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden nur Patienten mit lokal fortgeschrittener Tumorerkrankung (Stadium II bis IV), welche einer neoadjuvanten Therapie mit anschließender Tumorresektion unterzogen wurden, inkludiert.

Ergebnisse. Die mediane Überlebenszeit betrug 72 Monate in der Cetuximab Gruppe bzw. 100 Monate in der 5-FU/MMC Gruppe und zeigte in der Modellprüfung keinen signifikanten Unterschied ($p = .220$). Hinsichtlich des Regressionsgrades ($p = .019$), der pathologischen Tumorgröße ($p = .004$) und der perineuralen Invasion ($p = .021$) war ein signifikanter Verteilungsunterschied, mit einem höheren Therapieansprechen in der 5-FU/MMC Gruppe, zu beobachten. Das Vorliegen einer perineuralen Invasion erwies sich als signifikanter Risikofaktor, HR = 2.55 (95% KI [1.20 – 5.45]).

Schlussfolgerung. Auch wenn das bessere Therapieansprechen in der 5-FU/MMC Gruppe einen Unterschied in der Mortalität vermuten lässt, zeigt sich in der Überlebensanalyse kein signifikanter Überlebensvorteil in einer der beiden Behandlungsgruppen.

Abstract

Background. An estimated 5% of all malignant tumors affect the oral cavity out of which 95% are predominantly squamous cell carcinomas. These are commonly associated with risk factors, such as chronic alcohol abuse and tobacco consumption. Its interdisciplinary treatment is continuously adapted to new findings gained from diagnostic and therapeutic research.

Objectives. The aim of this retrospective study was to compare two neoadjuvant therapy concepts for the treatment of advanced squamous cell carcinoma affecting the oral cavity. Here, we compare neoadjuvant concomitant radiochemotherapy (5-fluorouracil, mitomycin in parallel with radiotherapy) to radioimmunotherapy (cetuximab in parallel with radiotherapy), each followed by tumor resection. The primary endpoint is median survival time or 2-year and 5-year survival rates, respectively. The regression rate after neoadjuvant therapy represents the secondary endpoint.

Materials and Methods. The study included a total of 99 patients with a diagnosis of oral squamous cell carcinoma treated at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the Medical University of Vienna from January 2010 to December 2014. Only patients with locally advanced tumor disease (stage II to IV) that underwent neoadjuvant therapy followed by tumor resection were included.

Results. Median survival was 72 months in the cetuximab group and 100 months in the 5-FU/MMC group, respectively, and showed no significant difference in model testing ($p = .220$). With regards to the degree of regression ($p = .019$), pathological tumor size ($p = .004$), and perineural invasion ($p = .021$), we observed a significant distribution difference, with a higher treatment response in the 5-FU/MMC group. The presence of perineural invasion proved to be a significant risk factor, HR = 2.55 (95% CI [1.20 - 5.45]).

Conclusion. Although the better treatment response in the 5-FU/MMC group suggests a difference in mortality, survival analysis does not show a significant survival advantage in either treatment group.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Als Kopf-Hals-Karzinome werden eine Gruppe bösartiger Tumore bezeichnet, die in der Mundhöhle, im Nasen-Rachen-Raum, im Rachen, im Kehlkopf oder in den Speicheldrüsen lokalisiert sind. Bei 5% aller bösartiger Neoplasien handelt es sich um Tumorerkrankungen der Mundhöhle. Dabei stellen Plattenepithelkarzinome mit 95% die häufigste maligne Entartung in der Mundhöhle dar.^{1 2}

Die beiden wichtigsten auslösenden Faktoren für Mundhöhlenkarzinome sind Tabakkonsum und übermäßiger chronischer Alkoholkonsum.³ Daneben werden bestimmte Typen des humanen Papillomavirus mit der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms im Mund- und Rachenraum assoziiert.⁴

Trotz der Fortschritte im medizinischen und chirurgischen Bereich, gibt es keine bemerkenswerte Veränderung hinsichtlich der prognostischen Daten innerhalb der letzten 10 Jahre.⁵

In Österreich erfolgte die Diagnose in über 50% der Fälle erst im sehr fortgeschrittenen Stadium.⁶ Die Erkrankung verläuft bei 50% der diagnostizierten Fälle letal, da im Bereich der Aufklärung und der Prophylaxe weiterhin große Mängel vorhanden sind.⁷

1.2 Epidemiologie

Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich stellen die sechsthäufigsten malignen Tumore weltweit dar.⁸ Die Inzidenz liegt weltweit bei 200.000 bis 350.000 Neuerkrankungen. Voraussichtlich ist bis zum Jahr 2030 mit einer ansteigenden Morbidität von 30% zu rechnen.^{3 9}

Die Zahl der Neuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich für das Jahr 2017 betrug in Österreich 1.232. Betroffen waren 887 Männer (72%) und 345 Frauen (28%).¹⁰ Darunter fielen bösartige Tumore der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx, welche 3% der jährlichen Krebsneuerkrankungen ausmachten.⁶

Die Prävalenz liegt auch in anderen ethnischen Gruppen bei Männern zwei bis dreifach höher als bei Frauen.¹¹ Es gibt weltweit eine um zwei- bis sechsfach erhöhte Inzidenzrate bei Männern im Vergleich zu Frauen, wie Abbildung 1 veranschaulicht. Höherer Alkohol- und Tabakkonsum sind maßgeblich dafür verantwortlich.^{12 13}

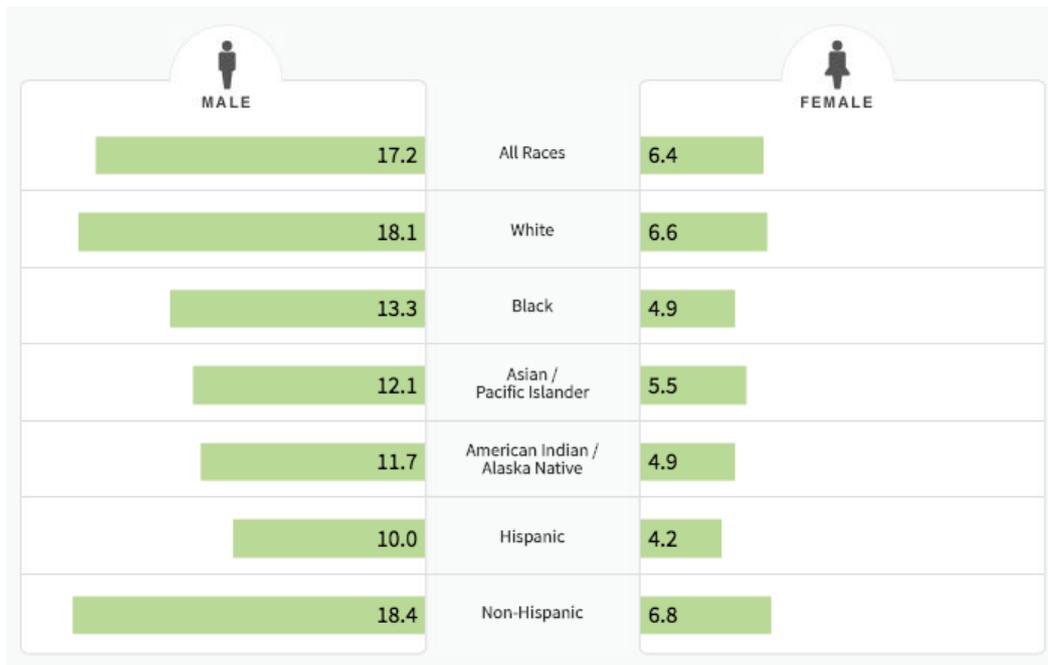


Abbildung 1. Neuerkrankungsrate von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinom bezogen auf Ethnie und Geschlecht (Quelle: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>)¹¹

Im Jahr 2017 betrug die Inzidenz in Österreich 14 Neuerkrankungen je 100.000. Die Sterberate lag im selben Jahr bei 6,0/100.000 Personen.^{6 14}

Insgesamt ist ein signifikanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate in den letzten drei Jahrzehnten von 54,7% auf 65,9% zu beobachten.^{9 15}

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms ist komplex und multifaktoriell. Dabei spielen verschiedene Faktoren und ihre Wechselwirkungen eine Rolle.

Das orale Plattenepithelkarzinoms entsteht aus dem Epithel der Mund- und Rachenschleimhaut, welches einem mehrstufigen Karzinogeneseprozess ausgesetzt ist. Histologisch können mehrere Entwicklungsstufen bis zur Karzinomentstehung unterschieden werden, welche durch genetische Veränderungen verursacht sind. Im Unterschied zu den meisten Krebsarten, welche durch onkogene Mutationen zur Karzinogenese führen, beruht die Pathogenese des oralen Plattenepithelkarzinoms charakteristischerweise auf Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. So können durch Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen im Bereich vormals gesunder Mucosa Hyperplasien verzeichnet werden, welche in weiterer

Folge zu Dysplasien unterschiedlichen Schweregrades transformieren können. Es wird hier zwischen milden, mittelgradigen und hochgradigen Dysplasien differenziert. Durch unorganisiertes, dereguliertes Zellwachstum, welches durch genetische Einflüsse bedingt ist, können diese Dysplasien in das sogenannte Carcinoma in situ (CIS) übergehen, welches dem invasiven Karzinom vorausgeht. Obwohl ein Teil der prämaligen Läsionen in ein invasives Karzinom übergeht, präsentiert sich der Großteil der Patienten mit fortgeschrittenen Kopf/Halsmalignomen ohne vorheriger Geschichte einer prämaligen Vorläuferläsion.^{9 16} Im Folgenden werden die bedeutendsten Ursachen der Krebsentstehung aufgeführt.

1.3.1 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren zählen chemische Einflüsse wie Tabak und Alkohol, biologische Faktoren wie das humane Papillomavirus und die genetische Veranlagung. Ferner werden auch Mundhygienegewohnheiten und Ernährungsmangel mit dem Entstehen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle assoziiert.^{13 17}

Die Dauer der Exposition gegenüber Risikofaktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit an einem PEC zu erkranken. Änderungen im Erbgut treten spontan auf, die Häufigkeit kann jedoch durch verschiedene Faktoren stark erhöht werden. Die Ursache sind meist exogene Faktoren wie chronischer Alkoholabusus und Tabakkonsum, einschließlich des rauchfreien Tabaks. Sie sind für die Entstehung von ungefähr 90% der Karzinome verantwortlich.^{18 19 20}

Ein weiterer begünstigender Faktor ist eine einseitige und ungesunde Ernährung. Vor allem erhöht der Verzehr von frittierten Lebensmitteln das Risiko für Kehlkopfkrebs signifikant.²¹ Eine abwechslungsreiche, vollwertige und pflanzenbasierte Kost hingegen führt zu einem geringeren Risiko an Krebs zu erkranken. Hierbei haben Lebensmittel wie Zitrusfrüchte, Gemüse und Olivenöl eine protektive Wirkung.²²

1.3.1.1 Nikotin

Tabakkonsum ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Tumoren in der Mundhöhle. Zahlreiche Studien belegen, dass Raucher ein höheres Risiko für PEC in der Mundhöhle gegenüber Nichtrauchern aufweisen.

Rauchen führt zu verschiedenen Veränderungen im Mund, wie zum Beispiel zu Verfärbungen der Zähne und des Zahnersatzes sowie zu parodontalen Erkrankungen. Daneben können Schleimhautveränderungen wie Rauchermelanosen bis hin zu Präkanzerosen und Krebs

beobachtet werden. Im Rauch erzeugte Karzinogene wie die tabakspezifischen Nitrosamine führen zu Mutationen in der DNA. Diese Veränderungen wiederum bewirken eine Anhäufung von Zellschäden und sind damit ein wichtiger Faktor in der Karzinogenese.^{23 24}

1.3.1.2 Alkohol

Starker Alkoholkonsum, insbesondere in Kombination mit Zigarettenrauchen, erhöht das Risiko, an einem oralen Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Es wird hier ein synergistischer Effekt angenommen, wobei übermäßiger Alkoholkonsum auch bei Nichtrauchern ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms mit sich bringt. Alkohol erhöht die Durchlässigkeit der Mundschleimhaut, wirkt als Lösungsmittel für das Eindringen der Karzinogene aus dem Tabakrauch und erleichtert deren Metabolismus in der Zelle. Weitere Folgen sind das Entstehen von freien Radikalen und Acetaldehyd, welche Schäden in der DNA hervorrufen. Durch Alkohol verursachte Mangelernährung und Immunsuppression begünstigen ebenfalls die Tumorentstehung.^{17 25}

1.3.1.3 Humanes Papilloma Virus

Zusätzlich zu den bekannten Risikofaktoren zeigen Studien, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Humanen Papillomavirus (HPV) und dem Oropharynx- und Mundhöhlenkrebs besteht. Das humane Papillomavirus ist ein mutagenes Virus, welches vor allem sexuell übertragen wird. Jährlich sind weltweit circa 630.000 neue Krebserkrankungen auf das HPV zurückzuführen, davon treten etwa 38.000 Fälle im Kopf-Halsbereich auf.²⁶

Infektionen mit bestimmten HPV-Stämmen, wie die onkogenen Hochrisiko-Humanpapillomviren, die beim oralen PEC zu finden sind, stellen eine wichtige Ursache für die zunehmende Inzidenz bei jüngeren Menschen dar.²⁷ Am häufigsten wurde HPV 16 nachgewiesen, welches 90-95% aller HPV-positiven PEC im Kopf-Halsbereich ausmacht.^{13 27}
28 29 30

1.3.1.4 Mundhygiene

Der Mundhygienestatus und seine Rolle im Zusammenhang mit der Entstehung von Tumoren wurde vielfach diskutiert.¹³ In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass mangelnde Mundhygiene ein Risikofaktor für die Entstehung von Kopf- und Halstumoren darstellt.³¹ Zudem wird das karzinogene Potenzial bekannter tumorfördernder Faktoren wie Tabak oder

Alkohol durch eine unzureichende Mundhygiene verstärkt. Umgekehrt tragen Tabak- und Alkoholkonsum neben unregelmäßigem Zähneputzen und seltenen Zahnarztbesuchen genauso wie niedriger Bildungs- und sozioökonomischer Status zu einer schlechten Mundhygiene bei.

Bei der Beurteilung der Mundhygiene wurde in sämtlichen Arbeiten jedoch keiner der bekannten Hygieneindizes, wie zum Beispiel Plaqueindex, Gingivaindex oder DMFT-Index herangezogen. Stattdessen wurden subjektive Parameter wie die Häufigkeit des Zähneputzens und der Zahnarztbesuche sowie die Anzahl der fehlenden Zähne oder die Verwendung von Zahnseide und Mundspülungen zur Bewertung der Mundhygiene verwendet.

Fehlende Zahnarztbesuche verhindern die Früherkennung von möglichen Präkanzerosen durch den Zahnarzt und führen zu einer verspäteten Diagnosestellung und Therapie.³¹

Eine mangelnde Mundhygiene zusammen mit fehlender Bezahnung und schlecht sitzendem Zahnersatz bilden die Ursachen von chronischem Schleimhauttrauma. Aus der Übersichtsarbeit von Singhvi et al. geht hervor, dass chronische mukosale Irritation durch nicht passenden Zahnersatz einen Risikofaktor für Karzinomentstehung vorwiegend im Bereich des lateralen Zugenrandes bzw. des Alveolarkammes darstellt.³²

1.3.1.5 Wunden, Narben, Entzündung, ultraviolette Strahlung

Zu den häufigsten Mundschleimhautveränderungen zählt das traumatische Ulkus. Dabei handelt es sich um eine Verletzung, die oftmals durch Schleimhauteinbisse oder schlecht sitzenden Zahnersatz verursacht wird. Daraus resultierende Wundheilungsstörungen können die Ursache für Narben und nicht heilende Ulzerationen sein, die maligne transformieren können. Der Ablauf der regulären Wundheilung ist ein komplexer Prozess, der durch multiple immunregulierende Faktoren beeinflusst wird. Kommt es zu einer Dysregulation innerhalb der Wundheilungskaskade im Sinne eines Verbleibens inflammatorischer Zellen am Ort der Verletzung, so hat dies einen gestörten Heilungsprozess zur Folge. Diese Veränderungen zeigen sich in Form von hypertrophen Narben oder Keloiden. Diese sowie auch nicht heilende Ulcera stehen in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko der malignen Entartung.^{33 34 35}

Ebenso gibt es Evidenz, dass chronische Entzündung durch persistierende chemische, bakterielle und virale sowie auch autoimmunologische Reize einerseits einen Risikofaktor für Krebsentstehung darstellt und andererseits im Tumorgewebe selbst den Tumorprogress fördert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es im chronisch entzündeten Gewebe zu einer Akkumulation von Entzündungsmediatoren kommt. Diese Faktoren können durch

Aktivierung von Onkogenen und gleichzeitiger Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen das Überleben der Zellen verlängern und die Proliferation veränderter Zellen fördern. Die durch die Entzündungsmediatoren verursachte Genominstabilität begünstigt das Auftreten von zufälligen Mutationen und die Entstehung von Krebs. Im Tumorgewebe selbst wird durch immunoinflammatorischen Zellen die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren induziert, was wiederum die Tumorzellvermehrung und das Überleben der Tumorzellen sowie die Angiogenese fördert. Dies begünstigt das Tumorwachstum.³⁴

Ein weiteres Karzinogen, dem jeder Mensch ausgesetzt ist, ist die solare ultraviolette Strahlung (UV). Sie führt durch verschiedene Mechanismen, wie DNA-Schäden, Mutagenese und Interaktionen mit dem HPV zur Krebsentstehung.³⁶

Ähnliche Wirkung haben auch UV-emittierende Bräunungsgeräte und Strahlen, die zum Aufhellen der Zähne verwendet werden und in hohen Strahlenexpositionen resultieren.^{36 37 38}

39 40

1.3.1.6 Genetische Erkrankungen

Bei einem kleinen Prozentsatz der Bevölkerung liegen angeborene genetische Defekte vor, die die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich begünstigen. Hierzu zählen unter anderem die Fanconi Anämie (FA) und die Dyskeratosis congenita (DC).^{36 41}

1.3.1.6.1 Fanconi Anämie

Die Fanconi Anämie (FA) ist ein seltenes, vererbtes Syndrom, das durch die Trias angeborene Fehlbildungen, aplastische Anämie und erhöhtes Risiko für bösartige Erkrankungen und Krebsentstehung gekennzeichnet ist.

Das relative Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken ist bei Patienten mit FA circa 800-fach und nach einer Stammzelltransplantation 500-fach höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dies trifft vor allem auf Betroffene im jüngeren Alter zu.

Die Erkrankung geht mit einer Knochenmarkinsuffizienz einher, die eine schwere Blutarmut sowie ein erhöhtes Krebsrisiko zur Folge hat.^{41 42 43}

1.3.1.6.2 Dyskeratosis congenita

Dyskeratosis congenita (DC) ist ebenfalls eine seltene genetische Erkrankung, die durch eine gestörte Telomerfunktion verursacht wird. Charakteristisch für die DC ist die Trias aus abnormaler Hauptpigmentierung, Nageldystrophie und oraler Leukoplakie. Genauso wie bei der Fanconi Anämie sind die Patienten gefährdet eine Knochenmarkdepression zu entwickeln. Es besteht ein 1000-fach erhöhtes relatives Risiko an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu erkranken.^{41 44}

1.3.2 Leukoplakie

Als Leukoplakien werden hyperkeratotische weiße Läsionen der Mund- und Lippen-schleimhaut bezeichnet. Unter Hyperkeratosen sind stark verhornte Bereiche des Plattenepithels zu verstehen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Leukoplakie als „eine vorwiegend weiße Läsion der Mundschleimhaut, die nicht als eine andere definierbare Läsion charakterisiert werden kann“.^{45 46}

Anstelle des Begriffes Präkanzerose sollte „potenziell maligne Störung“ verwendet werden, da nicht alle Veränderungen zwangsläufig maligne transformieren. Die Leukoplakie (Abbildung 2) stellt eine der häufigsten prämaligen Störungen dar.⁴⁵ Man unterscheidet zwischen den folgenden Erscheinungsformen:

- homogene Leukoplakie
 - flach, korrigiert
 - gefaltet
 - bimssteinartig
- inhomogene Leukoplakie
 - verrukös
 - nodulär
 - ulzeriert
 - „Erythroleukoplakie“

Die inhomogenen Leukoplakien weisen ein höheres Risiko der malignen Entartung auf.^{47 48}

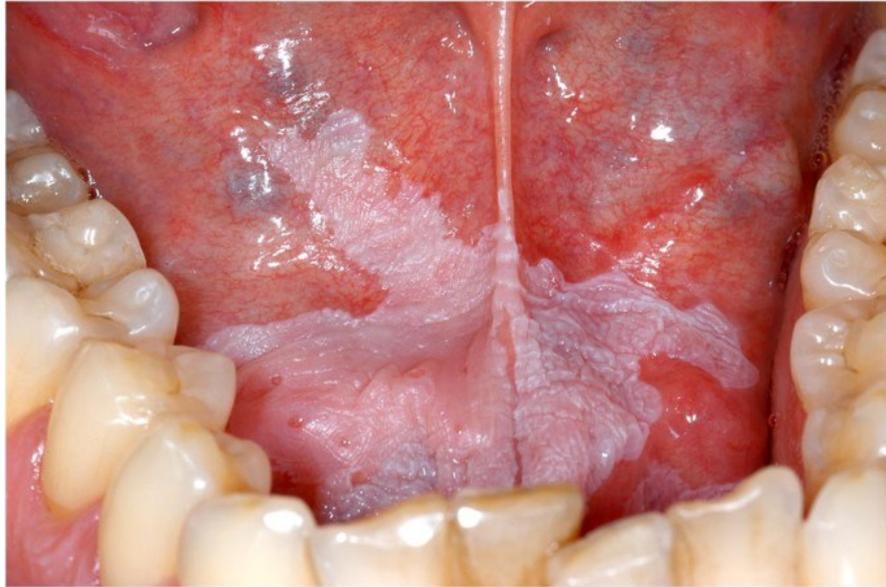


Abbildung 2. Leukoplakie am Mundboden (Quelle: Oral Leukoplakia: Present Views on Diagnosis, Management, Communication with Patients, and Research nach I. van der Waal)

Die Läsionen sollten histologisch und zytologisch untersucht werden. Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt die Diagnostik der Leukoplakie und Ausschluss anderer Schleimhautveränderungen. Im Falle einer Dysplasie ist die Entfernung indiziert. Eine engmaschige Kontrolle ist notwendig.⁴⁵

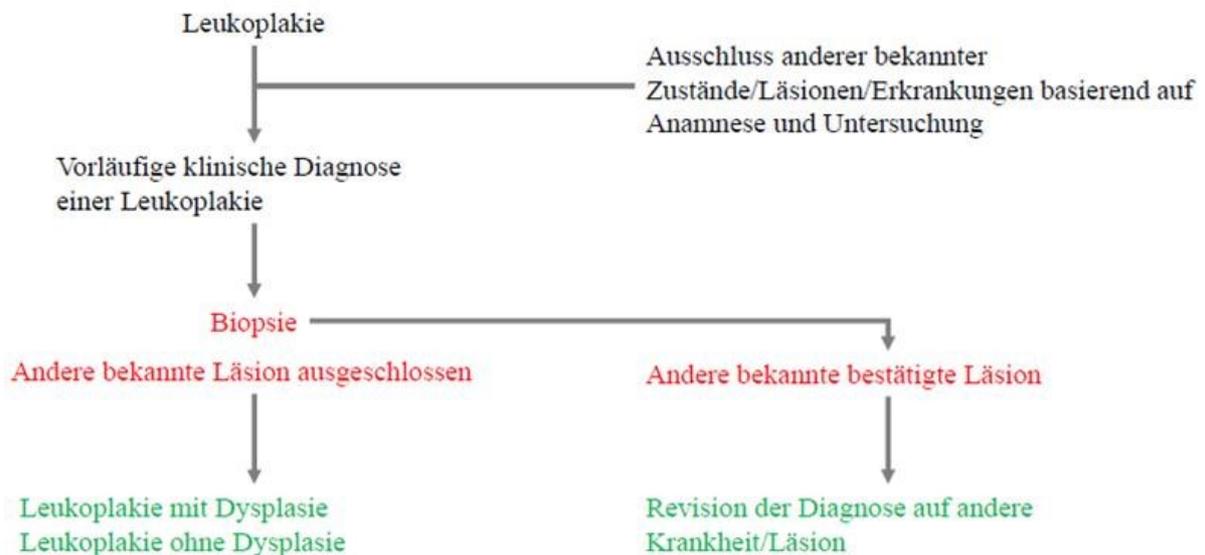


Abbildung 3. Schematische Repräsentation der Diagnosestufen der oralen Leukoplakie (Quelle: In Anlehnung an Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa nach S. Warnakulasuriya, Newell, W. Johnson, I. van der Waal)

1.3.3 Erythroplakie

Die Erythroplakie ist eine seltene Läsion unbekannter Ätiologie mit einem hohen malignen Entartungspotenzial.^{49 50}

Die Bezeichnung Erythroplakie ist ein klinischer Begriff ohne histologischen Hintergrund. Die Beschreibung deutet auf feuerrote Flecken hin, die klinisch oder pathologisch keiner anderen Läsion zugeschrieben werden können (Abbildung 4). Häufig wird die Erythroplakie wegen ihrer roten Farbe als Gegenstück zur Leukoplakie definiert.⁵¹

Die Prävalenz ist geringer als die der oralen Leukoplakie, die Gefahr der Entartung ist jedoch höher. Die Entstehung und Entwicklung der Erkrankung ist noch nicht ausreichend geklärt. Tabak- und Alkoholkonsum sind als ätiologische Faktoren bekannt.^{51 52 53}

Die Prädilektionsstellen für die Entstehung einer Erythroplakie sind der weiche Gaumen, der Mundboden und die Wangenschleimhaut.⁴⁹

Die klinische Diagnose erfolgt, wie bei der Leukoplakie, nach Ausschluss anderer möglicher Läsionen. Diese Vorgehensweise setzt eine gute Kenntnis der Mundschleimhauterkrankungen voraus. Auf Grund des hohen Entartungsrisikos ist eine frühzeitige Behandlung zwingend erforderlich.^{49 50 51}



Abbildung 4. Erythroplakie am weichen Gaumen bei einem 62-jährigen Mann (Quelle: Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians; nach A Villa,* C Villa, S Abati*)

Eine Vielzahl von Erkrankungen können als Differenzialdiagnosen in Frage kommen, wie zum Beispiel eine Prothesenstomatitis, eine Mukositis, die orale Candidiasis bis hin zu bösartigen Neoplasien. Ebenso ausgeschlossen werden sollten der orale Lichen Planus und die erythematöse Candidiasis.^{49 54 44}

Zur Diagnostik ist eine histopathologische Untersuchung notwendig. Das Vorhandensein und der Schweregrad der Dysplasie zusammen mit der Lage und Größe der Läsion sind entscheidende Faktoren für die weitere Behandlung.⁵⁵

Aufgrund des hohen Entartungsrisikos ist es ratsam, die Exzision der Läsion vorzunehmen, unabhängig davon, ob eine Dysplasie vorhanden ist. Es gibt aber weder einen geeigneten Marker, um eine Prognose zu stellen, noch gibt es eine Evidenz dafür, ob die Entfernung die Tumorentstehung verhindern kann.^{51 56 57}

Alternative Therapiemöglichkeiten bei einer Dysplasie sind die Laserchirurgie, Kryochirurgie und die Strahlentherapie, wobei die Behandlung erster Wahl die chirurgische Exzision ist. Regelmäßige klinische Nachkontrollen sind vorzunehmen.⁴⁹

1.4 Klinik

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle kann diverse Erscheinungsformen haben. Es kann als eine weißliche oder rötliche Mundschleimhautveränderungen sichtbar werden, aber auch als nicht heilende Wunde, Schleimhautgeschwür, Knoten oder ein Tumor, der nach außen wächst. Weitere klinische Zustandsbilder können Erosion, Gewebeverhärtung oder Verfärbung sein.

Auch die Symptome sind vielfältig, angefangen von Schmerzen, Brennen, Schwellung, Mundgeruch, Zahnlockerung, Blutung, Gefühlsstörungen bis hin zu Schluck- und Sprachstörungen. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu den typischen allgemeinen Erscheinungen der Krebserkrankung, wie zum Beispiel Fieber, unerklärlichem Gewichtsverlust und Schwäche kommen.^{58 59 60}

Am häufigsten macht sich der Tumor durch Schmerzen bemerkbar. Meistens ist die Zunge oder der Mundboden betroffen.⁶¹ Die Schmerzen treten meist erst sehr spät auf, was zur Folge hat, dass Tumore oft nicht im Frühstadium diagnostiziert werden.⁶² Weitere klinische Merkmale, die auf Malignität deuten können, sind neu aufgetretene Veränderungen oder jene von unbekannter Dauer und Ursache, Gewebeinhomogenität, pathologische Gefäße und Blutungen bei Berührung.⁵⁸

Hier kommt besonders den Zahnärzten eine bedeutende Rolle zu, in dem sie bei den empfohlenen halbjährlichen Untersuchungen wichtige Vorläuferläsionen erkennen, sie von morphologisch ähnlichen Erkrankungen abgrenzen und gegebenenfalls die weitere Diagnostik veranlassen.⁶³

1.5 Diagnostik

Vorbeugung und Frühdiagnostik sind essentiell, um die Morbidität und Mortalität des oralen Plattenepithelkarzinoms zu senken. Vor allem stellt die Mundhöhle eine gut zugängliche Region für wiederholte Untersuchungen dar.

Bedeutsame Maßnahmen zur Senkung der Inzidenz- und Mortalitätsrate werden im „World Cancer Report“ angeführt. Hier wird die Bedeutung, welche Zahnärzten und Allgemeinmedizinern zukommt, hervorgehoben. Sie sind in der Lage durch eine geplante und systematische Vorgehensweise, die Zunahme der Neuerkrankungen zu begrenzen. Eine Früherkennung beeinflusst die Wahl und den Umfang der Therapie und ist entscheidend für die Prognose. Während bei der Behandlung anderer maligner Erkrankungen deutliche Fortschritte hinsichtlich des Überlebens erzielt werden konnten, ändert sich die 5-Jahres-Überlebensrate beim PEC nicht signifikant und bleibt relativ konstant.^{7 64 65 66}

1.5.1 Klinische Untersuchung

Zahnärztliche Untersuchung

Der Zahnarzt kann sich mithilfe verschiedener Untersuchungen, wie zum Beispiel der Panorama-Schichtaufnahme, einen Überblick verschaffen und Schleimhautveränderungen und bereits vorhandene Funktionseinschränkungen im Rahmen der klinischen Untersuchung erfassen.

Durch geeignete Methoden kann festgestellt werden, ob die Beschwerden odontogenen, parodontalen oder ossären Ursprungs sind und dadurch den Tumor als Ursache ausschließen, was zur Folge hat, dass keine Falschdiagnosen erfolgen. Dabei sind einfache Maßnahmen, wie die visuelle Inspektion und nachfolgender histologischer Untersuchung von großer Wichtigkeit für die Früherkennung und führen zur Verbesserung der Überlebensrate und einer höheren Lebensqualität.^{58 67 68}

Das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Vorstellung ist der wichtigste Parameter und beeinflusst maßgeblich das Langzeitergebnis der Behandlung. Werden Tumore im

Frühstadium erkannt, so haben sie deutlich bessere Prognosen und Regressionsgrade im Vergleich zu einer Diagnose mit bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen.⁶⁹

Das Ziel ist vor allem jene Personen, die bereits Vorstufen von Krebserkrankungen aufweisen, zu untersuchen. Zahnärzte sind in der Lage mit Hilfe einer gründlichen Anamnese und klinischer Untersuchung, Anzeichen und Symptome eines Karzinoms zu erkennen, wie z.B. Einschränkung der Zungenbeweglichkeit, Dysphagie und zervikale Lymphadenopathie und sollten bei Vorliegen der genannten Befunde die sofortige Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum und Untersuchungen veranlassen.⁷⁰

Maligne Veränderungen können als Zufallsdiagnose im Rahmen von radiologischen Untersuchungen zur Abklärung anderer Erkrankungen im orofazialen Bereich entdeckt werden. Beispielsweise werden radiologische Läsionen auf zahnärztlichen Röntgenbildern, OPGs und in DVTs festgestellt.⁷¹

Trotz aller Fortschritte bilden die klinische Untersuchung zusammen mit der Histologie immer noch den "Goldstandard" für die definitive Diagnose. Um eine zu späte Diagnose zu verhindern, ist es ebenso relevant, dass sowohl Zahnärzte, als auch Kollegen anderer Disziplinen, wie die HNO, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren, geschult werden, um typische Veränderungen früh zu erkennen und die weitere Diagnostik rechtzeitig zu veranlassen. Es ist von besonderer Relevanz, dass auch ein gesteigertes Bewusstsein bei Kollegen anderer Fachrichtungen für die Früherkennung geschaffen wird, da dies sowohl die Überlebensrate verbessert als auch den Patienten von einer besseren Funktion und Ästhetik profitieren lässt. Jeder Patient mit einer Schleimhautveränderung unklarer Genese sollte zur Abklärung an einen Spezialisten überwiesen werden.^{58 63 72 73 74}

Tabelle 1 zeigt als Zusammenfassung die empfohlene Vorgehensweise zur Diagnose, Staging und Nachsorge des oralen Plattenepithelkarzinoms.

Diagnostischer Algorithmus - orales Plattenepithelkarzinom		
1) Erkennung	2) Staging - TNM-Klassifikation	3) Nachuntersuchung nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten
a) Körperliche Untersuchung, Tumorprobe zur mikroskopischen Untersuchung, ultraschall-gesteuerte Lymphknotenbiopsie	a) Größe des Primärtumors: - kontrastverstärkte CT - MRT (zur Tumorerkennung: WB-MRT, SPECT, PET, PET/CT, PET/MRI)	a) Bewertung des Umfangs der Operation: - DWI-MRT - WB MRT - PET - PET/CT - PET/MRT - SPECT
b) Zufälliger Befund bei Untersuchungen, die bei anderen Erkrankungen des Gesichtsskeletts durchgeführt wurden: - Zahnrontgenaufnahmen - Unterkiefer-Röntgenaufnahmen - Panorama-Röntgenaufnahmen - Perfusions-CT - CBCT - diffusionsgewichtete MRT - USG	b) Metastasen in regionalen Lymphknoten - USG, - MRT, - CT (Nachweis von lymphatischen Veränderungen: SPECT, WB MRI, PET, PET/CT, PET/MRT)	b) Ansprechen auf Strahlentherapie und Chemotherapie: - Perfusions-CT - MRT mit Diffusion und Perfusion
	c) Fernmetastasen: - LDCT der Lunge - MRT - WB-MRT - PET - PET/CT - PET/MRT - SPECT - USG	c) Erkennung eines Rezidivs: - Perfusions-CT - MRI mit Diffusion - WB MRT - PET - PET/CT - PET/MRT - MRT - DCE zur Erweiterung des Work-Ups
		d) Ausbreitung der Krankheit: - PET - PET/CT - PET/MRT - SPECT - MRT - USG

Tabelle 1 *Diagnostischer Algorithmus zur Erkennung, Einstufung und Verlaufskontrolle von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom (In Anlehnung an Quelle: Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma – A Review of Literature)*

Inspektion

Durch eine systematische Vorgehensweise bei der enoralen Inspektion werden bedeutende Bereiche der Mundhöhle insbesondere Prädilektionsstellen inspiziert und kritisch beurteilt. Klinische Auffälligkeiten wie Erosionen, Ulzerationen, Leukoplakien und Erythroplakien müssen genau untersucht werden. Hierbei ist eine potenzielle Ursache für die Veränderung zu erheben und diese gegebenenfalls - z.B. im Falle einer mechanischen Irritation - entsprechend zu beheben. Beim Vorliegen einer Entzündung muss diese behandelt und im Verlauf

kontrolliert werden. Falls die Irritation durch Habits oder anderer Risikofaktoren verursacht wird, ist das Abstellen dieser die notwendige Maßnahme.^{58 71 75}

Palpation

Durch enorale sowie extraorale Palpation werden Oberflächenveränderungen, wie Knoten oder Verdickungen, erfasst. Die Untersuchung der zervikalen Lymphknoten kann Hinweise auf eine mögliche Tumorausbreitung liefern. Das Ertasten der Schilddrüse und der Speicheldrüsen auf Auffälligkeiten, wie Vergrößerung oder Verdickung, sollte Teil der Untersuchung sein. Ebenfalls von Bedeutung ist die Sensibilitätsprüfung, um eine Nervschädigung durch einen Tumor feststellen zu können.⁷⁶ In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die bedeutenden Elemente einer ordnungsgemäßen zahnärztlichen Untersuchung aufgeführt.⁷⁷

Elemente einer ordnungsgemäßen zahnärztlichen Untersuchung	
Extraorale Untersuchung Visuelle Inspektion von Gesicht, Kopf und Hals Zur Erkennung von Asymmetrie Schwellung Verfärbung Ulzeration Hautveränderungen ^a Manuelle Palpation der Lymphknoten Präaurikuläre Lymphknoten Hintere aurikuläre Lymphknoten Submandibuläre Lymphknoten Anteriore tiefe zervikale Lymphknoten Posteriore tiefe zervikale Lymphknoten des Halses	Periorale und intraorale Untersuchung Visuelle Inspektion ^b und manuelle Palpation Lippen, einschließlich Mundwinkeln ^c Lippenschleimhaut und Vestibulum Wangenschleimhaut, Sulcus und innere Kommissuren Gingiva und Alveolarkamm Vordere Zunge (bis zu den Wallpapillen) Zungenrücken Zungenrand Zungenspitze Zungengrund (einschließlich Zungenmandel) Mundboden Gaumen Harter Gaumen Weicher Gaumen Retromolares Dreieck Visuelle Inspektion ^c Gaumenmandeln Hintere Pharynxwand

^a Krusten, Fissuren, Wucherungen.

^b Visuelle Inspektion zur Erkennung von Asymmetrie, Schwellungen, Verfärbungen, Geschwüren oder Hautveränderungen.

^c Farbe, Struktur und Oberflächenanomalie.

Angepasst an: Li L, Morse DE, Katz RV. What constitutes a proper routine oral cancer examination for patients at low risk? Findings from a Delphi survey. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:e379–86; with permission.

Tabelle 2 *Elemente einer ordnungsgemäßen zahnärztlichen Untersuchung (In Anlehnung an Quelle: Adjunctive Diagnostic Techniques for Oral and Oropharyngeal Cancer Discovery)*

Panendoskopie

Die Panendoskopie stellt eine umfassende Untersuchung der oberen Atem- und Speisewege dar. Die Untersuchung beinhaltet eine Pharyngo-, Laryngo-, Tracheo- Broncho-, sowie eine Ösophagoskopie, sowie eine Biopsieentnahme unter Narkose.

Sie dient sowohl der exakten Lokalisation und Größenbestimmung und der genauen Abgrenzung des Primärtumors, als auch zum Ausschluss von synchronen Zweitkarzinomen bei Patienten mit erhöhtem Risiko oder ist im Falle einer radiologischen Auffälligkeit indiziert.

Die Panendoskopie ist nicht als Routineuntersuchung bei allen Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom indiziert, sondern nur, wenn es entsprechend der Anamnese oder der klinischen Untersuchung, Hinweise auf weitere Malignitäten gibt.^{78 79 80 81}

1.5.2 Bildgebende Verfahren

Es existieren unterschiedliche bildgebende Verfahren zur Diagnose des oralen Plattenepithelkarzinoms. Zum Einsatz kommen vor allem folgende Methoden: Kleinbildröntgen und Orthopantomogramm (OPG), die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT), die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und der Ultraschall (US).

Die Bilder werden zusammen mit den Daten aus klinischen und histopathologischen Untersuchungen ausgewertet. Durch den korrekten Einsatz der verschiedenen diagnostischen Verfahren kann das Tumorstaging, aber auch die Vaskularisierung und das Vorliegen von Lokal- und Fernmetastasen beurteilt werden. Diese Informationen dienen sowohl der Diagnostik als auch der Behandlungsplanung.

Präoperativ kann der Umfang der Resektion und eventuell der Rekonstruktion mithilfe der Techniken geplant werden. Postoperativ helfen sie bei der Unterscheidung von Rezidiven und Narben oder Folgen der vorherigen Therapien.^{71 82}

1.5.2.1 Röntgen und Orthopantomogramm

Das Kleinbildröntgen und die Panoramaschichtaufnahme zählen zu den Routineuntersuchungen des Zahnarztes und sind vor einer Radio-/Chemotherapie zur Diagnose und Behandlung von Infektionsherden indiziert. Mit ihrer Hilfe können Veränderungen wie osteolytische Defekte, Atrophie der kortikalen Lamina und der Verlust des knöchernen Halts

der Zähne im Kiefer, als Merkmale maligner Läsionen erfasst werden. Jedoch werden die Veränderungen erst im fortgeschrittenen Stadium sichtbar. Zusammen mit einer sorgfältigen klinischen Untersuchung kann das wahrscheinliche Vorhandensein und das Ausmaß einer Knocheninvasion bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zwar erkannt werden, jedoch wird dies erst ersichtlich, wenn der Verlust bereits mehr als 30% beträgt. Daraus resultierend ist die Panoramaschichtaufnahme zur alleinigen Diagnose der Knochenbeteiligung nicht geeignet.^{71 83 84}

1.5.2.2 Computertomografie

Zusammen mit der Magnetresonanztomografie stellt die Computertomografie die Standardmethode zur Erkennung der primären Läsion, sowie deren Ausbreitung und lokaler Knocheninfiltration dar. Sie ermöglicht die Beurteilung der Beziehung zu den benachbarten Strukturen, wie Knochen und Muskelgewebe und eignet sich besser zum Erfassen der kortikalen Knochenbeteiligung.^{85 71}

Kontrastmittelverstärkt kann sie auch zur Bestimmung der Lymphknotenmetastasen eingesetzt werden und gilt als die sicherste Untersuchungsmethode zum Nachweis von Fernmetastasen. Die Untersuchung wird aufgrund der kurzen Dauer von Patienten angenehmer als die MRT empfunden und wird häufiger eingesetzt.^{68 86 82 87}

1.5.2.3 Cone Beam CT

Die Kegelstrahl-Computertomografie, auch digitale Volumetomografie (DVT), hat sich in den letzten Jahren zur Routinemethode in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie entwickelt. Sie ermöglicht sowohl Panoramaröntgenaufnahmen (PR) als auch die Rekonstruktion volumetrischer Datensätze.⁸⁸

Die Vorteile der Cone Beam CT sind die Verfügbarkeit und die geringere Strahlendosis gegenüber der CT bei höherer räumlicher Auflösung. Letzteres verursacht jedoch Bildrauschen und ist der Grund für die schlechte Beurteilung der Weichgewebe, was den Hauptnachteil dieser Methode darstellt. Es sticht mit der höchsten Genauigkeit für die Erkennung von Knocheninvasionen heraus und eignet sich zum Nachweis der Osteolyse.^{82 89}

71

1.5.2.4 Magnetresonanztomografie

Mithilfe der Magnetresonanztomografie können bereits kleine Läsionen erkannt werden. Nach der Tumordiagnose eignet sie sich zur Erfassung der Gefäßinfiltration, der Lymphknotenbeteiligung und auch der Fernmetastasen. Der Vorteil liegt einerseits in der hohen Detailerkennung und der besseren Beurteilung von Weichteilgewebe und andererseits im Fehlen von ionisierenden Strahlungen und der damit verbundenen Risiken. Die Beteiligung des Knochenmarks, der Nerven und der Gefäße kann mithilfe der MRT besser beurteilt werden als mit der CT.^{82 90}

Die MRT kommt sowohl prä- als auch postoperativ zum Einsatz. Sie kann bei der Operationsplanung, Methode und Umfang der Resektion und Rekonstruktion aber auch zur Beurteilung von Komplikationen hilfreich sein. Die Unterscheidung zwischen Rezidiven und Narben sind mit dieser Untersuchung ebenfalls möglich. Sie wird allerdings durch die lange Aufnahmezeit limitiert, da eine vollständige Untersuchung der Mundhöhle und des Halses bis zu einer Stunde in Anspruch nehmen kann. Hinzu kommt, dass durch Sekretansammlungen und Schluckbewegungen die Aufnahme nicht verwertbar wird. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass die MRT-Untersuchung für Patienten mit Herzschrittmachern, Neurostimulatoren und anderen elektrischen Geräten, nicht geeignet ist.^{68 82 71}

Die Untersuchung weist Vorteile auf, wenn eine genaue Abgrenzung im Weichteilgewebe erfolgen muss oder sobald eine Beurteilung durch vorhandene Artefakte, wie z.B. metallische Füllungen, Kronen, Implantate, eingeschränkt ist. Die MRT ist aufgrund ihrer hohen Kontrastauflösung und multiplanaren Ansichten zur Analyse der Weichteilausdehnung des Tumors genauer als die CT.^{87 89 91 92}

1.5.2.5 Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit 18F-Fluordesoxyglucose ist ein relevanter Bestandteil der Krebsdiagnose. Mit ihrer Hilfe wird die Stoffwechselaktivität im Gewebe beurteilt. Die PET wird sowohl zur Diagnose, Staging und Restaging, als auch zur therapeutischen Überwachung und zum Erfassen von Rezidiven eingesetzt.

Sie kann unter anderem für die Planung einer adjuvanten Behandlung und ferner auch zum Nachweis von metastasierenden Lymphknoten und zur Suche nach dem Primärtumor bei frühen Metastasen eingesetzt werden.

Die PET wird auch zur Beurteilung des Therapieansprechens und zur Unterscheidung zwischen Operationsnarben und Krankheitsrezidiven herangezogen und ist der CT und MRT überlegen. Zu den wichtigen limitierenden Faktoren zählen die verabreichte Strahlendosis und die Tatsache, dass der Wirkstoff nicht spezifisch für Tumorgewebe ist. Andere Vorgänge mit erhöhter Stoffwechselaktivität, wie Entzündungen und Infektionen, führen zu falsch-positiven Ergebnissen.^{82 93 94}

1.5.2.6 Ultraschall (US)

Die Ultraschalluntersuchung ist ein nicht-invasives diagnostisches Hilfsmittel, das zur Beurteilung oberflächlicher Läsionen, regionalen Lymphknoten und zur Kontrolle bei der Durchführung von Feinnadelaspirationsbiopsien eingesetzt wird. Letzteres liefert Material für zytologische Untersuchungen und ist zur Bestätigung von Fernmetastasen indiziert.

Darüber hinaus eignet sich die farbcodierte Dopplersonografie zur Beurteilung der Lymphknoten, aber auch zur Darstellung der Vaskularisierung, des Blutflusses und der Gefäßveränderungen. Die Angiogenese ist ein bedeutsames Kriterium bei der Bestimmung der allgemeinen Aggressivität und der Prognose des Tumors. Der Ultraschall kann auch nach Abschluss der Tumorbehandlung zur Beurteilung der Lymphknoten herangezogen werden.^{82 71 95}

96

Zusammenfassung

Es ist festzuhalten, dass die CT und MRT der Kopf/Halsregion als Goldstandard für die Beurteilung der Ausdehnung und der Größenbestimmung des Primärtumors gelten. Die Untersuchung der Lymphknoten kann mittels Ultraschalluntersuchung, MRT, CT und PET erfolgen. Für die Beurteilung einer Metastasierung eignen sich besonders Kombinationen der Hybridtechniken mit der PET.

Eine höhere Erfolgsrate wird durch die korrekte Kombination der verschiedenen Untersuchungsmethoden erreicht. Daraus resultierend können die Ergebnisse im Sinne des Patienten verbessert werden.^{71 87}

1.6 Biopsie und Histopathologie

Den Goldstandard in der Diagnostik des oralen Plattenepithelkarzinoms sowie deren Vorläuferläsionen bilden die klinische Untersuchung mit histopathologischem Befund. Jede verdächtige Läsion sollte nach einer maximalen Beobachtungszeit von etwa 14 Tagen biopsiert werden. Die Inzisions- und Exzisionsbiopsie sind gut belegte Methoden.^{97 98}

Vor einer Tumorthherapie ist der histologische Tumornachweis unbedingt erforderlich. Die Durchführung einer Fotodokumentation wird vor der Probeentnahme empfohlen. Die Inzisionsbiopsie ist der Goldstandard und wird unter lokaler Anästhesie mittels Skalpell durchgeführt.

Die konsensbasierte Empfehlung lautet, dass die Probeentnahme möglichst aus dem Tumorrandbereich und nicht zentral erfolgen soll. Eine kontrastmittelverstärkte Bildgebung sollte vor der Biopsie erfolgen, da lokale Gewebereaktionen durch die Exzision entstehen und die Ergebnisse verfälscht werden können. Bei einem klinisch sichtbaren Tumorbefund ist die Biopsie erst nach der bildgebenden Diagnostik indiziert.

Bei klinisch auffälligem Schleimhautbefund und histologischem Negativbefund sollte die Biopsie mindestens noch einmal wiederholt werden.^{71 72}

Histopathologie

Dem Pathologen müssen alle klinisch wichtigen Informationen mitgeteilt werden und der histologische Befund sollte alle relevanten Parameter für das Staging und Prognose enthalten. Zu den Parametern zählen Tumorlokalisierung, makroskopische Größe, histologischer Tumortyp nach der WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion und perineurale Invasion. Weiters sollten auch Angaben zu befallenen Bezirken und lokal infiltrierten Strukturen sowie die maximale Ausdehnung des Tumors und Invasion der Nachbarstrukturen erfasst werden. Das Wachstumsmuster und die Tumordicke beeinflussen ebenso die Prognose. Letzteres gilt ab einer Größe von 4 mm als negativer Prädiktor. Die perineurale Invasion wird mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert.⁷²

1.7 Staging, Grading

Das **Staging** beinhaltet die Gesamtheit der Untersuchungen zur Beurteilung der Ausbreitung einer Tumorerkrankung. Zur Beschreibung des Tumors und seiner Metastasen im Körper wird die von der UICC (Union internationale Contre le Cancer) erarbeiteten TNM-Klassifikation (7. Ausgabe, 2011) herangezogen, welche zur Erfassung der anatomischen Ausdehnung maligner Tumore dient. Diese Einteilung gibt das Ausmaß des Tumorwachstums im gesamten Körper wieder und basiert auf der Beurteilung

- der Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T),
- des Ausmaßes der Metastasierung lokoregionaler Lymphknoten (N),
- des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M).⁹⁹

T-Stadium	
T1	< 2 cm
T2	> 2 bis 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Knocheninfiltration, Beteiligung der intrinsischen Zungenmuskulatur, Kieferhöhle, Gesichtshaut
T4b	Kaumuskulatur, Pterygold, Schädelbasis, A. carotis interna
N-Stadium	
N1	ipsilateraler > 3 cm
N2	a ipsilateraler LK zwischen 3 und 6 cm b ipsilateral unter 6 cm c bilateral, kontralateral unter 6 cm
M-Stadium	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 5. TNM-Klassifikation der 7. Ausgabe der UICC für Mundhöhlenkarzinome. (Quelle: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/mundschleimhautrekrankungen/diagnostik-und-therapie-des-oralen-plattenepithelkarzinoms>)

Diese Klassifikation bildet die Grundlage für die Behandlungsplanung und dient der Abschätzung des Rezidivrisikos sowie der Beurteilung des Gesamtüberlebens. Sie berücksichtigt jedoch nur die anatomische Ausdehnung der Erkrankung. Hierbei werden andere prognostischen Faktoren, wie Komorbidität oder Therapie nicht herangezogen.^{72 100 101}

Die Stadieneinteilung des PEC erfolgt nach dem TNM-System. cTNM ist das Stadium, das nach der klinischen Untersuchung des Patienten angegeben wird, während pTNM das Stadium nach der histopathologischen Untersuchung des Operationspräparats repräsentiert.¹⁰²

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	jedes T	N3	M0
	T4b	jedes N	M0
IVc	jedes T	jedes N	M1

Abbildung 6. Stadieneinteilung der 7. Ausgabe der UICC für Mundhöhlenkarzinome (Quelle: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/mundschleimhautrekrankungen/diagnostik-und-therapie-des-oralen-plattenepithelkarzinoms>)

Das **Grading** beschreibt den Differenzierungsgrad von Tumorgewebe. Damit wird das Ausmaß der Abweichung vom gesunden Gewebe beschrieben. Nach der UICC Klassifikation wird das Gewebe in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt:

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert

Das Tumorgrading hat nachweislich Einfluss auf die Prognose, wobei ein höheres Grading mit einer schlechten Prognose korreliert.¹⁰³

1.8 Therapie

Im Anschluss an die Staginguntersuchungen erfolgt die Behandlungsplanung. Trotz der Fortschritte in der Chirurgie und Strahlentherapie, welche die üblichen Behandlungsmethoden darstellen, ist die Sterblichkeitsrate seit Jahrzehnten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% gleichbleibend. In den fortgeschrittenen Stadien beträgt sie jedoch nicht mehr als

12% der Fälle. Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem OSCC sterben in der Regel innerhalb der ersten 30 Monate ihrer Erkrankung.^{104 101 105}

Die Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms erfolgt interdisziplinär. Teil des Tumorboards sind außer Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Ärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapeuten, Onkologen, Pathologen, Radiologen und eventuell auch Ärzte der Plastischen Chirurgie und der Neurochirurgie. Die Idee ist, dass unterschiedliche Meinungen die Qualität der Versorgung verbessern und zu dem besten Behandlungsplan für jeden einzelnen Patienten führen.^{106 72}

Die Therapie richtet sich nach der Art und Größe des Tumors, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten und Gewohnheiten, die wiederum auch maßgeblich für die Prognose sind. Das Ziel der Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumorgewebes mit möglichst wenig Beeinträchtigung der Funktion und der Ästhetik.^{65 93 107}

Die Behandlung der Wahl im studienrelevanten Zeitraum war wie folgt:

Die Behandlungsmethode für das frühe Stadium (I und II) war die Operation und/oder die Strahlentherapie, die in der Regel zu einer dauerhaften Heilung führt. Für die Behandlung des fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinoms (Stadium III und IV) wurde eine Kombination aus Operation, Radiotherapie oder Chemotherapie eingesetzt. Im Falle einer geplanten Strahlentherapie kommt der zahnärztlichen Betreuung besondere Bedeutung zu, um vor allem der Strahlenkaries oder dem Zahnverlust entgegenzuwirken. Auch besteht bei dieser Therapie die Gefahr einer Mukositis, Xerostomie oder Osteonekrose.

Es waren folgende Möglichkeiten für die Therapie vorhanden:

- die alleinige chirurgische Therapie,
- die alleinige Strahlentherapie,
- die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie sowie
- Kombinationen aus chirurgischer Therapie, Strahlen- und Chemotherapie.^{108 16 65}

1.8.1 Operative Therapie

Eine primäre Operation mit gegebenenfalls nachfolgender Radio- und / oder Chemotherapie bzw. eine primäre Radiochemotherapie sind die Standardbehandlungsmethoden für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.^{109 16}

Die chirurgische Therapie gliedert sich in die Resektion des Primärtumors, die Lymphknotendissektion und die Rekonstruktion.¹¹⁰

Vor der Therapie müssen zwei wichtige Faktoren überprüft werden. Einerseits muss die Operabilität und Narkosefähigkeit des Patienten gegeben sein. Dies erfolgt mittels internistischer und laborchemischer Untersuchung. Andererseits muss sichergestellt sein, dass der Tumor operabel und eine R0-Resektion möglich ist. Dies hängt von der Tumorgöße, vor allem aber von der Tumorlokalisation ab. Ein inoperabler Befund liegt vor, wenn der Tumor die Schädelbasis, die prävertebrale Faszie bzw. Muskulatur infiltriert oder die A. carotis interna von der Tumormasse umschieden wird.

Ein weiterer zentraler Aspekt ist die subjektive Einschätzung des Chirurgen hinsichtlich der Resektabilität. Ein Chirurg muss sich der Größe des durch die Resektion entstandenen Defekts und der anschließenden Notwendigkeit, diesen zu schließen, bewusst sein. Die Fähigkeit, den Defekt zu rekonstruieren, wird sowohl von den Fähigkeiten des Chirurgen als auch von der Infrastruktur des Krankenhauses bestimmt. Daher kann die Operabilität an verschiedenen Zentren unterschiedlich beurteilt werden.¹¹¹

Wenn die Möglichkeit besteht, wird eine kurativ intendierte Operation durchgeführt. Die chirurgische Entfernung des Tumors erfolgt, wenn die Größe des Tumors postoperativ funktionell zufriedenstellende Ergebnisse zulässt. Bedeutsam für die Tumorentfernung ist eine gute Übersicht über den Tumor, seine Lage und Ausdehnung sowie der Metastasierungsstatus. Ziel ist, den Tumor ohne Gewebetraumatisierung in einem zusammenhängenden Präparat (en bloc) mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand zu entfernen. Letzteres sollte klinisch makroskopisch 10-15 mm in alle Richtungen betragen.¹⁰¹

16 111

Von einem tumorfreien Resektatrand (R0) wird gesprochen, wenn am formalinfixierten, geschnittenen und Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Präparat ein Sicherheitsabstand von >5 mm zwischen Tumor und dem mit Tusche markierten Schnitttrand gegeben ist.^{112 101}

Das Erreichen eines R0-Status ist das Ziel und die höchste Priorität der chirurgischen Therapie. Wird sie verfehlt, kann dies die Prognose signifikant verschlechtern.^{101 110 113}

Um tumorfreie Resektionsränder zu gewährleisten, können intraoperativ Schnellschnittuntersuchungen durchgeführt werden. Mit dieser Technik hat man die Möglichkeit während des operativen Eingriffs eine histologische Beurteilung der Resektatränder zu erhalten. Dies ist insbesondere bei der Entfernung von ausgedehnten Tumoren indiziert, da häufig mehrere

Regionen betroffen sind und die Übersicht erschwert ist. Jedoch lassen sich trotz Schnellschnittuntersuchungen tumorpositive und knappe Resektionsränder nicht sicher vermeiden.¹¹⁴ Durch die Operation entstandene Defekte können mithilfe der plastisch rekonstruktiven Chirurgie versorgt werden. Verschiedene Rekonstruktionsmethoden wie lokale und gestielte Lappenplastiken sowie mikrovaskuläre Transplantate können erforderlich sein, um die entstandenen Defekte zu decken. Es ist möglich, die Resektion und Rekonstruktion in einem Eingriff durchzuführen.^{101 16}

Nach der Operation sind zahlreiche Patienten auf eine Ernährungssonde angewiesen. Trotz der eingetretenen Heilung sind die möglichen Langzeitfolgen wie unter anderem Müdigkeit, Schwäche, Sprachprobleme, Schluckstörungen, Schwindel, Hörverlust oder Schädigung der Nebenhöhlen.¹⁶

Obwohl die Therapie der Wahl bei inoperablen Tumoren, die Radiotherapie oder Radiochemotherapie darstellt, kann eine chirurgische Behandlung auch bei diesen im Rahmen eines Palliativeingriffes zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.¹⁰¹

Neck Dissection

Der Halslymphknotenstatus hat einen bedeutenden Stellenwert in der Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. Die Metastasierungsrate in den zervikalen Lymphknoten liegt zwischen 35 - 60%. In der nachfolgenden Abbildung 7 ist die weltweit einheitliche Klassifikation der zervikalen Lymphknoten nach Robbins dargestellt. Die Lymphknoten werden in Gruppen unterteilt und den entsprechenden Levels zugeordnet.^{69 110 115 116}

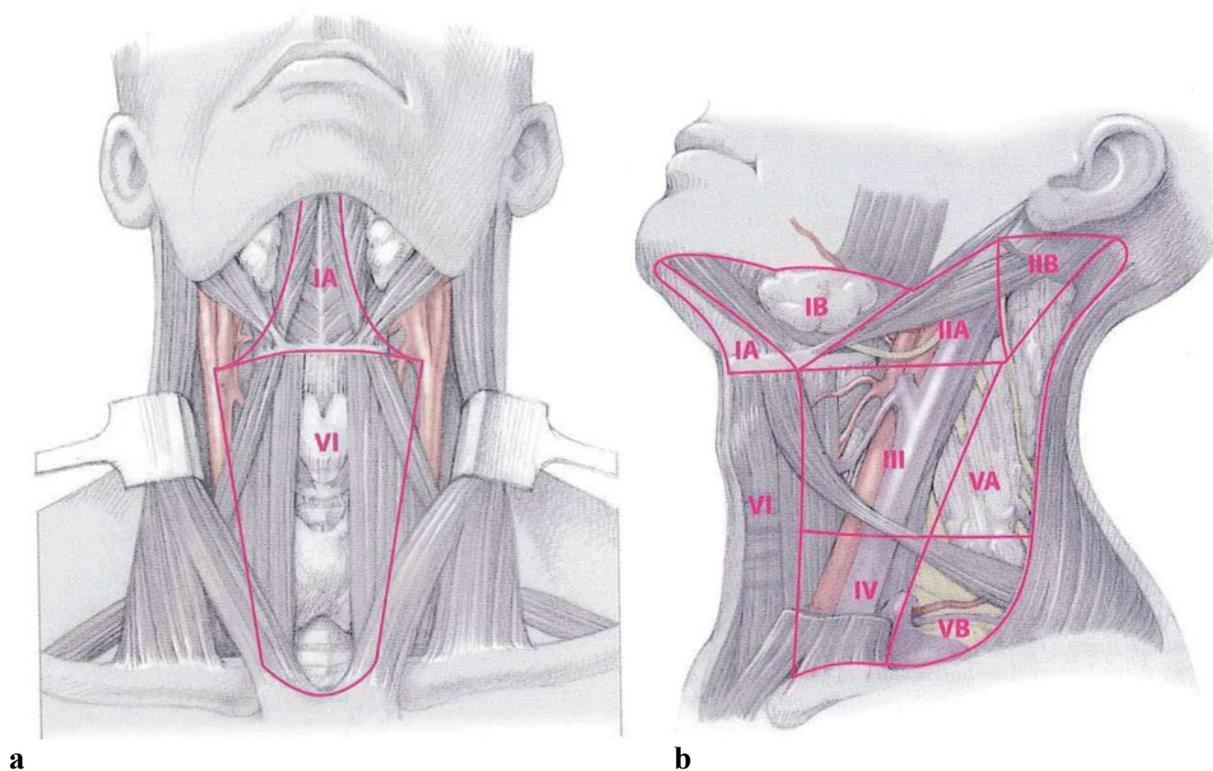


Abbildung 7. Einteilung der Level und Sublevel am Hals nach der Robbins-Klassifikation (Robbins et al. 2002). a Ansicht von ventral, b Ansicht von lateral. (Aus: Werner 2002, Springer Verlag, Heidelberg, Abb. 1.18a, b, S. 173)

Die Abbildung 8 zeigt in einer Zusammenstellung die aktuelle Neck-Dissection-Klassifikation mit den unterschiedlichen Modifikationen.

Klassifikation	Charakteristika
Radikale Neck Dissection (RND)	Basisverfahren der Halsweichgewebsausräumung der Hauptlevel I–V mit Entfernung wichtiger nichtlymphatischer Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna, N. accessorius)
Modifiziert radikale Neck Dissection (MRND)	Entfernung der Hauptlevel I–V mit Erhaltung einer oder mehrerer der wichtigen nicht lymphatischen Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna, N. accessorius)
Selektive Neck Dissection (SND)	Entfernung der Gewebe von mindestens 2, aber <5 Halslevel. Der Umfang wird durch die Benennung der Level und Sublevel gekennzeichnet.
Erweiterte radikale Neck Dissection (ERND)	Radikale Neck Dissection und zusätzliche Entfernung von Lymphknotengruppen (z.B. parotideale Lymphknoten) oder Strukturen (z.B. Glandula parotis, N. hypoglossus, A. carotis externa, äußere Haut), die bei der RND nicht erfasst werden.

Abbildung 8. Nomenklatur der Halslymphknotenausräumungen nach der Robbins Klassifikation (Quelle: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Operationslehre und -atlas, Hausamen et al.)

Im Folgenden sind die Indikationen für die jeweilige Variante der Neck Dissection kurz beschrieben.

Radikale Neck Dissection (RND)

Die RND ist generell bei Vorliegen einer N3-Lymphknotenmetastase oder bei Metastasen indiziert, bei denen aufgrund eines Lymphknoten-Kapseldurchbruchs die Tumorzellen die nichtlymphatischen Strukturen des Halses infiltrieren.

Modifiziert radikale Neck Dissection (MRND)

Die MRND gilt als das chirurgische Standardverfahren bei nachgewiesener lymphogener Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege, möglichst mit Erhaltung aller drei nichtlymphatischen Strukturen.

Selektive Neck Dissection (SND)

Die SND der Level I-III wird beim Vorliegen eines Tumors ohne klinisch auffälligen Hals (N0) mit dem Ziel eines operativen Staging-Verfahrens zur Diagnose und Prophylaxe empfohlen.

Erweiterte radikale Neck Dissection (ERND)

Die ERND wird durchgeführt, wenn zusätzlich zu den bei der RND entfernten Strukturen eine oder mehrere weitere Lymphknotengruppen und/oder nichtlymphatische Strukturen wie die A. carotis externa, der N. hypoglossus, der N. vagus, die paravertebrale Muskulatur oder Hautanteile reseziert werden.^{101 117}

1.8.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie findet sowohl Einsatz in der primären Behandlung kleiner Karzinome als auch in multimodalen Therapiekonzepten in Form von neoadjuvanter oder adjuvanter Bestrahlung mit oder ohne konkomitanter Chemotherapie. Ebenso wird die Strahlentherapie in der Palliativsituation zur Behandlung und Linderung tumorassoziierter Symptome angewendet. Sie ist für Erkrankungen im Frühstadium und bei inoperablen Patienten indiziert.^{72 16 101}

Gemäß der aktuellsten Leitlinie können Plattenepithelkarzinome im Frühstadium mit einer alleinigen Radiotherapie, ohne begleitende Chemotherapie behandelt werden.

Im Folgenden sind die empfohlenen Standardfraktionierungsschemata nach Tumorstadium zusammengefasst:

- Stadium I Primärtumordosis von 66 bis 70 Gy je nach Tumolvolumen und -lokalisierung empfohlen
- Stadium II Hyperfraktionierung mit etwas höherer Gesamtdosis (z. B. 80,5 Gy, verabreicht in 70 Fraktionen von 1,15 Gy zweimal täglich über 7 Wochen) oder mit moderat beschleunigter RT mit einer ähnlichen RT-Dosis (z. B. 66-70 Gy, verabreicht in 33-35 Fraktionen von 2 Gy über 5,5-6 Wochen).¹¹⁸

1.8.3 Strahlentherapie und Chemotherapie

Die Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Die Radiochemotherapie kann einerseits zusammen mit der Operation in neoadjuvanten oder adjuvanten Therapiesetting eingesetzt werden, eignet sich aber auch als Therapie der Wahl für Patienten, die primär nicht operabel sind. So führt die Radiochemotherapie zu einer Verbesserung der lokoregionalen Kontrolle ohne chirurgische Resektion.¹¹⁹

Die Chemotherapie wird für die Dauer der Strahlentherapie durchgeführt, sofern keine besonderen Indikationen vorliegen. Durch die Verabreichung von Wirkstoffen wird die radiosensibilisierende Eigenschaft genutzt. Sie hat mit der gleichzeitigen Strahlentherapie einen synergistischen Nutzen und führt zu hohen Ansprechraten bei inoperablen Tumoren.¹⁶

¹¹⁹

Die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) mit anschließender Operation zählt zu den etablierten Methoden der letzten Jahre zur Behandlung des operablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms. Es besteht Evidenz, dass dieser Ansatz mit tolerierbaren Nebenwirkungen durchführbar ist und zu vielversprechenden Gesamt- und krankheitsfreien Überlebensraten führt. Folgende Gründe sprechen für eine präoperative RCT: Erstens wirkt die Strahlentherapie effektiver auf das unveränderte und gut mit Sauerstoff versorgte Gewebe. Zweitens gibt es die Vermutung, dass durch die Reduktion der Tumormasse das Risiko von Implantationsmetastasen während der Operation verringert wird.^{120 111}

Eine adjuvante Radiochemotherapie wird von Chirurgen bevorzugt, um strahlenassoziierte Komplikationen während der Operation und Wundheilung zu vermeiden. Ob eine postoperative RCT indiziert ist, richtet sich nach dem Vorhandensein von zervikalen

Lymphknotenmetastasen und anderen tumorspezifischen Risikofaktoren (Invasion in Lymphgefäße, Invasion in Venen, perineurale Invasion).^{111 121 122}

Die Radiotherapie setzt mit der Ionisationsstrahlung Energie frei, was zur Schädigung der Zellen und des genetischen Materials im behandelten Bereich führt. Beide Therapien haben somit den großen Nachteil des unspezifischen Zelltods. Zu den Hauptnebenwirkungen zählen Mukositis, Myelosuppression, Xerostomie, Dermatitis und Alopezie.^{123 124 125}

1.8.4 Chemotherapie

Die alleinige Chemotherapie, ohne Chirurgie oder Strahlentherapie, findet nur in der Palliativsituation bei Patienten mit lokoregionärem Rezidiv oder Metastasen Anwendung. Die Behandlung der Wahl für das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom ist die primäre Operation, gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie.

Der Einsatz von Chemotherapie in Kombination mit anderen Therapieansätzen, vor allem mit der Strahlentherapie, ist besonders wirksam und führt sowohl zur Verbesserung der 5-Jahres Gesamtüberlebensrate als auch zur verbesserten lokalen Tumorkontrolle.^{72 126 123}

Die Anwendung von Chemo- und Strahlentherapie hat einen synergistischen Effekt und führt zu hohen Ansprechraten in inoperablen Stadien der Erkrankung.¹²³

Es besteht Konsens darüber, dass im Falle einer simultanen primären Radiochemotherapie, Cisplatin oder ein Cisplatin-haltiges Präparat eingesetzt werden sollte. Die Kombination aus Cisplatin und 5-FU im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie führt im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie zur einer statistisch signifikanten Verbesserung der 5-Jahres Überlebensrate. In einer anderen Studie wurde auch durch die Zugabe von Doxetacel zur vorherigen Therapie eine deutliche Verbesserung der Gesamtüberlebensrate beobachtet.^{72 119}

1.8.5 Monoklonale Antikörper

Das metastasierte PEC spricht typischerweise schlecht auf Chemotherapie an, weswegen verbesserte Therapieansätze benötigt werden. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die dem PEC zugrunde liegen, hat dazu geführt, dass vermehrt zielgerichtete molekulare Therapien, wie monoklonale Antikörper entwickelt und eingesetzt werden.^{16 126}

Ein Vorteil der zielgerichteten Molekültherapie besteht darin, dass sie im Gegensatz zu Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie geringere Nebenwirkungen hat. Sie kann auch ergänzend zu anderen bestehenden Krebstherapien eingesetzt werden und hat sich

hauptsächlich auf vier Moleküle konzentriert: den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), die Cyclooxygenase-2 (COX-2), den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR) und den Progesteron-Rezeptor, welche mit der Proliferation und der Differenzierung von PEC in Verbindung gebracht werden.¹²⁷

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) ist ein membrangebundener Rezeptor, der mit verschiedenen zellulären Aktivitäten wie Proliferation, Differenzierung, Zellüberleben und Zelltod assoziiert ist und in über 80% der oralen PECs überexprimiert wird. Das Ausschalten des EGFR-Gens ist gemäß den jüngsten Studien ein wirkungsvoller therapeutischer Ansatz für die Krebsbehandlung.

Cetuximab ist ein humaner chimärer monoklonaler Antikörper, welcher den EGFR blockiert. Dies führt zu Zellzyklusarrest, Apoptose und Dedifferenzierung der Krebszellen.^{16 126 109 128}

Von den zielgerichteten Substanzen, die in den Studien als Alternativen oder Ergänzungen zur Chemo-Radio-Therapie (CRT) untersucht wurden, hat nur Cetuximab einen Nutzen gezeigt. Es gibt bisher keine randomisiert kontrollierte Studie, die eine Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von Cetuximab-RT gegenüber CRT gezeigt hat.

Vor diesem Hintergrund und der umfangreichen Evidenz für die CRT, kann Cetuximab-RT nur als Standardoption für die Behandlung von Patienten angesehen werden, die nicht geeignet für eine Chemotherapie sind.¹⁰⁸

Bei Patienten mit lokoregional fortgeschrittenem PEC verbessert die Radioimmuntherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie das Gesamtüberleben nach 5 Jahren signifikant.¹²⁶

Das Wiener Therapiekonzept im Untersuchungszeitraum 2010 - 2014

Das Therapiekonzept der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie Wien in den Jahren 2010 - 2014 bei lokal fortgeschritten Tumoren im Stadium II bis IV der Kopf-Hals-Region sieht folgendermaßen aus:

Zur Diagnostik erhielten alle Patienten eine CT-Untersuchung der Kopf-Halsregion. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wurden weiters ein Lungenröntgen sowie eine Abdomensonographie und eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Im Anschluss an die Staginguntersuchungen erfolgte eine Tumortätowierung in Vollnarkose, bei der die sichtbare und tastbare Tumorausdehnung mit Tusche markiert wurde. Im Zuge dieses Eingriffs wurde außerdem eine Inspektion des Pharynx durchgeführt und es wurden alle kariösen Zähne entfernt. Nach eingehender Aufklärung erhielten die Patienten eines der beiden Therapiekonzepte.

Bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie wurde eine konventionell fraktionierte Radiotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy (2 Gy/d), die in 25 täglichen Fraktionen über 5 Wochen gemeinsam mit einer Chemotherapie, bestehend aus Mitomycin C (15-20 mg/m² als intravenöse Bolusinjektion Tag 1), gefolgt von einer Dauerinfusion von 5-Fluorouracil (750 mg/m²/24 h-Infusion, Tage 1-5), gegeben. Nach Abschluss der Chemotherapie wurde bei stabilem Blutbefund die Radiotherapie mit wöchentlichen Kontrollen fortgesetzt.

Alternativ kam die Anwendung einer neoadjuvanten Radioimmuntherapie mit Cetuximab anstelle von 5-FU/MMC zum Einsatz. Hier wurde bereits eine Woche vor Beginn der Radiotherapie mit Erbitux gestartet. Danach wurde begleitend zur Radiotherapie einmal wöchentlich Erbitux verabreicht. Nach Beendigung der Strahlentherapie wurde die Behandlung mit Erbitux im Sinne einer Erhaltungstherapie einmal wöchentlich bis zur Operation fortgesetzt.

Bei allen Patienten erfolgte ungefähr 4 bis 8 Wochen nach der Beendigung der Radiotherapie die radikale lokoregionale Resektion des Primärtumors und der ableitenden Lymphbahnen entsprechend der prätherapeutischen Tumorausdehnung mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm. Der Tumor wurde en-bloc zusammen mit der geplanten Neck Dissection reseziert (N0: Level 1-3; N1-3: Level 1-5). Bei einer Mittellinienüberschreitung wurde eine beidseitige Neck Dissection durchgeführt. In jedem Fall wurde eine primäre Rekonstruktion durchgeführt, überwiegend mit mikrochirurgisch revaskularisierten freien Lappen.¹¹¹

Die aktuellen Standardbehandlungsoptionen für lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome sind entweder eine chirurgische Tumorresektion in Kombination mit einer adjuvanten (C)RT oder die alleinige primäre CRT. Die chirurgische Option beinhaltet die Rekonstruktion plus risikoadaptierte postoperative RT oder CRT. Die primäre CRT ist die Standardbehandlung bei nicht resektablen Tumoren, kommt jedoch auch bei primär resektablen Karzinomen zur Anwendung, wenn das zu erwartende funktionelle Ergebnis und/oder die Prognose so schlecht ist, dass eine mutilierende Operation nicht gerechtfertigt ist.¹¹⁸

2 Studienziel

Der Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemo/-immuntherapie wird im Rahmen therapeutischer Konzepte des oralen Plattenepithelkarzinoms kontrovers diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass nur Patienten mit einem guten Ansprechen einen signifikanten Überlebensvorteil aufweisen, während die Prognose von „Non-Respondern“ eher schlecht zu sein scheint.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist der Vergleich von zwei multimodalen Therapiekonzepten in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. Es soll dabei die neoadjuvante Radiochemotherapie (5-Fluorouracil, Mitomycin C zu Radiatio) mit der neoadjuvanten Radioimmuntherapie vor radikaler Tumorresektion hinsichtlich der Therapieansprechrates und des Gesamtüberlebens verglichen werden. Hierfür wurden die Patienten gemäß des Therapieprotokolls in zwei Gruppen unterteilt.

Primärer Endpunkt der Studie bildet die mediane Überlebenszeit bzw. die 2 Jahres- und 5 Jahres- Überlebensrate. Als sekundärer Endpunkt wird die Regressionsrate nach neoadjuvanter Therapie festgelegt.

2.1 Fragestellungen und Hypothesen

Entsprechend der Forschungsfrage waren folgende Fragestellungen (F) und die daraus abgeleiteten Hypothesenpaare (H_0 und H_1) aufzustellen. Die Formulierung der Alternativhypothese erfolgte dabei ungerichtet (zweiseitig).

Die Hauptfragestellung (F^1) lautet, ob und inwieweit sich die mediane Überlebenszeit und die Überlebensraten bezüglich der beiden Therapiemethoden unterscheiden.

$H_0^{(1)}$ Die mediane Überlebenszeit und die Überlebensraten unterscheiden sich nicht signifikant.

$H_1^{(1)}$ Die mediane Überlebenszeit und die Überlebensraten unterscheiden sich signifikant.

Als sekundäre Endpunkte werden die Regressionsrate nach neoadjuvanter Therapie und nachfolgender Tumorresektion, sowie weitere histologische Parameter hinsichtlich der Therapiemethoden untersucht. Demnach war auch der prognostische Wert dieser Parameter nach neoadjuvanter Therapie und nachfolgender Tumorresektion im Rahmen von Modellprüfungen für die Mortalität von Interesse, ob

$H_0^{(2)}$ keine Prädiktoren mit Erklärungswert für das Kriterium Mortalität,

$H_1^{(2)}$ Prädiktoren mit signifikantem Erklärungswert für das Kriterium Mortalität vorliegen.

2.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde in Form einer retrospektiven, monozentrischen Studie auf Grundlage von Patientenprotokollen aus dem Beobachtungszeitraum 01.01.2010 bis 31.12.2014 des Allgemeinen Krankenhauses Wien verfasst. Als retrospektiv wird ein Ansatz bezeichnet, der rückblickend bereits erhobene Daten analysiert.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst alle Patienten, welche im Zeitraum von Jänner 2010 bis Dezember 2014 an der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Wien mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle einer multimodalen Therapie unterzogen wurden.

Die erste Gruppe erhielt 6 Einzelinfusionen Cetuximab und konkomitant dazu eine Radiatio über 5 Wochen (25 Einzelfraktionen von 2 Gy, Gesamtdosis 50 Gy). Die erste Gabe Cetuximab wurde in einer Dosierung von 400 mg /m² Körperoberfläche innerhalb von 4 bis 10 Tagen vor Beginn der Bestrahlung verabreicht. Während der Radiotherapie erhielten die Patienten einmal wöchentlich Cetuximab in einer Dosierung von 250 mg /m².

Gruppe zwei erhielt ein Behandlungsschema bestehend aus Mitomycin C (15-20 mg / m² Körperoberfläche) an Tag 1, gefolgt von einer 5-Fluororacil Infusion (750 mg / m² / Tag) verabreicht über 5 Tage und konkomitant dazu eine Radiatio über den Zeitraum von 5 Wochen (25 Einzelfraktionen von 2 Gy, Gesamtdosis 50 Gy).

Drei bis 6 Wochen nach Abschluss des neoadjuvanten Therapieschemas wurde bei allen Patienten eine radikale Tumorresektion durchgeführt und das Präparat histologisch ausgewertet. Danach wurden die Patienten im Rahmen des follow-up für 5 Jahre regelmäßig nachkontrolliert.

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 99 Patienten in die nachfolgenden Analysen eingeschlossen werden.

3.2 Einschlusskriterien

- Vollendetes 18. Lebensjahr
- Histologisch gesicherte Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle (UICC Stadium II – IV)
- Keine vorangegangene Therapie
- Neoadjuvante Therapie mit nachfolgender chirurgischer Tumorresektion
- Kurative Intention der Tumorresektion

3.3 Ausschlusskriterien

- Andere Malignome der Mundhöhle (z.B. malignes Melanom, Adenokarzinom, Mukoepidermoidkarzinom, Sarkom, Adenoidzystisches Karzinom)
- Sekundäre Neoplasie
- Fernmetastasierung

3.4 Datenerfassung

Für die Durchführung der vorliegenden Studie liegt seitens der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien ein positives Votum vom 17.09.2019 unter der EK-Nr. 2205/2018 vor.

Das AKIM-Patientenmanagement System der Medizinischen Universität Wien bzw. die Sterbedaten der Statistik Austria diente als Grundlage zur Datenerfassung. Die festgelegten Parameter wurden aus dem Tumorboard-Beschluss, dem OP-Bericht, dem histologischen Befund bzw. den Behandlungsprotokollen erfasst. Der histologische Befund lieferte Informationen über den histologischen Tumortyp, Tumorgröße, Differenzierungsgrad, Regressionsgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, perineurale Invasion und den Resektionsstatus. Das Staging des Karzinoms erfolgte gemäß der 7. Ausgabe der UICC-TNM-Klassifikation (Union International Contre Le Cancer).⁹⁹

Ein Sterbedatenabgleich erfolgte mit Stichtag 31.12.2019 über das zentrale Service der Medizinischen Universität Wien in Kooperation mit der Bundesanstalt Statistik Österreich.

Das Therapieansprechen wurde gemäß der Klassifikation nach Braun et al. in vier Regressionsgrade (RG) eingeteilt. RG1 entspricht einer vollständigen Remission ohne lichtmikroskopisch nachgewiesenen vitalen Tumorzellen. Bei RG2 (Teil-Responder), werden vitale Tumorzellen in weniger als 5% des analysierten Gewebes gefunden. RG3 und RG4 werden als Non-Responder mit einem signifikanten Ausmaß an vitalen Tumorzellen (5 bis 50% in RG3, mehr als 50% in RG4) klassifiziert.¹²⁹

Im nächsten Abschnitt erfolgt eine exakte Darstellung der relevanten Haupt- und Nebenzielparameter.

3.4.1 Hauptzielparameter

Mediane Überlebenszeit (in Monaten, mit entsprechendem 95% KI)

2-Jahres- und 5-Jahresüberlebensraten

3.4.2 Nebenzielparameter

Bestimmung des histologischen Regressionsgrades nach neoadjuvanter Therapie

Tabelle 3 zeigt in einer Übersicht die Zusammenstellung der Variablen und Parameter mit dem entsprechenden Skalenniveau und ihrer Metrik.

Variable	Kategorie /Einheit	Variablentyp/Skalierung
Überleben	Monate	metrisch
Tumorlokalisation	Mundschleimhaut (Innenseite Ober- /Unterlippe / Wangenschleimhaut / Retromolarregion / Vestibulum oris) Oberkiefer Alveolarfortsatz Unterkiefer Alveolarfortsatz Gaumen (Hart- / Weichgaumen) Zunge (Rücken / Rand / Unterseite) Mundboden	nominal
histologischer Tumorgrad	G0 - G4	ordinal
Klassifikation pT	Tis - T4	ordinal
Lymphknotenbefall	N0 - N3	ordinal
Lymphgefäßbefall	L0, L1	nominal
Blutgefäßinvasion	V0-V2	nominal
Perineurale Invasion	Pn0, Pn1	nominal
p16 Status	positiv / negativ	nominal (dichotom)
HPV	positiv / negativ	nominal (dichotom)

Tabelle 3 Studienrelevante Parameter mit Skalierung und Metrik

3.5 Datenschutz

Aus Datenschutzgründen und um die Persönlichkeitsrechte der Patienten zu wahren, wurden die Daten anonymisiert verwaltet. Sämtlichen Patienten im Studienkollektiv wurde eine ID-Nummer zur Kodierung zugeordnet und demnach pseudonymisiert. Nur autorisierte Personen, der Prüfarzt und die Verfasserin der vorliegenden Arbeit haben Zugang zu den sensiblen Daten, die auf Endgeräten mit Zugangsbeschränkung gespeichert sind. Die Daten sind somit gegen unbefugten Zugriff geschützt. Der Code zur Verschlüsselung wird von den verschlüsselten Datensätzen streng getrennt und nur am Prüfzentrum aufbewahrt. Aufgrund der Pseudonymisierung der Datenprotokolle können aus den Ergebnissen keine Rückschlüsse

auf die Identität individueller Patienten gezogen werden. Die Anforderungen der aktuellen Datenschutzrichtlinien können als erfüllt angesehen werden.

3.6 Statistische Analysen

Die deskriptiv- und inferenzstatistischen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS® 22 für Mac OSX vorgenommen. Vorab wurde das Signifikanzniveau, entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit, mit $\alpha = 5\%$ festgelegt, sodass im hypothesentestenden Teil der Arbeit ein Ergebnis mit $p \leq .05$ als signifikant bezeichnet wird. Zur Interpretation der Effektstärkenanalyse wurde zudem auch das Effektstärkenmaß d gemäß der Klassifikation nach Cohen herangezogen.¹³⁰ Zur Beurteilung der inhaltlichen Relevanz von Ergebnissen im Rahmen von Modellprüfungen wurde das Maß für das relative Risiko, Hazard Ratio (HR) verwendet.

3.6.1 Deskriptivstatistik

Die Beschreibung metrischer Parameter erfolgte über die Kennwerte arithmetisches Mittel (M), Standardabweichung (SD) sowie durch das alternative Lagemaß Median (Med) und das entsprechende Streuungsmaß Interquartilsabstand (IQR).

Zur Charakterisierung der Kategorien nominalskaliertter Variablen wurden die entsprechenden Häufigkeiten (n) und die zugehörigen Anteilswerte (%) herangezogen. Zur Veranschaulichung der Verteilung von Anteilswerten wurde ein Balkendiagramm (s. Anhang, Abbildung 11) erstellt. Zur Angabe der Lage des Erwartungswerts von Anteilswerten in einer Grundgesamtheit wurde das entsprechende Konfidenzintervall [95%-KI] anhand des Ausdrucks

$$\hat{\pi} = p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

berechnet. Für die 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Bereichsschätzung wurde entsprechend der zweiseitige z-Wert von 1.96 eingesetzt.¹³¹

3.6.2 Inferenzstatistische Verfahren

Im Rahmen der schließenden Statistik wurde der parameterfreie U-Test nach Mann & Whitney herangezogen, der sich als Alternative zum t-Test für unabhängige Stichproben

robust gegenüber schiefen Verteilungen verhält. Dieses Rangsummenverfahren prüft die Unterschiedlichkeit einer zumindest ordinalskalierten, abhängigen Variablen im Vergleich von zwei Gruppen. Die Inversionszahl U gibt den Permutationsgrad der gemeinsam gerangreichten Messwerte beider Gruppen an und zeigt den Grad der Durchmischung der Rangplätze an. Die Prüfgröße U wird zusammen mit dem Testwert z auf Signifikanz geprüft.¹³¹

Für den Zusammenhang von Kategorien zwischen zwei nominalskalierten Variablen wurden, auf Grundlage von Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Testungen vorgenommen. Bei einer signifikanten Assoziation kann auf Basis der Prüfgröße χ^2 angenommen werden, dass die empirisch beobachteten Häufigkeiten von den theoretisch zu erwartenden abweichen und somit ein Verteilungsunterschied der Kategorien der abhängigen Variable bezüglich jener der unabhängigen Variable vorliegt. Sofern in mehr als 20% der Zellen der Kreuztabelle Erwartungswerte <5 vorlagen, war die Korrektur mittels exaktem Test nach Fisher erforderlich.^{131 132}

Zur Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Kaplan-Meier (KM)-Methode herangezogen. Hiermit lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eingetreten ist. Anhand der KM-Methode ist dies auch dann möglich, sofern nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume aufweisen, da nach dem Tod eines Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeiten der noch Lebenden neu errechnet wird. Die KM-Funktion dient zum Ablesen spezifischer Überlebensraten bzw. -zeiten und zum Vergleich der Überlebensverteilungen wird der Log-Rank-Test nach Mantel-Cox, der einer Chi-Quadrat-Verteilung unterliegt, herangezogen.^{132 133}

Zur Modellprüfung von Zeit-zu-Ereignis-Daten unter Berücksichtigung von zensierten Fällen wurde die Cox-Regression, auch als Cox Proportional-Hazards Modell bekannt, herangezogen. Diese Methode erlaubt die Einbeziehung von Prädiktorvariablen bzw. Kovariaten, die kategorial oder kontinuierlich sein können. Dieses mit der binär logistischen Regression verwandte Modell erlaubt zusätzlich den Einbezug einer zeitabhängigen Kovariablen.¹³²

3.7 Fallzahlplanung und Teststärke

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie war eine Fallzahlplanung im Sinne der Ermittlung eines optimalen Stichprobenumfangs nicht erforderlich, jedoch wurde mittels einer Poweranalyse anhand der Software G*Power[®] 3.1.9.6 für Mac OSx (Faul et al., 2007), unter Berücksichtigung des Stichprobenumfangs ($n = 99$), des vorab festgelegten Signifikanz-

niveaus ($\alpha = 5\%$) und bei einer Testmacht ($1 - \beta$) von 80%, jener Effekt berechnet, der ein noch signifikantes Ergebnis erzielt. Als Grundlage wurde der Vergleich einer zumindest ordinal-skalierten Variable zwischen zwei unabhängigen Gruppen (Cetuximab, $n=53$ vs. 5-Fluoruracil/Mitomycin C, $n=46$) mittels U-Testung herangezogen. Zusätzlich waren die ungleichen Stichprobenumfänge im Verhältnis von 1 : 0.868 (*allocation ratio*) zu berücksichtigen.

Diese Vorgangsweise erlaubt Hinweise auf die praktische Bedeutsamkeit und den inhaltlichen Stellenwert von signifikanten Ergebnissen im Rahmen des Vergleichs von zwei Stichproben, wobei für die Effektgröße d die Klassifikation gemäß Cohen anhand der Werte ≥ 0.20 für kleine, ≥ 0.50 für moderate und ≥ 0.80 für große Effekte herangezogen wird. Unter diesen Rahmenbedingungen erreichen Effekte (d) ≥ 0.58 ein signifikantes Niveau, wie auch der nachfolgenden Zusammenstellung und der Abbildung 9 entnommen werden kann.

t-Test-Mittelwerte und Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test (zwei unabhängige Gruppen):
Poweranalyse zur Berechnung des Effekts

Input:	Richtung	=	zweiseitig (ungerichtet)
	Verteilungsform	=	normal
	Signifikanzniveau α	=	0.05
	Testmacht ($1 - \beta$)	=	0.80
	Stichprobenumfang 1	=	53
	Stichprobenumfang 2	=	46
Output:	Dezentralitätsparameter δ	=	2.831
	Kritischer t -Wert	=	1.986
	Freiheitsgrad df	=	92.54
	Effektgröße d	=	0.58

t tests - Means: Wilcoxon-Mann-Whitney test (two groups)

Tail(s) = Two, Parent distribution = Normal, α err prob = 0,05, Allocation ratio $N_2/N_1 = 0,867925$

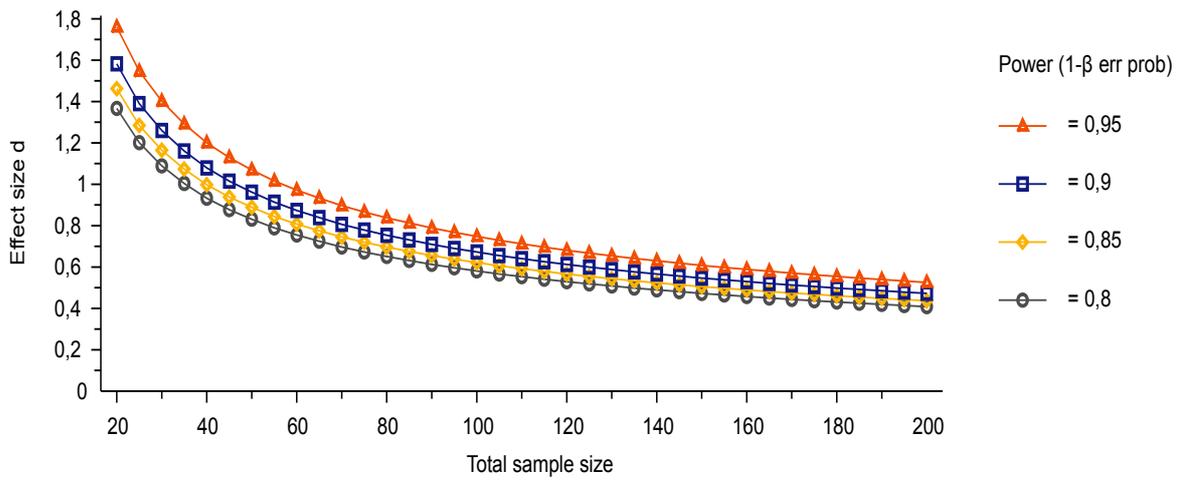


Abbildung 9. Effektgröße d gemäß Cohen als Funktion des Stichprobenumfangs unter der Annahme $\alpha = 5\%$ und unter Berücksichtigung der Testmacht ($1 - \beta$) in Stufen zwischen 80% und 95%

4 Ergebnisse

Die beiden Therapieformen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs waren Cetuximab mit 53 (53,5%) und 5-Fluouracil/Mitomycin C mit 46 (46,5%) Fällen. Die Tabelle 4 zeigt die Verteilung zum Geschlecht und Lebensalter der Patienten sowie der prätherapeutisch erhobenen Parameter wie Tumorlokalisation und Differenzierungsgrad.

Parameter	Therapie		Gesamt (N=99)	p-Wert
	Cetuximab (n=53)	5-FU / MMC (n=46)		
Geschlecht				
weiblich	19 (35,8%)	15 (32,6%)	34 (34,3%)	.735
männlich	34 (64,2%)	31 (67,4%)	65 (65,7%)	
Alter (Jahre)	61.0 (54.8; 71.5)	62.3 (55.9; 67.0)	61.5 (55.0; 69.3)	.806
Region				
Mundschleimhaut	10 (18,9%)	16 (34,8%)	26 (26,3%)	.382 ¹
Oberer Alveolarfortsatz	1 (1,9%)	0	1 (1,0%)	
Unterer Alveolarfortsatz	11 (20,8%)	9 (19,6%)	20 (20,2%)	
Harter Gaumen	1 (1,9%)	2 (4,3%)	3 (3,0%)	
Zunge	6 (11,3%)	5 (10,9%)	11 (11,1%)	
Mundboden	24 (45,3%)	14 (30,4%)	38 (38,4%)	
Differenzierungsgrad präth.	n=46	n=41	N=87	
1	2 (4,3%)	3 (7,3%)	5 (5,7%)	.593 ¹
2	41 (89,1%)	33 (80,5%)	74 (85,1%)	
3	3 (6,5%)	5 (12,2%)	8 (9,2%)	
UICC	n=53	n=46	N=99	
II	1 (1,9%)	0	1 (1,0%)	.170 ¹
III	7 (13,2%)	2 (4,3%)	9 (9,1%)	
IVa	45 (84,9%)	44 (95,7%)	89 (89,9%)	

Tabelle 4 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente) des Geschlechts der Patienten, Kennwerte (Median und Interquartilsabstand) des Lebensalters zum OP-Zeitpunkt sowie Tumorlokalisation und prätherapeutischer Differenzierungsgrad unter Berücksichtigung der Therapieform

Die entsprechende Prüfgröße zeigte mit $\chi^2(1) = 0.115$, $p = .735$ keinen signifikanten Verteilungsunterschied des Geschlechts der Patienten bezüglich der beiden Therapieformen, wie auch in der Abbildung 11 im Anhang veranschaulicht. Das mediane Alter des Patientenkollektivs zum Operationszeitpunkt war 61.5 (IQR 55.0; 69.3) Jahre. Die entsprechende Prüfgröße des Mann-Whitney U-Tests zeigte für den Vergleich der beiden Therapieformen mit $U = 1184.0$ ($z = -0.246$, $p = .806$) einen nicht signifikanten Unterschied des Lebensalters.

Region/Lokalisation

Die meisten Plattenepithelkarzinome in der Cetuximab Gruppe waren im Mundboden (n= 24; 45,3%) lokalisiert, gefolgt vom unteren Alveolarfortsatz (n=11; 20,8%), der Mundschleimhaut (n=10; 18,9%), der Zunge (n=6; 11,3%), dem oberen Alveolarfortsatz (n=1; 1,9%) und dem harten Gaumen (n=1; 1,9%). In der 5-FU/MMC Gruppe waren die meisten Tumore im Bereich der Mundschleimhaut (n=16; 34,8%) gefolgt vom Mundboden (n=14; 30,4%), dem unteren Alveolarfortsatz (n=9; 19,6%), der Zunge (n=5; 10,9%) und dem harten Gaumen (n=2; 4,3%) lokalisiert. Der Unterschied bezüglich der Lokalisation der Tumore zwischen den Therapiegruppen war nicht signifikant ($p = .382^1$).

Differenzierungsgrad

Vor Therapiebeginn (s. Tabelle 4) zeigte sich ein Differenzierungsgrad 1 in 5,7%, Differenzierungsgrad 2 in 85,1% und Differenzierungsgrad 3 in 9,2% der untersuchten Patientenfälle. Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied ($p = .593^1$) festgestellt werden.

In der definitiven Histologie nach erfolgter neoadjuvanter Therapie zeigte sich ein ähnliches Bild. Der posttherapeutische Differenzierungsgrad (s. Tabelle 5) konnte nur über eine Stichprobengröße von n=38 ermittelt werden. In 89,5% der Fälle lag Differenzierungsgrad 2 vor, wobei sich diese auf die beiden untersuchten Gruppen aufteilten. Bei 4 Patienten (14,8%) wurde Differenzierungsgrad 3 nachgewiesen, welche alle der Cetuximab Gruppe zuzuordnen sind. Somit erwies sich die Verteilung zum posttherapeutischen Differenzierungsgrad aufgrund der nicht signifikanten Verteilungsunterschiede als vergleichbar ($p = .303^1$).

UICC-Stadium

Es wurden nur Patienten im UICC Stadium II-IVa eingeschlossen. Bei 89,9% der Gesamtstichprobe von 99 Patienten lag ein Tumorstadium IVa vor. Beide Gruppen sind in der Verteilung der UICC-Stadien vergleichbar. Dies wird auch durch den Signifikanzwert $p = .170^1$ bestätigt.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse zu den studienrelevanten histopathologischen posttherapeutisch erhobenen Parametern. Die Analysen zu den Verteilungsunterschieden der Kategorien zu den Parametern bezüglich der Therapien wurden mittels Chi-Quadrat-Testungen durchgeführt.

Parameter	Therapieform			p-Wert
	Cetuximab	5-FU/MMC	Gesamt	
Regressionsgrad	n=52	n=46	N=98	
1	17 (32,7%)	26 (56,5%)	43 (43,9%)	.019 ^{1*}
2	4 (7,7%)	7 (15,2%)	11 (11,2%)	
3	5 (9,6%)	2 (4,3%)	7 (7,1%)	
4	26 (50,0%)	11 (23,9%)	37 (37,8%)	
Differenzierungsgrad postth.	n=27	n=11	N=38	
1	0	0	0	.303 ¹
2	23 (85,2%)	11 (100%)	34 (89,5%)	
3	4 (14,8%)	0	4 (10,5%)	
Tumorgröße	n=52	n=46	N=98	
T0/Tx	16 (30,8%)	28 (60,9%)	44 (44,9%)	.004 ^{1**}
T1	15 (28,8%)	11 (23,9%)	26 (26,5%)	
T2	12 (23,1%)	3 (6,5%)	15 (15,3%)	
T3	0	2 (4,3%)	2 (2,0%)	
T4a/T4b	8 (15,4%)	2 (4,3%)	10 (10,2%)	
Tis	1 (1,9%)	0	1 (1,0%)	
Lymphknoten	n=52	n=45	N=97	
N0	36 (69,2%)	37 (82,2%)	73 (75,3%)	.434 ¹
N1	8 (15,4%)	5 (11,1%)	13 (13,4%)	
N2a	1 (1,9%)	0	1 (1,0%)	
N2b	4 (7,7%)	3 (6,7%)	7 (7,2%)	
N2c	3 (5,8%)	0	3 (3,1%)	
N3	0	0	0	

** $p \leq .01$, * $p \leq .05$; ¹ korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher

Tabelle 5 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente, $\Sigma=100\%$) der Ausprägungen histopathologischer, posttherapeutisch erhobener Parameter I bezüglich der beiden Therapiegruppen

Regressionsgrad

Die histopathologische Auswertung der Tumorpräparate ergab in der Cetuximab Gruppe in 32,7% bzw. in der 5-FU/MMC Gruppe in 56,5% eine vollständige Remission (RG1). 50% der Patienten in der Cetuximab Gruppe und 23,9% in der 5-FU/MMC Gruppe wurden als Non-Responder (RG4) klassifiziert. Es zeigt sich somit ein signifikant höherer Regressionsgrad und damit schlechteres Therapieansprechen in der Cetuximab Gruppe ($p = .019$).

Tumorgröße

In der postoperativen histopathologischen Auswertung war in 44,9% der Patienten (30,8% Cetuximab vs. 60,9% 5-FU/MMC) kein Tumor mehr nachweisbar oder eine Aussage über die

Ausdehnung nicht möglich. Ein T1 Karzinom lag in 28,8% in der Cetuximab Gruppe und in 23,9% der 5-FU/MMC Gruppe vor. Stadium T4a/T4b lag in 15,4% der Cetuximab Patienten und in 4,3% der 5-FU/MMC Patienten vor.

Für das pathologische Staging konnte ein signifikanter Verteilungsunterschied angenommen werden, mit geringerer Ausdehnung des Primärtumors in der 5-FU/MMC Gruppe ($p = .004$).

Lymphknotenbefall

Bei 69,2% der Cetuximab Patienten und in 82,2% der 5-FU/MMC Patienten konnte kein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Die Verteilung bezüglich des Lymphknotenbefalles (N1 – N3) zwischen den beiden Therapieformen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = .434$).

In Tabelle 6 werden weitere posttherapeutisch erhobene Parameter im Gruppen-Vergleich dargestellt. Der HPV-Status und die Expression des Surrogatmarkers p16 wurden sowohl einzeln als auch zusammen, d.h. kumulativ beurteilt.

Parameter	Therapieform		Gesamt	p-Wert
	Cetuximab	5-FU/MMC		
Resektionsstatus	n=37	n=22	N=59	
R0	34 (91,9%)	20 (90,9%)	54 (91,5%)	.116 ¹
R1	3 (8,1%)	0	3 (5,1%)	
R2	0	2 (9,1%)	2 (3,4%)	
Lymphgefäßinvasion	n=33	n=16	N=49	
L0	23 (69,7%)	13 (81,3%)	36 (73,5%)	.502 ¹
L1	10 (30,3%)	3 (18,8%)	13 (26,5%)	
Veneninvasion	n=33	n=16	N=49	
V0	31 (93,9%)	16 (100%)	47 (95,9%)	>.999 ¹
V1	2 (6,1%)	0	2 (4,1%)	
Perineurale Invasion	n=27	n=14	N=41	
Pn0	11(40,7%)	11 (78,6%)	22 (53,7%)	.021*
Pn1	16 (59,3%)	3 (21,4%)	19 (46,3%)	
P16	n=28	n=15	N=43	
negativ	19 (67,9%)	12 (80,0%)	31 (72,1%)	.492 ¹
positiv	9 (32,1%)	3 (20,0%)	12 (27,9%)	
HPV	n=31	n=23	N=54	
negativ	28 (90,3%)	21 (91,3%)	49 (90,7%)	>.999 ¹
positiv	3 (9,7%)	2 (8,7%)	5 (9,3%)	

* $p \leq .05$; ¹ korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher

Tabelle 6 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente, $\Sigma = 100\%$) zu den Ausprägungen posttherapeutischer Parameter II in den beiden Therapiegruppen

Resektionsstatus

Bei der Stichprobenanzahl von $N = 59$ konnte in 91,5% der Patienten eine R0-Resektion erreicht werden. Hierbei sind beide Therapieschemata miteinander vergleichbar ($p = .116^1$).

Lymphgefäßinvasion

Bei der Cetuximab Gruppe lag eine Lymphgefäßinvasion bei 30,3% der Patienten vor, während dies in der 5-FU/MMC Gruppe bei 18,8% der Fall war. Statistisch gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Gruppenverteilung ($p = .502^1$).

Veneninvasion

In 95% der untersuchten Patienten liegt keine Veneninvasion vor. Es gibt dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p > .999^1$).

Perineurale Invasion

Eine perineurale Invasion wurde in 59,3% der mit Cetuximab behandelten Patienten nachgewiesen. In der 5-FU/MMC Gruppe lag dieser Wert bei 21,4% ($p = .021$). Als negativer Prognosemarker ist die perineurale Invasion mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert.

HPV

In 9,3% aller untersuchten Patienten konnte HPV-DNA im Tumorgewebe nachgewiesen werden. In der Literatur wird eine HPV Assoziation für das orale Plattenepithelkarzinom in etwa 30% angegeben.¹³⁴ Zwischen den beiden Gruppen war hierbei kein signifikanter Verteilungsunterschied festzustellen ($p > .999^1$).

P16

In 27,9% aller untersuchten Patienten lag ein positiver p16 Status vor. Zwischen den beiden untersuchten Therapiegruppen lag kein signifikanter Verteilungsunterschied vor.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass nur für den negativen Prognosemarker der perineuralen Invasion ein signifikanter Verteilungsunterschied zwischen den beiden untersuchten Therapiegruppen zu beobachten war.

Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die ermittelten Mortalitätsraten, die medianen Überlebenszeiten sowie die 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten in den beiden Therapiegruppen.

Parameter	Therapieform		Gesamt (N=99)	p-Wert
	Cetuximab (n=53)	5-FU/MMC (n=46)		
Mortalität				
überlebend	25 (47,2%)	23 (50,0%)	48 (48,5%)	.779
verstorben	28 (52,8%)	23 (50,0%)	51 (51,5%)	
Überlebenszeit (Monate)				
Median, 95% KI	72.0	99.9 [64.4; 135.4]	92.3 [65.4; 119.3]	.220
2-Jahres-Rate	34 (62,3%)	36 (78,3%)	70 (70,7%)	
5-Jahres-Rate	27 (50,9%)	29 (63,0%)	56 (56,6%)	

Tabelle 7 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozente, $\Sigma = 100\%$) zur Mortalität sowie mediane Überlebenszeit in Monaten mit 2- und 5-Jahres-Überlebensrate bezüglich der beiden Therapiegruppen

Die Mortalitätsrate lag für beide Gruppen bei 51,5%, 95% KI [41,7%; 61,4%] und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata. Für die 5-FU/MMC-Gruppe war eine mediane Überlebenszeit von 99.9 Monaten und für die Cetuximab-Gruppe von 72.0 Monaten zu verzeichnen. In der Cetuximab-Gruppe war eine 2-Jahres-Überlebensrate von 62,3% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50,9% zu beobachten. Für die 5-FU/MMC Gruppe lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei 78,3% und die 5-Jahresüberlebensrate bei 63,0%.

4.1 Überlebensanalysen

Anhand der Kaplan-Meier Methode wurde eine Überlebenszeitanalyse für die Patienten Operationszeitpunkts durchgeführt. Hierzu wurde die Zeit bis zum Tod und für zensierte Fälle das Studienende 31.12.2019 als Referenz herangezogen. Insgesamt lag die mediane Überlebenszeit bei 92.3 Monaten, 95% KI [65.4; 119.3]. Von den 53 Patienten der Cetuximab Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum 28 (52,8%), von den 46 Patienten der 5-FU/MMC Gruppe 23 (50,0%). Die Abbildung 10 zeigt die Überlebensfunktionen der beiden Therapiegruppen.

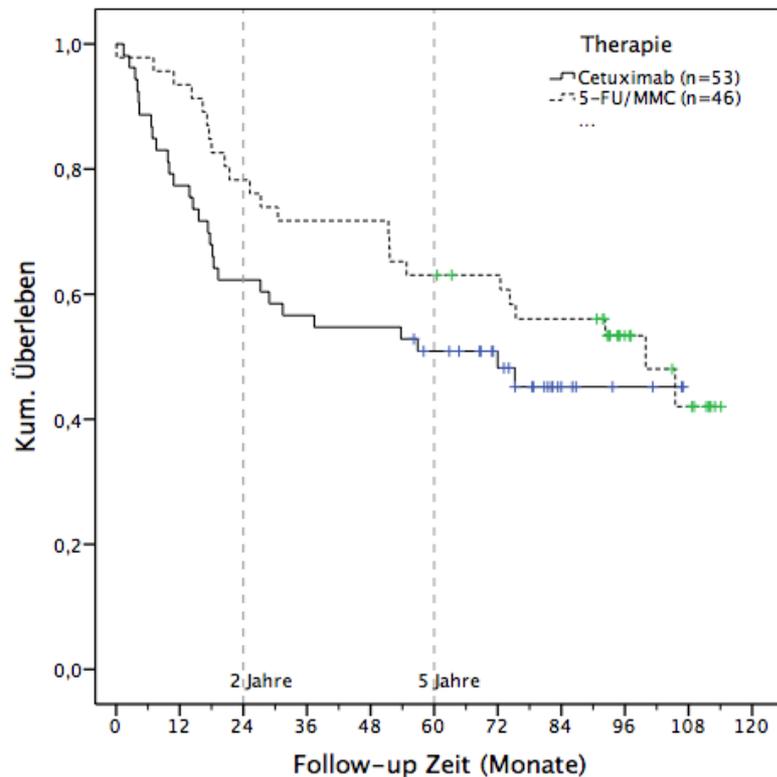


Abbildung 10. Kaplan-Meier Überlebensfunktion unter der Berücksichtigung der beiden Behandlungsformen Radioimmuntherapie (Cetuximab) und Radiochemotherapie (5-Fluoruracil/Mitomycin C)

Der entsprechende Log-Rank-Test zur Prüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die beiden Therapieformen zeigte mit $\chi^2(1) = 1.507$, $p = .220$ ein nicht signifikantes Ergebnis. Demnach kann insgesamt von einer Vergleichbarkeit der beiden Therapieansätze hinsichtlich der Überlebensfunktionen ausgegangen werden.

4.2 Modellprüfungen mit Cox-Regression

Zur Prüfung des Erklärungswertes von Einflussgrößen auf die Mortalität, unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Tod bzw. von zensierten Fällen, wurden univariate Modellprüfungen mittels Cox proportional hazards model durchgeführt. Im Falle von ordinalskalierten Parametern (Regressionsgrad, Tumorgröße) wurde die jeweils niedrigste Stufe (Regressionsgrad R1 bzw. Tumorgröße T0) als Referenzkategorie gegenüber den höheren Ausprägungen herangezogen. Die Tabelle 8 zeigt die Ergebnisdarstellung für die untersuchten Prädiktoren mit den Koeffizienten bezüglich des Kriteriums Mortalität.

Faktor	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2(df)$	HR (95% KI)	<i>p</i> -Wert	<i>n</i>
Therapie (CTX vs. 5FU/MMC)	-.349	.285	1.493 (1)	.71 [.40 - 1.23]	.222	99
Regressionsgrad (1 - 4)			27.819 (3)		<.001**	99
R2 vs. R1	.676	.501	1.817 (1)	1.97 [.74 - 5.25]	.178	
R3 vs. R1	1.262	.585	4.661 (1)	3.53 [1.12 - 11.11]	.031*	
R4 vs. R1	1.798	.351	26.272 (1)	6.04 [3.04 - 12.00]	<.001**	
Tumorgröße (0 - 4)			26.965 (4)		<.001**	97
T1 vs. T0/X	1.221	.372	10.804 (1)	3.39 [1.64 - 7.02]	.001**	
T2 vs. T0/X	1.579	.430	13.517 (1)	4.85 [2.09 - 11.26]	<.001**	
T3 vs. T0/X	3.083	.806	14.653 (1)	21.83 [4.50 - 105.87]	<.001**	
T4 vs. T0/X	1.751	.454	14.851 (1)	5.76 [2.37 - 14.04]	<.001**	
Perineurale Invasion	.938	.387	5.875 (1)	2.55 [1.20 - 5.45]	.015*	41

** $p \leq .01$, * $p \leq .05$

Tabelle 8 *Univariate Cox-Regressionsmodelle für das Kriterium Mortalität mit Hazard Ratio (HR)*

Während die Therapieform keinen signifikanten Erklärungswert für die Mortalität zeigte ($p = .222$), konnte für den Regressionsgrad bezüglich R3 und R4, jeweils im Vergleich mit der Referenzstufe R1, ein signifikanter Erklärungswert mit einer HR = 3.53 (95% KI [1.12 - 11.11]) bzw. HR = 6.04 (95% KI [3.04 - 12.00]) gezeigt werden. Auch für die Tumorgrößen konnten entsprechend signifikante Ergebnisse im Vergleich mit der Referenzkategorie T0 (HR ≥ 3.39) gefunden werden, d.h. mit zunehmender Tumorgröße kann ein zunehmendes Risiko für die Mortalität angenommen werden. Ebenso erwies sich das Vorliegen einer perineuralen Invasion als signifikanter Risikofaktor, HR = 2.55 (95% KI [1.20 - 5.45]).

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden zwei unterschiedliche neoadjuvante Therapiekonzepte (Radiochemotherapie vs. Radioimmuntherapie) in der Behandlung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle untersucht. Diese fanden im genannten Untersuchungszeitraum an der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Anwendung. Es wurden dabei an 99 Patienten Kennzahlen zur Mortalität und verschiedene histologische Parameter hinsichtlich einer möglichen prognostischen Relevanz für das Gesamtüberleben untersucht.

Als primäre und wichtigste Zielgröße zur Untersuchung des Therapieerfolges wurden in beiden Behandlungsgruppen die langfristigen Überlebensraten miteinander verglichen. Die statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Modalitäten, eine Behandlungsempfehlung kann somit nicht abgeleitet werden. Limitierend gilt es anzumerken, dass aus Patientensicht entscheidende Erfolgsparameter, wie die postoperative Lebensqualität oder therapeutische Nebenwirkungen, keine Berücksichtigung in der Auswertung fanden.

Aus Sicht des Pathologen lässt sich der Therapieerfolg unter anderem am histopathologischen Therapieansprechen, dem Regressionsgrad, beurteilen. Dieser liefert einen prognostischen Faktor für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Tumorrezidivs. Obwohl in der Gruppe der Patienten, welche eine Radiochemotherapie (Radiation + 5-FU/MMC) erhalten haben, ein signifikant höherer Anteil an Respondern (RG1; 32,7% vs. 56,5%) zu verzeichnen war, hatte dies keine Auswirkung auf das Langzeitüberleben. Die Tatsache des höheren Therapieansprechens spiegelte sich auch in der pathologischen Tumorausdehnung wider. In der Radiochemotherapie-Gruppe konnte der Tumor im Vergleich signifikant öfters nicht mehr nachgewiesen werden. Die Methode der histopathologischen Auswertung bietet neben der Auswertung bekannter negativer Prognosefaktoren auch die Chance, das Tumorausprechen mit Veränderungen in der Expression von potenziellen Markern zu korrelieren. Dies kann eine wissenschaftliche Basis zur weiteren Optimierung des Therapieansatzes liefern.

Die Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms ist generell abhängig von der Lage und Größe des Primärtumors, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie der voraussichtlichen behandlungsbedingten Morbidität mit ihren funktionellen und ästhetischen Konsequenzen.

Diese sollte grundsätzlich den vorliegenden Leitlinien entsprechen, interdisziplinär ausgerichtet sein und nach Abstimmung in einem etablierten Tumorboard erfolgen.

Zur Indikationsstellung und Effektivität einer Radiochemotherapie bzw. Radioimmuntherapie sind zwar zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden, es existieren aber nach wie vor keine randomisierten klinischen Studien, die diese mit einer alleinigen chirurgischen Therapie vergleichen.

Nichtsdestotrotz empfehlen die aktuellen Behandlungsleitlinien beim kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinom die primäre chirurgische Resektion. Eine neoadjuvante Chemotherapie in Verbindung mit einer Operation hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle nach aktueller Datenlage keinen positiven Effekt. Begünstigende Faktoren, wie die Reduktion von Implantationsmetastasen oder das "Downstaging" zum Erreichen höherer R0 Resektionsraten stehen hier intra- und postoperative Komplikationen gegenüber, wodurch sowohl die Resektion als auch die Rekonstruktion verzögert werden.^{120 111 135}

Bei fortgeschrittener Tumorausdehnung (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und / oder Lymphknotenbefall soll zusätzlich eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen. Der Stellenwert der primären Radiochemotherapie liegt beim fortgeschrittenen, nicht operablen Mundhöhlenkarzinom. Alternativ kann eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab durchgeführt werden.

Bisherige präoperative Therapiekonzepte beinhalteten eine Radiotherapie gemeinsam mit einer Chemotherapie, bestehend aus 5-FU/MMC. Durch die Anwendung eines neoadjuvanten Therapieschemas mit Cetuximab wird grundsätzlich eine Reduktion Zytostatika-assoziiertes lokaler und systemischer Nebenwirkungen, wie Mukositis bzw. Blutbildveränderungen erwartet. Nach aktueller Datenlage kommt bei der Wahl des Chemotherapeutikums dem Cisplatin die größte Bedeutung zu.

Ausblick

Die Suche nach prognostischen Faktoren mit prädiktivem Wert für das individuelle Rezidivrisiko bzw. Überleben wird auf molekularer Ebene fortgesetzt. Die immunhistochemische Bewertung von Proliferationsantigenen und anderen Biomarkern hat in anderen Tumorentitäten bereits vielversprechende Ergebnisse gezeigt und wird auch im Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle untersucht.

Neue zielgerichtete Therapien, welche sich an den biologischen Merkmalen des Tumors ausrichten und in Abläufe eingreifen, die für das Tumorwachstum wichtig sind, könnten zukünftige Heilungschancen verbessern.

Die Behandlung soll jedoch in jedem Falle an einem spezialisierten Zentrum, gemeinsam von Spezialisten mehrerer Fachrichtungen, nach ausführlicher Aufklärung des Patienten über die therapeutischen Möglichkeiten und unter Rücksichtnahme des Patientenwunsches erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. Shetty AV., Wong DJ. Systemic Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;**50**(4):775–82. Doi: 10.1016/j.otc.2017.03.013.
2. Backes C., Bier H., Knopf A. Therapeutic implications of tumor free margins in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017;**8**(48):84320–8. Doi: 10.18632/oncotarget.21035.
3. La Vecchia C., Tavani A., Franceschi S., Levi F., Corrao G., Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997;**33**(5):302–12. Doi: 10.1016/s1368-8375(97)00029-8.
4. Herrero R., Castellsagué X., Pawlita M., Lissowska J., Kee F., Balaram P., et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**(23):1772–83. Doi: 10.1093/jnci/djg107.
5. Leuci S., Coppola N., Turkina A., Bizzoca ME., Favia G., Spagnuolo G., et al. May VelScope Be Deemed an Opportunistic Oral Cancer Screening by General Dentists? A Pilot Study. *J Clin Med* 2020;**9**(6). Doi: 10.3390/jcm9061754.
6. Kopf, Hals. Available at https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf_hals/index.html.
7. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009;**45**(4–5):309–16. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
8. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007;**57**(1):43–66. Doi: 10.3322/canjclin.57.1.43.
9. Johnson DE., Burtneß B., Leemans CR., Lui VWY., Bauman JE., Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;**6**(1):92. Doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
10. Kopf, Hals. Available at https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf_hals/021751.html.
11. Cancer of the Oral Cavity and Pharynx - Cancer Stat Facts. SEER. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
12. WHO | Global data on incidence of oral cancer (maps). WHO. Available at http://www.who.int/oral_health/publications/cancer_maps/en/.
13. Ram H., Sarkar J., Kumar H., Konwar R., Bhatt MLB., Mohammad S. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg* 2011;**10**(2):132–7. Doi: 10.1007/s12663-011-0195-z.
14. Kopf, Hals. Available at https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf_hals/021752.html.
15. Pulte D., Brenner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *Oncologist* 2010;**15**(9):994–1001. Doi: 10.1634/theoncologist.2009-0289.
16. Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for Prevention and Therapy - PubMed. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27910740/>
17. Feller L., Chandran R., Khammissa R a. G., Meyerov R., Lemmer J. Alcohol and oral squamous cell carcinoma. *SADJ* 2013;**68**(4):176–80.
18. Scully C., Petti S. Overview of cancer for the healthcare team: Aetiopathogenesis and early diagnosis. *Oral Oncology* 2010;**46**(6):402–6. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.026.

19. Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;**33**(6):397–9. Doi: 10.1111/j.1600-0528.2005.00251.x.
20. Cogliano V., Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., et al. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol* 2004;**5**(12):708. Doi: 10.1016/s1470-2045(04)01633-x.
21. Bosetti C., Talamini R., Levi F., Negri E., Franceschi S., Airoldi L., et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* 2002;**87**(11):1230–3. Doi: 10.1038/sj.bjc.6600639.
22. Influence of the Mediterranean Diet on the Risk of Cancers of the Upper Aerodigestive Tract | Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Available at <https://cebp.aacrjournals.org/content/12/10/1091.long>.
23. Reibel J. Tobacco and Oral Diseases. *Medical Principles and Practice* 2003;**12**(Suppl. 1):22–32. Doi: 10.1159/000069845.
24. Brunnemann KD., Prokopczyk B., Djordjevic MV., Hoffmann D. Formation and analysis of tobacco-specific N-nitrosamines. *Crit Rev Toxicol* 1996;**26**(2):121–37. Doi: 10.3109/10408449609017926.
25. Squier CA. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;**2**(1):13–32. Doi: 10.1177/10454411910020010301.
26. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;**141**(4):664–70. Doi: 10.1002/ijc.30716.
27. Wittekindt C., Wagner S., Sharma SJ., Würdemann N., Knuth J., Reder H., et al. HPV – A different view on Head and Neck Cancer. *Laryngorhinootologie* 2018;**97**(Suppl 1):S48–113. Doi: 10.1055/s-0043-121596.
28. Begum S., Cao D., Gillison M., Zahurak M., Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;**11**(16):5694–9. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0587.
29. Menezes F dos S., Latorre M do RD de O., Conceição GM de S., Curado MP., Antunes JLF., Toporcov TN. The emerging risk of oropharyngeal and oral cavity cancer in HPV-related subsites in young people in Brazil. *PLoS One* 2020;**15**(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0232871.
30. Gillison ML., Koch WM., Capone RB., Spafford M., Westra WH., Wu L., et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**(9):709–20. Doi: 10.1093/jnci/92.9.709.
31. Mathur R., Singhvi HR., Malik A., Nair S., Chaturvedi P. Role of Poor Oral Hygiene in Causation of Oral Cancer—a Review of Literature. *Indian J Surg Oncol* 2019;**10**(1):184–95. Doi: 10.1007/s13193-018-0836-5.
32. Singhvi HR., Malik A., Chaturvedi P. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017;**38**(1):44–50. Doi: 10.4103/0971-5851.203510.
33. Schäfer M., Werner S. Cancer as an overheating wound: an old hypothesis revisited. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2008;**9**(8):628–38. Doi: 10.1038/nrm2455.
34. Feller L., Altini M., Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncology* 2013;**49**(9):887–92. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.07.003.
35. Coussens LM., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;**420**(6917):860–7. Doi: 10.1038/nature01322.
36. Yakin M., Gavidì R., Cox B., Rich A. Oral cancer risk factors in New Zealand. *New Zealand Medical Journal* 2017;**130**:30–8.
37. In vitro efficacy and risk for adverse effects of light-assisted tooth bleaching -

- Photochemical & Photobiological Sciences (RSC Publishing). Available at <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2009/pp/b813132e#!divAbstract>.
38. Agrawal A., Shindell E., Jordan F., Baeva L., Pfefer T., Godar D. UV Radiation Increases Carcinogenic Risks for Oral Tissues Compared to Skin. *Photochemistry and Photobiology* 2013;**89**. Doi: 10.1111/php.12140.
 39. Adams S., Lin J., Brown D., Shriver CD., Zhu K. Ultraviolet Radiation Exposure and the Incidence of Oral, Pharyngeal and Cervical Cancer and Melanoma: An Analysis of the SEER Data. *Anticancer Res* 2016;**36**(1):233–7.
 40. Brash DE., Rudolph JA., Simon JA., Lin A., McKenna GJ., Baden HP., et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;**88**(22):10124–8. Doi: 10.1073/pnas.88.22.10124.
 41. Alter BP., Giri N., Savage SA., Quint WG., de Koning MN., Schiffman M. Squamous Cell Carcinomas in Patients with Fanconi Anemia and Dyskeratosis Congenita: A Search for Human Papillomavirus. *Int J Cancer* 2013;**133**(6):1513–5. Doi: 10.1002/ijc.28157.
 42. Furquim CP., Pivovar A., Amenábar JM., Bonfim C., Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;**125**:35–40. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.013.
 43. Amenábar JM., Torres-Pereira CC., Tang KD., Punyadeera C. Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia. *Cancer* 2019;**125**(22):3936–46. Doi: 10.1002/cncr.32435.
 44. Trott KE., Briddell JW., Corao-Uribe D., Powell J., Seecof OM., Levy C., et al. Dyskeratosis Congenita and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Report of a Case and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;**41**(6):501–3. Doi: 10.1097/MPH.0000000000001478.
 45. Warnakulasuriya S., Johnson NW., van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;**36**(10):575–80. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.
 46. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1978;**46**(4):518–39. Doi: 10.1016/0030-4220(78)90383-3.
 47. Kruse Gujer A., Jacobsen C., Grätz KW. *Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Berlin: Springer Medizin; 2013.
 48. Carrard VC., van der Waal I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;**23**(1):e59–64. Doi: 10.4317/medoral.22292.
 49. Reichart PA., Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol* 2005;**41**(6):551–61. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.12.003.
 50. Villa A., Villa C., Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal* 2011;**56**(3):253–6. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x.
 51. Holmstrup P. Oral erythroplakia—What is it? *Oral Diseases* 2018;**24**(1–2):138–43. Doi: 10.1111/odi.12709.
 52. Hashibe M., Mathew B., Kuruvilla B., Thomas G., Sankaranarayanan R., Parkin DM., et al. Chewing Tobacco, Alcohol, and the Risk of Erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;**9**(7):639–45.
 53. Thomas G., Hashibe M., Jacob BJ., Ramadas K., Mathew B., Sankaranarayanan R., et al. Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer* 2003;**107**(2):285–91. Doi: 10.1002/ijc.11383.
 54. McNamara KK., Kalmar JR. Erythematous and Vascular Oral Mucosal Lesions: A Clinicopathologic Review of Red Entities. *Head Neck Pathol* 2019;**13**(1):4–15. Doi:

10.1007/s12105-019-01002-8.

55. Ranganathan K., Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;**23**(1):19–27. Doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19.
56. Woo S-B. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol* 2019;**13**(3):423–39. Doi: 10.1007/s12105-019-01020-6.
57. Iocca O., Sollecito TP., Alawi F., Weinstein GS., Newman JG., De Virgilio A., et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020;**42**(3):539–55. Doi: 10.1002/hed.26006.
58. Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Available at <https://www.dgzmk.de/diagnostik-und-management-von-vorlaeufelraesionen-des-oralen-plattenepithelkarzinoms-in-der-zahn-mund-und-kieferheilkunde>.
59. Baptistella AR., Hilleshein KD., Beal C., Brambatti JS., Caron R., Baptistella SF., et al. Weight loss as a prognostic factor for recurrence and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Molecular and Clinical Oncology* 2018;**9**(6):666–72. Doi: 10.3892/mco.2018.1737.
60. Oral and Oropharyngeal Cancer - Symptoms and Signs. Cancer.Net. Available at <https://www.cancer.net/cancer-types/oral-and-oropharyngeal-cancer/symptoms-and-signs>.
61. Bagan J., Sarrion G., Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncology* 2010;**46**(6):414–7. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.009.
62. Scully C., Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology* 2009;**45**(4):301–8. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.01.004.
63. Abadeh A., Ali AA., Bradley G., Magalhaes MA. Increase in detection of oral cancer and precursor lesions by dentists: Evidence from an oral and maxillofacial pathology service. *J Am Dent Assoc* 2019;**150**(6):531–9. Doi: 10.1016/j.adaj.2019.01.026.
64. Mignogna MD., Fedele S., Lo Russo L. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004;**13**(2):139–42. Doi: 10.1097/00008469-200404000-00008.
65. Leuci S., Amato M., Calabria E., Spagnuolo G., Masucci M., Davide MM. Screening Projects for Oral Carcinoma in Relation to Health Education and Patients' Compliance: Study on 600 Participants. *J Int Soc Prev Community Dent* 2017;**7**(Suppl 3):S163–9. Doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_370_17.
66. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544246/>
67. Moreira MA., Lessa LS., Bortoli FR., Lopes A., Xavier EP., Ceretta RA., et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging accuracy for diagnosis of oral cancer. *PLoS One* 2017;**12**(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0177462.
68. Stambuk HE., Karimi S., Lee N., Patel SG. Oral cavity and oropharynx tumors. *Radiol Clin North Am* 2007;**45**(1):1–20. Doi: 10.1016/j.rcl.2006.10.010.
69. Shah JP., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol* 2009;**45**(4–5):394–401. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.017.
70. Cleveland JL., Junger ML., Saraiya M., Markowitz LE., Dunne EF., Epstein JB. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: Implications for dentistry. *The Journal of the American Dental Association* 2011;**142**(8):915–24. Doi: 10.14219/jada.archive.2011.0298.
71. Studniarek M., Adamska P. Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma. In: Warnakulasuriya S, and Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention,*

- Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 127–40.
72. S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 2019:154.
 73. Nagi R., Reddy-Kantharaj Y-B., Rakesh N., Janardhan-Reddy S., Sahu S. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;**21**(4):e447–55. Doi: 10.4317/medoral.21104.
 74. Gupta B., Kumar N., Johnson NW. Evidence of past dental visits and incidence of head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2019;**8**(1):43. Doi: 10.1186/s13643-019-0949-0.
 75. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Doi: 10.1002/14651858.CD004150.pub4.
 76. Epstein JB., Gorsky M., Cabay RJ., Day T., Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008;**54**(6):870–5.
 77. Huber MA. Adjunctive Diagnostic Techniques for Oral and Oropharyngeal Cancer Discovery. *Dent Clin North Am* 2018;**62**(1):59–75. Doi: 10.1016/j.cden.2017.08.004.
 78. Aussagekraft panendoskopischer Untersuchungen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei Mundhöhlenkarzinomen | Request PDF. ResearchGate. Doi: 10.1007/s10006-002-0366-7.
 79. Metzger K., Horn D., Pfeiffer T., Moratin J., Kansy K., Ristow O., et al. Is panendoscopy a necessary staging procedure in patients with lacking risk factors and oral squamous cell carcinoma? *J Craniomaxillofac Surg* 2019;**47**(12):1968–72. Doi: 10.1016/j.jcms.2019.11.009.
 80. Haerle SK., Strobel K., Hany TF., Sidler D., Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;**32**(3):319–25. Doi: 10.1002/hed.21184.
 81. Valentin A., Goetz M., Hetzel J., Reinert S., Hoefert S. Routine panendoscopy in oral squamous cell cancer patients: mandatory or facultative? *Clin Oral Invest* 2020. Doi: 10.1007/s00784-020-03429-8.
 82. Pałasz P., Adamski Ł., Górska-Chrzastek M., Starzyńska A., Studniarek M. Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma - A Review of Literature. *Pol J Radiol* 2017;**82**:193–202. Doi: 10.12659/PJR.900892.
 83. Kushraj T., Chatra L., Shenai P., Rao PK. Bone invasion in oral cancer patients: a comparison between Orthopantomograph, conventional computed tomography, and single positron emission computed tomography. *J Cancer Res Ther* 2011;**7**(4):438–41. Doi: 10.4103/0973-1482.92012.
 84. Rao LP., Das SR., Mathews A., Naik BR., Chacko E., Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004;**33**(5):454–7. Doi: 10.1016/j.ijom.2003.10.006.
 85. Law CP., Chandra RV., Hoang JK., Phal PM. Imaging the oral cavity: key concepts for the radiologist. *Br J Radiol* 2011;**84**(1006):944–57. Doi: 10.1259/bjr/70520972.
 86. Andrie J., Scharfingher VH., Schwentner I., Deibl M., Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol* 2009;**123**(8):885–8. Doi: 10.1017/S0022215109005258.
 87. Blatt S., Ziebart T., Krüger M., Pabst AM. Diagnosing oral squamous cell carcinoma: How much imaging do we really need? A review of the current literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;**44**(5):538–49. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.02.003.
 88. Boeddinghaus R., Whyte A. Current concepts in maxillofacial imaging. *European*

- Journal of Radiology* 2008;**66**(3):396–418. Doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.019.
89. Linz C., Müller-Richter UDA., Buck AK., Mottok A., Ritter C., Schneider P., et al. Performance of cone beam computed tomography in comparison to conventional imaging techniques for the detection of bone invasion in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;**44**(1):8–15. Doi: 10.1016/j.ijom.2014.07.023.
 90. Lenz M., Greess H., Baum U., Dobritz M., Kersting-Sommerhoff B. Oropharynx, oral cavity, floor of the mouth: CT and MRI. *Eur J Radiol* 2000;**33**(3):203–15. Doi: 10.1016/s0720-048x(99)00143-6.
 91. Sarrión Pérez MG., Bagán JV., Jiménez Y., Margaix M., Marzal C. Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;**43**(9):1880–94. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.07.037.
 92. Vidiri A., Ruscito P., Pichi B., Pellini R., Covello R., Sperduti I., et al. Oral cavity and base of the tongue tumors. Correlation between clinical, MRI and pathological staging of primary tumor. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;**26**(4):575–82.
 93. Czernin J., Benz MR., Allen-Auerbach MS. PET/CT imaging: The incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination. *Eur J Radiol* 2010;**73**(3):470–80. Doi: 10.1016/j.ejrad.2009.12.023.
 94. Pauwels EKJ., Coumou AW., Kostkiewicz M., Kairemo K. [18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Oncology: Initial Staging and Evaluation of Cancer Therapy. *Med Princ Pract* 2013;**22**(5):427–37. Doi: 10.1159/000346303.
 95. Ascani G., Balercia P., Messi M., Lupi L., Goteri G., Filosa A., et al. Angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;**25**(1):13–7.
 96. Ariji Y., Goto M., Fukano H., Sugita Y., Izumi M., Ariji E. Role of intraoral color Doppler sonography in predicting delayed cervical lymph node metastasis in patients with early-stage tongue cancer: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;**119**(2):246–53. Doi: 10.1016/j.oooo.2014.10.021.
 97. Carreras-Torras C., Gay-Escoda C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;**20**(3):e305–15. Doi: 10.4317/medoral.20347.
 98. Driemel O., Kunkel M., Hullmann M., Eggeling F von., Müller-Richter U., Kosmehl H., et al. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2007;**5**(12):1095–100. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06397.x>.
 99. Sobin LH., Gospodarowicz MK., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours n.d.:332.
 100. Patel SG., Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol* 2008;**97**(8):653–7. Doi: 10.1002/jso.21021.
 101. Hausamen J-E., Machtens E., Reuther J., Eufinger H., Kübler A., Schliephake H. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Operationslehre und -atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
 102. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J* 2012;**6**:126–30. Doi: 10.2174/1874210601206010126.
 103. Fortin A., Couture C., Doucet R., Albert M., Allard J., Tetu B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2001;**19**(21):4107–16. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.21.4107.
 104. Marsh D., Suchak K., Moutasim KA., Vallath S., Hopper C., Jerjes W., et al. Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. *The Journal of Pathology*

- 2011;**223**(4):470–81. Doi: <https://doi.org/10.1002/path.2830>.
105. Zini A., Czerninski R., Sgan-Cohen HD. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2010;**39**(4):299–305. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00845.x>.
106. Bloebaum M., Poort L., Böckmann R., Kessler P. Survival after curative surgical treatment for primary oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2014;**42**(8):1572–6. Doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.046.
107. de Araújo RF., Barboza CAG., Clebis NK., de Moura SAB., Lopes Costa A de L. Prognostic significance of the anatomical location and TNM clinical classification in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;**13**(6):E344-347.
108. Winquist E., Agbassi C., Meyers BM., Yoo J., Chan KKW. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;**46**. Doi: 10.1186/s40463-017-0199-x.
109. Cripps C., Winquist E., Devries MC., Stys–Norman D., Gilbert R. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol* 2010;**17**(3):37–48.
110. Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien | SpringerLink. Available at <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12285-018-0152-7>.
111. Klug C., Wutzl A., Kermer C., Voracek M., Kornek G., Selzer E., et al. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;**34**(2):143–8. Doi: 10.1016/j.ijom.2004.04.003.
112. Rogers SN., Brown JS., Woolgar JA., Lowe D., Magennis P., Shaw RJ., et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol* 2009;**45**(3):201–11. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.008.
113. Kovács AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;**33**(5):447–53. Doi: 10.1016/j.ijom.2003.10.015.
114. Impact of use of frozen section assessment of operative margins on survival in oral cancer - PubMed. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071037/>.
115. Pagedar NA., Gilbert RW. Selective neck dissection: a review of the evidence. *Oral Oncol* 2009;**45**(4–5):416–20. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.09.001.
116. An analysis of cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma. Relationship between grade of histopathological malignancy and lymph nodes metastasis - PubMed. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767876/>.
117. Effectiveness of sentinel lymph node scintigraphy and intraoperative gamma probing with gold standard elective neck dissection in patients with N0 oral squamous cell cancers - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568193/>
118. Machiels J-P., René Leemans C., Golusinski W., Grau C., Licitra L., Gregoire V., et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;**31**(11):1462–75. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
119. Pignon JP., Bourhis J., Domenge C., Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;**355**(9208):949–55.
120. Freier K., Engel M., Lindel K., Flechtenmacher C., Mühling J., Hassfeld S., et al. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy followed by surgery in advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC): A retrospective analysis of 207 patients. *Oral Oncology* 2008;**44**(2):116–23. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.01.006.

121. Histological assessment of cervical lymph node identifies patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): who would benefit from chemoradiation after surgery? - PubMed. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23060119/>
122. Pfister DG., Spencer S., Adelstein D., Adkins D., Anzai Y., Brizel DM., et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;**18**(7):873–98. Doi: 10.6004/jnccn.2020.0031.
123. Lasrado S., Moras K., Pinto GJO., Bhat M., Hegde S., Sathian B., et al. Role of concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;**15**(10):4147–52. Doi: 10.7314/apjcp.2014.15.10.4147.
124. Tribius S., Kronemann S., Kilic Y., Schroeder U., Hakim S., Schild SE., et al. Radiochemotherapy including cisplatin alone versus cisplatin + 5-fluorouracil for locally advanced unresectable stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2009;**185**(10):675–81. Doi: 10.1007/s00066-009-1992-x.
125. Aktories K., Forth W. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]*. 11., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013.
126. Dai W., Li Y., Zhou Q., Xu Z., Sun C., Tan X., et al. Cetuximab inhibits oral squamous cell carcinoma invasion and metastasis via degradation of epidermal growth factor receptor. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2013;**43**. Doi: 10.1111/jop.12116.
127. Basic evidence of molecular targeted therapy for oral cancer and salivary gland cancer - Hamakawa - 2008 - Head & Neck - Wiley Online Library. Available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.20830>.
128. Reynolds AR., Tischer C., Verveer PJ., Rocks O., Bastiaens PIH. EGFR activation coupled to inhibition of tyrosine phosphatases causes lateral signal propagation. *Nat Cell Biol* 2003;**5**(5):447–53. Doi: 10.1038/ncb981.
129. Braun OM., Neumeister B., Neuhold N., Siebenhandl A., Wimmer M., Holzner JH., et al. Histological grading of therapy induced regression in squamous cell carcinomas of the oral cavity. A morphological and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 1989;**185**(3):368–72. Doi: 10.1016/S0344-0338(89)80015-9.
130. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988.
131. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik: mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
132. Bühl A. *SPSS 20 Einführung in die moderne Datenanalyse*. München: Pearson; 2012.
133. Ziegler A., Lange S., Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode - - Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW - -. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DEUT MED WOCHENSCHR* 2002;**127**. Doi: 10.1055/s-2002-32819.
134. Ndiaye C., Mena M., Alemany L., Arbyn M., Castellsagué X., Laporte L., et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;**15**(12):1319–31. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1.
135. Eich HT., Lösckke M., Scheer M., Kocher M., Bongartz R., Wacker S., et al. Neoadjuvant radiochemotherapy and radical resection for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. Outcome of 134 patients. *Strahlenther Onkol* 2008;**184**(1):23–9. Doi: 10.1007/s00066-008-1725-6.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <i>Diagnostischer Algorithmus zur Erkennung, Einstufung und Verlaufskontrolle von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom (In Anlehnung an Quelle: Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma – A Review of Literature)</i>	15
Tabelle 2 <i>Elemente einer ordnungsgemäßen zahnärztlichen Untersuchung (In Anlehnung an Quelle: Adjunctive Diagnostic Techniques for Oral and Oropharyngeal Cancer Discovery)</i>	16
Tabelle 3 Studienrelevante Parameter mit Skalierung und Metrik	37
Tabelle 4 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) des Geschlechts der Patienten, Kennwerte (Median und Interquartilsabstand) des Lebensalters zum OP-Zeitpunkt sowie Tumorlokalisierung und prätherapeutischer Differenzierungsgrad unter Berücksichtigung der Therapieform.....	42
Tabelle 5 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent, $\Sigma=100\%$) der Ausprägungen histopathologischer, posttherapeutisch erhobener Parameter I bezüglich der beiden Therapiegruppen.....	44
Tabelle 6 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent, $\Sigma = 100\%$) zu den Ausprägungen posttherapeutischer Parameter II in den beiden Therapiegruppen	45
Tabelle 7 Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent, $\Sigma = 100\%$) zur Mortalität sowie mediane Überlebenszeit in Monaten mit 2- und 5-Jahres-Überlebensrate bezüglich der beiden Therapiegruppen.....	47
Tabelle 8 Univariate Cox-Regressionsmodelle für das Kriterium Mortalität mit Hazard Ratio (HR).....	49

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Neuerkrankungsrate von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinom bezogen auf Ethnie und Geschlecht (Quelle: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html) ¹¹	4
Abbildung 2. Leukoplakie am Mundboden (Quelle: Oral Leukoplakia: Present Views on Diagnosis, Management, Communication with Patients, and Research nach I. van der Waal)	10
<i>Abbildung 3.</i> Schematische Repräsentation der Diagnosestufen der oralen Leukoplakie (Quelle: In Anlehnung an Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa nach S. Warnakulasuriya, Newell. W. Johnson, I. van der Waal).....	10
<i>Abbildung 4.</i> Erythroplakie am weichen Gaumen bei einem 62-jährigen Mann (Quelle: Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians; nach A Villa,* C Villa, S Abati*)	11
Abbildung 5. TNM-Klassifikation der 7. Ausgabe der UICC für Mundhöhlenkarzinome.(Quelle: https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/mundschleimhauterkrankungen/diagnostik-und-therapie-des-oralen-plattenepithelkarzinoms)	22
Abbildung 6. Stadieneinteilung der 7. Ausgabe der UICC für Mundhöhlenkarzinome (Quelle: https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/mundschleimhauterkrankungen/diagnostik-und-therapie-des-oralen-plattenepithelkarzinoms)	23
Abbildung 7. Einteilung der Level und Sublevel am Hals nach der Robbins-Klassifikation (Robbins et al. 2002). a Ansicht von ventral, b Ansicht von lateral. (Aus: Werner 2002, Springer Verlag, Heidelberg, Abb. 1.18a, b, S. 173)	27
Abbildung 8. Nomenklatur der Halslymphknotenausräumungen nach der Robbins Klassifikation (Quelle: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: Operationslehre und -atlas, Hausamen et al.)	27

Abbildung 9. Effektgröße d gemäß Cohen als Funktion des Stichprobenumfangs unter der Annahme $\alpha = 5\%$ und unter Berücksichtigung der Testmacht $(1 - \beta)$ in Stufen zwischen 80% und 95%.....	41
Abbildung 10. Kaplan-Meier Überlebensfunktion unter der Berücksichtigung der beiden Behandlungsformen Radioimmuntherapie (Cetuximab) und Radiochemotherapie (5-Fluoruracil/Mitomycin C)	48
Abbildung 11. Gestapeltes Balkendiagramm zur Verteilung der beiden Behandlungsformen bezüglich des Geschlechts der Pateinten.....	67

9 Index der Abkürzungen

Abkürzung	Beschreibung
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AKH Wien	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
AKIM	AKH-Informations-Management
<i>B</i>	Unstandardisierter Regressionskoeffizient (<i>slope parameter</i>)
CI	Confidence interval
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomografie
cTNM	Clinical TNM (klinisches Staging)
d	dies (Tag)
d (Statistik)	Effektgröße
DC	Dyskeratosis congenita
<i>df</i>	Freiheitsgrade (<i>degrees of freedom</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DMFT-Index	D = decayed (kariös), M = missing (fehlend), F = filled (gefüllt – mit einer Zahnfüllung), T = tooth (Zahn)
<i>DVT</i>	Digitale Volumentomografie
<i>et al.</i>	Et alii (und andere)
<i>EGFR</i>	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
<i>EK</i>	Ethikkommission
<i>ERND</i>	Erweiterte radikale Neck Dissection
<i>F</i>	Fragestellung
<i>F</i> ¹	Hauptfragestellung
FA	Fanconi Anämie
5-FU/MMC	5-Fluorouracil/Mitomycin C
GX	Histologischer Tumorgrad
<i>Gy</i>	Gray
<i>h</i>	Stunde
<i>H</i>	Hypothese
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Maß für das relative Risiko (<i>hazard ratio</i>)

IQR	Interquartilsabstand (<i>interquartile ratio</i>)
KI	Konfidenzintervall (<i>confidence interval</i>)
KM	Kaplan-Meier
<i>M</i>	Mittelwert (<i>mean</i>)
M (TNM)	Fernmetastase
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
<i>Md</i>	Median
Mg	Milligramm
min	Minimum
mm	Millimeter
MRND	Modifizierte radikale Neck Dissection
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Fallzahl, Stichprobenumfang (<i>number</i>)
N	Gesamtstichprobe (<i>number</i>)
N.	Nervus
N (TNM)	Lymphknoten
Nr.	Nummer
OP	Operation
oPEC	Orales Plattenepithelkarzinom
OPG	Orthopantomogramm
OSCC	Oral squamous cell carcinoma
<i>p</i>	Signifikanzbeurteilung (<i>probability</i>)
<i>p</i> (TNM)	Perineurale Invasion
p16	Protein 16
PEC	Plattenepithelkarzinom (<i>squamous cell carcinoma</i>)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
R	Regressionsgrad
RCT	Radiochemotherapie
RND	Radikale Neck Dissection
RT	Radiotherapie
<i>SD</i>	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
<i>SE</i>	Standardmessfehler (<i>standard error</i>)
SND	Selektive Neck Dissection
T (TNM)	Tumorgröße

U	Inversionszahl
UICC	Union internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation
α	Signifikanzniveau
$(1 - \beta)$	Testmacht
δ	Dezentralitätsparameter

Anhang

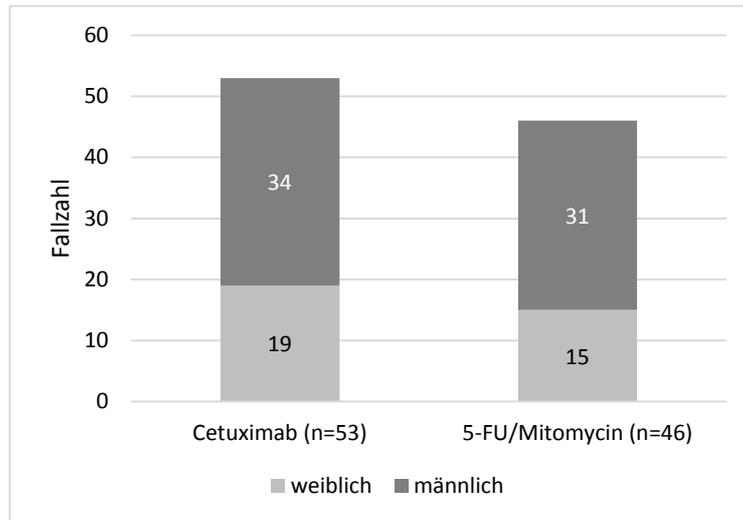


Abbildung 11. Gestapeltes Balkendiagramm zur Verteilung der beiden Behandlungsformen bezüglich des Geschlechts der Patienten