

Aus dem  
CharitéCentrum 9 für Orthopädie und Unfallchirurgie  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Max Heiland

## **Habilitationsschrift**

# **Optimierung der interdisziplinären Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms durch Untersuchungen zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Dr. med. dent. Christian Doll**

**Eingereicht: Juni 2023**

**Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger**

**1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jörg Wiltfang**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto**

*Meiner Familie.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>4</b>
<hr/>	
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
<hr/>	
1.1 DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHE SYMPTOMATIK	5
1.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	6
1.3 PRIMÄRDIAGNOSTIK	9
1.4 THERAPIE	10
1.5 NACHSORGE UND REHABILITATION	15
1.6 ZIELSETZUNG	16
<b>2 ERGEBNISSE</b>	<b>17</b>
<hr/>	
2.1 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON P16 UND SEINE ROLLE ALS SURROGATMARKER FÜR DAS HUMANE PAPILLOMAVIRUS IM ORALEN PLATTENEPIHELKARZINOM: EINE ANALYSE VON 281 FÄLLEN	17
2.2 PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DES ÖSTROGENREZEPTORS ALPHA IM ORALEN PLATTENEPIHELKARZINOM	28
2.3 DER STELLENWERT DER PANENDOSKOPIE FÜR PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT ORALEM PLATTENEPIHELKARZINOM ZUM AUSSCHLUSS SYNCHRONER MALIGNOME OHNE KLINISCHEN HINWEIS AUF EIN ZWEITKARZINOM	44
2.4 SENTINEL-LYMPHKNOTEN-BIOPSIE MIT <sup>99m</sup> Tc-TILMANOCEPT BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT ORALEM PLATTENEPIHELKARZINOM IM FRÜHSTADIUM	52
2.5 DAS MUSTER ZERVIKALER LYMPHKNOTENMETASTASIERUNG FÜR DAS ORALE PLATTENEPIHELKARZINOM DER OBEREN MUNDHÖHLE – WIE SOLLTE DER HALS BEHANDELT WERDEN	64
<b>3 DISKUSSION</b>	<b>73</b>
<hr/>	
3.1 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	73
3.1.1 DIE ROLLE VON P16/HPV	73
3.1.2 DIE BEDEUTUNG DES ÖSTROGENREZEPTORS ALPHA	77
3.2 OPTIMIERUNG UND INDIVIDUALISIERUNG DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE	80
3.2.1 DER STELLENWERT DER (PAN-)ENDOSKOPISCHEN UNTERSUCHUNG IM RAHMEN DES STAGINGS	80
3.2.2 DIE ROLLE DER SENTINEL-LYMPHKNOTEN-BIOPSIE	84
3.2.3 LYMPHKNOTENMANAGEMENT BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT OSCC DER OBEREN MUNDHÖHLE OHNE HINWEIS AUF METASTASIERUNG	88
<b>4 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>92</b>
<hr/>	
<b>5 LITERATURANGABEN</b>	<b>95</b>
<hr/>	
<b>6 DANKSAGUNG</b>	<b>110</b>
<hr/>	
<b>7 ERKLÄRUNG</b>	<b>111</b>
<hr/>	

**Abkürzungsverzeichnis**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyribonucleic acid; Desoxyribonukleinsäure
DOI	Depth of invasion; Invasionstiefe
DSS	Disease-specific survival; krankheitsspezifisches Überleben
ECS	Extracapsular spread; extrakapsuläre Ausbreitung
EGFR	Epidermal growth factor receptor; epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
END	Elective neck dissection; elektive Halslymphknotenausräumung
ER	Estrogen receptor; Östrogenrezeptor
HPV	Humanes Papillomavirus
IRS	Immunreaktiver Score
MRND	Modified radical neck dissection; modifizierte radikale Halslymphknotenausräumung
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck dissection; Halslymphknotenausräumung
NPV	Negative predictive value; negativer prädiktiver Wert
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OS	Overall survival; Gesamtüberleben
OPSCC	Oropharyngeal squamous cell carcinoma; oropharyngeales Plattenepithelkarzinom
OSCC	Oral squamous cell carcinoma; orales Plattenepithelkarzinom
PD-1	Programmed cell death receptor-1; programmierter Zelltod-Rezeptor 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positive predictive value; positiver prädiktiver Wert
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RFS	Recurrence-free survival; rezidivfreies Überleben
SLN	Sentinel lymph node; Sentinel-Lymphknoten
SLNB	Sentinel lymph node biopsy; Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
UICC	Union for International Cancer Control

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition, Epidemiologie und klinische Symptomatik

Das orale Plattenepithelkarzinom (oral squamous cell carcinoma; OSCC) ist eine vom Epithel der Mundschleimhaut ausgehende bösartige Tumorerkrankung (1) und für mehr als 85% der Malignome innerhalb der Mundhöhle verantwortlich (2). Die Inzidenz und Zahl an Todesfällen werden für das Jahr 2020, inklusive der Lokalisation der Lippe, auf über 370.000 bzw. 170.000 Fälle weltweit geschätzt, wobei sich große regionale Unterschiede zeigen (3).

In der (englischsprachigen) Literatur werden teilweise verschiedene Begriffe synonym für das OSCC verwendet (4). In Deutschland fällt die Behandlung von Patient\*innen mit OSCC unter die zuletzt 2021 aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (5). Die Bezeichnung „Mundhöhlenkarzinom“ stellt genau genommen einen Sammelbegriff aller bösartiger Erkrankungen epithelialen Ursprungs der Mundhöhle dar und ist folglich nicht nur auf das Plattenepithelkarzinom beschränkt. Dennoch wird dieser Begriff oft als gleichbedeutender Ausdruck verwendet. Die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms in Deutschland wird mit ca. 9,3 pro 100.000 Personen/Jahr angegeben (6).

Neben unterschiedlicher Begriffsdefinitionen variiert die Literatur hinsichtlich der berücksichtigten anatomischen Lokalisationen, was die Vergleichbarkeit von Studien zusätzlich erschwert. Die deutsche S3-Leitlinie schließt folgende Lokalisationen ein: „*Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden*“ sowie das „*Vestibulum*“ (5). Ähnlich wie in der amerikanischen Leitlinie für Malignome der Mundhöhle, in welcher nur der (intraorale) mukosale Teil der Lippe Berücksichtigung findet, wird das isolierte (äußere)

Lippenkarzinom nicht berücksichtigt (7). Dieser Definition folgt die vorliegende Habilitationsschrift.

Durchschnittlich erkranken Männer mehr als doppelt so häufig an Malignomen der Mundhöhle (inklusive Lippe) im Vergleich zu Frauen (3), wenngleich in den letzten Jahrzehnten die Inzidenz, vor allem des OSCC, für das weibliche Geschlecht angestiegen ist (8-10). In der Regel handelt es sich um eine Erkrankung, die nach dem 40. Lebensjahr auftritt (11). Hinsichtlich der Inzidenzrate verschiedener Altersgruppen und der Geschlechterverteilung zeigen sich große länderspezifische bzw. regionale Unterschiede (12). Aktuelle retrospektive Auswertungen von (primären) OSCC-Kollektiven (Einschlusszeitraum: 2003–2013) aus Deutschland, auch aus unserer eigenen Arbeitsgruppe, zeigen ein mittleres Erkrankungsalter zwischen 61,3 und 62,7 Jahren und ein Verhältnis von Mann zu Frau von 1,4–1,8 zu 1 (13, 14).

Die klinische Manifestation des OSCC ist initial meist unspezifisch und ein Grund dafür, dass bei vielen Patient\*innen die Diagnose erst bei fortgeschrittener Erkrankung gestellt wird (15). Zum klinischen Erscheinungsbild gehören eine lokalisierte, meist schmerzlose Schwellung, Sensibilitätsstörungen und/oder weißliche/rötliche Veränderungen der Schleimhaut (16). Auch orofaziale Schmerzen können auf eine Erkrankung hinweisen (17). Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie sollte eine zeitnahe Abklärung aller unklaren Veränderungen der Schleimhaut erfolgen, die länger als 14 Tage bestehen (5).

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Obwohl die Ätiologie und Pathogenese noch nicht vollständig verstanden sind, handelt es sich bei dem OSCC um eine Erkrankung, die mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert ist. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Erkrankten spielen Lebensstil-bedingte Ursachen eine zentrale

Rolle (18). Hierzu gehören der regelmäßige Konsum von Tabak, Alkohol oder der vor allem im asiatischen Raum praktizierte Konsum der Betelnuss (18, 19). Die schädlichen Effekte steigern sich vor allem durch Kombination von Alkoholkonsum und Rauchen (im Vergleich zum jeweils alleinigen Konsum) deutlich (20).

Die Bedeutung des humanen Papillomavirus (HPV) scheint, im Gegensatz zu anderen Entitäten aus der Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren wie z.B. dem Oropharynxkarzinom bzw. dem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom (oropharyngeal squamous cell carcinoma; OPSCC) (21) für die Pathogenese des OSCC nur gering zu sein (22) und die Rolle wird kontrovers diskutiert (23). Es handelt sich hierbei um ein DNA (deoxyribonucleic acid)-Virus, das Epithelzellen der Haut bzw. Schleimhaut infiziert. Es existieren verschiedene sog. Hochrisiko-Subtypen aufgrund eines erhöhten karzinogenen Potentials wie z.B. HPV-16 und HPV-18, die u.a. an der Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen beteiligt sind (24). Zusammenfassend basiert die Karzinogenese auf der Produktion der Onko-Proteine E6/E7, welche u.a. zu einer Herunterregulierung der Tumorsupressorproteine p53 und (funktionellem) Retinoblastom führen. Dies wiederum erhöht die Expression des Zell-Zyklus-Proteins p16<sup>Ink4a</sup> (vereinfacht auch als p16 bezeichnet), welches immunhistochemisch nachgewiesen werden kann (24). Eine p16-Expression in 70% der Tumorzellen wird häufig als Schwellenwert im Sinne eines Surrogatmarkers für eine HPV-Infektion im OPSCC verwendet (25). Es ist bisher nicht abschließend geklärt, ob dies auch so für das OSCC angewandt werden kann (22, 26). Unabhängig vom HPV-Status konnten verschiedene Arbeiten einen Einfluss der p16-Expression auf die Prognose des OSCC zeigen (27-31). Bezüglich der HPV-Prävalenz im OSCC werden große regionale Unterschiede beschrieben (32) und es existieren wenige Daten zu homogenen Kollektiven aus Deutschland (22, 33).

Die mögliche Rolle der Geschlechtshormone bzw. deren Rezeptoren im Rahmen der Pathogenese des OSCC wird diskutiert und in aktuellen Reviews zusammengefasst (34, 35). Zahlreiche Veröffentlichungen zeigen den Einfluss des Östrogens bzw. Agonisten/Antagonisten des Östrogenrezeptors auf das Wachstum von OSCC-Zelllinien *in vitro* (36-41). Verschiedene epidemiologische bzw. klinische Beobachtungen (8-10, 42, 43) und immunhistochemische Untersuchungen (37, 38, 41, 44-46) untermauern den möglichen Einfluss in der Pathogenese. Neben der prognostischen Bedeutung könnten bereits etablierte medikamentöse Therapien, die z.B. wie im Mamma-Karzinom auf der Interaktion mit dem Östrogenrezeptor basieren (47), als zielgerichteter Therapieansatz im OSCC dienen (13).

Auch familiäre Häufungen sind beim OSCC beschrieben, wobei dies nur auf wenige Patient\*innen zutrifft. Neben einer autosomal dominant vererbaren Prädisposition zeigt sich beispielsweise ein erhöhtes Risiko bei verschiedenen Erbkrankheiten wie z.B. der Fanconi Anämie (48).

Typischerweise handelt es sich bei der Krankheitsentstehung um einen mehrstufigen Prozess. Es kommt hierbei u.a. zur sog. epithelialen-mesenchymalen Transition, wodurch die Zelle(n) verschiedene (Malignom-typische) Eigenschaften wie z.B. Invasivität, Induktion von Gefäßneubildung und Inhibition der Apoptose erhalten (11). Eine Vielzahl genetischer Veränderungen konnte mit dem OSCC in Verbindung gebracht werden und ermöglichen eine (Sub-)Typisierung gemäß genetisch identischer bzw. ähnlicher Merkmale. Mutationen finden sich meist im Bereich von Tumorsuppressorgenen wie z.B. *FAT1* und/oder *NOTCH1*. Bei den Onkogenen sind vor allem *HRAS* und *PIK3CA* betroffen (18). Die Kenntnis der (Über-)Expression bestimmter Rezeptoren wie beispielsweise dem EGFR (epidermal growth factor receptor) oder dem PD-1 (programmed cell death receptor-1), die an der Pathogenese des OSCC beteiligt sind, bieten erfolgreiche Ansätze für eine zielgerichtete Therapie (49).

Es existieren verschiedene sog. potentiell maligne (Vorläufer-)Läsionen innerhalb der Mundhöhle, die mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von OSCC einhergehen. Zusammenfassend handelt sich um eine (histologisch) heterogene Gruppe von Schleimhautveränderungen, die neben den klassischen Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren des OSCC z.B. auch durch (autoimmun-vermittelte) chronische Entzündungen entstehen. Typische Vertreter sind der orale Lichen planus, die Erythroplakie oder die (homogene bzw. nicht-homogene) Leukoplakie (50). Das Entartungsrisiko der verschiedenen Läsionen variiert. In einer im Jahr 2019 veröffentlichten Metaanalyse mit insgesamt 37.393 Patient\*innen mit verschiedenen potentiell malignen Läsionen zeigte sich eine gemittelte maligne Transformationsrate von 7,9% (51).

### 1.3 Primärdiagnostik

Zur Bestimmung der Ausbreitung der Tumorerkrankung werden im Rahmen der Primärdiagnostik, im englischsprachigen Raum „Staging“ genannt, verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie soll neben der histopathologischen Diagnosesicherung ein bildgebendes Verfahren im Sinne einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) u.a. zur Beurteilung der Halslymphknoten erfolgen (5). Dies ist der Tatsache geschuldet, dass eine (lymphogene) zervikale Metastasierung entscheidend für die Prognose und eine weiterführende Therapie ist (52). Aufgrund der Möglichkeit von Lungenmetastasen bzw. Zweittumoren empfiehlt die Leitlinie bei fortgeschrittenen Malignomen ergänzend eine CT des Thorax (5). Um weitere synchrone, also zeitgleich vorhandene Zweitkarzinome auszuschließen, soll darüber hinaus *„eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt*

werden“ (5). Die Panendoskopie soll jedoch nur erfolgen, „wenn spiegelbefundlich oder radiologisch auffällige Befunde vorliegen“ (5).

Nach Abschluss der Staging-Untersuchungen erfolgt die Festlegung des klinischen Krankheitsstadiums anhand der TNM-Klassifikation (clinical TNM; cTNM) der Union for International Cancer Control (UICC) (53) bzw. der American Joint Committee on Cancer (AJCC) (54), die beide im Laufe der Entwicklung angeglichen wurden (55). Aktuell liegt die 8. Version dieser Klassifikation vor, die eine im Vergleich zu der Vorversion verbesserte Risikostratifizierung bietet (56). Eine entsprechende deutsche Übersetzung ist die „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ (57). Es werden der Primärtumor (T-Kategorie), der Lymphknotenstatus (N-Kategorie) sowie das mögliche Vorliegen von Fernmetastasen (M-Kategorie) anhand der klinischen Untersuchung sowie der Bildgebung beurteilt. Hierdurch ergibt sich das entsprechende (klinische) Tumorstadium.

Durch das sog. Grading wird der Differenzierungsgrad des Primärtumors angegeben, was zumindest beim OSCC im Frühstadium einen unabhängigen prognostischen Parameter darstellt (58, 59). Weitere Merkmale des Tumors, die als fakultative Deskriptoren bezeichnet werden, sind die Lymphgefäß-/Veneninvasion sowie die perineurale Invasion (57).

## 1.4 Therapie

Nach Abschluss des Stagings erfolgt die Einleitung der Therapie. Hierzu besteht gemäß aktueller deutscher (und amerikanischer) Leitlinie(n) die Empfehlung zur interdisziplinären Absprache zwischen verschiedenen an der Diagnostik und/oder Therapie beteiligten Berufsgruppen (5, 7). Prinzipiell stehen die primär chirurgische Resektion und die definitive Radio(chemo)therapie für den kurativ intendierten Therapieansatz zur Verfügung. Die Behandlung sollte wie für alle Patient\*innen aus der Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren

idealerweise an sog. high-volume Zentren erfolgen und bei einer chirurgischen Behandlungsstrategie von routinierten Operateur\*innen durchgeführt werden (60, 61).

Für viele Patient\*innen mit OSCC, vor allem in frühen Erkrankungsstadien, gilt die primär chirurgische Therapie, auch in Deutschland, als die Standardtherapie (5, 62, 63). Hierbei wird der Tumor radikal im Gesunden reseziert und der Defekt, z.B. lokal plastisch oder mittels freiem, mikrovaskulären Gewebetransfer, rekonstruiert. Aufgrund der prognostischen Relevanz sollte der minimale histopathologische Sicherheitsabstand zwischen Tumor und den Resektionsrändern zum gesunden Gewebe mindestens 5 mm betragen (64).

Neben der Resektion des Primärtumors kommt dem Management der zervikalen Lymphknoten eine wichtige Bedeutung zu. Schließlich gilt die lymphogene Metastasierung, die meist in Level I-III (definiert nach Robbins (65)) lokalisiert ist, als einer der wichtigsten Prognosefaktoren der Erkrankung (52, 66).

Im Rahmen eines kurativ chirurgischen Therapiekonzepts unterscheiden sich hier die Vorgehensweisen in Abhängigkeit des klinischen N-Status (clinical N; cN). Bei klinisch bzw. radiologisch auffälligen Halslymphknoten (cN+) wird je nach Lokalisation des Primärtumors und des/der suspekten Halslymphknoten(s) eine ein- bzw. beidseitige Halslymphknotenausräumung (neck dissection; ND) durchgeführt. Mehrere Halslymphknotenlevel werden hierbei chirurgisch entfernt und histologisch untersucht. Bei der modifizierten radikalen Neck Dissection (modified radical neck dissection; MRND), welche an unserer Klinik bei cN+ favorisiert wird, werden die Level I-V auf der jeweilig suspekten Halsseite ausgeräumt. Obwohl sich die Konzepte an verschiedenen Kliniken sogar innerhalb Deutschlands hinsichtlich Art und Ausdehnung der ND bei cN+ unterscheiden (67), gibt es die Empfehlung der therapeutischen ipsilateralen ND bis mindestens Level IV gemäß deutscher S3-Leitlinie und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (5, 68). Hinsichtlich des

klinischen Outcomes scheint es bei postoperativ durchgeführter Adjuvanz keinen Unterschied zwischen selektiver ND und ausgedehnteren Varianten wie der MRND zu geben (69).

Das Vorgehen bei Patient\*innen ohne klinischen Hinweis auf zervikale Halslymphknotenmetastasen (cN0) wird, vor allem bei T1- und T2-Tumoren, seit Langem kontrovers diskutiert (68, 70, 71). Hintergrund ist die Tatsache, dass nach elektiver ND (elective neck dissection; END), also der prophylaktischen (selektiven) Ausräumung von Lymphknoten aus Level I-III, in ca. 30% okkulte Metastasen gefunden werden (72) und somit die Mehrzahl der Patient\*innen eine ND (mit entsprechender Morbidität (73-75)) erhalten, obwohl diese wahrscheinlich nicht notwendig gewesen wäre. Alternativ kann auf eine Halslymphknotenausräumung verzichtet werden (sog. „watch and wait“-Strategie) und erst bei dem Auftreten von Metastasen erfolgen (76). In diesem Fall wird diese als therapeutische ND bezeichnet. Da sich u.a. in einer großen prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie der onkologische Nutzen einer elektiven ND bei Patient\*innen im Frühstadium mit cN0 gezeigt hat (72), sprechen sich aktuelle Empfehlungen/Guidelines eher für eine END bei OSCC in den Stadien cT1-4 cN0 aus (5, 7, 68, 70). Für OSCC-Kollektive seltener Lokalisationen wie beispielsweise des Oberkiefers fehlen hingegen aufgrund mangelnder Evidenz eindeutige Handlungsempfehlungen hierzu in der deutschen Leitlinie (5, 77).

Eine mögliche Alternative zur END (oder „watch and wait“) für das OSCC im Frühstadium (cT1-2 cN0) stellt die sog. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (sentinel lymph node biopsy; SLNB) dar. Im Gegensatz zu der Entnahme aller Lymphknoten bestimmter Level auf einer oder beiden Halsseite(n) bei einer ND erfolgt die Entnahme der sog. Wächterlymphknoten, also des/der ersten aus dem Tumorgebiet drainierenden Lymphknoten(s). Zwei kürzlich publizierte randomisiert-kontrollierte Studien aus Japan und Frankreich zeigten die Nicht-Unterlegenheit der SLNB zur END hinsichtlich des

Gesamtüberlebens (overall survival; OS) und des regionalen rezidivfreien Überlebens (recurrence-free survival; RFS) (78, 79). Die Morbidität der SLNB scheint insgesamt geringer zu sein als bei einer END (78-80). Im Vergleich zu den Leitlinien anderer Ländern wie z.B. den USA (7), in denen der Einsatz der SLNB bei OSCC Patient\*innen im Frühstadium etabliert ist, ist die deutsche Leitlinie hier zurückhaltender formuliert und das Verfahren „*kann bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden*“ (5, 76).

Nach Abschluss der chirurgischen Therapie findet die pathologische TNM-Klassifikation (pTNM) Anwendung (57). Für das weitere Vorgehen ist darüber hinaus die sog. Residualtumor-(R-)Klassifikation entscheidend. Diese beschreibt das (mögliche) Ausmaß eines verbliebenen Residualtumors nach der Therapie. Eine vollständige operative Entfernung des Tumors wird beispielsweise als R0 klassifiziert (57).

In Abhängigkeit des pTNM-Stadiums und weiterer histopathologischer Merkmale erhalten Patient\*innen mit OSCC eine adjuvante Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT), wobei die Chemotherapie i.d.R. auf Cisplatin basiert (81). Diese ist beispielsweise beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung (extracapsular spread; ECS) indiziert. Gemäß deutscher Leitlinie wird eine adjuvante Therapie bei folgenden Indikationen empfohlen (5):

- RT: pT3/pT4, perineurale/lymphovaskuläre Invasion, pN+ (ECS-)
- RCT: R1, close margin (Sicherheitsabstand < 5 mm), pN+ (ECS+)

Die Indikation für eine postoperative adjuvante RT des Halses bei pN1 ist nicht abschließend geklärt. Diese scheint keinen Einfluss auf das OS der betroffenen Patient\*innen zu haben (82). Gemäß ASCO-Leitlinie kann in diesem Kollektiv nach einer suffizienten ND

(mind. Level I-IV und mind. 18 entnommene Lymphknoten) auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden (68).

Die alleinige RT bzw. RCT stellt eine nicht-chirurgische (definitive) Behandlungsalternative für das OSCC dar, wenngleich diese dem operativen Ansatz onkologisch unterlegen scheint (83).

Die RT/RCT wird beispielsweise bei Patient\*innen mit nicht (sinnvoll) resezierbarem OSCC eingesetzt (62). Eine Studie aus Deutschland aus dem Jahr 2021 zeigt in solch einem Kollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43,9% nach Radiochemo- bzw. Radioimmuntherapie (84).

In einer retrospektiven Studie von Foster et al. aus dem Jahr 2018 konnte in einem Kollektiv von 140 Patient\*innen mit lokal-fortgeschrittenem OSCC (Stadium III/IV) ein 5-Jahres-Überleben von 63,2% nach RCT beobachtet werden (85).

In der Palliativsituation stehen aktuell verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Gemäß deutscher Leitlinie können hier beispielweise eine (Kombinations-)Behandlung aus Chemotherapie (Platin-basiert) und Cetuximab (Antikörper gegen EGFR) oder eine Immuntherapie erwogen werden (5). In der Gruppe der Immuntherapeutika zeigt der gegen PD-1 gerichtete (Checkpoint-)Inhibitor Pembrolizumab vielversprechende Ergebnisse (86), welcher aktuell auch im Rahmen einer Phase-III-Studie im neoadjuvanten bzw. adjuvanten Setting evaluiert wird (87).

Insgesamt konnte die Prognose des OSCC in den letzten Jahrzehnten verbessert werden. So zeigte sich in einer internationalen multizentrischen Studie bei dem Vergleich zweier unterschiedlicher Zeiträume (1990–2000 vs. 2001–2011) von OSCC-Kollektiven mit chirurgischem Therapieansatz eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 59% auf 70% (11, 88). Die Prognose für das OSCC ist jedoch u.a. von Patient\*innen-individuellen und

Tumor-spezifischen Merkmalen abhängig. So zeigt sich zum Beispiel für Patient\*innen mit T1-Stadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84% im Gegensatz zu 55% mit T4-Stadium (88).

Trotz medizinischer Fortschritte und der Verbesserung der Lebenserwartung handelt es sich beim OSCC um eine Erkrankung, die insgesamt großen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patient\*innen hat. Auch nach einer erfolgreichen Behandlung im Sinne von Tumorfreiheit leiden Patient\*innen meist noch Jahre später an den Folgen der Therapie (89-94).

## 1.5 Nachsorge und Rehabilitation

Nach Abschluss der Therapie erfolgt die Nachbehandlung im Rahmen einer regelmäßigen Tumornachsorge. In Deutschland wird dies alle drei Monate in den ersten beiden Jahren und danach alle sechs Monate bis zum fünften Jahr nach Therapie empfohlen (5). Die Nachsorgetermine dienen der Früherkennung von möglichen Rezidiven. Neben der initialen psychologischen Unterstützung und Bahnung weiterführender psychoonkologischer Maßnahmen erfolgt die Initiierung konservativer und ggf. chirurgischer Maßnahmen, um eine vollständige Rehabilitation des/der Patient\*in anzustreben. Darüber hinaus werden die Komplikationen der erfolgten Therapie adressiert, wie z.B. eine (infizierte) Osteoradionekrose des Kiefers (95). Hierbei handelt es sich um einen durch Strahlentherapie-geschädigten (freiliegenden) Kieferknochen, der mit verschiedenen Symptomen wie Schmerzen, Schwellung und/oder Fistelbildung in Erscheinung treten kann und bei Voranschreiten der Erkrankung zur pathologischen Fraktur führen kann. Die Therapie ist oft langwierig und frustrierend (96). Für die kaufunktionelle Rehabilitation, oft zentraler Bestandteil der Rehabilitation nach (multimodaler) Tumortherapie, stehen z.B. dentale Implantate bzw. Implantat-getragene Prothesen zur Verfügung (97).

## 1.6 Zielsetzung

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, handelt es sich beim OSCC um eine in vielen Bereichen unvollständig verstandene Erkrankung mit hoher (Therapie-assoziiertes) Morbidität und Mortalität. Die in diese Habilitationsschrift einbezogenen fünf Originalarbeiten befassen sich daher mit dem Ziel, die Biologie des OSCC besser zu verstehen und die Behandlung weiter zu optimieren. Im Folgenden werden zunächst grundlegende Erkenntnisse der Ätiologie und Pathogenese des OSCC im Hinblick auf den Östrogenrezeptor alpha sowie p16/HPV dargestellt. Des Weiteren beschäftigen sich die Originalarbeiten mit der Optimierung bzw. De-Eskalation der (Primär-)Diagnostik und Therapie im Sinne einer individualisierten Behandlung.

## 2 Ergebnisse

### 2.1 Prognostische Bedeutung von p16 und seine Rolle als Surrogatmarker für das humane Papillomavirus im oralen Plattenepithelkarzinom: eine Analyse von 281 Fällen

**Doll C**, Steffen C, Beck-Broichsitter B, Richter M, Neumann K, Pohrt A, Lohneis P, Lehmann A, Heiland M, Stromberger C, Coordes A, Johrens K, Raguse JD. The Prognostic Significance of p16 and its Role as a Surrogate Marker for Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 281 cases. *Anticancer Res.* 2022;42(5):2405-13. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15719>

Im Gegensatz zum OPSCC wird die Rolle des HPV im OSCC weiterhin kontrovers diskutiert. Wie in Kapitel 1.2 erwähnt, gibt es bezüglich der HPV-Prävalenz im OSCC große regionale Unterschiede (32) und es existieren nur wenige Studien zu (homogenen) OSCC-Kollektiven aus Deutschland (22, 33). Darüber hinaus ist nicht abschließend geklärt, ob und ab welchem Schwellenwert p16 als Surrogatmarker im OSCC verwendet werden kann (26). Unabhängig vom HPV-Status konnten verschiedene Studien einen Einfluss der p16-Expression auf die Prognose des OSCC zeigen, wobei sich die Ergebnisse teilweise widersprechen (22, 27-31).

In der vorliegenden retrospektiven Auswertung wurden 281 Patient\*innen mit OSCC eingeschlossen. Es handelte sich hierbei um ein Kollektiv mit primär chirurgischem Therapieansatz. Neben der Erhebung klinischer Parameter wurde die immunhistochemische Analyse der p16-Expression im Primärtumor durchgeführt. Das OS und RFS verschiedener Patientengruppen in Abhängigkeit des Anteils an p16-positiven Zellen des Tumors ( $\leq 25\%$  vs.  $> 25\%$ ;  $\leq 50\%$  vs.  $> 50\%$ ;  $< 70\%$  vs.  $\geq 70\%$ ) mit moderater oder starker Färbeintensität wurde

mittels Kaplan-Meier-Analyse/Log-Rank-Test untersucht. Im Falle einer p16-Expression in  $\geq 70\%$  der Zellen wurde darüber hinaus der Nachweis von HPV-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt. Neben Untersuchungen der Expression und des Einflusses von p16 auf OS und RFS sollte in der vorliegenden Arbeit evaluiert werden, ob p16 als Surrogatmarker für eine HPV-Infektion im OSCC genutzt werden kann. Für die unterschiedlichen Schwellenwerte der p16-Expression zeigten sich folgende Gruppengrößen:  $>25\%$ ,  $n=27$  (9,6%);  $>50\%$ ,  $n=22$  (7,8%);  $\geq 70\%$ ,  $n=17$  (6,0%). In keiner der drei durchgeführten Gruppenvergleiche (positiv vs. negativ) konnte ein signifikanter Einfluss der p16-Expression auf das OS bzw. das RFS beobachtet werden. In dem Kollektiv von Patient\*innen mit adjuvanter RT/RCT ( $n=75$ ) nach operativer Intervention konnte hingegen ein signifikant längeres OS ( $p=0,042$ ) gezeigt werden, wenn der Anteil an p16-exprimierenden Zellen im Tumor oberhalb des Schwellenwerts von 25% lag ( $n=6$ ). Im Hinblick auf die durchgeführte Surrogatmarker-Analyse zeigte sich ein positiver prädiktiver Wert (positive predictive value; PPV) von 36% für den Nachweis von HPV-DNA im Tumor bei einer p16-Expression in mindestens 70% der Zellen.

## 2.2 Prognostische Bedeutung des Östrogenrezeptors alpha im oralen Plattenepithelkarzinom

**Doll C**, Bestendonk C, Kreutzer K, Neumann K, Pohrt A, Trzpis I, Koerdt S, Dommerich S, Heiland M, Raguse JD, Jöhrens K. Prognostic Significance of Estrogen Receptor Alpha in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. 2021, 13(22):5763. <https://doi.org/10.3390/cancers13225763>

Wie in der Einleitung dargestellt, konnte die Prognose für Patient\*innen mit OSCC in den letzten Jahrzehnten insgesamt verbessert werden. Vor allem für Betroffene in fortgeschrittenen Stadien sind die 5-Jahres-Überlebensraten jedoch vergleichsweise niedrig (88). Auch wenn die Tumorerkrankung erfolgreich behandelt werden konnte, leiden viele Patient\*innen auch Jahre später an den Folgen der (leitliniengerechten) Therapie. Weitere Behandlungsmöglichkeiten auf der Basis neuer Erkenntnisse zu Ätiologie und Pathogenese sind daher zwingend erforderlich. In Kapitel 1.2 wurde erläutert, dass eine mögliche Rolle der Geschlechtshormone bzw. deren Rezeptoren in der Pathogenese des OSCC diskutiert wird. Medikamentöse Therapien in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus, wie im Mamma-Karzinom etabliert (47), könnten somit auch für das OSCC als Beispiel einer zielgerichteten Therapie dienen (13).

Mit den Östrogenrezeptoren (estrogen receptor; ER) alpha (ER $\alpha$ ) und beta (ER $\beta$ ) sind zwei verschiedene Rezeptor-Subtypen bekannt (98). Immunhistochemische Untersuchungen an Tumorgewebe von homogenen OSCC-Kollektiven zeigen, dass die Expression des ER $\alpha$  im OSCC insgesamt seltener ist als die des ER $\beta$  (13, 41, 44). Auch wenn es gewebespezifische Eigenschaften der beiden ER bzw. deren Isoformen zu geben scheint, so wird der ER $\alpha$  im Allgemeinen mit Zellproliferation in Verbindung gebracht, wie für das Mamma-Karzinom

ausführlich beschrieben (41, 99). Mit Blick auf diesen Zusammenhang und die in Kapitel 1.2 beschriebenen *in vitro* Untersuchungen an Zelllinien des OSCC (36-40), scheint dieser Rezeptor-Subtyp für einen Therapieansatz vielversprechend (13, 41).

Im Gegensatz zum OPSCC (100, 101) konnte bisher keine Korrelation zwischen der Expression des ER $\alpha$  und der Prognose des OSCC festgestellt werden. Insgesamt handelt es sich bei allen sonst bisher veröffentlichten immunhistochemischen Studien, die die Expression des ER $\alpha$  im OSCC evaluieren, um Untersuchungen vergleichsweise kleiner Kollektive mit maximal 100 Patient\*innen (13, 37, 38, 41, 44-46, 102).

In der folgenden Studie wurde die Expression des ER $\alpha$  in einem OSCC-Kollektiv mit chirurgischem Therapieansatz immunhistochemisch untersucht. Von den 316 eingeschlossenen Patient\*innen wurden Gewebeproben des Primärtumors (n=302) und/oder primäre Lymphknotenmetastasen (n=52) analysiert sowie mittels immunreaktivem Score (IRS) ausgewertet. Neben der Prävalenz der ER $\alpha$ -Expression sollte der Einfluss auf das OS bzw. RFS untersucht werden. Insgesamt zeigte sich bei 16 Patient\*innen (Primärtumor: n=11; primäre Lymphknotenmetastasen: n=5) ein IRS von zwei oder größer, was als Schwellenwert für einen positiven Expressionsstatus gewertet wurde. Hiervon waren 6 weiblichen und 10 männlichen Geschlechts. Es zeigten sich verschiedene statistisch signifikante Korrelationen zwischen klinischen Parametern und ER $\alpha$ -Status (positiv vs. negativ): UICC-Stadium (p=0,026), Lokalisation des Primärtumors (p=0,006) und Knocheninfiltration des Tumors (p=0,049). In dem Gesamtkollektiv konnte ein signifikant geringeres OS (p=0,012) und RFS (p=0,0053) bei Patient\*innen mit positivem ER $\alpha$ -Status im Primärtumor und/oder in Lymphknotenmetastasen beobachtet werden. Die geschlechtsspezifische Auswertung ER $\alpha$ -positiver und -negativer Patient\*innen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das OS und RFS für das weibliche Geschlecht, weder für die Kohorte der Primärtumoren (p=0,56; p=0,89) noch

für die Kohorte der Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen ( $p=0,95$ ;  $p=0,96$ ). Gegenteilige Beobachtungen konnten bei Männern gemacht werden. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres OS und RFS für das Kollektiv der Primärtumoren ( $p=0,0013$ ;  $p<0,0001$ ) und das Kollektiv der Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen ( $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ). Für die Expression von ER $\alpha$  (positiv vs. negativ) in dem Kollektiv der Primärtumoren von männlichen OSCC-Patienten zeigte sich ein (unabhängiger) Einfluss auf das OS und das RFS in der Cox-Regressionsanalyse.

### 2.3 Der Stellenwert der Panendoskopie für Patientinnen und Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom zum Ausschluss synchroner Malignome ohne klinischen Hinweis auf ein Zweitkarzinom

Koerdt S, Raguse JD, Neumann F, Beck-Broichsitter B, Kreutzer K, Neumann K, Heiland M, **Doll C**. Value of Panendoscopy in the Identification of Synchronous Malignancies in Patients Suffering from Oral Squamous Cell Carcinoma Without Clinical Signs of a Second Primary Tumor. *Anticancer Res.* 2021;41(4):2039-44. <https://doi.org/10.21873/anticanres.14972>

Mit der Panendoskopie, die im Rahmen der Primärdiagnostik von Patient\*innen mit OSCC angewandt wird, sollen synchrone Zweitkarzinome im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes detektiert bzw. ausgeschlossen werden. Es bleibt bis heute unklar, welche Patient\*innen von solch einer Untersuchung profitieren (103). Gemäß der aktuell gültigen deutschen Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ besteht keine generelle Empfehlung zu der Durchführung einer Panendoskopie und es gibt *„einen großen Forschungsbedarf bei der Klärung des Stellenwerts“* (5). Da es sich hier um eine Intervention handelt, die je nach Umfang und Compliance auch in Vollnarkose durchgeführt werden muss, sollte der Nutzen für die/den jeweilige/n Patient\*in aufgrund der möglichen Morbidität abgewogen werden (103).

Die nachfolgende retrospektive Arbeit beschreibt ein Kollektiv aus insgesamt 265 Patient\*innen mit primärem OSCC ohne klinischen Hinweis auf ein Zweitmalignom, die im Rahmen der Primärdiagnostik vor chirurgischer Therapie eine Panendoskopie erhielten. Neben der Prävalenz von synchronen Zweitmalignomen wurden metachrone Malignome im Rahmen der Nachsorge ausgewertet. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum aller Patient\*innen lag bei 25,88 Monaten. Es konnten insgesamt 5 synchrone (1,9%) und 18

metachrone (6,8%) Malignome diagnostiziert werden. Zwei der fünf synchronen Malignome lagen im oberen Aerodigestivtrakt und waren somit einer Panendoskopie überhaupt erst zugänglich, was einem prozentualen Anteil von 0,8% des Gesamtkollektivs entspricht. Da diese beiden Patient\*innen eine positive Risikoanamnese hinsichtlich regelmäßigem Alkohol- und/oder Nikotinkonsum hatten, deuten die Ergebnisse der Studie zusammenfassend daraufhin, dass, wenn überhaupt, nur asymptotische Patient\*innen mit einer positiven Risikoanamnese von einer Panendoskopie profitieren könnten.

## 2.4 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept bei Patientinnen und Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Frühstadium

**Doll C\***, Steffen C\*, Amthauer H, Thieme N, Elgeti T, Huang K, Kreutzer K, Koerdt S, Heiland M, Beck-Broichsitter B. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stages of Oral Squamous Cell Carcinoma Using the Receptor-Targeted Radiotracer ( $^{99m}\text{Tc}$ )-Tilmanocept. *Diagnostics*. 2021; 11(7):1231. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071231>

(\*shared first author)

Das Management der Halslymphknoten im Rahmen eines chirurgischen Therapieansatzes des OSCC wird in vielerlei Hinsicht kontrovers diskutiert. Vor allem für das OSCC im Frühstadium (cT1-cT2 cN0 cM0) existieren verschiedene Vorgehensweisen (76), die bereits in Kapitel 1.4 ausführlich erläutert wurden.

Die nachfolgenden zwei Originalarbeiten beschäftigen sich mit der Optimierung bzw. möglichen De-Eskalation des chirurgischen Vorgehens im Bereich des Halses. In der ersten Untersuchung werden die klinischen Ergebnisse der SLNB als Alternative zur END für Patient\*innen mit OSCC im Frühstadium zusammengefasst. Im Anschluss wird eine retrospektive Untersuchung über die zervikale Lymphknotenmetastasierung eines Kollektivs mit OSCC der oberen Mundhöhle dargestellt.

Wie bereits in Kapitel 1.4 erläutert, stellt die SLNB eine Alternative zu der END, also dem ein- oder beidseitigen Ausräumen der zervikalen Level I-III bei Patient\*innen im Frühstadium mit klinisch unauffälligen Lymphknoten dar. Es existieren verschiedene Tracer und Protokolle für die Durchführung einer SLNB im Kopf-Hals-Bereich. Die nachfolgende Arbeit zeigt die retrospektive Auswertung von 13 Patient\*innen, die bis zum 31.03.2020 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -markiertem Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-markierten

Tilmanocept in einem 2-Tages-Protokoll behandelt worden sind. Es handelt sich um einen vergleichsweise neuen Tracer, der im Gegensatz zu den sonst genutzten Kolloiden spezifisch an den Mannose-Rezeptor von Zellen bindet, die im Lymphsystem zirkulieren (104). Insgesamt gab es bis zum Zeitpunkt dieser Untersuchung nur wenig Literatur hierzu für das OSCC (105-108). Das mittlere Alter des Kollektivs lag bei 65,7 Jahren, die häufigste Tumorlokalisation (n=6) war im Bereich des Mundbodens. Bei allen Patient\*innen konnte nach entsprechender Markierung am Vortag mindestens ein Sentinel-Lymphknoten (sentinel lymph node; SLN) im Rahmen des operativen Eingriffs entfernt werden. In einem Fall zeigten sich zwei von drei entnommenen SLN mit Tumorzellen befallen, woraufhin eine therapeutische ND durchgeführt wurde. Alle anderen Patient\*innen (n=12) mit negativem SLN erhielten keine ND und wurden in der routinemäßigen Tumornachsorge betreut. Nach einem mittleren Follow-up von 20,3 Monaten zeigte sich in diesem Kollektiv kein Hinweis auf ein Rezidiv.

## 2.5 Das Muster zervikaler Lymphknotenmetastasierung für das orale Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhle – wie sollte der Hals behandelt werden

**Doll C\***, Mrosk F\*, Wüster J, Runge AS, Neumann F, Rubarth K, Heiland M, Kreutzer K, Voss J, Raguse JD, Koerdt S. Pattern of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the upper oral cavity – How to manage the neck. Oral Oncol 2022;130:105898. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105898>

(\*shared first author)

Gemäß der deutschen Leitlinie ist für das Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers (bei cN0) „die Evidenz nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung gegen eine Neck Dissection Level I-III [...] und für ein „wait and see“ abzuleiten“ (5). Ein Grund hierfür ist die Tatsache, dass diese im Gegensatz zu anderen Lokalisationen wie z.B. dem Mundboden oder der Zunge vergleichsweise selten ist (109) und hierdurch nur wenig (aktuelle) Literatur existiert (77, 110-116).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Auswertung von Patient\*innen mit primärem OSCC der oberen Mundhöhle durchgeführt. Es wurden ausschließlich folgende Lokalisationen in der Untersuchung berücksichtigt: Oberkiefer, (harter) Gaumen sowie Innenwange oberhalb der Okklusionsebene. Eingeschlossen wurden Patient\*innen, die an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zwischen 2012 und 2017 mit chirurgischem Therapieansatz einschließlich ND behandelt wurden. Bei den insgesamt 66 untersuchten Patient\*innen zeigte sich in 37,9% (n=25) der Fälle mindestens eine zervikale Lymphknotenmetastase. Die hohe Rate an okkulten Metastasen von 22,7% (n=10) in dem Kollektiv von Patient\*innen mit cN0 (n=44) lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein abwartendes

Vorgehen hinsichtlich des Management des Halses in diesem Kollektiv nur in ausgewählten Fällen erfolgen sollte. Bezogen auf die gesamte Kohorte konnten signifikante Korrelationen mit verschiedenen histopathologischen Parametern (Lymphgefäßinvasion,  $p=0,03$ ; Differenzierungsgrad,  $p=0,03$ ) und dem Auftreten von zervikalen Lymphknotenmetastasen identifiziert werden. Der durch ROC (Receiver operating characteristic)-Analyse ermittelte Schwellenwert (Sensitivität: 89%; Spezifität: 50%) für die Tumordinfiltrationstiefe (depth of invasion; DOI) in Bezug auf die zervikale Metastasierung lag bei 4,5 mm. Für die Analysen des OS und des RFS wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die mindestens drei Monate Follow-up aufwiesen ( $n=61$ ). Dieses lag im Median bei 25 Monaten. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben durch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ( $pN0$  vs.  $pN+$ ;  $p<0,01$ ), ECS in Lymphknoten ( $p=0,02$ ) und dem errechneten DOI-Schwellenwert 4,5 mm ( $\leq 4,5$  mm vs.  $> 4,5$  mm;  $p=0,01$ ). Insgesamt konnte während des Nachbeobachtungsraums in 55,7% ( $n=34$ ) der Fälle ein Rezidiv diagnostiziert werden. Bei 10 Patient\*innen handelte es sich hierbei um zervikale Lymphknotenmetastasen.

### 3 Diskussion

Die in dieser Habilitationsschrift dargestellten fünf Originalarbeiten befassen sich mit dem Ziel, die Biologie des OSCC besser zu verstehen und die Behandlung für Patient\*innen zu optimieren. Die dargestellten Ergebnisse werden nachfolgend in zwei Themenblöcken diskutiert und in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet. Zunächst werden die Bedeutung von p16/HPV sowie des ER für die Ätiologie und Pathogenese des OSCC erörtert. Mit dem Ziel der Individualisierung bzw. De-Eskalation der (Primär-)Diagnostik und Therapie wird im Anschluss der Stellenwert der Panendoskopie im Staging hinterfragt, die Rolle der SLNB diskutiert sowie abschließend das Lymphknotenmanagement des OSCC des Oberkiefers kritisch beleuchtet.

#### 3.1 Ätiologie und Pathogenese

##### 3.1.1 Die Rolle von p16/HPV

Das humane Papillomavirus hat vor allem beim OPSCC eine zunehmende Bedeutung und wird für eine steigende Zahl an Neuerkrankungen verantwortlich gemacht. Aufgrund unterschiedlicher (molekularbiologischer und klinischer) Eigenschaften unterscheidet man zwischen HPV-positiven und -negativen OPSCC. Dies fand in der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC Berücksichtigung (21). Es zeigt sich eine bessere Prognose bei HPV-positiven OPSCC im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren, was beispielsweise in einer randomisierten Studie mit Patient\*innen im fortgeschrittenen Stadium (HPV-Prävalenz > 60%) nach RCT beobachtet wurde (117). Basierend auf der unterschiedlichen Pathogenese im HPV-positiven OPSCC fokussieren sich aktuelle Behandlungskonzepte und Studien auf die De-Eskalation sowie den Einsatz zielgerichteter Therapien. Darüber hinaus wird eine Prävention

mit dem vorhandenen Impfstoff gegen HPV-16, dem häufigsten Subtyp im OPSCC, diskutiert (21).

Im Gegensatz zum OPSCC wird die Rolle von HPV im OSCC weiterhin kontrovers diskutiert. Obwohl es keinen einheitlichen Standard zum Nachweis von HPV in Kopf-Hals-Karzinomen gibt (118), zeigen aktuelle Studien aus den Niederlanden und Japan (mit Nachweis von HPV-DNA und/oder mRNA) eine vergleichsweise niedrige HPV-Prävalenz von 1–3% der untersuchten OSCC-Kollektive (23, 119, 120). Insgesamt muss hierbei jedoch betont werden, dass z.T. große länderspezifische bzw. regionale Unterschiede in der Literatur beschrieben sind (22, 32, 121). Eine prognostische Relevanz konnte bisher nicht beobachtet werden. Exemplarisch sei hier die Studie von Nauta et al. aus dem Jahr 2021 mit einem vergleichsweise großen Kollektiv aus Kliniken in Amsterdam/Rotterdam (HPV-Prävalenz von ca. 2%) genannt, in der kein Unterschied bzgl. des Überlebens zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patient\*innen festgestellt werden konnte (23). Zusammenfassend scheint, falls überhaupt, HPV in der Pathogenese des OSCC nur bei wenigen Patient\*innen eine Rolle zu spielen und es gibt aktuell keinen nachgewiesenen (klinischen) Nutzen für eine HPV-Bestimmung (22, 23, 33, 118).

Obwohl bisher kein prognostischer Wert von HPV im OSCC gezeigt wurde, konnten verschiedene Veröffentlichungen den Einfluss der Expression des Surrogatmarkers p16 auf die Prognose des OSCC unabhängig des HPV-Status zeigen (22, 27-31), auch wenn sich die Ergebnisse teilweise widersprechen (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Einfluss der p16-Expression auf die Prognose des OSCC.

Autor*innen	Jahr	Region	N	Beobachtung
Ni et al. (29)	2019	Asien	147	Besseres RFS bei p16-negativen Patient*innen mit OSCC der Wange.
Satgunaseelan et al. (27)	2016	Australien	215	Signifikant längeres RFS und OS bei Patient*innen mit adjuvanter Therapie und p16-Expression. Assoziation der p16-Expression mit längerem DSS.
Pérez-Sayáns et al. (31)	2015	Europa	68	Schlechtere Prognose assoziiert mit Verlust der p16-Expression.
Gröbe et al. (30)	2013	Europa	199	Signifikanter Unterschied des RFS folgender Gruppen (Gruppe 1 schlechtestes RFS): 1) p16-positiv (zytoplasmatisch/nukleär) 2) p16-positiv (zytoplasmatisch) 3) p16-negativ
Chen et al. (28)	2012	Asien	165	Signifikant schlechteres DSS und RFS bei Patient*innen mit p16-negativen Tumoren.

OS: Overall survival; RFS: Recurrence-free survival; DSS: Disease-specific survival

In der in dieser Habilitationsschrift einbezogenen Originalarbeit, dargestellt in Kapitel 2.1, konnte kein signifikanter Einfluss der p16-Expression auf die Prognose des OSCC in dem Gesamtkollektiv mit 281 Patient\*innen festgestellt werden (22). Dies zeigen auch andere, vergleichsweise große Studien, u.a. aus Deutschland (23, 33). Es wurden in unserer Arbeit verschiedene Schwellenwerte evaluiert, da es nicht abschließend geklärt ist, ob der von vielen Autor\*innen (analog zum OPSCC) angewandte Wert von ca. 70% (25) auch so für das OSCC verwendet werden kann (22, 26).

Der Anteil der Tumoren mit hoher Rate an p16-exprimierenden Tumorzellen ( $\geq 70\%$ ) lag in unserem Kollektiv bei 6% (22), was mit anderen aktuellen Studien mit identischem/ähnlichem Schwellenwert vergleichbar ist, die dies in bis zu 10% der Fälle feststellen konnten (23, 119, 120, 122). Die größte Studie mit insgesamt 580 ausgewerteten Proben aus den Niederlanden berichtet einen Anteil von 7,9% (23). Eine Studie aus

Deutschland aus dem Jahr 2016 mit insgesamt 202 Patient\*innen zeigt, ähnlich wie die Ergebnisse unserer Arbeit, einen Anteil von 5,9% an p16-positiven Patient\*innen, wenngleich ein genauer Schwellenwert nicht explizit aufgeführt wird (33).

Im Gegensatz zu den Untersuchungen des Gesamtkollektivs konnte in unserer Studie in einer Subgruppenanalyse der Patient\*innen mit adjuvanter RT oder RCT ein signifikant längeres OS ( $p=0,042$ ) gezeigt werden, wenn der Anteil an p16-exprimierenden Zellen im Tumor oberhalb des Schwellenwerts von 25% lag (22). Die Gruppengröße dieses Kollektivs ist mit sechs Patient\*innen allerdings klein, was die Aussagekraft dieser Beobachtung abschwächt. Wie in Tabelle 1 aufgeführt, konnten bisher nur Satgunaseelan et al. eine ähnliche Beobachtung machen (27).

Zusammenfassend scheint, ähnlich wie der HPV-Status, die Bedeutung der p16-Expression für das OSCC nur gering. Ob p16 tatsächlich als Biomarker für ein besseres Outcome in Patient\*innen mit adjuvanter Therapie genutzt werden kann, könnten weitere prospektive Studien zeigen (22).

Neben dem Expressionsmuster und dem prognostischen Wert von p16 wurde in der vorliegenden Studie evaluiert, ob die moderate oder starke Expression von p16 in mindestens 70% der Tumorzellen als Surrogatmarker für eine HPV-Infektion im OSCC genutzt werden kann. Es zeigte sich ein PPV von 36% für das Vorliegen von HPV-DNA im Tumor bei dem genannten Schwellenwert, wenngleich nur 11 (von 17 p16-positiven) Proben ausgewertet werden konnten (22). Basierend auf ähnlichen Beobachtungen anderer Autor\*innen (23, 33) scheint die p16-Expression im OSCC zusammenfassend kein verlässlicher Surrogatmarker für eine HPV-Infektion zu sein (22).

### 3.1.2 Die Bedeutung des Östrogenrezeptors alpha

Wie in den Kapiteln 1.2 und 2.2 dargestellt, wird eine mögliche Rolle der Geschlechtshormone bzw. deren Rezeptoren im Rahmen der Pathogenese des OSCC diskutiert und in aktuellen Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2020 und 2022 zusammengefasst (34, 35). Im Verlauf dieses Kapitels wird der Fokus in Hinblick auf die in Kapitel 2.2 dargestellte Arbeit auf das Östrogen bzw. den ER gelegt.

Vor allem Beobachtungen in weiblichen Kollektiven demonstrieren den hormonellen Einfluss auf die Gesundheit der oralen Mukosa (123). In der physiologischen Mundschleimhaut zeigt sich keine Expression des ER $\alpha$  mittels Immunhistochemie. Im Gegensatz hierzu konnte die Expression des ER $\beta$  sowohl bei Männern als auch Frauen nachgewiesen werden (124). In immunhistochemischen Analysen an Paraffinschnitten homogener OSCC-Kollektive zeigt sich die Expression beider Rezeptor-Subtypen, wenngleich die Expression von ER $\alpha$  insgesamt seltener als die von ER $\beta$  ist (13, 41, 44). Der fehlende Nachweis von ER $\alpha$  in normaler Mukosa und die Expression des Rezeptors sowohl in Vorläuferläsionen als auch im OSCC (45) könnten im Zusammenhang mit der malignen Transformation stehen und ein Ziel für eine Rezeptorstatus-abhängige Therapie darstellen (13).

In Tabelle 2 werden Studien, die die Expression des ER $\alpha$  an Paraffinschnitten im OSCC evaluieren, zusammengefasst. Insgesamt handelt es sich um Untersuchungen vergleichsweise kleiner Kollektive mit maximal 100 Patient\*innen (37, 38, 41, 44-46, 102). Die aktuellste Studie stammt aus dem Jahr 2022 und wurde somit nach der in dieser Habilitationsschrift in Kapitel 2.2 einbezogenen Arbeit publiziert. Egloff et. al zeigen in einer im Jahr 2009 publizierten Studie einen ER $\alpha$ -positiven Anteil von mehr als 90% der evaluierten Tumoren (mit nukleärer Expression) in einem Kollektiv von Patient\*innen mit

Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Da die immunhistochemischen Ergebnisse nicht für die jeweiligen Tumorlokalisationen aufgeführt werden, bleibt die genaue Expression von ER $\alpha$  der 23 eingeschlossenen OSCC-Tumoren unklar (13, 41, 125). Eine immunzytochemische Untersuchung mit 24 (gefrorenen) OSCC-Proben von Lukits et al. aus dem Jahr 2007 zeigte eine Expression des ER $\alpha$  in 50% der Fälle (126).

**Tabelle 2:** Expression von ER $\alpha$  mittels Immunhistochemie im OSCC.

Autor*innen	Jahr	Region	N	ER $\alpha$ -positiv
Adnan et al. (46)	2022	Asien	100	3 (3%)
Akyu (Takei) et al. (102)	2021	Asien	45	0
Grimm et al. (45)	2016	Europa	53	5 (9%)
Doll et al. (41)	2015	Europa	25	1 (4%)
Chang et al. (37)	2014	Asien	21*	9 (43%)
Marocchio et al. (44)	2013	Amerika	60	5 (8%)
Ishida et al. (38)	2007	Asien	15	2 (13%)

\* maligne Läsionen der Mundhöhle; Anteil an OSCC unklar.

In der in Kapitel 2.2 dargestellten Studie wurde an dem bisher größten auf diese Fragestellung hin untersuchten OSCC-Kollektiv mit insgesamt 316 eingeschlossenen Patient\*innen ein positiver ER $\alpha$ -Status bei 3,6% der Primärtumoren und 9,6% der Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (13). Bis auf die Studie von Chang et al. (37), in der nur eine kleine Kohorte untersucht wurde und der genaue Anteil an OSCC-Patient\*innen unklar bleibt, liegt dies für die Primärtumoren innerhalb des Bereichs der in Tabelle 2 genannten Veröffentlichungen. Da bis heute keine Literatur zu der Expression des ER $\alpha$  in Lymphknotenmetastasen des OSCC existiert, können hier keine Vergleiche gezogen werden. Interessant ist die Beobachtung in unserem Kollektiv, dass der Anteil ER $\alpha$ -positiver Lymphknotenmetastasen mehr als doppelt so hoch ist wie bei den Primärtumoren (13). Die Expression von ER $\alpha$  könnte mit der Metastasierung des OSCC zusammenhängen bzw. diese begünstigen.

Bis zu der in Kapitel 2.2 dargestellten Originalarbeit sowie auch in der aktuellen Studie von Adnan et al. (46) konnte kein prognostischer Wert des ER bzw. des ER $\alpha$  für das OSCC gezeigt werden. Im Gegensatz hierzu konnten Kwon et al. (100) und Koenigs et al. (101) eine positive Korrelation zwischen ER $\alpha$ -Expression und dem OS im OPSCC beobachten. Der Anteil an ER $\alpha$ -positiven Tumoren zeigt sich in den genannten Studien mit 35% (100) und 52% (101) deutlich höher als im OSCC, was ähnlich wie bei den Unterschieden zu p16/HPV, auf eine unterschiedliche Biologie dieser beiden Erkrankungen hinweist.

Erstmals konnte unsere Studie einen prognostischen Wert der Expression des ER $\alpha$  im OSCC zeigen. Neben verschiedenen signifikanten Korrelationen zwischen ER $\alpha$ -Status (positiv vs. negativ) und klinischen Parametern wie beispielsweise dem UICC-Stadium zeigt sich im Gesamtkollektiv ein signifikant geringeres OS und RFS bei Patient\*innen mit positiver ER $\alpha$ -Expression im Primärtumor und/oder Lymphknotenmetastase im Vergleich zu der ER $\alpha$ -negativen Kohorte (13). Zusammenfassend scheint dieser Effekt vor allem im männlichen Kollektiv eine Rolle zu spielen, für das ein unabhängiger Einfluss der Expression von ER $\alpha$  (positiv vs. negativ) im Primärtumor auf das OS und RFS in der Cox-Regressionsanalyse gezeigt wurde (13).

Der mögliche molekularbiologische Mechanismus des ER bzw. ER $\alpha$  in der Karzinogenese des OSCC ist Gegenstand einer aktuellen Übersichtsarbeit von Contaldo et al. (34). Als Vorlage dienen hier bekannte Interaktionen des ER $\alpha$  mit Signalwegen aus anderen (hormonabhängigen) Tumorerkrankungen, wie z.B. Phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/Protein kinase B (AKT)/ Mammalian target of rapamycin (mTOR). Dieser ist u.a. für die Zellzykluskontrolle (mit-)verantwortlich und weist bei ca. einem Drittel der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs Veränderungen auf (34).

Obwohl es unterschiedliche Eigenschaften der beiden ER in den verschiedenen Geweben bzw. Organen zu geben scheint, so wird der ER $\alpha$  im Allgemeinen mit Zellproliferation in Verbindung gebracht (41, 99). Zahlreiche Veröffentlichungen zeigen den Einfluss des Östrogens bzw. Agonisten/Antagonisten des ER auf das Wachstum von OSCC-Zelllinien *in vitro* (36-40), wie bereits in einer unserer Vorarbeiten aus dem Jahr 2015 zusammengefasst (41). Bereits etablierte medikamentöse Therapien, die z.B. wie im Mamma-Karzinom auf der Interaktion mit dem Östrogenrezeptor basieren (47), könnten auch als zielgerichteter Behandlungsansatz im OSCC dienen (13).

Zusammenfassend zeigt sich in unserem Kollektiv eine Expression von ER $\alpha$  in 3,6% der Primärtumoren und 9,6% der Lymphknotenmetastasen (13). Neben der erstmals gezeigten prognostischen Bedeutung, vor allem für männliche Patienten, lassen die Ergebnisse (und der beschriebene Einfluss von ER-Agonisten/-Antagonisten auf das Proliferationsverhalten des OSCC *in vitro*) einen möglichen Nutzen einer ER-basierten Therapie vermuten. Dies könnte zum Beispiel in einem Xenograft-Tiermodell mit ER $\alpha$ -positivem Tumor weiter untersucht werden (13, 41).

## 3.2 Optimierung und Individualisierung der Diagnostik und Therapie

### 3.2.1 Der Stellenwert der (Pan-)Endoskopischen Untersuchung im Rahmen des Stagings

Zur Bestimmung der Ausbreitung des OSCC vor einer Therapieentscheidung werden im Rahmen des Stagings verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Hierzu gehört, wie in Kapitel 1.3 dargestellt, der Ausschluss synchroner Zweitkarzinome im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes.

Die Mehrzahl der OSCC sind mit Lebensstil-bedingten Faktoren wie dem regelmäßigen Konsum von Tabak und/oder Alkohol assoziiert (18, 19), deren schädlichen Effekte sich durch

den kombinierten Konsum nochmals deutlich steigern (20). Entsprechend lässt dies den Rückschluss zu, dass im Rahmen der oft langjährigen Exposition auch weitere mit den Noxen in Kontakt getretene Regionen (maligne) Zellveränderungen aufweisen könnten. Bereits 1953 prägten Slaughter et al. den Begriff der Feldkanzerisierung, das den multizentrischen Ursprung des Tumors von (regional) geschädigter Schleimhaut beschreibt, und stellten in der retrospektiven Untersuchung von 783 Patient\*innen mit Karzinom im Bereich der Lippe, der Mundhöhle oder des Pharynx eine auffällige Häufung (11,2%) von (synchronen) Karzinomen im oberen Aerodigestivtrakt fest, die sich teilweise im gleichen anatomischen Gebiet befanden (127).

Gemäß deutscher Leitlinie soll zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome neben der Bildgebung *„eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden“* (5), was auch bereits in der vorherigen Version formuliert wurde (103). Die Interpretation und Umsetzung dieser Empfehlungen wird in Deutschland, je nach Standort und Fachabteilung, unterschiedlich gehandhabt. Auch der Umfang einer (pan-)endoskopischen Untersuchung variiert, was beispielsweise die Durchführung einer Bronchoskopie und/oder Ösophagoskopie betrifft (128, 129). In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin gehört eine endoskopische Inspektion des oberen Aerodigestivtraktes zur Routine im Rahmen des Stagings. Hierbei werden u.a. Mundhöhle sowie Naso-, Oro- und Hypopharynx untersucht. Falls möglich, erfolgt dies nach aktuellem Stand (April 2023) mittels flexiblem Endoskop unter Oberflächenanästhesie. Bei auffälligem Befund wird ggf. noch eine Untersuchung in Vollnarkose nachgezogen. Eine routinemäßige Bronchoskopie und/oder eine Ösophagoskopie erfolgen nicht.

Es bleibt bis heute unklar, welche Patient\*innen von einer (pan-)endoskopischen Untersuchung im Rahmen des Stagings profitieren. Da es sich hier um eine Intervention handelt, die je nach Umfang und Compliance auch in Vollnarkose durchgeführt werden muss, sollte der Nutzen für die/den jeweiligen Patient\*in aufgrund der möglichen Morbidität abgewogen werden (103).

Wie erwähnt gibt es gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie keine generelle Empfehlung, eine (pan-)endoskopische Untersuchung im Rahmen des Stagings durchzuführen. Im Vergleich zu der vorherigen Version wurde hierzu ergänzt, dass eine Panendoskopie nur erfolgen soll, *„wenn spiegelbefundlich oder radiologisch auffällige Befunde vorliegen“* (5, 103). Hier wurden aktuelle Studien aus Deutschland, den USA und Australien mit niedrigen Raten an simultanen Malignomen berücksichtigt, die ausschließlich durch panendoskopische Untersuchung bei Kopf-Hals-Tumoren detektiert werden konnten (130-132). Die Fallzahlen der genannten Studien waren für das OSCC mit 12 bis 35 Patient\*innen insgesamt sehr niedrig. Im Einklang mit der Leitliniengruppe, die weiterhin *„einen großen Forschungsbedarf bei der Klärung des Stellenwerts der Panendoskopie“* (5) sieht, haben wir die in dieser Habilitationsschrift in Kapitel 2.3 dargestellte Studie durchgeführt, mit dem Ziel weitere Klarheit zu dieser Fragestellung zu erhalten. Zusammenfassend zeigte sich in unserem homogenen OSCC-Kollektiv mit 265 Patient\*innen (ohne klinisch auffällige Symptomatik) eine niedrige Inzidenz an synchronen Zweitmalignomen. Hiervon lagen nur zwei in dem für die Panendoskopie erreichbaren Bereich des oberen Aerodigestivtraktes, was einem prozentualen Anteil von 0,8% entspricht (103). Beide Patienten hatten eine positive Risikoanamnese hinsichtlich regelmäßigem Alkohol- und/oder Nikotinkonsum. Die Ergebnisse deuten insgesamt daraufhin, dass, wenn überhaupt,

nur asymptomatische Patient\*innen mit einer positiven Risikoanamnese von einer Panendoskopie profitieren könnten (103).

Weitere aktuelle Arbeiten aus 2019–2022 aus Deutschland, die kurz vor oder nach unserer Studie veröffentlicht wurden, zeigen eine niedrige Prävalenz von synchronen (ausschließlich mit Panendoskopie detektierbaren) Zweitmalignomen im Rahmen des Stagings bei Patient\*innen mit OSCC, vor allem bei Patient\*innen ohne klassische Risikofaktoren wie chronischem Nikotin- und/oder Alkoholabusus (129, 133, 134).

Valentin et al. zeigen in einer im Jahr 2020 (erstmal online) publizierten Studie u.a. die retrospektive Aufarbeitung von 183 OSCC-Patient\*innen (inklusive Lippe), die eine Panendoskopie mit Bronchoskopie und Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) sowie CT im Rahmen des Stagings erhalten haben (133). Es zeigten sich in dem Kollektiv sechs synchrone Zweitmalignome. Drei dieser sechs Malignome konnten bereits im CT zuvor detektiert werden. Letztlich konnte ein Zweitmalignom bei drei Patient\*innen nur mittels Panendoskopie nachgewiesen werden. All diese Patient\*innen wiesen in der Anamnese klassische Risikofaktoren mit Nikotin- und/oder Alkoholabusus auf. Die Autor\*innen raten von einer routinemäßigen Panendoskopie ab und empfehlen eine individuelle, Risikogruppenorientierte Anwendung (133). Ähnliche Beobachtungen wurden von Metzger et al. 2019 in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt (134). In einem Kollektiv von 484 Patient\*innen mit oralem bzw. oropharyngealem Plattenepithelkarzinom (Kohorte mit OSCC: n=442) konnten insgesamt drei synchrone Zweitmalignome im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes mittels Panendoskopie (meist mit Bronchoskopie und/oder ÖGD) detektiert werden, die nicht in der Bildgebung mittels CT aufgefallen waren. Diese Patient\*innen hatten ebenfalls eine positive Anamnese hinsichtlich typischer Risikofaktoren, so dass auch diese Autor\*innen ein risikoadaptiertes Vorgehen nahelegen (134). Spoerl et al.,

deren Ergebnisse 2022 veröffentlicht wurden, werteten ein Kollektiv von 465 Patient\*innen mit OSCC nach Panendoskopie aus (129). Es zeigten sich 18 Zweitmalignome, die sich mit der Panendoskopie detektieren ließen. Alle diese Patient\*innen hatten anamnestisch einen chronischen Nikotinabusus. Aufgrund der hohen Zahl an Patient\*innen mit typischen Risikofaktoren sehen die Autor\*innen die Panendoskopie weiterhin als wichtigen Bestandteil des Stagings im OSCC (129).

Im Hinblick auf die kontinuierliche Weiterentwicklung und Verfügbarkeit der Bildgebungen, inklusive MRT und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), sollte zusammenfassend die Indikation für eine (pan-)endoskopische Untersuchung, vor allem in Kombination mit Bronchoskopie und ÖGD, zurückhaltend gestellt werden. Diese sollte im Sinne eines Risikogruppen-adaptierten Vorgehens nur bei symptomatischen Patient\*innen, bei vorliegenden Risikofaktoren und/oder bei unklarer/auffälliger Bildgebung durchgeführt werden (103).

### 3.2.2 Die Rolle der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Im Rahmen der chirurgischen Therapie von Patient\*innen mit OSCC kommt der Behandlung der zervikalen Lymphknoten eine wichtige Bedeutung zu. Den aktuellen Goldstandard stellt die ND dar. Das Vorgehen ohne klinischen Hinweis auf zervikale Halslymphknotenmetastasen wird, vor allem bei T1- und T2-Tumoren, seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert (68, 70, 71). Obwohl sich der onkologische Wert in einer großen prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie bei Patient\*innen im Frühstadium mit cN0 gezeigt hat (72), bleibt bis heute unklar, ob die END in diesem Kollektiv einen therapeutischen Effekt hat oder der eigentliche Wert in der (frühzeitigen) Diagnose von in der Bildgebung nicht sichtbaren Lymphknotenmetastasen und

der zeitnahen adjuvanten Therapie liegt. Eine aktuell durchgeführte randomisiert-kontrollierte Studie aus Japan soll hier weiteren Aufschluss zum Thema elektiver ND im OSCC geben (135).

Eine mögliche Alternative zur END für das OSCC stellt die SLNB dar, welche aktuell vor allem für Patient\*innen mit OSCC im Frühstadium (cT1-2 cN0 cM0) angewandt wird. Letztlich muss dies als eine Erweiterung des Stagings gesehen werden und ordnet sich aktuell zwischen Bildgebung und END ein mit dem Ziel, letztgenannte Intervention für die meisten Patient\*innen (ca. 75%; nach negativer SLNB) zu ersetzen (76, 136). Bisher konzentrieren sich vorhandene Publikationen auf das OSCC im Frühstadium, was auch als Fokus dieses Abschnitts der Diskussion gesehen wird. Es existiert insgesamt nur wenig Literatur zu fortgeschrittenen Stadien (106, 137, 138).

Während die SLNB für Patient\*innen mit OSCC im Frühstadium in Ländern wie z.B. Spanien, Dänemark, Holland, England und den USA (139) etabliert ist, ist die deutsche Leitlinie hier eher zurückhaltend formuliert und das Verfahren *„kann bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden“* (5, 76). In den letzten 10 Jahren sind zahlreiche Studien veröffentlicht worden, die eine hohe Sensitivität sowie einen hohen negativen Vorhersagewert (negative predictive value; NPV) für die SLNB in dem genannten Kollektiv belegen. Eine Meta-Analyse von Liu et al. aus dem Jahr 2017 mit 3566 Patient\*innen aus 66 Studien zeigt eine gepoolte Sensitivität von 87% und einen NPV von 94% (140). Nachfolgend werden drei Studien mit vergleichsweise hohen Patient\*innen-Zahlen näher erläutert.

Schilling et al. konnten in einer europaweiten multizentrischen prospektiven Studie mit insgesamt 415 Patient\*innen einen NPV von 95% und eine Sensitivität von 86% beobachten (141). Die Ergebnisse wurden 2015 veröffentlicht. Bei insgesamt 15 Patient\*innen nach

negativer SLNB (n=321) zeigte sich mindestens eine Halslymphknotenmetastase (ohne Lokalrezidiv) im Rahmen des Follow-ups, was als falsch-negatives Ergebnis gewertet wurde. Bei 3% des Kollektivs wurden (kleinere) Komplikationen beobachtet (141). Die Autor\*innen werten die SLNB für das OSCC im Frühstadium (cT1-2 cN0 cM0) zusammenfassend als „verlässliche und sichere onkologische Technik“ (übersetzt aus (141)). Zu ähnlichem Schluss kommen die Autor\*innen von zwei Studien aus Dänemark. Pedersen et al. zeigt eine Sensitivität von 88% und einen NPV von 95% für die Anwendung der SLNB in einer retrospektiven Analyse eines Kollektivs von 253 Patient\*innen mit OSCC im Frühstadium (142). Insgesamt 9 von 185 Patient\*innen entwickelten nach negativer SLNB mindestens eine zervikale Lymphknotenmetastase während des Follow-ups, was letztlich eine Falsch-Negativ-Rate von 5% bedeutet (142). Auch Mølstrøm et al. zeigen einen hohen NPV (93%) und eine hohe Sensitivität (83%) in einem Kollektiv von 220 Patient\*innen. In der prospektiven Studie zeigt sich mit über 20% eine vergleichsweise hohe Rate an kontralateraler oder bilateraler Drainage eines einseitig lokalisierten Karzinoms, wodurch bei 8 Patient\*innen Metastasen bei (leitliniengerechter) Therapie mit ipsilateraler END nicht adressiert worden wären (76, 143).

Zwei kürzlich publizierte randomisiert-kontrollierte Studien aus Japan und Frankreich zeigen die Nicht-Unterlegenheit der SLNB gegenüber der END hinsichtlich der primären Endpunkte des 3-Jahres-OS (87.9% vs. 86.6%; Nicht-Unterlegenheits-Grenze: 12%) und des regionalen RFS (90.7% vs. 89.6%; Nicht-Unterlegenheits-Grenze: 10%) nach zwei Jahren (78, 79). Die Morbidität der SLNB scheint insgesamt geringer zu sein als bei einer END (78, 79).

Zusammenfassend zeigen sich die Stärken der SLNB im Vergleich zu der END in der Eigenschaft atypische Drainagemuster zu erkennen und der Möglichkeit der gezielten immunhistochemischen Aufarbeitung einzelner SLN (139), mit dessen Protokoll in 9% der konventionell aufgearbeiteten Präparate nach ND isolierte Tumorzellen oder

Mikrometastasen detektiert werden konnten (144). Die SLNB scheint der END onkologisch (mindestens) gleichwertig (78, 79) bei geringerer Morbidität (78-80). Ein großer Nachteil ist die Tatsache, dass es sich um ein aufwendiges (interdisziplinäres) Verfahren handelt, das eine gewisse Erfahrung aller Beteiligten erfordert (139). Wenngleich auch die Minderheit, benötigen doch einige Patient\*innen nach positiver SLNB eine zweite Operation im Sinne einer komplettierenden ND, was wiederum zusätzliche Morbidität bedeutet (76). Ob diese letztlich notwendig ist oder direkt eine adjuvante Therapie durchgeführt werden sollte, ist bisher nicht bekannt. Aufgrund der räumlichen Nähe kann es vor allem beim OSCC des Mundbodens problematisch sein, Lymphknoten in Level Ia und Level Ib zu detektieren (145).

Es existieren verschiedene Tracer und Protokolle für die Durchführung einer SLNB im Kopf-Hals-Bereich bzw. für das OSCC. In Europa werden vorwiegend Nanokolloide für die SLNB verwendet (107). Neuere Tracer wie das Tilmanocept zeigen vielversprechende Eigenschaften. Im Gegensatz zu den (unspezifischen) Kolloiden binden diese an den Mannose-Rezeptor von Zellen, die im Lymphsystem zirkulieren (104). Eine im Jahr 2015 veröffentlichte Studie von Agrawal et al. zeigt in einem heterogenen Kollektiv von Patient\*innen mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (OSCC: n=79) für diesen Tracer einen NPV von 97,8% und eine Falsch-Negativ-Rate von 2,6% im Vergleich zu einer im gleichen Eingriff durchgeführten ND (106). Den Toom et al. zeigen eine höhere Clearance im Bereich der Injektionsstelle (im Vergleich zu  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanokolloid), was eine bessere Detektion von SLN in unmittelbarer Nähe des Primarius, also z.B. in Level Ia oder Level Ib bei einem Mundbodenkarzinom, bedeuten könnte (76, 107).

Bis zum Zeitpunkt der von uns durchgeführten und in dieser Habilitationsschrift in Kapitel 2.4 dargestellten retrospektiven Studie gab es für diesen Tracer im OSCC, abgesehen

von der Zulassungsstudie, nur wenig Literatur mit nur geringen Fallzahlen von 14–20 eingeschlossenen Patient\*innen (105-108). Auch aktuellere Literatur beschränkt sich auf eher kleinere Fallzahlen (146-150). In unserer retrospektiven Untersuchung von 13 Patient\*innen, die mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept in einem 2-Tages-Protokoll behandelt worden waren, konnten wir die komplikationslose Darstellung und Entfernung von SLN in allen Fällen zeigen. Hiervon hatten sechs Patient\*innen ein Mundbodenkarzinom. Nach einem mittleren Follow-up von 20,3 Monaten zeigte sich kein Hinweis auf ein (lokoregionäres) Rezidiv (76). Aufgrund der geringen Fallzahl unserer Studie und der verfügbaren Literatur sind trotz vielversprechender Ergebnisse weitere (prospektive) Studien vor allem im Vergleich zu den klassischen Kolloiden notwendig, um einen potentiellen Mehrwert dieses Tracers zu zeigen (76).

### 3.2.3 Lymphknotenmanagement bei Patientinnen und Patienten mit OSCC der oberen Mundhöhle ohne Hinweis auf Metastasierung

Das zervikale Lymphknotenmanagement bei Patient\*innen mit OSCC (im Frühstadium) ohne klinischen und radiologischen Hinweis auf Metastasierung wird, wie in den Kapiteln 1.4 und 3.2.2 erläutert, in vielerlei Hinsicht kontrovers diskutiert. Aktuelle Empfehlungen/Leitlinien sprechen sich eher für eine END bei OSCC in den Stadien cT1-4 cN0 aus, wenngleich gemäß deutscher Leitlinie die Evidenz beim OSCC des Oberkiefers zu gering ist, um hier überhaupt eine Empfehlung auszusprechen (5, 7, 68, 70). Dies ist u.a. der Tatsache geschuldet, dass dieses vergleichsweise selten ist (109) und hierdurch nur wenig (aktuelle) Literatur mit relevanter Fallzahl existiert (77, 110-116).

Eine Arbeit von Joosten et al. aus 2017 zeigt die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung von 77 Patient\*innen mit chirurgischem Therapieansatz des Primärtumors bei OSCC des Oberkiefers ohne elektives Vorgehen im Bereich der Halslymphknoten im Sinne der

„watch and wait“-Strategie bei cN0 (116). Im Verlauf des Beobachtungszeitraums zeigten sich bei 14,3% regionäre Rezidive, meist bei Patient\*innen mit pT4-Tumor (24,1%). Fast die Hälfte dieser regionären Rezidive (45,5%) verteilte sich auf die kontralaterale Halsseite. Neben dem Einsatz verbesserter diagnostischer Maßnahmen wie der SLNB, raten die Autor\*innen eher zu einem (bilateralen) elektiven Vorgehen vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien und/oder perineuralem Wachstum bzw. perivaskulärer Invasion (116). Eine retrospektive (multizentrische) Studie von Givi et al. aus den USA und Kanada publiziert im Jahr 2016 zeigt die Daten eines chirurgischen Kollektivs von 199 Patient\*innen mit OSCC der Maxilla bzw. des Hartgaumens ohne klinischen/radiologischen Hinweis auf Metastasierung (114). Insgesamt erhielten 42 Patient\*innen initial eine END, wobei in 28,6% der Fälle okkulte Metastasen beobachtet wurden. Dieses Kollektiv hatte im Beobachtungszeitraum eine signifikant niedrigere Rate an regionalen Rezidiven und ein signifikant höheres OS bzw. RFS. Zusammenfassend empfehlen die Autor\*innen eine END bei cN0 im OSCC, vor allem ab pT2-Tumorstadium (114). Zu einem ähnlichen Schluss kommt eine retrospektive Studie aus China von Yang et al. veröffentlicht im Jahr 2015 mit insgesamt 62 Patient\*innen mit OSCC des Oberkiefers bzw. des Hartgaumens (115). Insgesamt 51 der eingeschlossenen Fälle wurden präoperativ als cN0 befundet. Bei den 35 Patient\*innen mit END konnten in 31,4% der Fälle okkulte Metastasen festgestellt werden. Bezogen auf das gesamte cN0-Kollektiv und im Hinblick auf drei im Rahmen des Follow-ups aufgetretene regionäre Rezidive zeigte sich eine Gesamtrate an okkulten Metastasen von 27,5%. Auch hier empfehlen die Autor\*innen eine END für pT2-4 OSCC des Oberkiefers bzw. des Hartgaumens (115). Eine große Analyse von Lin et al. basierend auf den Daten der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Datenbank des National Cancer Institute der USA mit 725 Patient\*innen mit OSCC des Oberkiefers/Hartgaumens zeigt einen (tendenziell) zunehmenden Anteil an zervikaler

Metastasierung mit steigendem pT-Stadium der Erkrankung (T1: 4,1%; T2: 14,9%; T3: 10,3%; T4: 24,7%) (110). Auch wenn hier die Informationen zu dem cN-Stadium fehlen, suggerieren diese Zahlen, dass vor allem Patient\*innen mit Tumoren in höheren Stadien von elektivem Neck Management profitieren. Es existieren zwei (aktuelle) Studien aus Deutschland von Moratin et al. aus dem Jahr 2018 mit 68 Patient\*innen (113) und Berger et al. aus 2015 mit insgesamt 171 Patient\*innen mit OSCC der Maxilla (112). Beide Studien zeigen eine hohe Metastasierungsrate von über 30% in den Gesamtkollektiven, so dass die Autor\*innen zusammenfassend eine END auch in früheren Krankheitsstadien empfehlen (112, 113).

Die Ergebnisse der in dieser Habilitationsschrift einbezogenen Originalarbeit, dargestellt in Kapitel 2.5, stehen im Einklang mit den aufgeführten Studien. In der retrospektiven Auswertung von Patient\*innen mit primärem OSCC der oberen Mundhöhle nach chirurgischem Therapieansatz (inklusive ND) konnte bei 37,9% der insgesamt 66 eingeschlossenen Patient\*innen mindestens eine zervikale Lymphknotenmetastase festgestellt werden. Mit 22,7% zeigte sich ebenfalls eine hohe Rate an okkulten Metastasierungen (77). Im Gegensatz zu den dargestellten Studien wurde in der vorliegenden Arbeit die DOI analysiert und mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen korreliert. Mittels ROC-Analyse wurde der Schwellenwert 4,5 mm (Sensitivität: 89%; Spezifität: 50%) ermittelt. Unterhalb dieses Werts zeigten sich in zwei von 13 Fällen Lymphknotenmetastasen, oberhalb des Wertes wiesen 16 von 27 Fällen Lymphknotenmetastasen auf (77). Gemäß deutscher S3-Leitlinie kann beim cT1 OSCC des Oberkiefers bei cN0 *„auf eine Neck Dissection Level I-III verzichtet werden, sofern die Lokalisation auf Alveolarfortsatz und harten Gaumen beschränkt ist, die Invasionstiefe weniger als 3 mm beträgt, eine dauerhafte engmaschige Nachsorge gewährleistet ist und die T-Kategorie nach histologischer Aufarbeitung bestätigt wurde“* (5). Die Rationale bzgl. des Schwellenwerts von 3 mm basiert hier jedoch auf Literatur,

die nicht explizit das OSCC des Oberkiefers und/oder der oberen Mundhöhle behandeln. Die von uns durchgeführte Studie kann hier eine entsprechende wissenschaftliche Grundlage bilden.

Zusammenfassend zeigen die erläuterten Studien eine hohe Rate an okkulten Metastasen im cN0-Hals für das OSCC der oberen Mundhöhle, vor allem für fortgeschrittene Stadien. Trotz der räumlichen Distanz von Oberkiefer und Hals im Vergleich zu anderen (häufigeren) Lokalisationen des OSCC und der zurückhaltend formulierten deutschen Leitlinie liegt eine elektive Vorgehensweise bzgl. der zervikalen Lymphknoten nahe. Hier bietet sich neben der END auch die SLNB an (77).

## 4 Zusammenfassung

Das OSCC ist eine Tumorerkrankung mit hoher (Therapie-assoziiertes) Morbidität und Mortalität. Viele Aspekte der Ätiologie und Pathogenese sind noch wenig verstanden. Die in diese Habilitationsschrift einbezogenen fünf Originalarbeiten lassen sich in zwei Themenblöcke gliedern und befassen sich mit der Verbesserung des Verständnisses der Biologie des OSCC und dem Ziel, die Behandlung für Betroffene im Sinne einer risikoadaptierten Diagnostik und individualisierten Therapie weiter zu verbessern.

Neben den bekannten Risikofaktoren wie z.B. Nikotin- und/oder Alkoholabusus scheinen weitere Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt zu sein. Bisherige Erkenntnisse legen nahe, dass die Bedeutung des HPV-Status in der Pathogenese des OSCC, im Gegensatz zum OPSCC, nur von geringer Bedeutung ist. Auch das im OPSCC etablierte Konzept des Surrogatmarkers p16 für eine HPV-Infektion ist nicht ohne weiteres auf das OSCC übertragbar und unterstreicht die unterschiedliche Biologie dieser in klinischen Merkmalen ähnlichen Erkrankungen. Ob die Expression von p16 eine unabhängige Rolle im OSCC als prognostischer Parameter spielt, wie z.B. in der einbezogenen Originalarbeit in Kapitel 2.1 in einem Subkollektiv von Patient\*innen mit adjuvanter Therapie gezeigt, ist noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Studien. Im Gegensatz hierzu konnte die in dieser Habilitationsschrift dargestellte Originalarbeit in Kapitel 2.2 erstmals überhaupt einen prognostischen Wert des ER $\alpha$  für das OSCC zeigen. Dieser Zusammenhang könnte, zumindest für ein Subkollektiv des OSCC, zum besseren Verständnis der Krankheitsentstehung führen. Neben einer Risikostratifizierung steht hier ein potentielles Therapieziel zur Verfügung, sodass ein Einsatz von bereits bei anderen Tumorerkrankungen etablierten Medikamenten möglich sein könnte.

Die Individualisierung der Behandlung kann zur Reduktion der Therapie-assoziierten Morbidität sowie zum verbesserten onkologischen Outcome im OSCC führen und stellt das zweite zentrale Ziel dieser Habilitationsschrift dar. Die Ergebnisse der in Kapitel 2.3 dargestellten Originalarbeit in Kombination mit der Diskussion der aktuellen Literatur in Kapitel 3.2.1 legen eine risikoadaptierte Anwendung der (pan-)endoskopischen Untersuchung im Rahmen der prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik für OSCC Patient\*innen nahe. Hierdurch können nicht notwendige Untersuchungen vermieden und somit auch Ressourcen geschont werden. Vor allem im Hinblick auf die kontinuierliche Weiterentwicklung verschiedener bildgebender Verfahren, sollte zusammenfassend die Indikation zurückhaltend gestellt und nur im Sinne eines Risikogruppen-adaptierten Vorgehens bei symptomatischen Patient\*innen, bei vorliegenden Risikofaktoren und/oder bei unklarer/auffälliger Bildgebung durchgeführt werden.

Das Management der Halslymphknoten von OSCC-Patient\*innen ohne klinischen und radiologischen Hinweis auf Metastasierung wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Es zeigt sich ein Vorteil der END vs. „watch and wait“ hinsichtlich des OS und RFS in der randomisiert kontrollierten Studie von D’Cruz et al. aus dem Jahr 2015 (72). Dennoch bleibt bis heute unklar, ob bzw. wie viele Patient\*innen mit END letztlich von der Ausräumung der Lymphknoten an sich profitieren oder ob dieser Effekt (vorwiegend) auf die frühe adjuvante Therapie beim Nachweis von okkulten Lymphknotenmetastasen zurückzuführen ist. Da viele Patient\*innen mit cN0-Hals, vor allem in den frühen Tumorstadien T1 und T2, keine okkulten Metastasen aufweisen, stellt die weniger invasive Intervention der SLNB eine Alternative zur END dar, um die Morbidität bei gleicher onkologischer Sicherheit zu verringern. Die Ergebnisse der beiden kürzlich veröffentlichten randomisierten Studien von Garrel et al. (78) und Hasegawa et al. (79) sind vielversprechend und bilden die Grundlage dafür, dass die SLNB

einen festen Stellenwert in der Behandlung des OSCC auch in Deutschland in den nächsten Jahren erhalten wird. Die Nutzung neuartiger Tracer, wie in der Originalarbeit in Kapitel 2.4 gezeigt, bergen das Potenzial, die Methode weiter zu verbessern.

Für das Management der Halslymphknoten von OSCC-Kollektiven seltener Lokalisationen wie beispielsweise des Oberkiefers gibt es nur wenig (aktuelle) Literatur, wodurch eindeutige Handlungsempfehlungen bei cN0-Status aufgrund mangelnder Evidenz in der deutschen Leitlinie fehlen. In der in Kapitel 2.5 dargestellten Originalarbeit konnten wir eine Übersicht über das zervikale Metastasierungsverhalten des OSCC der oberen Mundhöhle zeigen und verschiedene klinische/histopathologische Parameter identifizieren, die der/dem Behandler\*in eine Entscheidungshilfe für das Management der Halslymphknoten geben. Aufgrund der hohen Rate an okkulten Metastasierungen, vor allem in höheren Tumorstadien, sollte auch beim OSCC des Oberkiefers bzw. der oberen Mundhöhle ein elektives Vorgehen bevorzugt werden. Auch hier könnte die SLNB perspektivisch die END ersetzen.

## 5 Literaturangaben

1. Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett.* 2014;8(1):7-11.
2. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck.* 2002;24(2):165-80.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
4. Coletta RD, Yeudall WA, Salo T. Grand Challenges in Oral Cancers. *Front Oral Health.* 2020;1:3.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0: AWMF Registernummer: 007/100OL; 2021 (aufgerufen am 14.02.2023; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>).
6. Jansen L, Moratin J, Waldmann A, Zaoui K, Hollecsek B, Nennecke A, et al. [Oral and pharyngeal cancer: incidence, mortality, and survival in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2021;64(8):941-50.
7. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 1.2023) (aufgerufen am 14.02.2023; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)).
8. Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncol.* 2020;102:104551.
9. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304.
10. Satgunaseelan L, Allanson BM, Asher R, Reddy R, Low HTH, Veness M, et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol.* 2020;110:104875.
11. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021;121:105451.

12. Zhang SZ, Xie L, Shang ZJ. Burden of Oral Cancer on the 10 Most Populous Countries from 1990 to 2019: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):875.
13. Doll C, Bestendonk C, Kreutzer K, Neumann K, Pohrt A, Trzpis I, et al. Prognostic Significance of Estrogen Receptor Alpha in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. 2021;13(22):5763.
14. Safi AF, Kauke M, Grandoch A, Nickenig HJ, Zöllner JE, Kreppel M. Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma - Retrospective analysis of 517 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(10):1749-53.
15. Saka-Herrán C, Jané-Salas E, Mari-Roig A, Estrugo-Devesa A, López-López J. Time-to-Treatment in Oral Cancer: Causes and Implications for Survival. *Cancers*. 2021;13(6):1321.
16. van Zyl A, Bunn BK. Clinical features of oral cancer. *SADJ*. 2012;67(10):566-9.
17. Cuffari L, Tesseroli de Siqueira JT, Nemr K, Rapaport A. Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(1):56-61.
18. Chai AWY, Lim KP, Cheong SC. Translational genomics and recent advances in oral squamous cell carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2020;61:71-83.
19. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):340-50.
20. Ferreira Antunes JL, Toporcov TN, Biazevic MG, Boing AF, Scully C, Petti S. Joint and independent effects of alcohol drinking and tobacco smoking on oral cancer: a large case-control study. *PLoS One*. 2013;8(7):e68132.
21. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(5):306-27.
22. Doll C, Steffen C, Beck-Broichsitter B, Richter M, Neumann K, Pohrt A, et al. The Prognostic Significance of p16 and its Role as a Surrogate Marker for Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 281 Cases. *Anticancer Res*. 2022;42(5):2405-13.

23. Nauta IH, Heideman DAM, Brink A, van der Steen B, Bloemena E, Koljenović S, et al. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2021;149(2):420-30.
24. Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *Br J Cancer*. 2020;122(3):306-14.
25. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16(INK4a) immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1186-98.
26. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3930-8.
27. Satgunaseelan L, Virk SA, Lum T, Gao K, Clark JR, Gupta R. p16 expression independent of human papillomavirus is associated with lower stage and longer disease-free survival in oral cavity squamous cell carcinoma. *Pathology*. 2016;48(5):441-8.
28. Chen YW, Kao SY, Yang MH. Analysis of p16(INK4A) expression of oral squamous cell carcinomas in Taiwan: prognostic correlation without relevance to betel quid consumption. *J Surg Oncol*. 2012;106(2):149-54.
29. Ni Y, Zhang X, Wan Y, Dun Tang K, Xiao Y, Jing Y, et al. Relationship between p16 expression and prognosis in different anatomic subsites of OSCC. *Cancer Biomark*. 2019;26(3):375-83.
30. Gröbe A, Hanken H, Kluwe L, Schöllchen M, Tribius S, Pohlenz P, et al. Immunohistochemical analysis of p16 expression, HPV infection and its prognostic utility in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(9):676-81.
31. Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda JM, Padín-Iruegas ME, Gayoso-Diz P, Reis-De Almeida M, Barros-Angueira F, et al. The Loss of p16 Expression Worsens the Prognosis of OSCC. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015;23(10):724-32.
32. Dalakoti P, Ramaswamy B, Bhandarkar AM, Nayak DR, Sabeena S, Arunkumar G. Prevalence of HPV in Oral Squamous Cell Carcinoma in South West India. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(Suppl 1):657-64.
33. Götz C, Drecoll E, Straub M, Bissinger O, Wolff K-D, Kolk A. Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(47):76704-12.

34. Contaldo M, Boccellino M, Zannini G, Romano A, Sciarra A, Sacco A, et al. Sex Hormones and Inflammation Role in Oral Cancer Progression: A Molecular and Biological Point of View. *J Oncol.* 2020;2020:9587971.
35. Saranya R, Chandini R, Mohideen K, Adtani PN, Subramani V, Balasubramaniam M. Expression of Sex Hormones in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review on Immunohistochemical Studies. *Cureus.* 2022;14(5):e25384.
36. Peltonen J, Tuomainen K, Sallinen T, Faress I, Suleymanova I, Al-Samadi A, et al. Effect of Sex Steroid Hormones on Tongue Cancer Cells In Vitro. *Anticancer Res.* 2020;40(11):6029-37.
37. Chang YL, Hsu YK, Wu TF, Huang CM, Liou LY, Chiu YW, et al. Regulation of estrogen receptor alpha function in oral squamous cell carcinoma cells by FAK signaling. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4):555-65.
38. Ishida H, Wada K, Masuda T, Okura M, Kohama K, Sano Y, et al. Critical role of estrogen receptor on anoikis and invasion of squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2007;98(5):636-43.
39. Nelson K, Helmstaedter V, Lage H. The influence of tamoxifen on growth behavior and cell-cell adhesion in OSCC in vitro. *Oral Oncol.* 2007;43(7):720-7.
40. Nelson K, Helmstaedter V, Moreau C, Lage H. Estradiol, tamoxifen and ICI 182,780 alter alpha3 and beta1 integrin expression and laminin-1 adhesion in oral squamous cell carcinoma cell cultures. *Oral Oncol.* 2008;44(1):94-9.
41. Doll C, Arsenic R, Lage H, Johrens K, Hartwig S, Nelson K, et al. Expression of Estrogen Receptors in OSCC in Relation to Histopathological Grade. *Anticancer Res.* 2015;35(11):5867-72.
42. Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(3):195-202.
43. Hashim D, Sartori S, La Vecchia C, Serraino D, Maso LD, Negri E, et al. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. *Cancer Med.* 2017;6(8):1998-2007.
44. Marocchio LS, Giudice F, Corrêa L, Pinto Junior Ddos S, de Sousa SO. Oestrogens and androgen receptors in oral squamous cell carcinoma. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(6):1513-9.

45. Grimm M, Biegner T, Teriete P, Hoefert S, Krimmel M, Munz A, et al. Estrogen and Progesterone hormone receptor expression in oral cavity cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(5):e554-8.
46. Adnan Y, Ali SMA, Awan MS, Idress R, Awan MO, Farooqui HA, et al. Hormone receptors AR, ER, PR and growth factor receptor Her-2 expression in oral squamous cell carcinoma: Correlation with overall survival, disease-free survival and 10-year survival in a high-risk population. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267300.
47. Chen YC, Yu J, Metcalfe C, De Bruyn T, Gelzleichter T, Malhi V, et al. Latest generation estrogen receptor degraders for the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022;31(6):515-29.
48. Venugopal R, Bavle RM, Konda P, Muniswamappa S, Makarla S. Familial Cancers of Head and Neck Region. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):ZE01-ZE6.
49. Liu L, Chen J, Cai X, Yao Z, Huang J. Progress in targeted therapeutic drugs for oral squamous cell carcinoma. *Surg Oncol*. 2019;31:90-7.
50. Lorini L, Bescós Atín C, Thavaraj S, Müller-Richter U, Alberola Ferranti M, Pamiás Romero J, et al. Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies. *Cancers*. 2021;13(15):3696.
51. 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.
52. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, et al. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3601-9.
53. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, UK: Wiley Blackwell; 2017.
54. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC cancer staging manual. Eighth edition. New York, USA: Springer; 2017.
55. Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Strojjan P, Rinaldo A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol*. 2020;107:104799.
56. Almangush A, Pirinen M, Youssef O, Mäkitie AA, Leivo I. Risk stratification in oral squamous cell carcinoma using staging of the eighth American Joint Committee on Cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020;42(10):3002-17.

57. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Weinheim, Deutschland: Wiley-VCH; 2020.
58. Thomas B, Stedman M, Davies L. Grade as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma: a population-based analysis of the data. *Laryngoscope*. 2014;124(3):688-94.
59. Xu QS, Wang C, Li B, Li JZ, Mao MH, Qin LZ, et al. Prognostic value of pathologic grade for patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2018;24(3):335-46.
60. Liu T, David M, Ellis O, Hubert Low TH, Palme CE, Clark J, et al. Treatment for oral squamous cell carcinoma: Impact of surgeon volume on survival. *Oral Oncol*. 2019;96:60-5.
61. Torabi SJ, Benchetrit L, Kuo Yu P, Cheraghlou S, Savoca EL, Tate JP, et al. Prognostic Case Volume Thresholds in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(8):708-15.
62. Frerich B. Strategien zur Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen. *Der MKG-Chirurg*. 2021;14(3):184-98.
63. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. 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.
64. Dolens EDS, Dourado MR, Almangush A, Salo TA, Gurgel Rocha CA, da Silva SD, et al. The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:784924.
65. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7):751-8.
66. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990;66(1):109-13.
67. Pabst A, Thiem DGE, Goetze E, Bartella AK, Neuhaus MT, Hoffmann J, et al. How is neck dissection performed in Oral and Maxillofacial Surgery? Results of a representative nationwide survey among university and non-university hospitals in Germany. *Clin Oral Investig*. 2021;25(5):3007-19.

68. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1753-74.
69. Liang L, Zhang T, Kong Q, Liang J, Liao G. A meta-analysis on selective versus comprehensive neck dissection in oral squamous cell carcinoma patients with clinically node-positive neck. *Oral Oncol*. 2015;51(12):1076-81.
70. Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, Hölzle F, Hutchison IL, Prabhu S, et al. Management of the clinically N(0) neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(8):711-8.
71. de Bree R, Takes RP, Shah JP, Hamoir M, Kowalski LP, Robbins KT, et al. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: Past, present and future. *Oral Oncol*. 2019;90:87-93.
72. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-9.
73. Teymoortash A, Hoch S, Eivazi B, Werner JA. Postoperative morbidity after different types of selective neck dissection. *Laryngoscope*. 2010;120(5):924-9.
74. Laverick S, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. The impact of neck dissection on health-related quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):149-54.
75. Dunlap Q, Gardner JR, Ederle A, King D, Merriweather M, Vural E, et al. Comparative Morbidity Profile of Elective vs Therapeutic Neck Dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;166(2):327-33.
76. Doll C, Steffen C, Amthauer H, Thieme N, Elgeti T, Huang K, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stages of Oral Squamous Cell Carcinoma Using the Receptor-Targeted Radiotracer (99m)Tc-Tilmanocept. *Diagnostics*. 2021;11(7):1231.
77. Doll C, Mrosk F, Wuester J, Runge AS, Neumann F, Rubarth K, et al. Pattern of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the upper oral cavity - How to manage the neck. *Oral Oncol*. 2022;130:105898.
78. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, et al. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4010-8.

79. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, et al. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2025-36.
80. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(9):1260-4.
81. Geiger JL, Adelstein DJ. Chemotherapy in the definitive management of oral cancers: Where do we stand today? *Oral Oncol*. 2020;102:104584.
82. Kämmerer PW, Tribius S, Cohrs L, Engler G, Ettl T, Freier K, et al. Adjuvant Radiotherapy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity or Oropharynx and Solitary Ipsilateral Lymph Node Metastasis (pN1)-A Prospective Multicentric Cohort Study. *Cancers*. 2023;15(6):1833.
83. Forner D, Noel CW, Wu V, Parmar A, Chan KKW, de Almeida JR, et al. Nonsurgical management of resectable oral cavity cancer in the wake of COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2020;109:104849.
84. Lang K, Baur M, Held T, Shafie RE, Moratin J, Freudlsperger C, et al. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a single-institution experience. *Radiol Oncol*. 2021;55(4):467-73.
85. Foster CC, Melotek JM, Brisson RJ, Seiwert TY, Cohen EEW, Stenson KM, et al. Definitive chemoradiation for locally-advanced oral cavity cancer: A 20-year experience. *Oral Oncol*. 2018;80:16-22.
86. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-28.
87. Cohen E, Uppaluri R, Lee N, Westra W, Haddad R, Temam S, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab (pembro) plus standard of care (SOC) in patients (pts) with resectable locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): The phase III KEYNOTE-689 study. *Annals of Oncology*. 2019;30.

88. Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, et al. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*. 2013;119(24):4242-8.
89. Abbas S, Tariq MU, Raheem A, Saeed J, Hashmi SS, Karim M, et al. Assessment of Factors Affecting Quality of Life in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients Using University of Washington Quality of Life Questionnaire. *Cureus*. 2019;11(1):e3904.
90. Goetz C, Raschka J, Wolff KD, Kolk A, Bissinger O. Hospital Based Quality of Life in Oral Cancer Surgery. *Cancers*. 2020;12(8):2152.
91. Kessler PA, Bloch-Birkholz A, Leher A, Neukam FW, Wiltfang J. Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study. *Radiother Oncol*. 2004;70(3):275-82.
92. Linsen SS, Gellrich NC, Krüskemper G. Age- and localization-dependent functional and psychosocial impairments and health related quality of life six months after OSCC therapy. *Oral Oncol*. 2018;81:61-8.
93. Rogers SN, Lowe D. Health-related quality of life after oral cancer treatment: 10-year outcomes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(2):144-9.
94. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):420-44.
95. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;121(3):215-21.e1.
96. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018;68(1):22-30.
97. Petrovic I, Rosen EB, Matros E, Huryn JM, Shah JP. Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. *J Surg Oncol*. 2018;117(8):1729-35.
98. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019;116:135-70.

99. Thomas C, Gustafsson JÅ. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(8):597-608.
100. Kwon S, Ahn SH, Jeong WJ, Jung YH, Bae YJ, Paik JH, et al. Estrogen receptor alpha as a predictive biomarker for survival in human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Transl Med*. 2020;18(1):240.
101. Koenigs MB, Lefranc-Torres A, Bonilla-Velez J, Patel KB, Hayes DN, Glomski K, et al. Association of Estrogen Receptor Alpha Expression With Survival in Oropharyngeal Cancer Following Chemoradiation Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(9):933-42.
102. Akyu Takei R, Tomihara K, Yamazaki M, Moniruzzaman R, Heshiki W, Sekido K, et al. Protumor role of estrogen receptor expression in oral squamous cell carcinoma cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;132(5):549-65.
103. Koerdt S, Raguse JD, Neumann F, Beck-Broichsitter B, Kreutzer K, Neumann K, et al. Value of Panendoscopy in the Identification of Synchronous Malignancies in Patients Suffering from Oral Squamous Cell Carcinoma Without Clinical Signs of a Second Primary Tumor. *Anticancer Res*. 2021;41(4):2039-44.
104. Azad AK, Rajaram MV, Metz WL, Cope FO, Blue MS, Vera DR, et al. gamma-Tilmanocept, a New Radiopharmaceutical Tracer for Cancer Sentinel Lymph Nodes, Binds to the Mannose Receptor (CD206). *J Immunol*. 2015;195(5):2019-29.
105. Marcinow AM, Hall N, Byrum E, Teknos TN, Old MO, Agrawal A. Use of a novel receptor-targeted (CD206) radiotracer, 99mTc-tilmanocept, and SPECT/CT for sentinel lymph node detection in oral cavity squamous cell carcinoma: initial institutional report in an ongoing phase 3 study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(9):895-902.
106. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB, Hall NC, Carroll WR, et al. [(99m)Tc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3708-15.
107. den Toom IJ, Mahieu R, van Rooij R, van Es RJJ, Hobbelink MGG, Krijger GC, et al. Sentinel lymph node detection in oral cancer: a within-patient comparison between [(99m)Tc]Tc-tilmanocept and [(99m)Tc]Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(3):851-8.

108. Kågedal Å, Margolin G, Held C, da Silva PFN, Piersiala K, Munck-Wikland E, et al. A Novel Sentinel Lymph Node Approach in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Curr Pharm Des.* 2020;26(31):3834-9.
109. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(2):177-82.
110. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope.* 2009;119(2):312-5.
111. Sagheb K, Sagheb K, Taylor KJ, Al-Nawas B, Walter C. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years. *Clin Oral Investig.* 2014;18(4):1221-7.
112. Berger M, Grau E, Saure D, Ristow O, Thiele O, Hofele C, et al. Occurrence of cervical lymph node metastasis of maxillary squamous cell carcinoma - A monocentric study of 171 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(10):2195-9.
113. Moratin J, Fuchs A, Zeidler C, Müller-Richter UDA, Brands RC, Hartmann S, et al. Squamous cell carcinoma of the maxilla: Analysis of clinicopathological predictors for disease recurrence and metastatic behavior. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(4):611-6.
114. Givi B, Eskander A, Awad MI, Kong Q, Montero PH, Palmer FL, et al. Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck.* 2016;38(Suppl 1):E1688-94.
115. Yang X, Song X, Chu W, Li L, Ma L, Wu Y. Clinicopathological Characteristics and Outcome Predictors in Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva and Hard Palate. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(7):1429-36.
116. Joosten M, de Bree R, Van Cann EM. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol.* 2017;66:87-92.
117. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
118. Götz C, Bischof C, Wolff KD, Kolk A. Detection of HPV infection in head and neck cancers: Promise and pitfalls in the last ten years: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(1):17-28.

119. Tokuzen N, Nakashiro KI, Tojo S, Goda H, Kuribayashi N, Uchida D. Human papillomavirus-16 infection and p16 expression in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2021;22(1):528.
120. Mulder FJ, Klufah F, Janssen FME, Farshadpour F, Willems SM, de Bree R, et al. Presence of Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus, but Absence of Merkel Cell Polyomavirus, in Head and Neck Cancer of Non-Smokers and Non-Drinkers. *Front Oncol.* 2021;10:560434.
121. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):djv403.
122. Sjøland TM, Bjerkli IH, Georgsen JB, Schreurs O, Jebsen P, Laurvik H, et al. High-risk human papilloma virus was not detected in a Norwegian cohort of oral squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Clin Exp Dent Res.* 2021;7(1):70-7.
123. Balan U, Gonsalves N, Jose M, Girish KL. Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating women. *J Contemp Dent Pract.* 2012;13(2):178-81.
124. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004;180(1):55-62.
125. Egloff AM, Rothstein ME, Seethala R, Siegfried JM, Grandis JR, Stabile LP. Cross-talk between estrogen receptor and epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(21):6529-40.
126. Lukits J, Remenár E, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Tímár J. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol.* 2007;30(1):155-60.
127. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963-8.
128. Sharma SJ, Linke JJ, Kroll T, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C. [Current practice of tumour endoscopy in German ENT-clinics]. *Laryngorhinootologie.* 2013;92(3):166-9.
129. Spoerl S, Gerken M, Chamilos C, Spoerl S, Fischer R, Vielsmeier V, et al. Clinical significance of panendoscopy in initial staging of oral squamous cell carcinoma and

- detection of synchronous second malignancies of the upper aerodigestive tract - Insights from a retrospective population-based cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2022;50(6):515-22.
130. Sharma SJ, Linke JJ, Kroll T, Wuerdemann N, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O, et al. Rigid Triple Endoscopy Improves Clinical Staging of Primary Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat.* 2018;41(1-2):35-8.
  131. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011;33(7):949-53.
  132. Noor A, Stepan L, Kao SS, Dharmawardana N, Ooi EH, Hodge JC, et al. Reviewing indications for panendoscopy in the investigation of head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2018;132(10):901-5.
  133. Valentin A, Goetz M, Hetzel J, Reinert S, Hoefert S. Routine panendoscopy in oral squamous cell cancer patients: mandatory or facultative? *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1245-54.
  134. 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.
  135. Tanaka K, Hanai N, Eba J, Mizusawa J, Asakage T, Homma A, et al. Randomized phase III study to evaluate the value of omission of prophylactic neck dissection for stage I/II tongue cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1601, RESPOND). *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(12):1105-8.
  136. Singh A, Roy S, Tuljapurkar V, Nair D, Chaturvedi P. Critical Review of the Current Evidence on Sentinel Node Biopsy in Oral Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(6):783-91.
  137. Loree JT, Popat SR, Burke MS, Frustino J, Grewal JS, Loree TR. Sentinel lymph node biopsy for management of the N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2019;120(2):101-8.
  138. Miura K, Hirakawa H, Uemura H, Yoshimoto S, Shiotani A, Sugawara M, et al. Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase II trial. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44(3):319-26.

139. Schilling C, Shaw R, Schache A, McMahon J, Chegini S, Kerawala C, et al. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(8):757-62.
140. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170322.
141. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(18):2777-84.
142. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, Frendø M, Kiss K, Lelkaitis G, et al. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1033-40.
143. Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer.* 2019;107:86-92.
144. Majumdar KS, Rao VUS, Prasad R, Ramaswamy V, Sinha P, Subash A. Incidence of Micrometastasis and Isolated Tumour Cells in Clinicopathologically Node-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19(1):131-5.
145. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B, et al. Elective Neck Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancer Patients: The Dutch Experience. *Cancers.* 2020;12(7):1783.
146. Mahieu R, den Toom IJ, van Rooij R, van Es RJJ, Hobbelink MGG, Krijger GC, et al. Diagnostic accuracy of [(99m) Tc]Tc-tilmanocept compared to [(99m) Tc]Tc-nanocolloid for sentinel lymph node identification in early-stage oral cancer. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(6):1383-8.
147. Mahieu R, Krijger GC, Ververs FFT, de Roos R, de Bree R, de Keizer B. [(68)Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in early-stage oral cavity carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(4):1246-7.
148. de Bree R, Mahieu R, Donders DNV, de Keizer B. Detection of sentinel lymph nodes by tilmanocept in oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis.* 2022;39(3):417-9.

149. Mahieu R, Donders DNV, Krijger GC, Ververs FFT, de Roos R, Bemelmans J, et al. Within-patient comparison between [(68)Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymphoscintigraphy and [(99m)Tc]Tc-tilmanocept lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in oral cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):2023-36.
150. Mwagiru D, Shivashankar P, Wong E, Farlow D, Cambden B, Abdul-Razak M. Tilmanocept as a novel tracer for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in melanoma and oral cancer. *ANZ J Surg*. 2022;92(10):2607-12.

## 7 Erklärung

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift