DISSERTATION

Untersuchungen zur Inzidenz von Lymphknotenmetastasen von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage

-

Lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma of the upper oral cavity

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Sophie Runge

Erstbetreuung: PD Dr. med. Dr. med. dent. Steffen Koerdt

Datum der Promotion: 28.02.2025

Vorwort

Hiermit weise ich, Anna-Sophie Runge, darauf hin, dass Ergebnisse aus meiner Dissertation in folgender Vorabpublikation bereits veröffentlicht wurden.

Doll C, Mrosk F, Wuester 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 Jul;130:105898.
DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105898. Epub 2022 May 13. PMID: 35576886.

Inhaltsverzeichnis

1 Abbildungsverzeichnis 6
2 Tabellenverzeichnis 8
3 Abkürzungsverzeichnis 10
4 Abstrakt 13
4.1 Deutsche Version 13
4.2 Englische Version 14
5 Einleitung 16
5.1 Einführung 16
5.2 Epidemiologie 17
5.3 Lokalisation 19
5.4 Ätiologie 20
5.5 Klinische Symptomatik und Diagnostik 21
5.6 Staging des Mundhöhlenkarzinoms 23
5.6.1 Stadieneinteilung 24
5.6.2 Grading 29
5.7 Metastasierungswege 29
5.7.1 Lymphknotenmetastasen 30
5.7.2 Fernmetastasen 31
5.8 Therapie 32
5.8.1 Operatives Vorgehen 33
5.8.1.1 Primärtumorresektion 33
5.8.1.2 Neck Dissection 33
5.8.1.3 Defektrekonstruktion 36
5.8.2 Adjuvante Therapie 36
5.8.2.1 Radiotherapie 36
5.8.2.2 Chemotherapie 38
5.8.2.3 Immuntherapie 39
6 Zielsetzung der Arbeit 39
7 Material und Methodik 40
7.1 Ein- und Ausschlusskriterien 40
7.2 Datenerhebung 41
7.3 Methodik 41
7.4 Angewandte statistische Tests 43
8 Ergebnisse 44
8.1 Patientenparameter 45

8.1.1 Alter 45
8.1.2 Geschlecht 46
8.2 Präoperative Parameter 47
8.2.1 Klinisches T-Stadium 47
8.2.2 Mittellinienüberschreitung des Primärtumors 48
8.2.3 Seite des Primärtumors 48
8.2.4 Klinischer Nodalstatus (cN) 49
8.3 Operation mit Neck Dissection 50
8.4 Postoperative Parameter 52
8.4.1 Pathohistologisches T-Stadium (pT) 52
8.4.2 Tumordurchmesser 53
8.4.3 Invasionstiefe 54
8.4.4 Gefäßinvasion 55
8.4.5 Lymphgefäßinvasion 55
8.4.6 Perineuralscheideninvasion 56
8.4.7 Knocheninfiltration 57
8.4.8 Differenzierungsgrad 58
8.4.9 Resektionsstatus 59
8.5 Lymphknotenmetastasen 60
8.5.1 Pathohistologischer Nodalstatus (pN) 60
8.5.2 Metastasierungsrate 61
8.5.3 Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen 62
8.5.4 Lymphknotenrezidive (= Regionäre Rezidive) 64
8.5.5 Lymphknotenmetastasen in toto 65
8.5.6 Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen in toto 66
8.5.7 Kontralaterale Lymphknotenmetastasen 67
8.5.8 Anzahl Lymphknotenmetastasen / resezierte Lymphknoten 68
8.5.9 Kapselüberschreitendes Wachstum der Lymphknotenmetastasen 69
8.5.10 Lokalisation der Lymphknotenmetastasen 70
8.5.11 Okkulte Lymphknotenmetastasen 71
8.6 Fernmetastasen / Fernrezidive 72
8.7 Rezidive 73
8.8 Zusammenfassung des Vergleichs nach Tumorlokalisation 74
8.9 Überlebenszeitanalysen 76
8.9.1 Gesamtüberleben der Patient:innen 76
8.9.2 Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben 77
8.9.3 Einfluss der Lymphknotenmetastasen auf das Überleben 79

8.9.4 Einfluss des kapselüberschreitenden Wachstums der Lymphknotenmetastasen auf das Überleben 80
8.9.5 Einfluss der Invasionstiefe von ≥ 4 mm auf das Überleben 82
9 Diskussion 83
9.1 Alter und Geschlecht 83
9.2 Präoperative Variablen 84
9.3 Operation mit Neck Dissection 85
9.4 Pathohistologische Variablen 86
9.5 Lymphknotenmetastasen 87
9.5.1 Wie hoch ist die Metastasierungsrate von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage? 87
9.5.2 Welche Level sind von Lymphknotenmetastasen betroffen? 88
9.5.3 Gibt es kontralaterale Lymphknotenmetastasen? 89
9.5.4 Gibt es Prädiktoren für das Metastasierungsverhalten von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage? 90
9.5.5 Gibt es eine allgemeine Empfehlung zum Lymphknotenmanagement von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage? 93
9.6 Fünf-Jahres-Überleben und seine Einflussfaktoren 95
9.6.1 Das Überleben und die Tumorlokalisation 95
9.6.2 Das Überleben und die Lymphknotenmetastasen 96
9.6.3 Das Überleben und das kapselüberschreitende Wachstum der Lymphknotenmetastasen 96
9.6.4 Das Überleben und die Invasionstiefe 97
9.7 Stärken und Schwächen der Studie 98
10 Zusammenfassung 99
11 Literaturverzeichnis 101
12 Anhang 119
12.1 Eidesstattliche Versicherung 119
12.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen 120
12.3 Lebenslauf 121
12.4 Publikationsliste 122
12.5 Danksagung 122
12.6 Bescheinigung Statistik 123

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Anatomie der oberen Mundhöhle (Foto privat) 20
Abbildung 2 - Level des Halses nach Robbins (Foto privat) 34
Abbildung 3 - Ursprüngliches Patientenkollektiv der Studie 41
Abbildung 4 - Gruppen der Tumorlokalisation 44
Abbildung 5 - Alter bei OP nach Tumorlokalisation 45
Abbildung 6 - Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs 46
Abbildung 7 - Klinisches T-Stadium des Gesamtkollektivs 47
Abbildung 8 - Mittellinienüberschreitung der Oberkiefer-/Gaumengruppe 48
Abbildung 9 - Seite des Primärtumors 49
Abbildung 10 - Klinischer Nodalstatus des Gesamtkollektivs 50
Abbildung 11 - Neck Dissection-Form (nach Halsseite) 51
Abbildung 12 - pathohistologisches T-Stadium des Gesamtkollektivs 52
Abbildung 13 - pathohistologischer Tumordurchmesser in mm nach Tumorlokalisation 54
Abbildung 14 - Invasionstiefe (DOI) in mm nach Tumorlokalisation 55
Abbildung 15 - Lymphgefäßinvasion des Gesamtkollektivs 56
Abbildung 16 - Perineuralscheideninvasion des Gesamtkollektivs 57
Abbildung 17 - Knocheninfiltration der Oberkiefer-/Gaumengruppe 58
Abbildung 18 - Differenzierungsgrad des Gesamtkollektivs 58
Abbildung 19 - Resektionsstatus des Gesamtkollektivs 59
Abbildung 20 - pathohistologischer Nodalstatus des Gesamtkollektivs mit ND 60
Abbildung 21 - Lymphknotenmetastasen des Gesamtkollektivs 61
Abbildung 22 - Boxplot Invasionstiefe (DOI) nach primärem pathohistologischen Nodalstatus (p=0,025) 63
Abbildung 23 - Lymphknotenrezidive des Gesamtkollektivs 65
Abbildung 24 - Lymphknotenmetastasen in toto des Gesamtkollektivs 66
Abbildung 25 - Lymphknotenmetastasen nach Anzahl 69
Abbildung 26 - Kapselüberschreitendes Wachstum 70
Abbildung 27 - Fernmetastasen des Gesamtkollektivs 73
Abbildung 28 - Rezidive des Gesamtkollektivs 74
Abbildung 29 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs 76

Abbildung 30 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben des Gesamtkollektivs 77
Abbildung 31 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf die Tumorlokalisation 78
Abbildung 32 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf die Tumorlokalisation 78
Abbildung 33 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf Lymphknotenmetastasen 79
Abbildung 34 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf Lymphknotenmetastasen 80
Abbildung 35 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf das kapselüberschreitende Wachstum 81
Abbildung 36 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf das kapselüberschreitende Wachstum 81
Abbildung 37 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf die Invasionstiefe 82
Abbildung 38 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf die Invasionstiefe 83

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Inzidenz 18
Tabelle 2 - Mortalität 18
Tabelle 3 - Prävalenz und Überlebensraten 18
Tabelle 4 - Fakultative Symptome bei Mundhöhlenkarzinom 22
Tabelle 5 - TNM-Klassifikation der UICC für Mundhöhlenkarzinome, 7. Auflage 24
Tabelle 6 - TNM-Klassifikation der UICC für Mundhöhlenkarzinome, 8. Auflage 26
Tabelle 7 - Parameter der Pathologie von Lymphknotenmetastasen nach Werner, 2014 28
Tabelle 8 - Grading nach Wittekind (2010 und 2017) 29
Tabelle 9 - Übersicht Metastasierung nach Teymoortash, 2012 30
Tabelle 10 - Einflussfaktoren der Prognose bei N>0 nach Werner, 2014 31
Tabelle 11 - Definition Level I bis VI (Robbins et al., 2002) 34
Tabelle 12 - Modifikationen der Neck Dissection nach Robbins, 2002 35
Tabelle 13 - Übersicht der Strahlentherapie nach Wolff et. al., 2021 37
Tabelle 14 - Übersicht der Chemotherapie nach Wolff et al., 2021 38
Tabelle 15 - Kriterien 40
Tabelle 16 - Kollektiv nach Tumorlokalisation 44
Tabelle 17 - Alter bei Tumoroperation 45
Tabelle 18 - Geschlechterverteilung nach Tumorlokalisation 46
Tabelle 19 - Klinisches T-Stadium 47
Tabelle 20 - Seite des Primärtumors nach Tumorlokalisation 49
Tabelle 21 - Klinischer Nodalstatus (cN) 49
Tabelle 22 - Verteilung der Neck Dissection-Form nach Halsseite 51
Tabelle 23 - Übersicht der Neck Dissection 52
Tabelle 24 - pathohistologisches T-Stadium 53
Tabelle 25 - pathohistologischer Tumordurchmesser (Maximum) 53
Tabelle 26 - Invasionstiefe nach Tumorlokalisation 54
Tabelle 27 - Lymphgefäßinvasion nach Tumorlokalisation 55
Tabelle 28 - Perineuralscheideninvasion nach Tumorlokalisation 56
Tabelle 29 - Knocheninfiltration nach Tumorlokalisation 57
Tabelle 30 - Differenzierungsgrad nach Tumorlokalisation 59
Tabelle 31 - Resektionsstatus nach Tumorlokalisation 60

Tabelle 32 - pN-Status nach Tumorlokalisation 61
Tabelle 33 - Lymphknotenmetastasen nach Tumorlokalisation 62
Tabelle 34 - Risikofaktoren für primäre Lymphknotenmetastasen-Parameter mit Signifikanz- werten (p) 63
Tabelle 35 - Invasionstiefe nach pN-Status 64
Tabelle 36 - Lymphknotenrezidive nach Tumorlokalisation 65
Tabelle 37 - Lymphknotenmetastasen in toto nach Tumorlokalisation 65
Tabelle 38 - Risikofaktoren Lymphknotenmetastasen in toto - Parameter mit Signifikanzwerten (p) 67
Tabelle 39 - Übersicht der Lymphknoten 68
Tabelle 40 - Kapselüberschreitendes Wachstum bezogen auf Patienten mit positivem Nodalstatus 69
Tabelle 41 - Lymphknotenmetastasen nach Lokalisation 70
Tabelle 42 - Lymphknotenrezidive nach Lokalisation 71
Tabelle 43 - Lymphknotenmetastasen in toto nach Lokalisation 71
Tabelle 44 - Okkulte Lymphknotenmetastasen 72
Tabelle 45 - Fernmetastasen nach Tumorlokalisation 73
Tabelle 46 - Rezidiv nach Tumorlokalisation 74
Tabelle 47 - Vergleich Oberkiefer-/Gaumengruppe und Wangengruppe Parameter und Signifikanzwerte (p) 75

3 Abkürzungsverzeichnis

5JÜR	Fünf-Jahres-Überlebensrate
ANOVA	analysis of variance (engl.) = Varianzanalyse
CI	Konfidenzintervall
CiS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches TNM
CTx	Chemotherapie
CUP	cancer of unknown Primary (engl.) = Krebs bei unbekanntem Primärtumor
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DOI	depth of Invasion (engl.) = Invasionstiefe
ECS	extracapsular spread (engl.) = extrakapsuläre Ausbreitung / kapselüberschreitendes Wachstum
EGFR	epidermal-growth-factor-receptor (engl.) = epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
END	Erweiterte Neck Dissection
ERND	Erweiterte Radikale Neck Dissection
F	ANOVA
FDG	Flourdesoxyglucose
G	Grading
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
Gy	Gray
HIFα	Hypoxie-induzierter Faktor α
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HPV	Humanes Papilloma Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer (engl.) = Internationale Agentur für Krebsforschung
IORN	Infizierte Osteoradionekrose
ICD-10	International Classification of Diseases 10. Version
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IQA	Interquartilsabstand
Kum.	Kumuliert

LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasierung
M.	Musculus
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRND	Modifiziert Radikale Neck Dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodalstatus
N.	Nervus
n	Fallzahl
ND	Neck Dissection - Halslymphknotenausräumung
OP	Operation
p	Signifikanzwert
p53	Protein 53
PE	Probeentnahme
PET	Positronenemissionstomographie
Pn	Perineuralscheide
Proc.	Processus
PSA	Panoramaschichtaufnahme
pTNM	pathohistologisches TNM
PW	Prädiktiver Wert
py	pack-years **(**engl.) = Packungsjahre, Einheit für Rauchdosis
R	Resektionsstatus
RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
RND	Radikale Neck Dissection
SCM	Musculus sternocleidomastoideus
SD	Standardabweichung
SLN	sentinel lymph node (engl.) = Sentinellymphknoten
SLNB	sentinel lymph node biopsy (engl.) = Sentinellymphknotenbiopsie
SND	Selektive Neck Dissection
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Ausdehnung des Primärtumors
TEE	Transösophageale Echokardiographie

TNM	Tumor, Nodus, Metastase (Klassifikation maligner Tumoren)
U	Mann-Whitney-U-Test
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena
WHO	World Health Organization (engl.) = Weltgesundheitsorganisation
X^2-Test	Chi-Quadrat Test

4 Abstrakt

4.1 Deutsche Version

Einleitung: Zum oralen Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhlenetage (Oberkiefer, Hartgaumen, Wange) und deren lymphogenen Metastasierung ist die Datenlage gering. Das Ziel dieser Untersuchung ist das Metastasierungsverhalten dieser Karzinome und einen Algorithmus zur Therapie mit Fokus auf das Halslymphknotenmanagement zu erarbeiten.

Methoden: In dieser Studie wurden Patient:innen mit oralem Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhlenetage retrospektiv untersucht. Primär chirurgisch behandelte Patient:innen der Jahre 2012 bis 2017 der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden eingeschlossen. Die Datenerhebung und Analyse wurde mit Microsoft Excel 2016 und IBM SPSS 27.0 durchgeführt.

Ergebnisse:

70 Patient:innen (38 Frauen, 32 Männer; Durchschnittsalter=66 Jahre, Altersspanne=35-95 Jahre) wurden untersucht. Das Follow-up betrug 37,4 (SD ± 22,3) Monate. Die Lokalisation der Primärtumoren waren Wange (58,6 %) und Oberkiefer mit Hartgaumen (41,4 %). Die pT1- und pT2-Stadien waren überrepräsentiert (75,7 %) und der Großteil der Tumoren war mäßig differenziert (G2) (72,9 %). Zudem lag eine hohe lymphogene Metastasierungsrate von 37,9 % vor. Die Karzinome metastasierten bevorzugt in die ipsilateralen Level IB (45,7 %), Level IIA und B (32,6 %) und Level III (8,7 %). Es zeigten sich auch Lymphknotenmetastasen in den Level IV und V (6,5 %) und kontralateral in den Level I-III (6,5 %). Die kontralateralen Lymphknotenmetastasen traten ausschließlich bei Patient:innen mit Oberkiefer-/Gaumentumoren (4,5 %) und unabhängig des T-Stadiums und der Mittellinienüberschreitung des Primärtumors auf. Die okkulte Metastasierungsrate lag bei 22,7 %. Der schlechte Differenzierungsgrad (p=0,031), die hohe Invasionstiefe (p=0,030) und die Lymphgefäßinvasion (p=0,028) standen im signifikanten Zusammenhang mit der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen. Für das pathohistologische T-Stadium (p=0,142) und die Tumorlokalisation (p=0,818) konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. In der Analyse der Gesamtüberlebenszeit ergab sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 61 %. Es konnte dargestellt werden, dass ein positiver Nodalstatus (p=0,035) und eine Invasionstiefe von ≥ 4 mm (p=0,014) das Überleben signifikant negativ beeinflussen. Für Tumorpatient:innen mit

Lymphknotenmetastasen war das Risiko signifikant erhöht an einem Rezidiv zu erkranken (p=0,003).

Diskussion: Für die oralen Plattenepithelkarzinome der oberen Mundhöhlenetage sollte aufgrund der hohen lymphogenen und okkulten Metastasierungsrate (37,9 % und 22,7 %) eine ipsilaterale selektive Neck Dissection der zervikalen Lymphknoten in den Level I-III auch bei Patient:innen mit klinisch unauffälligem Hals (cN0) vorgenommen werden. Neben den bisherigen Staging-Methoden aus Klinik, Bildgebung und Pathohistologie müssen weitere Untersuchungen zur Diagnostik z.B. durch molekularbiologische Marker zur Vorhersage der lymphogenen Metastasierung etabliert werden.

4.2 Englische Version

Introduction: Squamous cell carcinomas of the upper oral cavity (maxilla, hard palate, cheek) and their metastatic behavior are rarely described in studies. There is an ongoing debate on the neck treatment of these patients. The purpose of this study was to investigate predictors for lymph node metastases and propose an algorithm for the neck management.

Methods: In the department of oral and maxillofacial surgery at Charité Universitätsmedizin Berlin, patients were enrolled with primarily surgically treated squamous cell carcinoma of the upper oral cavity between 2012 and 2017. Patient's data were collected retrospectively with Microsoft Excel 2016 and the results were analysed using IBM SPSS 27.0.

Results: 70 patients (38 females, 32 males; mean age=66 years, range=35-95 years) were included. The mean follow-up was 37,4 (SD ± 22,3) months. Tumor sites were cheek (58,6 %) and maxilla with hard palate (41,4 %). Pathology was mainly pT1 and pT2 (75,7 %) and most of the carcinomas were moderate differentiated (G2) (72,9 %).

Rate of cervical lymph node metastases was 37,9 %. The most common levels with lymph node metastases were ipsilaterally in level IB (45,7 %), level IIA and B (32,6 %) and level III (8,7 %). In rarer cases, metastases were found in ipsilateral levels IV and V (6,5 %) and in contralateral levels I to III (6,5 %). Primary tumours of patients with contralateral lymph node metastases were located solely maxillopalatal (4,5 %) and lymph node metastases occur independent to mid-line extension and high T-stage. The incidence of occult metastases was 22,7 %. The depth of invasion (p=0,030), pathological grading

(p=0,031) and lymph vessel infiltration (p=0,028) were significantly correlated with an increased incidence of cervical metastases. The histopathological T-stage and tumor localization were not found to be significant with a p-value of 0,142 and 0,818, respectively.

The five-year survival rate was 61 %, collectively. Presence of lymph node metastases (p=0,035) and depth of invasion ≥ 4mm (p=0,014) impaired overall survival significantly. Metastatic oral squmaous cell carcinoma was significantly associated with higher risk of disease recurrence (p=0,003).

Discussion: Because of a metastatic rate of 37,9 % and an occult metastatic rate of 22,7 %, an ipsilateral selective neck dissection of levels I-III even in cases with no evidence of spread to cervical lymph nodes (cN0) can be recommended. In addition to clinical, radiological and pathohistological examinations, further investigations on diagnostic methods e.g. biomarkers for the prediction of lymph node metastases are needed.

5 Einleitung

5.1 Einführung

Das Plattenepithelkarzinom betrifft 2-4 % aller malignen Erkrankungen und gehört mit über 90 % zu den häufigsten bösartigen Neubildungen der Mundhöhle (Montero und Patel, 2015). Es hat seinen Ursprung in der Entartung des hauptsächlich unverhornten Plattenepithels der Mundschleimhaut (Rivera, 2015). Ein Großteil der Mundhöhlenkarzinome ist auf einen ungesunden Lebensstil zurückzuführen, da als Hauptrisikofaktoren Tabak- und Alkoholabusus bekannt sind (Talamini et al., 2002). Jährlich versterben weltweit bis zu 145.000 Patient:innen am Mundhöhlenkarzinom (Ghantous und Abu Elnaaj, 2017). Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate (5JÜR) in Deutschland lag 2017/2018 bei 52 - 62 % (Erdmann et al., 2021). In den letzten Jahren hat die signifikante Zunahme der operativen Bemühungen vor allem in Bezug auf die weniger traumatische Rekonstruktion mit freien mikrovaskulären Lappentechniken und die verbesserte Nachsorge zu einer langfristigen Lebensqualitätssteigerung der Tumorpatient:innen geführt (Gotz et al., 2016). Dennoch sind vor allem lokoregionäre Rezidive und auch Zweitkarzinome innerhalb der fünf Jahre nach der Erstdiagnose eine Herausforderung für Behandler:innen. Für fortgeschrittene orale Plattenepithelkarzinome liegt damit die 5JÜR bei 30 % (Gotz et al., 2016). Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erschien zuletzt im März 2021. Gemäß der Leitlinie empfiehlt sich ein multimodales Behandlungskonzept, welches bei sinnvoller Operabilität aus chirurgischer Intervention und einer risikoadaptierten adjuvanten Radio- / Chemotherapie besteht (Wolff et al., 2021). Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben werden signifikant von dem Auftreten von zervikalen Lymphknotenmetastasen beeinflusst (Capote et al., 2007, Kohler und Kowalski, 2011). Daher führt die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen zu einer Indikation für eine adjuvante Therapie (Kohler und Kowalski, 2019). Gerade bei oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage ist die Datenlage zur Metastasierung gering und die Empfehlungen zur Therapie divers. Die Prävalenz des oralen Plattenepithelkarzinoms des Hartgaumens, des oberen Alveolarfortsatzes und der oberen Gingiva ist im Vergleich zu anderen Lokalsationen gering (Sundermann et al., 2018). Somit ergibt sich für eine kleine Gruppe von Tumoren die Frage nach dem Metastasierungsrisiko und ableitend davon einer Therapieempfehlung.

5.2 Epidemiologie

Das Mundhöhlenkarzinom steht an 11. Stelle aller Tumorerkrankungen weltweit und tritt mit 369.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf (Ghantous und Abu Elnaaj, 2017). Die Inzidenz und Mortalität des Mundhöhlenkarzinoms variieren weltweit. In südzentralasiatischen Ländern wie Indien, Pakistan und Sri Lanka treten die Karzinome der Mundhöhle und der Lippen besonders häufig auf. Papua-Neuguinea hat die weltweit höchste Inzidenz (43/100.000) an Mundhöhlen-/Lippenkarzinomen aufgrund des häufigen Konsums von Betelnuss (Nwe et al., 2017, Sung et al., 2021). Weltweit zeigt sich die Tendenz der Zunahme von Patient:innen mit Mundhöhlenkarzinomen vor allem in jungem Alter (Sung et al., 2021).

In Europa ist die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms wie in Südostasien höher als in anderen Regionen der Welt. Den Ergebnissen der Studie GLOBOCAN (Global Burden Of Cancer) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge, lag die Inzidenz im Jahr 2020 bei etwa 65.300 Neuerkrankungen. Vor allem osteuropäische Staaten wie Ungarn, die Slowakei und Slowenien, aber auch zentraleuropäische Staaten wie Frankreich zeigten höhere Inzidenzen als der Rest Europas (WHO/IARC, 2021b). In Europa verstarben im Jahr 2020 ca. 25.000 Patient:innen am Mundhöhlenkarzinom und von 36 erhobenen Krebsarten stand das Mundhöhlenkarzinom hinsichtlich der Mortalität an 20. Stelle (Sung et al., 2021, WHO/IARC, 2021a).

In Deutschland gab es im Jahr 2018 nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts circa 14.310 Neuerkrankungen eines Karzinoms in Mundhöhle und Rachen (ICD-10: C00-C14), davon ca. 4.490 bei Frauen und ca. 9.820 bei Männern. Die standardisierte Erkrankungsrate lag 2018 bei 6,8 je 100.000 Personen für Frauen und 17,2 je 100.000 Personen für Männer. Männer erkrankten somit häufiger als Frauen und waren im Durchschnitt zwei Jahre jünger. Das Durchschnittsalter bei der Erkrankung von Männern lag bei 64 Jahren und von Frauen bei 66 Jahren. Darüber hinaus lag die standardisierte Sterberate für Männer (6,6/100.000 Personen) deutlich höher als für Frauen (1,9/100.000 Personen) (Erdmann et al., 2021). Das Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom stand bei Männern an achter Stelle (3,7%) und bei Frauen an 13. Stelle (1,9%) aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 2018 in Deutschland (Erdmann et al., 2021). Gemäß den Angaben zum UICC-Tumorstadium der Mundhöhlenkarzinome (C02-C06) wird etwa jeder dritte orale Tumor bei Frauen im frühen Stadium I diagnostiziert, wobei es bei Männern nur etwa jeder vierte Tumor ist (Erdmann et al., 2021).

Im Folgenden soll die Inzidenz, die Mortalität, die Prävalenz und die Überlebensrate der Patient:innen mit Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10: C00-C14) in Deutschland dargestellt werden (Tabelle 1-3).

Tabelle 1-3 Epidemiologische Zahlen nach Erdmann et al., 2021

Tabelle 1 - Inzidenz

Inzidenz	**2017**		**2018**		**Prognose für 2022**	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	4.560	9.800	4.490	9.820	4.900	9.700
rohe Erkrankungsrate [1]	10,9	24,0	10,7	24,0	11,6	23,5
standardisierte Erkrankungsrate [1,2]	7,0	17,4	6,8	17,2	7,0	16,0
mittleres Erkrankungsalter [3]	66	63	66	64		

Tabelle 2 - Mortalität

Mortalität	**2017**		**2018**		**2019**	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	1.402	3.963	1.442	3.970	1.479	3.888
rohe Sterberate [1]	3,3	9,7	3,4	9,7	3,5	9,5
standardisierte Sterberate [1,2]	1,8	6,7	1,9	6,6	1,9	6,3
mittleres Sterbealter [3]	72	66	72	66	73	67

Tabelle 3 - Prävalenz und Überlebensraten

Prävalenz und Überlebensraten	**5 Jahre**		**10 Jahre**		**25 Jahre**	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	15.300	30.300	24.100	48.700	35.100	71.400
absolute Überlebensrate (2017-2018) [4]	55 (54-61)	46 (44-49)	40 (38-49)	31 (29-34)		
relative Überlebensrate (2017-2018) [4]	62 (61-67)	52 (50-56)	51 (49-62)	40 (38-44)		

[1] je 100.000 Personen [2] altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung [3] Median [4] in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

5.3 Lokalisation

Die Mundhöhle wird topographisch in unterschiedliche anatomische Bereiche gegliedert. Auf Basis der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) der WHO wird in den Bereich der Mundschleimhaut der Ober- und Unterlippe (C 00.3, C 00.4), der Lippeninnenseite o.n.A. (C 00.5) und Lippenkommisur (C 00.6), des Zungengrundes (C 01), der Zunge mit Zungenrücken (C 02.0), der Zungenrand (C 02.1), der Zungenunterfläche (C 02.2), der vorderen zwei Drittel der Zunge (C 02.3), des Oberkieferzahnfleischs (C 03.0), des Unterkieferzahnfleischs (C 03.1), des vorderen und seitlichen Mundbodens (C 04.0, C 04.1), des Hartgaumens (C 05.0), des Weichgaumens (C 05.1) und der Uvula (C 05.2), der Wangenschleimhaut (C 06.0), des *Vestibulum oris* (C 06.1) und der Retromolarregion (C 06.2) unterteilt (DIMDI, 2020).
Die Mundhöhle (*Cavum oris*) wird kranial durch den Gaumen, lateral durch die Wangen, ventral durch die Lippen und kaudal von dem Mundboden begrenzt. Dorsal schließt sich der Oropharynx an (Schünke et al., 2018).
Am häufigsten tritt das orale Plattenepithelkarzinom im Bereich der Zunge und des Mundbodens auf (Jerjes et al., 2010, Sundermann et al., 2018). Die Maxilla ist mit 0,5 - 5 % aller oralen Plattenepithelkarzinome eher selten betroffen (Sagheb et al., 2014). In Abbildung 1 sind die für diese Untersuchung relevanten Lokalisationen dargestellt.

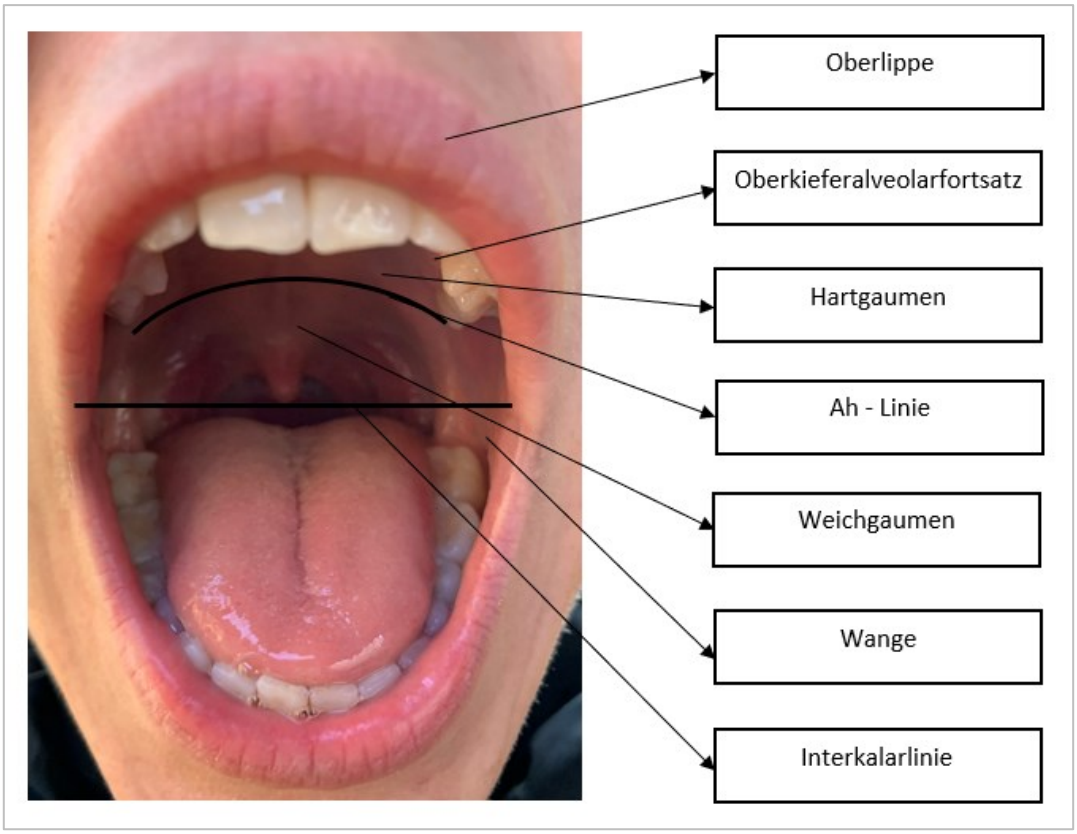

Abbildung 1 - Anatomie der oberen Mundhöhle (Foto privat)

5.4 Ätiologie

Die Entstehung des oralen Plattenepithelkarzinoms ist ein komplexer mehrschrittiger Prozess. Die Zellen des mehrschichtig unverhornten Plattenepithels der Mundschleimhaut werden durch Kanzerogene genetisch instabil und führen zu Aneuploidie. Dabei werden genetische Veränderungen im Tumorsuppressorgen TP53, in dem Rezeptor NOTCH-1 und in dem Rezeptor des Epidermalen-Wachstumsfaktors (EGFR) verursacht (Brennan et al., 1995, Hunter et al., 2005, Rivera, 2015). Die Basalmembran wird aufgrund zunehmender Zellproliferation und unkontrolliertem Wachstum durchbrochen. Die Tumorzellen exprimieren Matrix-Metallo-Proteinasen, Interleukine und Tumornekrosefaktoren und die Zelladhäsion der verbundenen Epithelzellen geht verloren. Es folgt die Tumorzellinvasion in umliegende Strukturen und die Einwanderung der tumorassoziierten Makrophagen und der tumorinfiltrierten Lymphozyten (Rivera, 2015). Die relevantesten Kanzerogene sind Tabak und Alkohol (Chi et al., 2015, Jansen et al., 2018). Bei 90 % der Patient:innen ist deren regelmäßiger Konsum anamnestisch zutreffend. Beide Risikofaktoren zusammen zeigen einen

Synergieeffekt (Rivera, 2015). Je mehr und je länger ein Patient Tabak und / oder Alkohol konsumiert, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms.
Das relative Erkrankungsrisiko erhöht sich bei Rauchern nach 40 Packungsjahren (py) gegenüber Nichtrauchern um das Siebenfache. Zu den Kanzerogenen des Tabaks gehören Nitrosamine, welche durch die Nitrosierung des Nikotins entstehen (Gupta et al., 1996). Die Kombination aus chronischem Alkohol- und Tabakkonsum erhöht das Erkrankungsrisiko auf das Dreißigfache (Talamini et al., 2002). Die erhöhte alkoholbedingte Permeabilität der Mukosa lässt die Kanzerogene des Tabaks sehr viel tiefer und stärker in die Gewebeschichten vordringen (Rothman und Keller, 1972). Bagnardi et al. zeigten in ihrer Meta-Analyse im Jahr 2015, dass Alkoholiker fünfmal häufiger am Mundhöhlenkarzinom erkranken als Nicht-Alkoholiker (Bagnardi et al., 2015). Die Prävalenz der HPV-assoziierten Mundhöhlenkarzinome wird derzeitig auf unter 5 % geschätzt (Wolff et al., 2021). Immer mehr Studien zeigen, dass der vermeintlich potenzielle Risikofaktor für das Mundhöhlenkarzinom eine untergeordnete Rolle spielt (Kansy et al., 2014, Gotz et al., 2016, Nauta et al., 2021). Ein Zusammenhang von einst erkannten Hochrisiko-Typen wie zum Beispiel das p16-Protein und dem Mundhöhlenkarzinom wird in aktuellen Studien widerlegt. So gilt das p16-Protein nicht mehr als verlässlicher Surrogatmarker für eine HPV-Infektion bei Mundhöhlenkarzinom (Doll et al., 2022). Nachweislich spielt HPV bei den Oropharynxkarzinomen besonders bei jungen Patient:innen eine Rolle (Steffen et al., 2022).
Zusätzliche Risikofaktoren für ein Mundhöhlenkarzinom sind im Folgenden aufgelistet:

- Schlechte Mundhygiene (Fitzpatrick und Katz, 2010, Gondivkar et al., 2013, Ahrens et al., 2014)
- Chronische Entzündungen der Mundschleimhaut (Goertzen et al., 2018)
- Immunschwäche/ -suppression (Chi et al., 2015)
- Übermäßiger Konsum von Fleisch und gebratenen Speisen (Levi et al., 2000, Oreggia et al., 2001, Bosetti et al., 2002, Bosetti et al., 2003)
- Betelnuss-Kauen (Nwe et al., 2017, Sung et al., 2021)

5.5 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die Früherkennung hat eine zentrale Bedeutung für die Prognose der Patient:innen mit Mundhöhlenkarzinom. Im Frühstadium ist die Heilungsaussicht deutlich besser als bei

fortgeschrittenen Tumoren (Pitiphat et al., 2002, Wolff et al., 2012). Ein *oraler Lichen planus (OLP)*, eine Leukoplakie oder Erythroplakie können als Vorläuferläsionen auftreten. Vornehmlich weiße Läsionen, die nicht eindeutig einer anderen Erkrankung zugeordnet werden können, werden als Leukoplakie angesehen. Durchaus kann sich diese zu einem Malignom transferieren (van der Waal und Scully, 2011). Grundsätzlich ist jede Schleimhautveränderung, welche länger als 14 Tage in der Mundhöhle persistiert, tumorverdächtig und muss eine Probeentnahme (PE) zur histologischen Befundsicherung zur Folge haben (Wolff et al., 2021). Diese Veränderungen können sich in Form eines Gewebeüberschusses und/oder Gewebedefekts, einer Farbveränderung oder Verhärtung zeigen. Klinisch ist ein orales Plattenepithelkarzinom durch ein zentrales Ulkus mit peripherem Randwall und weißlichen (leukoplakischen) Auflagerungen in Folge einer Keratinisierung charakterisiert (Wolff et al., 2021). In manchen Fällen kann die Keratinisierung jedoch auch fehlen. Im beginnenden Stadium kann z.B. eine knötchenförmige Epithelverdickung oder ein flacher Oberflächendefekt zu sehen sein. Bei Tumorprogression kann sich dann eine flächige Ausbreitung oder ein zapfenförmiges Wachstum in die Tiefe zeigen. Die Patient:innen weisen allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Leistungsabfall und eine Gewichtsabnahme auf. Spezifische, klinische Symptome bei der Erkrankung am Mundhöhlenkarzinom werden in Tabelle 4 dargestellt (Wolff et al., 2021).

Tabelle 4 - Fakultative Symptome bei Mundhöhlenkarzinom

Symptome		
Schmerzen zervikal / oral	Persistierendes, einseitiges Fremdkörpergefühl	Unklare Zahnlockerung, ohne Parodontitisdiagnose
Dysphagie	Erschwertes Sprechen	Verminderte Zungenmobilität
Taubheitsgefühl Zunge, Zähne, Lippe	Unklare Blutung	*Foetor ex ore*
Veränderung der Okklusion	Dyspnoe	Heiserkeit
Behinderung des Prothesensitzes	Unklarer Zahnverlust in benachbarter Region	Schwellung der zervikalen Lymphknoten
Mundöffnungsstörung	Schwellung in der Mundhöhle	Gefühl des Brennens

5.6 Staging des Mundhöhlenkarzinoms

Das klinische Staging ist die Basis der Therapieplanung und der Prognoseeinschätzung. Die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) sollen zur Definition der lokalen Ausdehnung des Mundhöhlenkarzinoms und zur radiologischen Umfelddiagnostik insbesondere des Nodalstatus durchgeführt werden (T- und N-Kategorie) (Troeltzsch et al., 2021). Die Bildgebung sollte die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur darstellen. Des Weiteren ist die Ultraschalluntersuchung eine wichtige Standarddiagnostik zur Beurteilung der zervikalen Lymphknoten. Sie ist kostengünstig und im Follow-up häufig wiederholbar. Zudem kann die Spezifität des Ultraschalls noch durch Ergänzungen wie z.B. eine bildgesteuerte Feinnadelbiopsie gesteigert werden. Eine direkte Untersuchung der hilären Strukturen, peripheren Follikel und der intranodalen Gefäßarchitektur der Lymphknoten kann dadurch gewährleistet werden (Teymoortash und Werner, 2012, Rotzinger et al., 2020). Es wurde jedoch gezeigt, dass die Genauigkeit und Aussagekraft des Ultraschalls stark mit der Erfahrung der Behandler:innen korreliert, sodass diese Untersuchung allein nicht zur Bestimmung der N-Kategorie ausreicht (Rotzinger et al., 2020). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3 und T4) sollte zur Erfassung von Fermetastasen eine CT oder Röntgenuntersuchung des Thorax und ggf. eine Ultraschalluntersuchung des Bauches erfolgen (Wolff et al., 2021). Indikationen für die Durchführung einer PET-CT sind nur gelegentlich gegeben z.B. bei der Suche nach dem Primärtumor bei CUP-Syndrom (= Cancer of unknown Primary), zur Glukosestoffwechselbestimmung eines durch Strahlentherapie vorbehandelten Tumors oder als Alternative bei zu starken Artefakten im CT (Babin et al., 2008, Kwee et al., 2010). Die PET-CT zeigt keine Überlegenheit zur Primärdiagnostik von Mundhöhlenkarzinomen gegenüber den etablierten Verfahren CT / MRT (Nahmias et al., 2007, Krabbe et al., 2008). Jedoch zeigen einige Studien Vorteile im Hinblick auf eine verbesserte Lymphknotenklassifizierung und eine verbesserte Detektion von Fernmetastasen und auch synchronen Zweittumoren (Kyzas et al., 2008, Strobel et al., 2009, Haerle et al., 2011). In Bezug auf aktuelle Studien könnte künftig die Flourdesoxyglucose (FDG)-PET-CT eine größere Rolle einnehmen. Die Vorhersage der Agressivität der Tumoren i.S. von FDG als Surrogatmarker und die Vorhersage des Therapieansprechens bei R(C)T scheinen mittels FDG-PET-CT möglich zu werden (Morand, 2022).

Routinemäßig sollte vor Behandlungsbeginn eine Panoramaschichtaufnahme (PSA) zur Beurteilung des Zahnstatus in Bezug auf eine gegebenenfalls notwendige Strahlentherapie angefertigt werden (Wolff et al., 2021).
Die Panendoskopie sollte nur bei spiegelbefundlich oder radiologisch auffälligen Befunden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren oder zur Klärung der sinnvollen Operabilität im Rahmen der Primärdiagnostik angewandt werden (Koerdt et al., 2021). Beim sinnvollen Verzicht auf eine Panendoskopie könnten die Morbidität der Patient:innen gering gehalten und die Behandlungskosten minimiert werden (Koerdt et al., 2021).

5.6.1 Stadieneinteilung

Der französische Chirurg Pierre Denoix entwickelte in den Jahren 1943 bis 1952 die TNM-Klassifikation (Wittekind und Meyer, 2010). Er empfahl damit der Union Internationale contre le Cancer (UICC) die Einteilung von Malignomen nach den Kriterien Größe oder Lokalisation des Primärtumors (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) (Denoix, 1953). Ab 1950 folgte die UICC dieser Empfehlung und entwickelte die Einteilung von Malignomen auch unter Mitwirkung des American Joint Commitee on Cancer (AJCC) stetig weiter. Heute gibt es noch weitere berücksichtigte Tumorparameter wie das Auftreten von Residualtumoren nach Operation (R), die Blutgefäßinvasion (V), die Perineuralscheideninvasion (Pn) oder die Lymphgefäßinvasion (L). Der TNM-Klassifikation kann ein „c“ für klinisches TNM oder ein „p“ für pathohistologisches TNM zur zeitlichen Definition vorangestellt werden.
Die TNM-Klassifikation ist international anerkannt und wird bis heute regelmäßig überarbeitet. Im Zeitraum der Datenerhebung dieser retrospektiven Studie galten zwei TNM-Klassifikationen: zum einen die TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung für Mundhöhlenkarzinome der 7. Ausgabe der UICC von 2010 (Wittekind und Meyer, 2010), und zum anderen die 8. Ausgabe der UICC von 2017 (Wittekind, 2017).
Beide Auflagen sind in den folgenden Tabellen 5-7 dargestellt.

Tabelle 5 - TNM-Klassifikation der UICC für Mundhöhlenkarzinome, 7. Auflage

Tabelle 5.1 T-Kategorie

Tx	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor

Tis	*Carcinoma in situ*
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Infiltration des Tumors durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (*M. genioglossus*, *M. hyoglossus*, *M. palatoglossus* und *M. styloglossus*) Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Infiltration des Tumors in das *Spatium masticatorium*, den *Proc. pterygoideus* oder die Schädelbasis oder umschließt die *A. carotis interna*

Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder der Alveole durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung des Tumors in die T4-Kategorie.

Tabelle 5.2 N-Kategorie

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in LK, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 5.3 M-Kategorie (gilt in 7. und 8. Auflage)

Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5.4 Stadieneinteilung nach Wittekind, 2010

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

Tabelle 6 - TNM-Klassifikation der UICC für Mundhöhlenkarzinome, 8. Auflage

Tabelle 6.1 T-Kategorie

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	*Carcinoma in situ*
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe von mehr als 10 mm
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (*M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus* und *M. styloglossus*), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert *Spatium masticatoricum*, *Processus pterygoideus* oder Schädelbasis oder umschließt die *A. carotis interna*

Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder einer Alveole durch einen Primarius der Gingiva reicht zur Einordnung in T4a nicht aus.

Tabelle 6.2 N-Kategorie

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung*

*Das Vorhandensein einer Invasion des Tumors der Haut oder der Weichteile oder klinische Anzeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen. Es werden in der Mittellinie gelegene Lymphknoten als ipsilateral gewertet.

Bezüglich der Fernmetastasen (M) ist die 8. Auflage mit der 7. Auflage identisch (Tabelle 5.3). Die pathohistologische T- und N-Kategorie entspricht bis auf die pN0-Kategorie der klinischen T- und N-Kategorie.

Für die pN0-Kategorie gilt, dass eine selektive Neck Dissection (= ND) und die histologische Untersuchung von sechs oder mehr Lymphknoten, oder eine radikale oder modifiziert radikale ND und die histologische Untersuchung von zehn oder mehr Lymphknoten durchgeführt wird.

Wenn die Größenangabe für den pathohistologischen Nodalstatus ausschlaggebend ist, wird die Metastase und nicht der Lymphknoten gemessen (Wittekind, 2017).

Tabelle 6.3 - Stadieneinteilung nach Wittekind, 2017

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

Um den Tumor postoperativ in oben beschriebene TNM-Klassifikation einordnen zu können, muss ein detaillierter pathohistologischer Bericht zum Primärtumorresektat und ND-Präparat vorliegen. Für das Primärtumorresektat sollte der histopathologische Befund folgende Informationen beinhalten: Tumorlokalisation, makroskopische Tumorgröße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben befallener Bezirke und infiltrierter Strukturen, R-Status (Wolff et al., 2021). Die Parameter für die Beurteilung des ND-Präparats sind in Tabelle 7 dargestellt (Werner, 2014).

Tabelle 7 - Parameter der Pathologie von Lymphknotenmetastasen nach Werner, 2014

Parameter der Lymphknotenmetastasen		
Lymphangiosis carcinomatosa (L)	Perineurales Wachstum (Pn)	Größe und Anzahl der Lymphknotenmetastasen
Lokalisation der Metastase	Anzahl untersuchter, nichtbefallener Lymphknoten	Kapselruptur mit extrakapsulärer Ausbreitung (ECS)

5.6.2 Grading

Das sogenannte Grading ist die pathohistologische Beschreibung des Tumors mit einem Differenzierungsgrad. Der Differenzierungsgrad des Tumors ist dabei der Parameter des biologischen Verhaltens der Zellen. Dabei ähneln die Keratinozyten eines gut differenzierten oralen Plattenepithelkarzinoms den Ursprungszellen der Gingiva deutlich und wachsen typischerweise langsamer, wohingegen es bei schlecht differenzierten oralen Plattenepithelkarzinomen große Abweichungen und ein schnelles invasives Wachstum gibt. Wenn das Grading schlecht (G3-G4) ausfällt, ist demnach die Prognose der Patient:innen schlechter (Coatesworth und MacLennan, 2002, Rodrigues et al., 2020). Der Differenzierungsgrad wird von der UICC mit fünf verschiedenen Graden festgelegt (Tabelle 8). In der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation gilt dies gleichermaßen.

Tabelle 8 - Grading nach Wittekind (2010 und 2017)

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

5.7 Metastasierungswege

Die oralen Plattenepithelkarzinome metastasieren bevorzugt lymphogen. Die Metastasen lokalisieren sich bei fast 80 % der Patient:innen in den zervikalen Lymphknoten (Scully und Bagan, 2009, Rotzinger et al., 2020). Tumorzellen brechen in die Lymphbahnen ein und werden so in die nächstgelegenen Lymphknoten verschleppt. Die meisten Tumorzellen gehen auf diesem Weg aufgrund der Immunreaktion und der Mikroumgebung zugrunde. Jedoch gibt es einige Tumorzellen, welchen die Ansiedlung und die Proliferation gelingen. Dies findet häufig im subkapsulären Sinus des Lymphknotens statt. Aus der Mikrometastase entsteht dann durch die Angiogenese und die Induktion des mesenchymalen Stromas eine Makrometastase (Steeg, 2006, Werner, 2014). Zum einen kann die Makrometastase an Größe zunehmen und sich bei Kapselruptur auch extranodal ausbreiten (ECS). Zum anderen kann die Makrometastase

streuen und zu weiteren lymphogenen Metastasen entlang der anatomischen Lymphknotenkette führen (Werner, 2014). Bei der lymphogenen Metastasierung ist ein späterer Anschluss an die Blutversorgung (hämatogene Metastasierung) möglich, da einerseits die Lymphknotenmetastasen direkt in lymphknotenversorgende Blutgefäße infiltrieren und andererseits die Tumorzellen über die Lymphe bis zum *Ductus thoracicus* am Venenwinkel direkt in die Blutbahn gelangen können (Chambers et al., 2002).

5.7.1 Lymphknotenmetastasen

Etwa 300 Lymphknoten des Menschen befinden sich im Kopf-Hals-Bereich (Schünke et al., 2018). Die Anatomie des Lymphabflusses gibt den topographischen Lymphknotenbefall vor. Somit hängt die Lokalisation der befallenen Lymphknoten von der Lokalisation des Primärtumors ab (Werner, 2014). Einige Studien haben das Metastasierungsverhalten der Mundhöhlenkarzinome untersucht und für bestimmte Tumorlokalisationen ein definiertes Schema gefunden. Auf Basis dieser Erkenntnisse kann folglich die Neck Dissection geplant und durchgeführt werden (Mehta et al., 2023). Eine Übersicht über die Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen ist in Tabelle 9 dargestellt (Teymoortash und Werner, 2012) .

Tabelle 9 - Übersicht Metastasierung nach Teymoortash, 2012

	Metastasierung
Mundhöhlenkarzinome	
- Anteriorer Bereich	- Level I - linguale Lymphknoten oberhalb des M. mylohyoideus sollten bei der ND berücksichtigt werden, da von ihnen ein Rezidivrisiko ausgeht
- Dorsaler Bereich	- Level I und II
- Zungenkarzinome (Prävalenz: 25-40 % aller Mundhöhlenkarzinome)	- nur Level IV (in bis zu 10 % der Fälle) - Level III und IV können betroffen sein ohne Beteiligung der Level I und II (Skip-Metastasen)
- Mittellinienüberschreitende Karzinome	- häufig bilateral
Oropharynxkarzinome	- Level II, III und retropharyngeal

Bei oralen Plattenepithelkarzinomen sind vorzugsweise die Level I-III betroffen und in ca. 1% der Fälle Level IV oder V (Shah et al., 1990, Jones et al., 2008, Mehta et al., 2023). Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen gilt als der wichtigste Prognosefaktor beim Mundhöhlenkarzinom (Loeffelbein et al., 2017). Die Einflussfaktoren der Prognose bei N>0 sind in Tabelle 10 dargestellt (Werner, 2014).

Tabelle 10 - Einflussfaktoren der Prognose bei N>0 nach Werner, 2014

Die Prognose verschlechtert sich,	
	je größer die Lymphknotenmetastasen sind.
	je höher die Anzahl der betroffenen Lymphknoten ist.
	je weiter die Lymphknotenmetastasen vom Primärtumor entfernt sind.
	wenn Lymphknotenmetastasen im kaudalen Halsbereich (Level VI) oder im hinteren Halsdreieck (Level V) gelegen sind.
	wenn eine extrakapsuläre Ausbreitung (ECS) der Lymphknotenmetastase vorliegt.

In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und dem Durchmesser (T-Kategorie), dem Grading, der Perineuralscheiden- und Gefäßinvasion und der Lokalisation des Primärtumors belegt werden (Sparano et al., 2004, Garzino-Demo et al., 2006, Shah und Gil, 2009). Der Primärtumor an Zunge, Mundboden oder einer posterioren oralen Lokalisation scheint häufiger mit Lymphknotenmetastasen aufzutreten als ein Primärtumor mit anteriorer Lage oder der Lokalisation am harten Gaumen (Shah und Gil, 2009). Dazu scheint die Metastasierungsfrequenz durch die Invasionstiefe des Primärtumors bestimmt zu werden (Tam et al., 2019, Muhammad et al., 2021). Die Invasionstiefe ist dabei definiert als der gemessene Abstand zwischen der Epithel-Stroma-Grenze und dem tiefsten Punkt der Tumorinvasion (Pentenero et al., 2005).

5.7.2 Fernmetastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen wird bei Mundhöhlenkarzinomen selten beobachtet (Betka, 2001). Fernmetastasen sind mit 0,5-2 % eine Ausnahme, welche im

Zusammenhang mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T3/4) mit regionärem Lymphknotenbefall liegen (de Bree et al., 2000, Warner und Cox, 2003). Bei Mundhöhlenkarzinomen treten Fernmetastasen am ehesten in der Lunge, der Leber oder in den Knochen auf. Es können jedoch auch andere Bereiche des Körpers betroffen sein (Neville und Day, 2002). Durch das Auftreten von Fernmetastasen, sinkt die Lebensqualität der Patient:innen durch eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes und durch funktionelle Restriktionen (McLarnon et al., 2010).

5.8 Therapie

Bei der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms wird zwischen einem kurativen und einem palliativen Therapieansatz unterschieden. Das Ziel der kurativen Therapie ist die Heilung der Erkrankung durch vollständige Tumoreliminierung und eine langfristige lokoregionäre Kontrolle. Hingegen steht bei der palliativen Therapie der Zustand der Patient:innen mit den tumorbedingten Schmerzen und Funktionseinschränkungen im Mittelpunkt. Da palliativ nur symptomatisch behandelt werden kann, sollte an dieser Stelle besonders auf die Wünsche und die individuelle Situation der Patient:innen eingegangen werden. Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms geschieht durch alleinige operative Entfernung, alleinige Strahlentherapie, Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie oder einer Kombination aus Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie (Shah, 2016). Bei Patient:innen mit kurativ sinnvoll resektablen Mundhöhlenkarzinom sollte die Operation ggf. mit einer sofortigen Rekonstruktion durchgeführt werden, insofern es der Allgemeinzustand der Patient:innen zulässt. Die Entscheidung zwischen kurativer und palliativer Behandlung hängt von der Lage und Größe des Primärtumors (Resektabilität), dem Patientenalter, dem Allgemeinzustand und dem Wunsch der Patient:innen ab. Es sollte zudem der voraussichtliche Behandlungserfolg und die therapiebedingte Morbidität zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. In Tumorkonferenzen treffen Kolleg:innen fallbezogen aus unterschiedlichen Fachbereichen zusammen, um den Patient:innen die bestmögliche Therapie zu empfehlen. Zu dem interdisziplinären Team zählen die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG), die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO), die Pathologie, die Onkologie, die Strahlentherapie, die Radiologie und nach Bedarf auch die Neurochirurgie (Wolff et al., 2021). Vor Behandlungsbeginn soll der Patient genauestens und mehrfach über seine Erkrankung, Therapieoptionen, Risiken und Folgen aufgeklärt sein (Humphris et al., 2001a, Humphris et al., 2001b). Unter

prophylaktischem Aspekt ist eine zahnärztliche Kontrolle unerlässlich, da Folgen einer eventuellen Strahlentherapie wie Strahlenkaries, Zahnverlust oder eine infizierte Osteoradionekrose (IORN) möglichst abzuwenden sind. Ein erfahrener Zahnarzt sollte den Zahnstatus vor Therapiebeginn erheben und ggf. eine Gebisssanierung durchführen. Darüber hinaus sollten Maßnahmen zur Herstellung einer Flouridierungsschiene zur Kariesprävention und ggf. einer Distanzschiene zur Dosisreduktion für die Schleimhäute und Minimierung der Streustrahlung bei metallhaltigem Zahnersatz getroffen werden (Denis et al., 2003, Sennhenn-Kirchner et al., 2009, Palmier et al., 2020). Zusätzlich sollte eine professionelle Ernährungsberatung stattfinden und deren Umsetzung geprüft werden (Mulasi et al., 2020, Brewczynski et al., 2020).

5.8.1 Operatives Vorgehen

Zum chirurgischen Vorgehen gehört die Primärtumorresektion, die Neck Dissection und die Defektrekonstruktion (Wolff et al., 2021).

5.8.1.1 Primärtumorresektion

Bei der Resektion des Primärtumors ist der ausreichende Sicherheitsabstand fundamental. Der tumorfreie Resektionsrand (R0) wird mit 5 mm Abstand zwischen dem Tumorgewebe und dem Schnittrand definiert (Rogers et al., 2009). Der endgültige Resektionsstatus nach der histopathologischen Untersuchung hat prognostisch eine enorme Bedeutung und ist ein entscheidender Faktor für eine postoperative adjuvante Therapie (Bailey et al., 2001, Mitchell et al., 2018, Bajwa et al., 2020).

5.8.1.2 Neck Dissection

Die Neck Dissection ist ein fester Bestandteil der Therapie der Mundhöhlenkarzinome. Die zervikalen Lymphknoten können präoperativ mittels bildgebender Diagnostik als klinisch unauffällig (cN0), suspekt oder höchst verdächtig (cN+) bewertet werden. Trotz eines präoperativ unauffälligen Halses (cN0) werden bei 20 bis 40 % der Patient:innen histologisch okkulte Metastasen nachgewiesen (Turner et al., 1996, Byers et al., 1998, Coatesworth und MacLennan, 2002, Flach et al., 2014, Schilling et al., 2015, Hingsammer et al., 2019).

Die elektive Neck Dissection verbessert die Prognose, auch wenn bei späterem Metastasenbefund eine Halslymphknotenausräumung, sog. Salvage-Neck Dissection, nachgeholt werden kann (Ho et al., 2014, May et al., 2019). Der Hals wird nach Robbins et al. in sechs Lymphknotenlevel unterteilt und ist in Abbildung 2 dargestellt. Die dazugehörige Beschreibung der Level ist in Tabelle 11 ersichtlich.

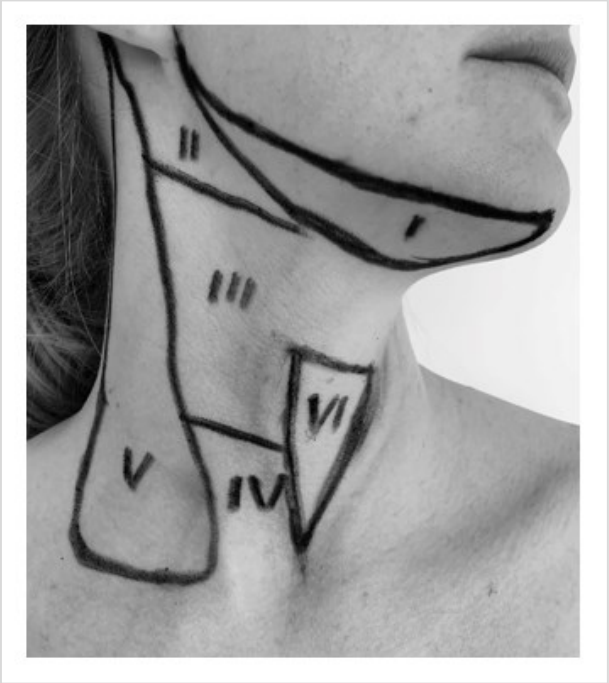

Abbildung 2 - Level des Halses nach Robbins (Foto privat)

Tabelle 11 - Definition Level I bis VI (Robbins et al., 2002)

Level	**Definition**	**Anatomische Grenzen**
IA und IB	Submentale und submandibuläre Knoten	Ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
IIA und IIB	Obere juguläre Lymphknotengruppe	Ventral und dorsal der *V. jugularis*
III	Mittlere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe des Zungenbeins und *Membrana cricothyroidea*
IV	Untere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe *Membrana cricothyroidea* und Clavicula
VA und VB	Hinteres Halsdreieck	Zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	Anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

Es sind vier Formen der Neck Dissection in Abhängigkeit der Ausdehnung der Lymphknotenentfernung bekannt. Diese sind in Tabelle 12 dargestellt (Robbins et al., 2002).

Tabelle 12 - Modifikationen der Neck Dissection nach Robbins, 2002

Klassifikation	**Abkürzung**	**Charakteristika**
Radikale Neck Dissection	RND	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des *N. accessorius*, der *V. jugularis* und des *M. sternocleidomastoideus*
Modifiziert radikale Neck Dissection	MRND	Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive Neck Dissection	SND	Ausräumung von weniger Level als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom i.d.R. Level I-III
Erweiterte Neck Dissection	END	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

In manchen Fällen sollte die beidseitige Neck Dissection erwogen werden, da kontra- oder bilaterale Metastasen wahrscheinlich sind. Dies gilt bei einem Primärtumor nahe der Mittellinie, bei Überschreitung dieser, bei Primärtumoren im Bereich des Mundbodens und der Zunge, mit einer hohen T-Kategorie oder einem ipsilateralen Lymphknotenbefall von zahlreichen Lymphknoten. Die selektive beidseitige Neck Dissection der Level I-III ist in diesen Fällen indziert (Koo et al., 2006, Capote-Moreno et al., 2010).

Die selektive Neck Dissection gilt auch bei einem klinisch unauffälligen Hals (cN0) als Goldstandard der Therapie (Dias et al., 2001, Wolfensberger et al., 2001, Pantvaidya et al., 2014, D'Cruz et al., 2015, Deo et al., 2020). Gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) ist die Indikation für eine elektive Halslymphknotenausräumung bei klinisch unauffälligem Halsbefund (cN0) aufgrund des Risikos einer okkulten Metastasierung gegeben (Wolff et al., 2021). Dabei geht es nicht nur darum, mögliche okkulte Lymphknotenmetastasen zu detektieren und zu entfernen, sondern auch eine Entscheidung über eine ggf. notwendige adjuvante Therapie zu treffen (Ferlito et al., 2007, Deo et al., 2012).

Die Neck Dissection bei Oberkieferkarzinomen und einem cN0-Hals ist eine Kernfrage dieser Studie und wurde innerhalb des letzten Jahrzehnts kontrovers diskutiert. So beinhaltet die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

(AWMF, 2021) die Frage, ob bei einem cT1 / cT2-Karzinom des Oberkiefers bei gleichzeitigem Vorliegen eines im Staging unauffälligen Halses (cN0) eine Indikation zur Neck Dissection bestehe (Wolff et al., 2021). Ob ein Patient von einer elektiven Neck Dissection profitiert oder eher ein *Overtreatment* erhält, bleibt bisher offen.

5.8.1.3 Defektrekonstruktion

Je nach Defektgröße, topographischer Lage und Gewebebeschaffenheit gibt es verschiedene Varianten der hart- und weichgeweblichen Defektrekonstruktion.
Bei kleinen Defekten wird die Läsion dem primären Wundverschluss oder der sekundären Granulation überlassen. Bei größeren Defekten kommen heute meist mikrochirurgisch-anastomosierte Transplantate zum Einsatz (Canis et al., 2016, Meier et al., 2019).
Der Goldstandard sieht eine sofortige Weichgewebsrekonstruktion mit einer mikrovaskulären Gewebeverpflanzung vor (Chiarini et al., 2002, Makitie et al., 2003). Bei dieser Vorgehensweise wurde bei Suh et al. in einer Fallserie mit 400 Patient:innen ein verlässliches Ergebnis erzielt. In weniger als 1 % der Fälle wurde ein vollständiger Transplantatverlust und bei nur 3 % der Fälle wurde eine partielle Lappennekrose festgestellt. Perioperative Komplikationen traten in 36,1 % der Fälle auf und die perioperative Mortalitätsrate lag bei 1,3 % (Suh et al., 2004).

5.8.2 Adjuvante Therapie

Die Indikation zur adjuvanten Therapie basiert auf der postoperativen Tumorformel (pTNM). Für eine adjuvante R(C)T ist die Indikation bei fortgeschrittenen Karzinomen (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern (R< 5 mm, R1), perineuraler Invasion (Pn1), Gefäßinvasion (V1) und/oder Lymphknotenbefall (pN+) i.S. von ≥ zwei Lymphknotenmetastasen und/oder ECS gegeben (Bernier et al., 2004, Wolff et al., 2021). Bei pT1- und pT2-Karzinomen und Vorliegen der pN1-Kategorie kann die adjuvante RT angeboten werden (Wolff et al., 2021).

5.8.2.1 Radiotherapie

Bei der perkutanen RT werden die ionisierenden Strahlen direkt auf den Tumor gerichtet. Dabei wird die Gesamtdosis in mehreren Einzeldosen verabreicht. Die konventionelle

Fraktionierung beinhaltet 1,8-2,0 Gray (Gy) täglich und dies fünfmal wöchentlich. Als Modifikationen gelten die akzelerierte Fraktionierung, wobei den Patient:innen wöchentlich über 10 Gy zugeführt werden und die Hyperfraktionierung, wobei 1,1-1,2 Gy zweimal täglich auf den Tumor gerichtet werden (Wolff et al., 2021). Die Gesamtstrahlendosis auf den Tumor ist durch das umliegende gesunde Gewebe sowie die ableitenden Lymphabflussgebiete begrenzt. Eine Übersicht zur RT und ihrer Einteilung ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 - Übersicht der Strahlentherapie nach Wolff et. al., 2021

	Primäre radikale RT	**Adjuvante RT (Neoadjuvante RT)**	**Palliative RT**
Intention	Kurativ	Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle nach OP (oder vor OP)	Linderung der tumorbedingten Symptome
Form der RT	Konventionelle Fraktionierung: 1,8-2,0 Gy täglich, fünfmal wöchentlich Hyperfraktionierung: geringere Einzeldosen, dafür höhere Anzahl, Erhöhung der Gesamtdosis auf wöchentlich ca. 10 Gy Akzelerierte Bestrahlung: höhere wöchentliche Gesamtdosis, kürzere Behandlungszeit		vorzugsweise Hypofraktionierung (sehr viel höhere Einzeldosen als die üblichen 1,8-2,0 Gy)

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) sollte bei postoperativer RT konventionell fraktioniert werden. Die Tumoren mit durchschnittlichem Rezidivrisiko sollen mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen und die Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen therapiert werden (Wolff et al., 2021).

In einigen Studien konnten die Modifikationen im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung eine verbesserte lokoregionäre Tumorkontrolle gewährleisten. Jedoch zeigte sich dies nur in Verbindung mit einer temporär deutlich erhöhten Strahlentoxizität (Overgaard et al., 2003, Gowda et al., 2003, Kaufmann et al., 2006). Grundsätzlich sollte die RT nicht unterbrochen werden, da dies die lokale Tumorkontrolle und das Überleben verschlechtert (Chang et al., 2021). Die RT sollte möglichst früh begonnen werden und ihr Abschluss höchstens elf Wochen postoperativ erfolgen (Bagnardi et al., 2001, Awwad

et al., 2002). Die Nebenwirkungen der RT sind die Mukositis, die Dysphagie, die Strahlendermatitis und die Xerostomie. Die Speichelflussrate wird derart gesenkt, dass die Inzidenz von Strahlenkaries und Mukositis zunimmt (Grau et al., 2003, Fountzilas et al., 2004). Der Xerostomie-Patient ist in seiner Phonetik, Geschmacks- und Schluckfunktion eingeschränkt. Des Weiteren können strahlenbedingte Osteoradionekrosen auftreten, welche bevorzugt den Unterkiefer betreffen. Dies ist durch die geringere Durchblutung des Unterkiefers bedingt. In infizierter Form kann die Osteoradionekrose (IORN) zum Teilverlust des Unterkiefers führen (Sawhney und Ducic, 2013). Gerade während der RT und bei aggressiver Mukositis sollte den Patient:innen die Prothesenkarenz empfohlen werden. So können Druckstellen und auch Epitheldefekte, welche wiederum zu einer IORN führen können, vermieden werden (Raguse et al., 2016).

5.8.2.2 Chemotherapie

Für die neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie in Kombination mit der Operation konnte bei der Behandlung der Karzinome kein positiver Effekt belegt werden (Pignon et al., 2000, Licitra et al., 2003, Gonzalez-Angulo et al., 2009). Die Kombination aus RT und Chemotherapie führt hingegen bei Patient:innen mit o.g. Risikofaktoren insbesondere R1/2 und ECS zu einem Überlebensvorteil von 17 % gegenüber der Patient:innen mit alleiniger RT. Gonzalez-Angulo et al. zeigten für Tumoren bei RCT im Vergleich zur alleinigen RT eine Verbesserung der 5JÜR von 8 % und eine verbesserte lokoregionäre Tumorkontrolle von ebenfalls 8 %. Eine kurze Übersicht zur Chemotherapie ist in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14 - Übersicht der Chemotherapie nach Wolff et al., 2021

	Neoadjuvante CTx	**Adjuvante CTx**	**Konkomitante CTx**
Einsatz der CTx	vor RT oder OP	nach erfolgter RT oder OP	i.d.R. zur RT (= RCT)
Chemo-therapeutika	Cisplatin, Carboplatin, 5-Flourouracil, Mitomycin C		

Die Chemotherapeutika bringen die Tumorzellen dazu, empfindlicher auf die RT zu reagieren (Bernier, 2009). Durch die Kombination aus RT und Chemotherapie kommt es aber auch zu einer signifikanten Zunahme der o.g. Toxizitäten. Bei Kontraindikation zur Cisplatin-Gabe konnten Bonner et al. zeigen, dass eine Kombination aus RT und dem monoklonalen Antikörper Cetuximab zu einer verbesserten Tumorkontrolle und einem Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen RT führen kann (Bonner et al., 2006, Burg et al., 2020).

5.8.2.3 Immuntherapie

Die Immuntherapie hat sich in den letzten Jahren zunehmend in der Behandlung von fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen etabliert. Cetuximab gilt als Antikörper, welcher sich gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) richtet. Da dieser Rezeptor in Tumorzellen als überexprimiert gilt, liegt dort der therapeutische Ansatz. In Europa hat Cetuximab die Zulassung für die Anwendung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren in Kombination mit einer RT und bei Rezidiven und Lymphknotenmetastasen in Kombination mit einer Chemotherapie. Somit gilt die Gabe der Kombination aus Cetuximab, 5-Flourouracil und einem platinhaltigen Chemotherapeutikum als Erstlinientherapie der Pallativsituation (Burg et al., 2020). Weitere Antikörper wie Pembrolizumab und Nivolumab fungieren als sog. Checkpoint-Inhibitoren, sodass die Tumorzellen sich nicht länger vor einer Immunantwort „verstecken“ können (Mehra et al., 2018, Cramer et al., 2019). Inwiefern diese eine wegweisende Rolle in der Palliativtherapie spielen können, ist Bestandteil aktueller Studien.

6 Zielsetzung der Arbeit

Zum einen soll die Metastasierungsrate der oralen Plattenepithelkarzinome der oberen Mundhöhlenetage sowie die Level und Halsseiten bestimmt werden, in denen Lymphknotenmetastasen auftraten. Zum anderen soll dargelegt werden, inwiefern das Metastasierungsverhalten von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage aufgrund bestimmter Faktoren vorausgesagt werden kann.
Auf Basis dieser Daten soll ein Algorithmus zur Therapie mit Fokus auf das Halslymphknotenmanagement erarbeitet werden.

7 Material und Methodik

Diese retrospektive Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und wird unter der Studiennummer EA2/077/20 geführt.

7.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Durch definierte Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein homogenes Patientenkollektiv geschaffen (Tabelle 15).

Tabelle 15 - Kriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. primäres histologisch gesichertes orales Plattenepithelkarzinom 2. Operation an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Charité Berlin in kurativer Intention 3. Zeitraum der Tumor-Operation: 01.01.2012 bis 31.12.2017 4. UICC Tumor-Stadium I bis IV	1. vorbehandelte Malignome - Tumoren ≤ 5 Jahre zur Erstdiagnose des oralen Plattenepithelkarzinoms 2. Rezidiv oder Metastase eines anderen Tumors bei Erstdiagnose 3. Plattenepithelkarzinom der Lippe 4. *Carcinoma in situ* (Cis) 5. keine durchgehende Tumordiagnostik oder unzureichende Dokumentation

Insgesamt erfüllten 454 Patient:innen die Kriterien zur Aufnahme in die vorliegende Studie. Die Abbildung 3 zeigt das Kollektiv nach der Tumorlokalisation selektiert.

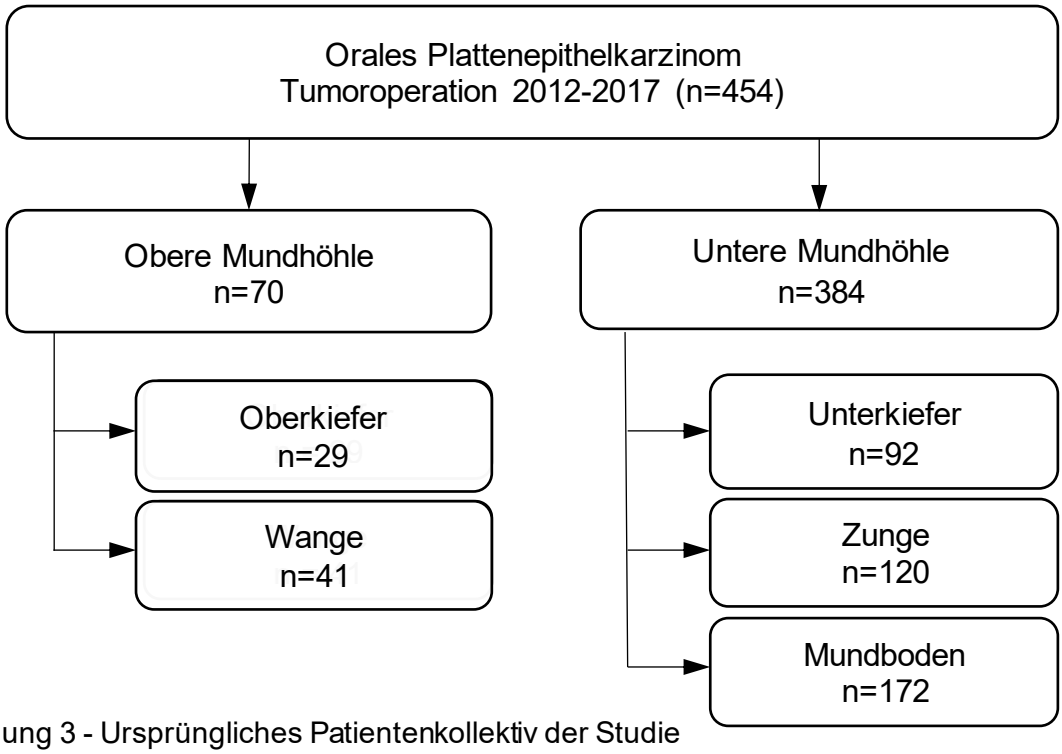

Abbildung 3 - Ursprüngliches Patientenkollektiv der Studie

7.2 Datenerhebung

Es erfolgte die Abfrage des Gießener Tumordokumentationssystems (GTDS) zur Datenerfassung von Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren für den definierten Zeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2017. Die Datenerhebung der Patient:innen mit erfüllten Einschlusskriterien erfolgte durch Einsicht der elektronischen Patientenakten sowie der Papierakten. Es wurden klinische Befunde, die Dokumentationen der Tumorkonferenzen sowie der onkologischen Nachsorgen betrachtet. Das Ende des Studienzeitraums und das Ende des Nachbeobachtungszeitraums wurden auf den 30.04.2019 datiert.

7.3 Methodik

Alle vorhandenen Daten wurden bei der retrospektiven Analyse in einer Tumordokumentationstabelle in Microsoft Excel 2016 V.16.0 erhoben. Die folgenden Kriterien bildeten die Basis der Erhebung.

Patient:innen-Daten:

Name, Vorname, Geschlecht, Wohnort, Postleitzahl, Geburtsdatum, Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol), Gewicht, Größe, präoperative Blutwerte (C-reaktives Protein, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten)

Tumordaten:

Datum Erstdiagnose, Tumorlokalisation (Zunge, Mundboden, Kieferwinkel, Unterkiefer, Oberkiefer, Weichgaumen, Wange), Seite des Tumors, Tumorgröße (in mm) (Histologisch und im CT), Tumordicke (in mm), Invasionstiefe (in mm), Knocheninfiltration, klinische Tumorsymptomatik (Dysphagie, Dyspnoe, Heiserkeit, Schmerzen zervikal / oral), cTNM-Formel mit besonderem Fokus auf CT-spezifische Daten (T-Stadium im CT, Verdacht auf Zweitkarzinom im CT), klinisches Grading und klinisches UICC-Stadium, pTNM-Formel in 7. und 8. Auflage, pathohistologisches Grading, Resektionsstatus, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion, pathohistologisches UICC-Stadium, Nodalstatus, kapselüberschreitendes Wachstum, Lymphknotenmetasen (Halsseite, Level, Beschreibung)

Staging-Daten:

präoperative Diagnostik - CT, MRT, PSA, Panendoskopie, Röntgen, Sonographie, Probenentnahme (PE), PET-CT, Angiographie, Szintigraphie, Transösophageale Echokardiographie (TEE), Bronchoskopie, Endoskopie

Therapiedaten:

Klinik, Therapiemodalität, OP-Datum, OP-Beschreibung, Rekonstruktion Hartgewebe, Rekonstruktion Weichgewebe, Sicherheitsabstand (< 5 mm, 5 mm, > 5 mm), Sicherheitsabstand intraoperativ, Nachresektion intraoperativ, Lokalisation der Neck Dissection, Form der Neck Dissection, Chemotherapie (Zeitraum, Protokoll), Bestrahlung (Zeitraum, Beschreibung, Gray)

Tumornachsorgedaten:

Tumorrezidiv, Zweitkarzinom ggf. Drittkarzinom (Datum Erstdiagnose und Lokalisation)

Abschlussdaten:

letzte Nachuntersuchung, letzter Kontakt, Todesdatum, Verstorben, Tod durch Tumorerkrankung, Autopsie

Bei Unklarheit über das Versterben der Patient:innen erfolgte die Erfassung von Sterbedaten über das Klinische Krebsregister des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC). Zur Homogenisierung des Kollektivs wurden die Tumorklassifikationen in die 8. TNM-Klassifikation übersetzt. Alle erfassten Daten wurden anonymisiert.

7.4 Angewandte statistische Tests

Die Archivierung der retrospektiv erfassten Patientendaten erfolgte mithilfe des Programms Microsoft Excel 2016 V.16.0 von Windows. Diese Daten wurden in das statistische Softwareanalyseprogramm SPSS Version 27.0; IBM Armonk, USA konvertiert. Die Auswertung der Rohdaten erfolgte nach statistischer Beratung am Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Berlin. Diverse Tests wurden zur Datenanalyse angewandt. Grundsätzlich wurde das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Die deskriptive Statistik erfolgte durch Ermittlung von Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minima und Maxima. Bei kategorialen Daten wurde mit absoluten und relativen Häufigkeiten gerechnet. Der Chi-Quadrat-Test und die Varianzanalyse ANOVA (= engl. analysis of variance) wurden als parametrische Tests angewandt. Als Unterform des Chi-Quadrat-Tests wurde der exakte Test nach Fisher berechnet. Ein nicht-parametrischer Test wurde in Form eines Mann-Whitney-U-Test ausgeführt. Zur Analyse und grafischen Darstellung der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode gewählt. Sie ist eine Ereigniszeitanalyse und beruht auf einem Zeitintervall zwischen einem festgelegten Beobachtungsbeginn und einem Beobachtungsende. Wenn das Intervall durch ein Ereignis wie Tod oder Rezidiv beendet wird, wird von echter Beobachtungszeit gesprochen. Wenn es zu keinem Zwischenereignis kommt, wird ein Ersatzzeitpunkt festgelegt (Endpunkt der Studie). In diesem Fall heißt es zensierte Beobachtungszeit. In dieser Studie wurde das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben berechnet. Es wurde der Zeitraum zwischen der Tumoroperation und dem letzten Kontakt, dem Todestag oder dem Tag der Rezidivdiagnose beschrieben. Die Kaplan-Meier-Methode ist u.a. für kleine Stichproben geeignet, sodass diese Methode für das Kollektiv (n=70) anwendbar war. Die

Überlebenskurven zweier Gruppen (Oberkiefer-/Gaumengruppe und Wangengruppe) wurden mittels Log-Rank-Test verglichen.

8 Ergebnisse

In die Studie wurden 70 Patient:innen eingeschlossen. Ausgehend von der Tumorlokalisation konnten die Patient:innen in zwei Gruppen unterteilt werden. Es wurde die Gruppe Oberkiefer/Gaumen und die Gruppe Wange unterschieden. Innenwangenkarzinome wurden aufgrund der Annahme ihrer Lage oberhalb der Interkalarlinie in die Studie einbezogen. Des Weiteren wurden in der Oberkiefergruppe drei Patientenfälle mit oralem Plattenepithelkarzinom im Bereich des Hartgaumens eingeschlossen. Die Abbildung 4 veranschaulicht die Gruppeneinteilung. 41,1 % (n=29) der Tumoren befanden sich im Bereich des Oberkiefers und Gaumens und 58,6 % der Tumoren (n=41) im Bereich der Wange (Tabelle 16).

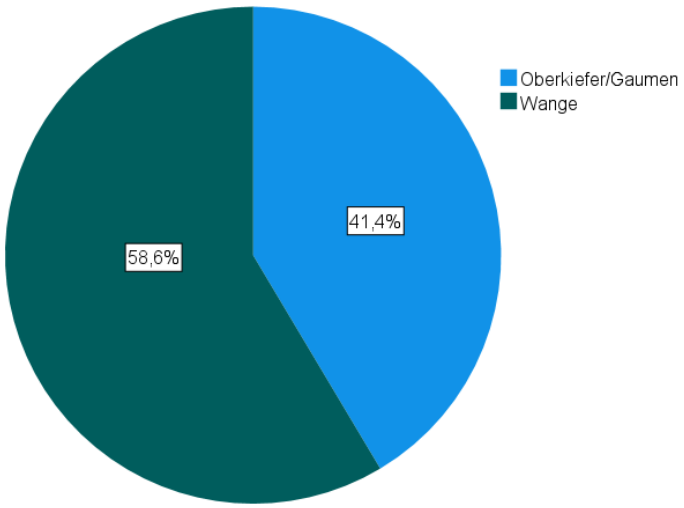

Abbildung 4 - Gruppen der Tumorlokalisation

Tabelle 16 - Kollektiv nach Tumorlokalisation

		n	%
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	29	41,4
	Wange	41	58,6
	Gesamt	70	100,0

8.1 Patientenparameter

8.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter im Patientenkollektiv lag bei 66 Jahren (SD ± 13). Der jüngste Patient war 35 Jahre alt und trat in der Oberkiefer-/Gaumengruppe auf. Der älteste Patient war 95 Jahre alt und gehörte zur Wangengruppe (Tabelle 17). In der Abbildung 5 zeigt ein Boxplot den Median für das Alter bei der Oberkiefer-/Gaumengruppe bei 71 Jahren und den Interquartilsabstand (IQA) bei 17 Jahren. Für die Wangengruppe lag der Median des Alters bei 65 Jahren und der IQA bei 25 Jahren.

Tabelle 17 - Alter bei Tumoroperation

		Alter bei OP (Jahre)			
		Mittelwert	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	67	11	48	91
	Wange	65	14	35	95
	Gesamt	66	13	35	95

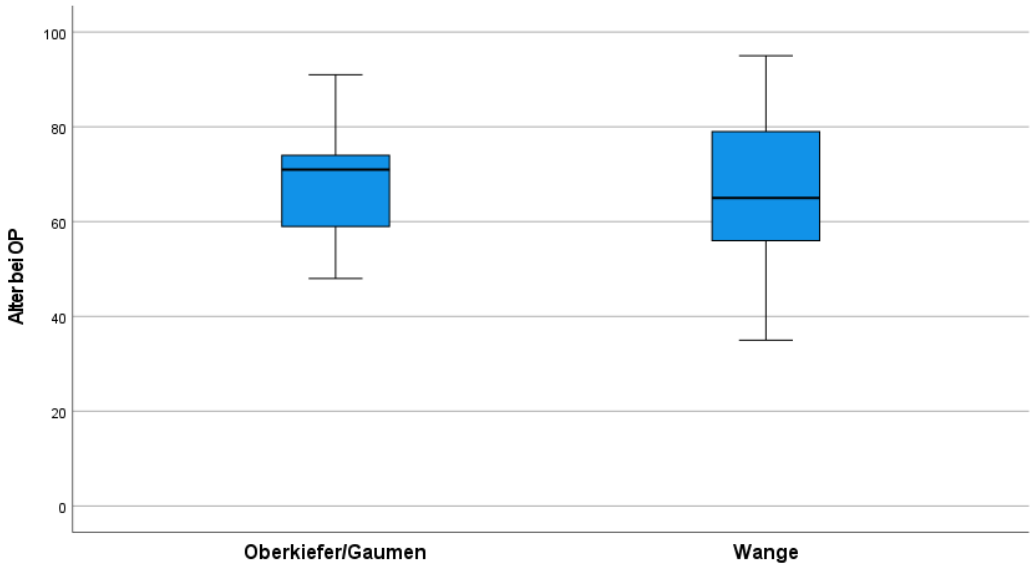

Abbildung 5 - Alter bei OP nach Tumorlokalisation

Es gab zwischen der Gruppe Oberkiefer/Gaumen und der Gruppe Wange keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters bei der OP (F (1, 68) =0,40, p=0,529).

8.1.2 Geschlecht

Das Kollektiv setzte sich aus 54,3 % (n=38) Frauen und 45,7 % (n=32) Männern zusammen (Abbildung 6). Es ergab sich im Gesamtkollektiv ein Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von etwa 4:5. Innerhalb der Gruppen gab es Unterschiede, sodass in der Wangengruppe das Geschlechterverhältnis bei etwa 1:1 lag, jedoch bei der Oberkiefer-/Gaumengruppe bei etwa 1:1,5 (Tabelle 18). Dieser Unterschied hinsichtlich der zwei Gruppen war jedoch nicht signifikant ($\chi 2$ (1, n=70) =0,38, p=0,540).

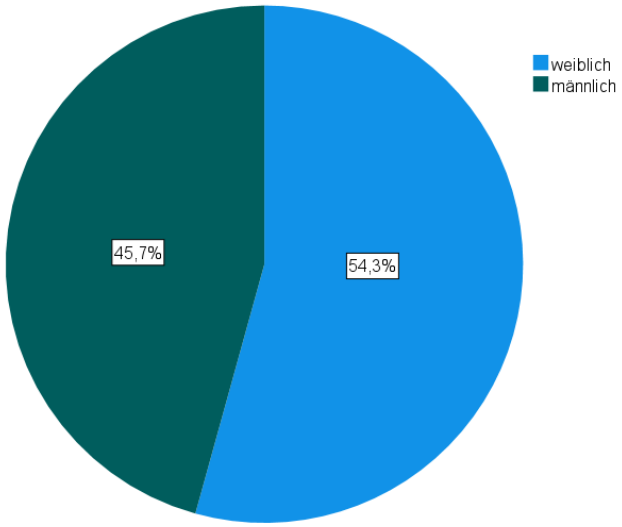

Abbildung 6 - Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

Tabelle 18 - Geschlechterverteilung nach Tumorlokalisation

		Geschlecht				
		weiblich		männlich		Gesamt
		n	%	n	%	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	17	58,6	12	41,4	29
	Wange	21	51,2	20	48,8	41
	Gesamt	38	54,3	32	45,7	70

8.2 Präoperative Parameter

8.2.1 Klinisches T-Stadium

Nach dem Primärstaging erfolgte die Definition des cT-Stadiums wie folgt: 44,3 % der Patient:innen (n=31) mit cT1-Stadium, 35,7 % der Patient:innen (n=25) mit cT2-Stadium, 7,1 % der Patient:innen (n=5) mit cT3-Stadium und 12,9 % der Patient:innen (n=9) mit cT4-Stadium (Abbildung 7). Die Frühstadien T1 und T2 (80,0 %) kamen überwiegend im Kollektiv vor. Auffällig war die hohe Anzahl (n=9) von T4-Tumoren in der Oberkiefer-/Gaumengruppe. Im Hinblick auf die Gruppe der Wangenkarzinome zeigte sich überwiegend das cT1- und cT2-Stadium (90,2 %). Lediglich in vier Fällen (9,8 %) wurde das cT3-Stadium detektiert (Tabelle 19). Zwischen der Wangengruppe und der Oberkiefer-/Gaumengruppe konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des cT-Stadiums festgestellt werden (U (29,41) =471,0, p=0,113).

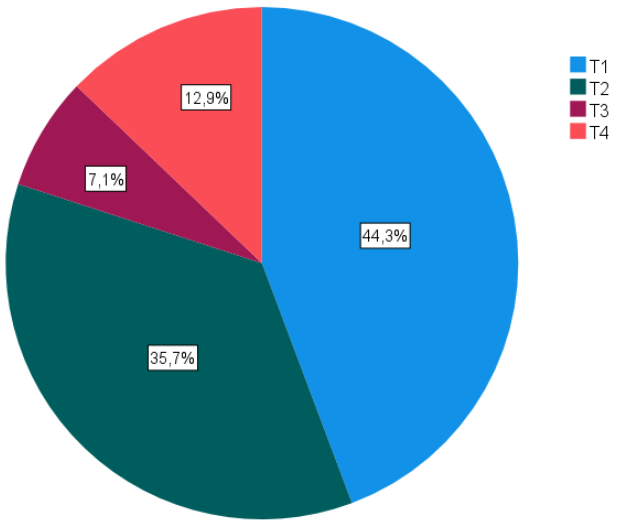

Abbildung 7 - Klinisches T-Stadium des Gesamtkollektivs

Tabelle 19 - Klinisches T-Stadium

		cT - Stadium				
		T1	T2	T3	T4	Gesamt
		n	n	n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	12	7	1	9	29
	Wange	19	18	4	0	41
	Gesamt	31	25	5	9	70

8.2.2 Mittellinienüberschreitung des Primärtumors

Die Aussage zur Mittellinienüberschreitung des Tumors wurde auf Basis der klinischen und bildgebenden Untersuchung (CT / MRT) gewonnen.
Die Anatomie der Tumorlokalisation Wange als laterale Begrenzung des *Cavum oris* machte eine Mittellinienüberschreitung nicht möglich.
Bei den Oberkiefer-/Gaumenkarzinomen hingegen gab es drei Fälle (10,3 %) mit Mittellinienüberschreitung. Dies wird in Abbildung 8 veranschaulicht.
In diesen drei Fällen wurde eine beidseitige selektive Neck Dissection gemäß der Therapieempfehlung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) durchgeführt. Die Patient:innen überlebten das Ende des Beobachtungszeitraums und zeigten sich rezidivfrei.

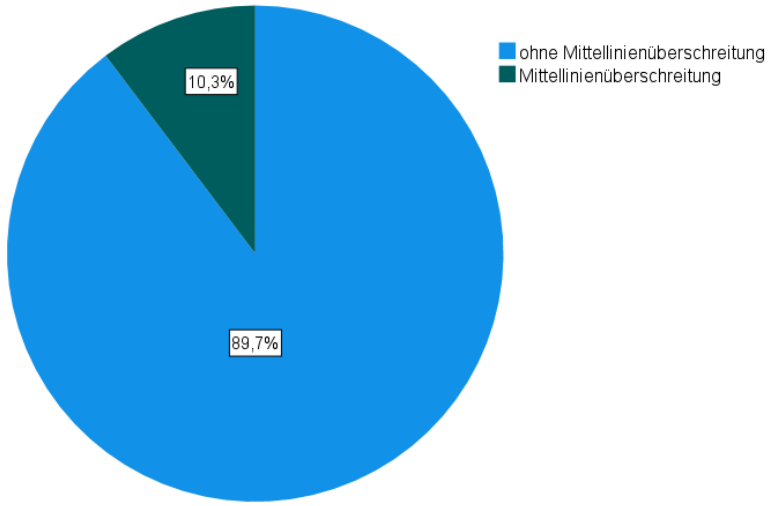

Abbildung 8 - Mittellinienüberschreitung der Oberkiefer-/Gaumengruppe

8.2.3 Seite des Primärtumors

55,7 % der Tumoren (n=39) waren auf der rechten und 40,0 % der Tumoren (n=28) auf der linken Seite der Mundhöhle lokalisiert (Tabelle 20). Beide Seiten waren in 4,3 % der Fälle betroffen (Abbildung 9). Es wurde hinsichtlich der Wangengruppe und der Oberkiefer-/Gaumengruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt ($\chi 2$ (2, n=70) =8,75, p=0,013). So traten Oberkiefer-/Gaumenkarzinome vermehrt links (51,7 %) und Wangenkarzinome vermehrt rechts (68,3 %) auf.

Tabelle 20 - Seite des Primärtumors nach Tumorlokalisation

		Seite						
		rechts		links		beide		Gesamt
		n	%	n	%	n	%	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	11	37,9	15	51,7	3	10,3	29
	Wange	28	68,3	13	31,7	0	0	41
	Gesamt	39	55,7	28	40,0	3	4,3	70

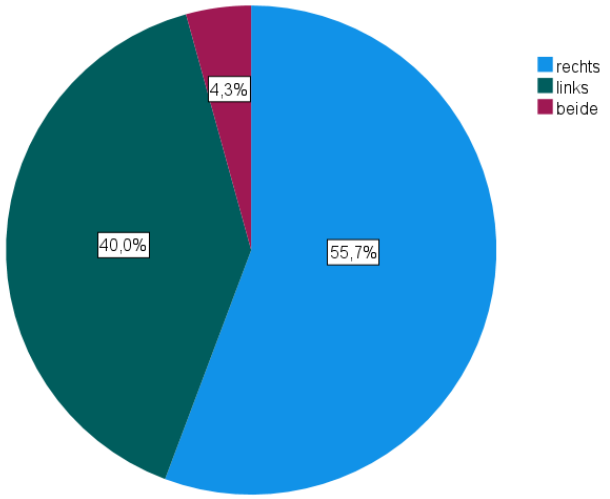

Abbildung 9 - Seite des Primärtumors

8.2.4 Klinischer Nodalstatus (cN)

In 22 Fällen (31,4 %) wurde der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen geäußert (cN+). Bei 48 Fällen (68,6 %) wurde von einem cN0-Hals ausgegangen (Tabelle 21, Abbildung 10). Bei dem klinischen Lymphknotenstatus bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($\chi 2$ (1, n=70) =0,34, p=0,560).

Tabelle 21 - Klinischer Nodalstatus (cN)

		klinischer Nodalstatus				
		cN0		cN+		Gesamt
		n	%	n	%	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	21	72,4	8	27,6	29
	Wange	27	65,9	14	34,1	41
	Gesamt	48	68,6	22	31,4	70

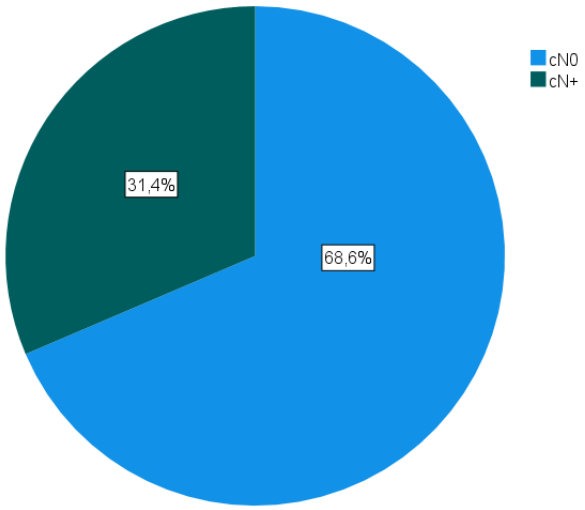

Abbildung 10 - Klinischer Nodalstatus des Gesamtkollektivs

8.3 Operation mit Neck Dissection

Die Tumoroperation galt als Einschlusskriterium (Kapitel 7.1) und eine Neck Dissection (ND) wurde in 94,3 % der Fälle durchgeführt. Vier Fälle (5,7 %) bildeten eine Ausnahme, waren aber dennoch berechtigt inkludiert und sind im Folgenden kurz dargestellt.

Fall 1 - Es wurde ein pT2cN0 - Tumor am *Planum buccale* reseziert. Die Patientin litt an Hepatitis C und hatte radiologisch eine suspekte Raumforderung der Lunge im Sinne einer großflächigen Atelektase links im Unterlappen. Diese bestand eigenanamnestisch seit über 25 Jahren bei stabiler Tuberkulose. Die Patientin erlitt in dem kurzen Follow-up kein Rezidiv. Sie verstarb circa zwei Monate postoperativ an den chronischen Folgen ihrer Hepatitis C-Infektion.

Fall 2 - Es wurde aufgrund des hohen Alters der Patientin (91 Jahre) auf eine Entfernung der Halslymphknoten verzichtet. Es lag ein pT2cN0-Tumor des Oberkiefers mit einer R0-Resektion vor. Die Patientin erlitt kein Rezidiv und verstarb circa 18 Monate nach der Operation ohne Angaben zu einer spezifischen Todesursache.

Fall 3 - Es wurde ein gut differenzierter pT1cN0-Tumor bei einem 90-jährigen Patienten operiert. Der Patient erlitt kein Rezidiv und verstarb nicht im Beobachtungszeitraum. Das Follow-up postoperativ betrug lediglich drei Monate ohne dokumentierte Gründe.

Fall 4 - Es wurde ein pT4cN0-Tumor des Alveolarkamms *regio* 24 bis 27 entfernt. Bei der Tumoroperation wurde links eine partielle Hemimaxillektomie mit Entfernung der Zähne 23 und 24 durchgeführt. Im Verlauf wurde bei einem Rezidivverdacht circa vier Monate postoperativ ein Lymphknotenpicking durchgeführt, wobei Lymphknotenmetastasen

detektiert wurden. Der Patient verstarb circa sechs Monate nach der primären Operation. Ein tumorassoziierter Tod war gemäß der Dokumentation unsicher.

Bei den 66 Fällen (94,3 %) mit Neck Dissection wurden die Halslymphknoten selektiv oder modifiziert radikal reseziert. In fünf Fällen (7,6 %) wurde die Neck Dissection beidseitig durchgeführt. Bei 57 Halsseiten (80,3 %) wurde selektiv und bei 14 Halsseiten (19,7 %) modifiziert radikal vorgegangen (Tabelle 22, Abbildung 11). Wichtig ist hervorzuheben, dass die Neck Dissection nicht pro Patient:in, sondern pro Halsseite dargestellt ist (Tabelle 23).

Tabelle 22 - Verteilung der Neck Dissection-Form nach Halsseite

		Verteilung der ND-Form (nach Halsseite)			
		selektiv	modifiziert radikal	keine ND	Gesamt
		n	n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	27	3	2	32
	Wange	30	11	2	43
	Gesamt	57	14	4	75

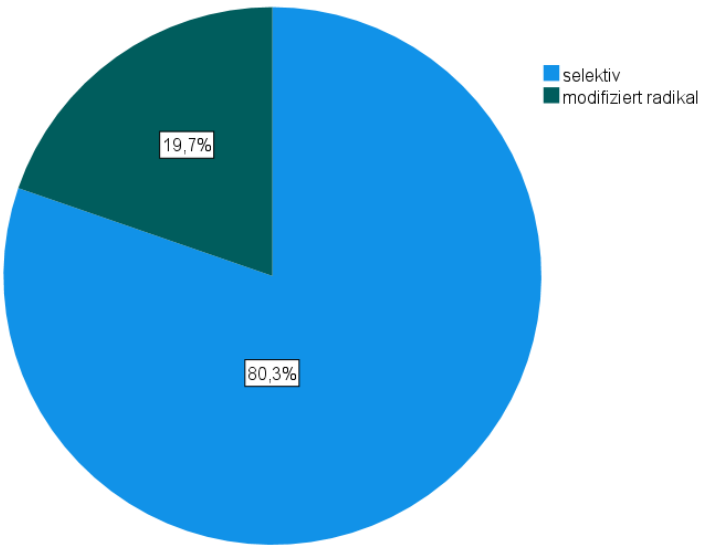

Abbildung 11 - Neck Dissection-Form (nach Halsseite)

Tabelle 23 - Übersicht der Neck Dissection

Patient:innen mit Neck Dissection (n=66)		
Einseitige Neck Dissection (n=61)	Beidseitige Neck Dissection (n=5)	
Ausgeräumte Halsseiten (n = 71)		
selektive Neck Dissection Level I-III	80,3 %	(57 Halsseiten)
modifiziert radikale Neck Dissection Level I-V	19,7 %	(14 Halsseiten)

8.4 Postoperative Parameter

8.4.1 Pathohistologisches T-Stadium (pT)

Pathohistologisch bestätigt erkrankten in dem Kollektiv 34,3 % der Patient:innen an einem T1-Tumor (n=24), 41,4 % an einem T2-Tumor (n=29), 11,4 % an einem T3-Tumor (n=8) und 12,9 % an einem T4-Tumor (n=9) (Abbildung 12). Die Wangengruppe zeigte keinen Fall mit pT4-Stadium. Die frühen Tumorstadien T1 und T2 überwogen in dem Kollektiv (75,7 %), wohingegen die fortgeschrittenen Tumoren T3 und T4 (24,3 %) unterrepräsentiert waren. In der Tabelle 24 sind die Häufigkeiten der pathohistologischen T-Stadien nach Gruppen dargestellt.

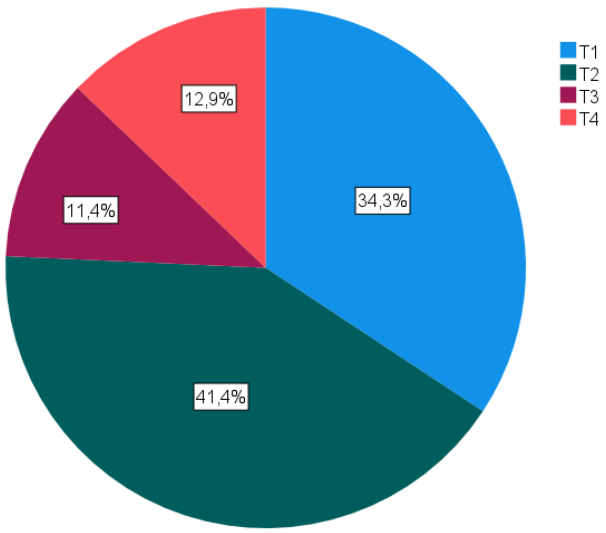

Abbildung 12 - pathohistologisches T-Stadium des Gesamtkollektivs

Tabelle 24 - pathohistologisches T-Stadium

		pathohistologisches T-Stadium				
		T1	T2	T3	T4	Gesamt
		n	n	n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	10	9	1	9	29
	Wange	14	20	7	0	41
	Gesamt	24	29	8	9	70

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Tumorlokalisation des Primärtumors hinsichtlich des pathohistologischen T-Stadiums (U (29,41) =496,5, p=0,214).

8.4.2 Tumordurchmesser

Der durchschnittliche, maximale Tumordurchmesser lag bei 27,7 mm (SD ± 13,35 mm). Der größte Tumordurchmesser konnte in der Wangengruppe mit 60 mm, der kleinste hingegen in der Oberkiefer-/Gaumengruppe mit 2 mm detektiert werden (Tabelle 25).
Die Auswertung für die Oberkiefer-/Gaumengruppe zeigte einen Median von 25 mm und einen IQA von 16 mm Tumordurchmesser. Ein Ausreißer lag mit einem Tumordurchmesser von 58 mm vor. In der Wangengruppe ergab sich ein Median von 27,5 mm und ein IQA von 18 mm Tumordurchmesser (Abbildung 13). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen bezogen auf den maximalen Tumordurchmesser (U (25,32) =332,0, p=0,274).

Tabelle 25 - pathohistologischer Tumordurchmesser (Maximum)

		Tumordurchmesser (mm)			
		Mittelwert	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	25,0	12,9	2,0	58,0
	Wange	29,8	13,6	12,0	60,0
	Gesamt	27,7	13,4	2,0	60,0

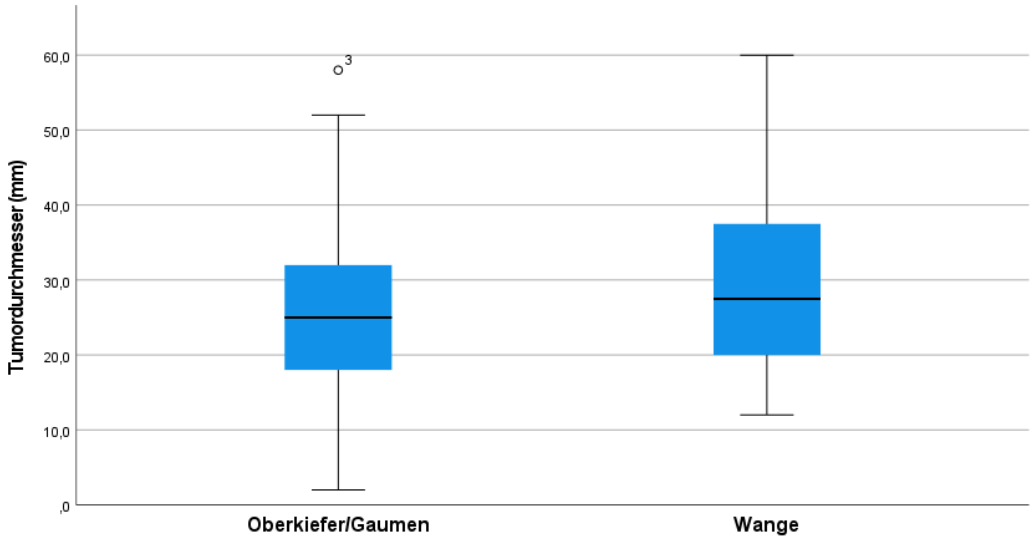

Abbildung 13 - pathohistologischer Tumordurchmesser in mm nach Tumorlokalisation

8.4.3 Invasionstiefe

Die Invasionstiefe des Tumors konnte im Kollektiv in 61,4 % der Fälle beurteilt werden (n=43). Für die Wangengruppe lag die Invasionstiefe durchschnittlich bei 9,2 mm (SD ± 6,5 mm), minimal bei 0,1 mm und maximal bei 27 mm. Für die Oberkiefer-/Gaumengruppe lag die durchschnittliche Invasionstiefe bei 4,8 mm (SD ± 3,5 mm), minimal bei 1,0 mm und maximal bei 13 mm (Tabelle 26). Der Median lag bei der Oberkiefer-/Gaumengruppe bei 4 mm und der IQA bei 5 mm. In der Wangengruppe lag der Median bei 8,5 mm und der IQA betrug 9,5 mm (Abbildung 14). Innerhalb der zwei Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Invasionstiefe (F (1,41) =5,219, p=0,028). Die Invasionstiefe der Wangenkarzinome war signifikant höher.

Tabelle 26 - Invasionstiefe nach Tumorlokalisation

		Invasionstiefe (mm)			
		Mittelwert	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	4,8	3,5	1,0	13,0
	Wange	9,2	6,5	,1	27,0
	Gesamt	7,8	6,1	,1	27,0

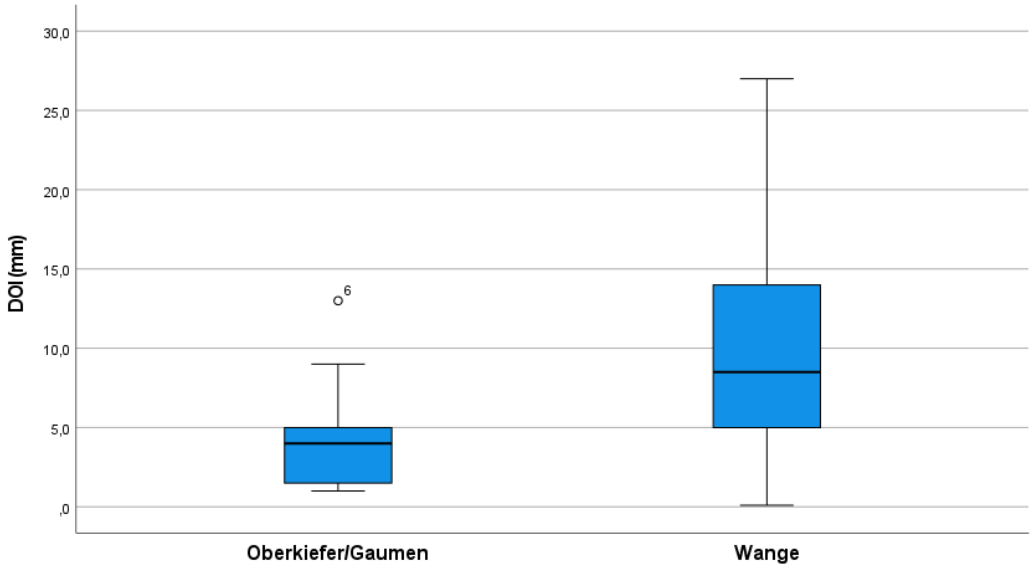

Abbildung 14 - Invasionstiefe (DOI) in mm nach Tumorlokalisation

8.4.4 Gefäßinvasion

In keinem der 70 Fälle konnte eine Gefäßinvasion (V1) nachgewiesen werden.

8.4.5 Lymphgefäßinvasion

In vier von 70 Fällen (5,7 %) konnte eine Lymphgefäßinvasion (L1) nachgewiesen werden (Tabelle 27, Abbildung 15). Die Wangentumoren zeigten häufiger eine Lymphgefäßinvasion als die Oberkiefer-/Gaumentumoren (3:1). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der zwei Gruppen festgestellt werden (p=0,637, exakter Test nach Fisher).

Tabelle 27 - Lymphgefäßinvasion nach Tumorlokalisation

		Lymphgefäßinvasion (L)		
		L0	L1	Gesamt
		n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	28	1	29
	Wange	38	3	41
	Gesamt	66	4	70

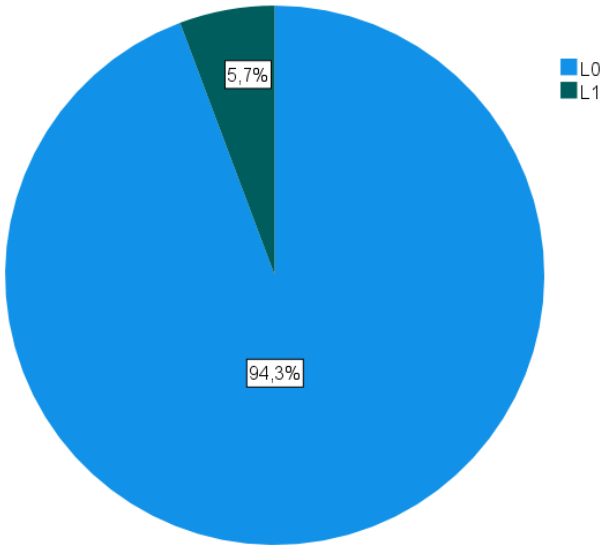

Abbildung 15 - Lymphgefäßinvasion des Gesamtkollektivs

8.4.6 Perineuralscheideninvasion

In einem von 70 Fällen (1,4 %) konnte der Tumor in der Perineuralscheide nachgewiesen werden. Die Detektion erfolgte in der Oberkiefer-/Gaumengruppe (Tabelle 28, Abbildung 16). Zwischen den zwei Gruppen Oberkiefer/Gaumen und Wange konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,414, exakter Test nach Fisher).

Tabelle 28 - Perineuralscheideninvasion nach Tumorlokalisation

		Perineuralscheideninvasion		
		Pn0	Pn1	Gesamt
		n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	28	1	29
	Wange	41	0	41
	Gesamt	69	1	70

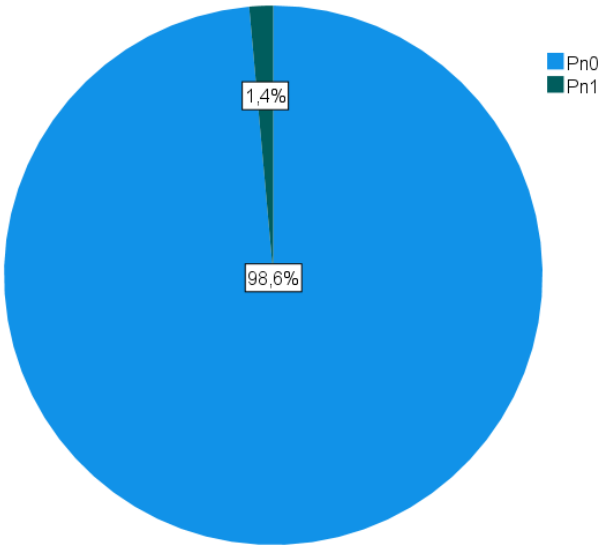

Abbildung 16 - Perineuralscheideninvasion des Gesamtkollektivs

8.4.7 Knocheninfiltration

Innerhalb der Oberkiefer-/Gaumengruppe gab es in 31,0 % der Fälle (n=9) Tumoren mit Knocheninfiltration (Tabelle 29, Abbildung 17). Dies deckt sich mit der Angabe des T4-Stadiums in 31,0 % der Fälle mit Oberkiefer-/Gaumenkarzinom.

Tabelle 29 - Knocheninfiltration nach Tumorlokalisation

		ohne Knochen - infiltration	Knochen - infiltration	Gesamt
		n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	20	9	29
	Wange	41	0	41
	Gesamt	61	9	70

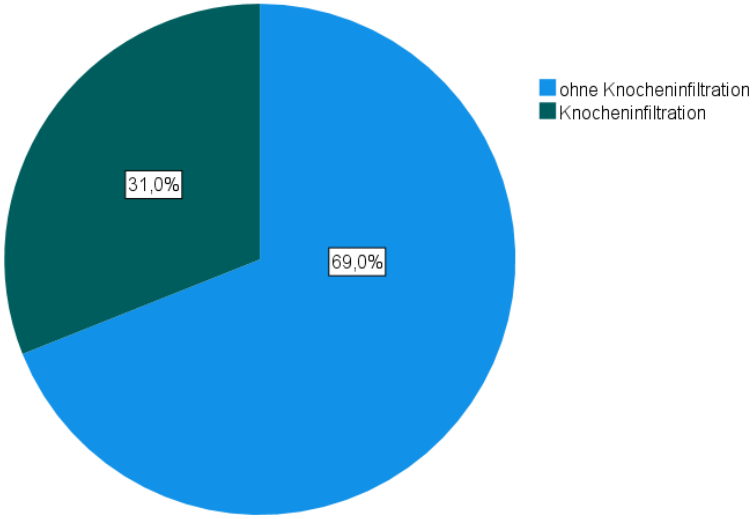

Abbildung 17 - Knocheninfiltration der Oberkiefer-/Gaumengruppe

8.4.8 Differenzierungsgrad

Im Gesamtkollektiv befanden sich elf Tumoren mit G1 (15,7 %), 51 Tumoren mit G2 (72,9 %), sieben Tumoren mit G3 (10,0 %) und lediglich ein Tumor mit G4 (1,4 %) (Abbildung 18). Der G4-Tumor befand sich links am *Planum buccale* und wurde mit pT2pN2b klassifiziert. Hinsichtlich des Follow-ups erlitt der Patient mehrere Rezidive und verstarb circa 19 Monaten nach der Operation. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen Oberkiefer/Gaumen und Wange hinsichtlich des Differenzierungsgrades (U (29,41) =541,0, p=0,414). Die Häufigkeiten der verschiedenen Differenzierungsgrade sind in Tabelle 30 gemäß der zwei Gruppen dargestellt.

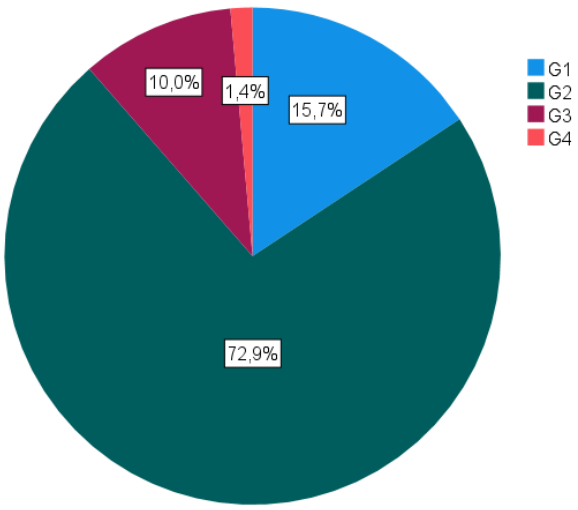

Abbildung 18 - Differenzierungsgrad des Gesamtkollektivs

Tabelle 30 - Differenzierungsgrad nach Tumorlokalisation

		G1	G2	G3	G4	Gesamt
		n	n	n	n	Anzahl
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	5	22	2	0	29
	Wange	6	29	5	1	41
	Gesamt	11	51	7	1	70

8.4.9 Resektionsstatus

In 91,4 % der Fälle (n=64) konnte ein tumorfreier Resektionsrand (R0) festgestellt werden. In vier Fällen (5,7 %) wurden mikroskopisch Tumorreste (R1) detektiert, wobei sowohl in der Oberkiefer-/Gaumengruppe (25,0 %) als auch in der Wangengruppe (75,0 %) Fälle auftraten. In zwei Fällen (2,9 %) konnte der Schnitt des Präparats aufgrund schlechter Qualität nicht zur Beurteilung herangezogen werden und in keinem Fall konnte makroskopisch Tumorgewebe (R2) nachgewiesen werden (Abbildung 19).

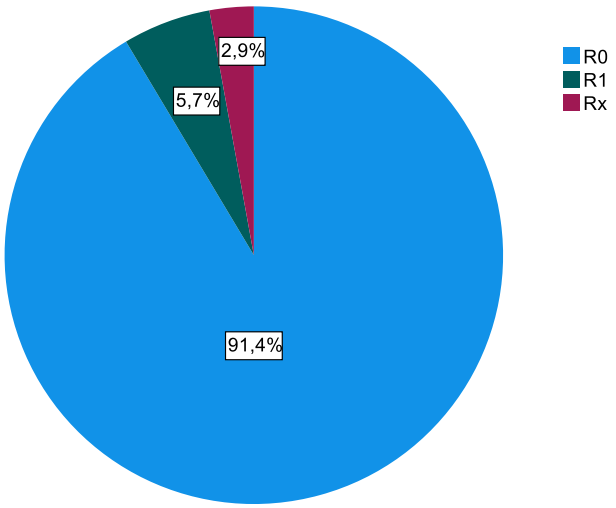

Abbildung 19 - Resektionsstatus des Gesamtkollektivs

In der Tabelle 31 werden die Häufigkeiten der unterschiedlichen Resektionsstatus der Gruppen gezeigt. In beiden Gruppen waren die hohe Anzahl der R0-resezierten Patient:innen auffallend. Dies waren etwa 90 % in jeder Gruppe. Bei dem Resektionsstatus nach histologischer Auswertung bestand kein signifikanter Unterschied

zwischen den zwei Gruppen ($\chi 2$ (1, n=68) =0,38, p=1,000). In dieser Berechnung wurden die Rx - Fälle (n=2) nicht berücksichtigt.

Tabelle 31 - Resektionsstatus nach Tumorlokalisation

		R0	R1	Rx	Gesamt
		n	n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	26	1	2	29
	Wange	38	3	0	41
	Gesamt	64	4	2	70

8.5 Lymphknotenmetastasen

8.5.1 Pathohistologischer Nodalstatus (pN)

Bei vier Patient:innen konnte kein pathohistologischer Nodalstatus (pN) erhoben werden, da primär keine Neck Dissection durchgeführt wurde (Kapitel 8.3). Die pN-Gruppe bezog sich somit auf 66 Fälle. 62,1 % der Patient:innen wurden mit einem pN0-Status beurteilt. Bei 19,7 % der Patient:innen ergab sich ein pN1-Status, bei 1,5 % ein pN2a-Status, bei 7,6 % ein pN2b-Status, bei 3,0 % ein pN2c-Status, in keinem Fall ein pN3a-Status und in 6,1 % ein pN3b-Status (Abbildung 20).

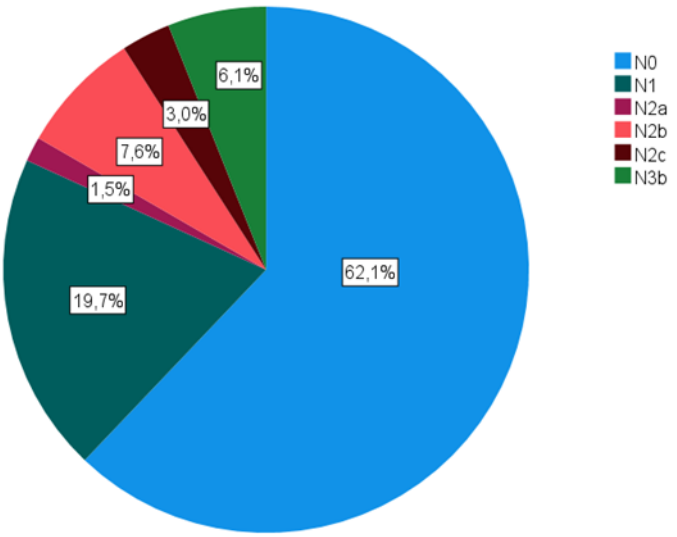

Abbildung 20 - pathohistologischer Nodalstatus des Gesamtkollektivs mit ND

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen hinsichtlich des pN-Status (U (27,39) =452,0, p=0,263). Die einzelnen Häufigkeiten der verschiedenen Nodalstatus werden in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32 - pN-Status nach Tumorlokalisation

		pN - Status							
		N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3a	N3b	Gesamt
		n	n	n	n	n	n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	19	4	0	2	2	0	0	27
	Wange	22	9	1	3	0	0	4	39
	Gesamt	41	13	1	5	2	0	4	66

8.5.2 Metastasierungsrate

Bei 37,9 % der Patient:innen mit durchgeführter Neck Dissection (n=25) traten primäre Lymphknotenmetastasen auf. Primär bedeutet hierbei, dass die Lymphknotenmetastasen unmittelbar bei der Tumoroperation mit Neck Dissection detektiert wurden (Schrader et al., 2008). Primär metastasenfrei waren hingegen 62,1 % der Patient:innen (n=41) (Abbildung 21).

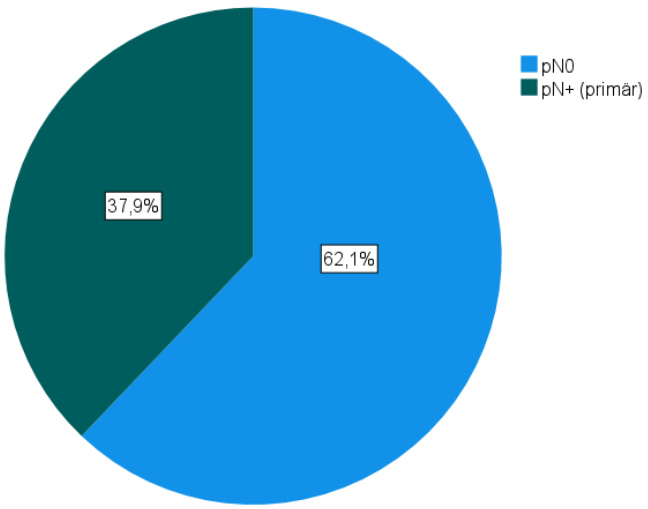

Abbildung 21 - Lymphknotenmetastasen des Gesamtkollektivs

Tabelle 33 zeigt die Häufigkeiten des Nodalstatus nach Tumorlokalisation. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (p=0,250).

Tabelle 33 - Lymphknotenmetastasen nach Tumorlokalisation

		Primäre Lymphknotenmetastasen				
		pN0		pN+		Gesamt
		n	%	n	%	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	19	46,3	8	32,0	27
	Wange	22	53,7	17	68,0	39
	Gesamt	41	100,0	25	100,0	66

8.5.3 Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen

Es konnte zwischen vier Parametern ein Zusammenhang erhoben werden. Die Lymphgefäßinvasion (p=0,018), der schlechte Differenzierungsgrad (p=0,019), die hohe Invasionstiefe (p=0,025) und das Auftreten eines Rezidivs (p=0,039) waren mit dem Auftreten von primären Lymphknotenmetastasen assoziiert.

Die weiteren zehn Parameter waren nicht signifikant mit der Inzidenz von primären Lymphknotenmetastasen assoziiert und sind in Tabelle 34 dargestellt. Das pT-Stadium (p=0,080) lag als Parameter annähernd an der Signifikanzgrenze. Die Tumorlokalisation (p=0,250), der Tumordurchmesser (p=0,439), das Alter (p=0,503) und das Geschlecht (p=0,655) waren nicht signifikant mit der Inzidenz der primären Lymphknotenmetastasen verbunden. Für die Parameter Perineuralscheideninvasion, Knocheninfiltration, Resektionsstatus und Mittellinienüberschreitung konnte jeweils ein Signifikanzwert von 1 ermittelt werden. Dies bedeutete, dass die Werte äußerst deckungsgleich waren und kein signifikanter Unterschied bestand. Bezüglich der Gefäßinvasion konnte kein Wert berechnet werden, da kein Fall mit V1 im Kollektiv auftrat. Der Vollständigkeit wegen wird die Gefäßinvasion als pathohistologischer Parameter im weiteren Verlauf dennoch genannt.

Tabelle 34 - Risikofaktoren für primäre Lymphknotenmetastasen-Parameter mit Signifikanzwerten (p)

Signifikanter Unterschied	
Lymphgefäßinvasion [a]	0,018
Differenzierungsgrad [d]	0,019
Invasionstiefe [c]	0,025
Rezidiv [b]	0,039

Kein signifikanter Unterschied	
pT-Stadium [d]	0,080
Lokalisation [b]	0,250
Tumordurchmesser [d]	0,439
Alter [c]	0,503
Geschlecht [b]	0,655
Perineuralscheideninvasion [a]	1
Knocheninfiltration [a]	1
Resektionsstatus [a]	1
Mittellinienüberschreitung [a]	1
Gefäßinvasion	-

[a] – exakter Test nach Fisher (asymptotisch)
[b] – Chi²-Test
[c] – ANOVA
[d] – Mann-Whitney-U-Test

Auf die Invasionstiefe im Zusammenhang mit dem primären Nodalstatus wird im Folgenden näher eingegangen.

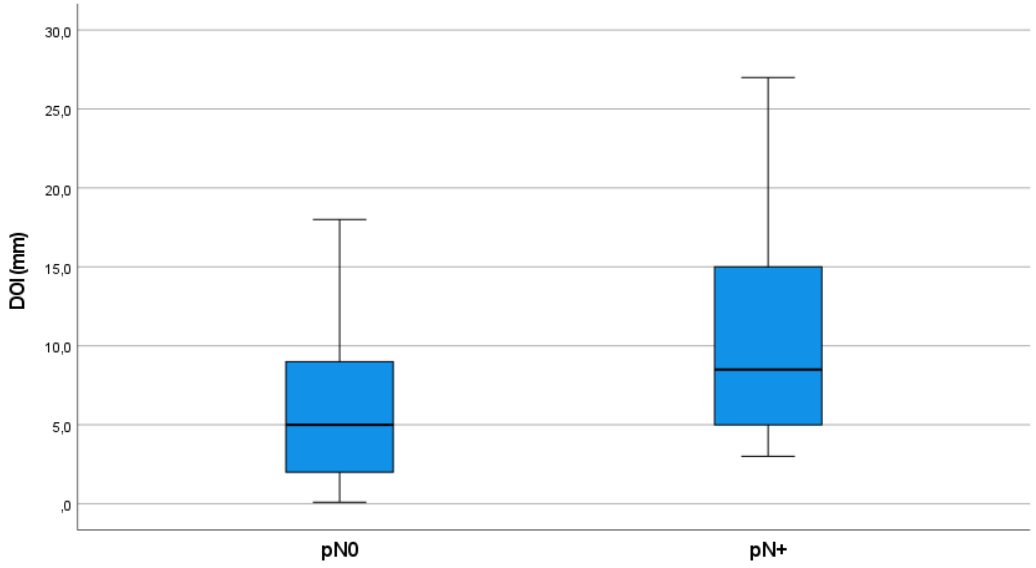

Abbildung 22 - Boxplot Invasionstiefe (DOI) nach primärem pathohistologischen Nodalstatus (p=0,025)

In der Abbildung 22 ist die Invasionstiefe gemäß des Nodalstatus dargestellt. Der Median bei pN0 lag bei einer Invasionstiefe von 5 mm und der IQA betrug 7,25 mm. Die maximale Invasionstiefe betrug 18 mm und die minimale Invasionstiefe 0,1 mm. Bei der Gruppe mit

positiven Lymphknoten lag der Median bei einer Invasionstiefe von 8,5 mm und der IQA bei 10 mm. Das Maximum betrug 27 mm und das Minimum 3 mm. In der Gruppe der pN0-Patient:innen (n=25) ergab sich eine Invasionstiefe von durchschnittlich 6,3 mm (SD ± 5,1 mm). Die Invasionstiefe betrug in der Gruppe der pN-positiven Patient:innen (n=18) durchschnittlich 10,3 mm (SD ± 6,9 mm) (Tabelle 35). Es gab hinsichtlich der Invasionstiefe einen signifikanten Unterschied zwischen dem positiven bzw. negativen primären Nodalstatus (F (1,41) =5,376, p=0,025). Demnach zeigten Patient:innen mit einem positiven Nodalstatus signifikant eine höhere Invasionstiefe als Patient:innen mit einem negativen Nodalstatus.

Tabelle 35 - Invasionstiefe nach pN-Status

		Invasionstiefe (mm)				
		n	Mittelwert	Standard - abweichung	Minimum	Maximum
Primäre Lymphknotenmetastasen	pN0	25	6,3	5,1	,1	18,0
	pN+	18	10,3	6,9	3,0	27,0
	Gesamt	43	7,8	6,1	,1	27,0

Die folgenden Analysen erfolgen unter der Maßgabe, dass die drei Patient:innen, welche weder initial eine ND erfuhren noch i.S. einer Salvage-ND therapiert wurden, im Follow-up keine Rezidive zeigten.

8.5.4 Lymphknotenrezidive (= Regionäre Rezidive)

Bei 11,4 % der Patient:innen (n=8) konnten Lymphknotenrezidive detektiert werden. Von diesen acht Patient:innen wurden drei Patient:innen (37,5 %) nach erfolgter Neck Dissection als pN0 eingestuft. Sechs Patient:innen (75,0 %) zeigten ihren Primärtumor im Oberkiefer-/Gaumenbereich (Tabelle 36). Bezogen auf die zwei Gruppen der Tumorlokalisation konnte kein signifikanter Unterschied (p=0,06, exakter Test nach Fisher) festgestellt werden. Im Nachbeobachtungszeitraum wurde bei 88,6 % der Patient:innen kein Lymphknotenrezidiv gefunden (Abbildung 23).

Tabelle 36 - Lymphknotenrezidive nach Tumorlokalisation

		Lymphknotenrezidiv				
		pN0		pN+		Gesamt
		n	%	n	%	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	23	37,1	6	75,0	29
	Wange	39	62,9	2	25,0	41
	Gesamt	62	100,0	8	100,0	70

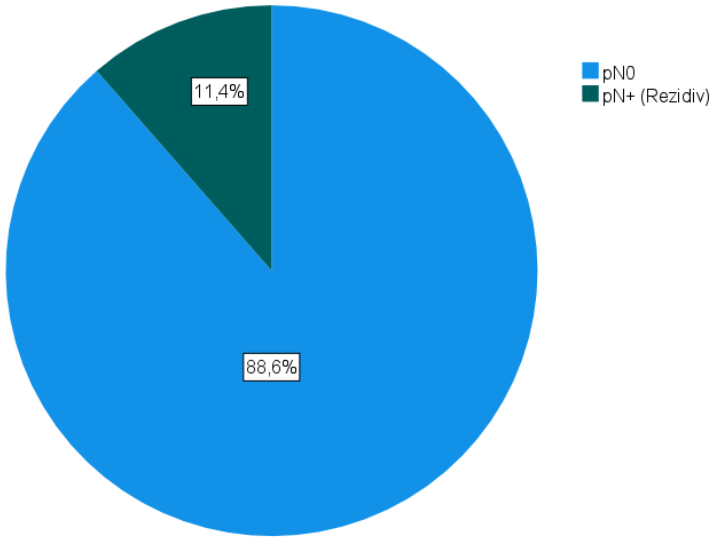

Abbildung 23 - Lymphknotenrezidive des Gesamtkollektivs

8.5.5 Lymphknotenmetastasen in toto

Bei 41,4 % der Patient:innen (n=29) konnten Lymphknotenmetastasen und / oder Lymphknotenrezidive nachgewiesen werden. Bei 58,6 % der Patient:innen (n=41) traten weder primär noch im Follow-up Lymphknotenmetastasen auf (Tabelle 37, Abbildung 24). In vier Fällen (5,7 %) gab es sowohl Lymphknotenmetastasen als auch ein Lymphknotenrezidiv. Diese Fälle betrafen nur die Oberkiefer-/Gaumengruppe.

Tabelle 37 - Lymphknotenmetastasen in toto nach Tumorlokalisation

		Lymphknotenmetastasen in toto				
		pN0		pN+		Gesamt
		n	%	n	%	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	17	41,5	12	41,4	29
	Wange	24	58,5	17	58,6	41
	Gesamt	41	100,0	29	100,0	70

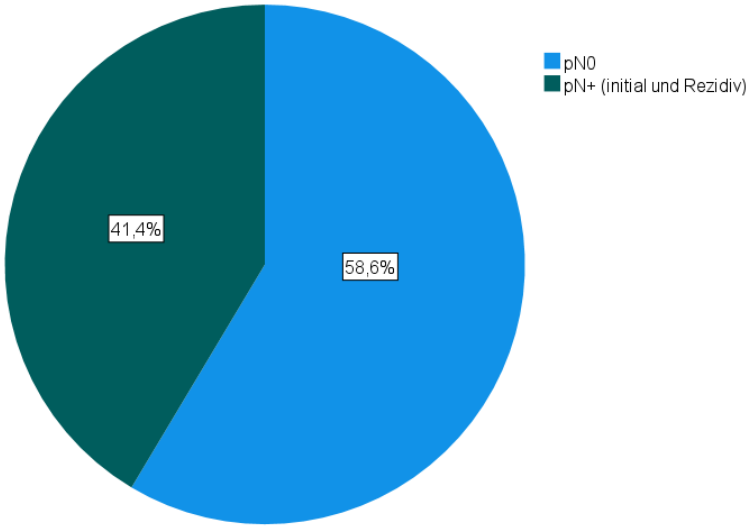

Abbildung 24 - Lymphknotenmetastasen in toto des Gesamtkollektivs

8.5.6 Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen in toto

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen in toto und folgenden vier Parametern festgestellt werden: Auftreten eines Rezidivs (p=0,003), Lymphgefäßinvasion (p=0,028), hohe Invasionstiefe (p=0,030) und schlechter Differenzierungsgrad (p=0,031). Für die anderen neun Parameter wie pT-Stadium, Perineuralscheideninvasion, Knocheninfiltration, Tumordurchmesser, Lokalisation, Alter, Geschlecht, Mittellinienüberschreitung und Resektionsstatus konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Die Gefäßinvasion als Parameter konnte in keinem Fall detektiert werden und wurde somit nicht berechnet (Tabelle 38).

Tabelle 38 - Risikofaktoren Lymphknotenmetastasen in toto - Parameter mit Signifikanzwerten (p)

Signifikanter Unterschied	
Rezidiv [b]	0,003
Lymphgefäßinvasion [a]	0,028
Invasionstiefe [d]	0,030
Differenzierungsgrad [d]	0,031

Kein signifikanter Unterschied	
pT-Stadium [d]	0,142
Perineuralscheideninvasion [a]	0,424
Knocheninfiltration [a]	0,714
Tumordurchmesser [d]	0,794
Lokalisation [b]	0,818
Alter [c]	0,823
Geschlecht [b]	0,833
Mittellinienüberschreitung [a]	1
Resektionsstatus [a]	1
Gefäßinvasion	-

[a] – exakter Test nach Fisher (asymptotisch)
[b] – Chi^2-Test
[c] – ANOVA
[d] – Mann-Whitney-U-Test

8.5.7 Kontralaterale Lymphknotenmetastasen

In dieser Studie zeigten sich in drei Fällen (4,5 %) kontralaterale Lymphknoten-metastasen. Davon war eine Metastase (n=1, 33,3 %) primär auffällig und zwei Metastasen (n=2, 66,6 %) erst im Follow-up (= regionäres Rezidiv). Die Lokalisation des Primärtumors war jeweils der Oberkiefer. Im Folgenden werden die Fälle detaillierter beschrieben.

Im ersten Fall wurde im Rahmen der Resektion eines pT4a pN2c (5/18)-Tumors im Bereich des linken Oberkiefers die beidseitige Neck Dissection der Level I-IV durchgeführt. Der Tumor war schlecht differenziert (G3) und die Lymphknotenmetastasen zeigten ein kapselüberschreitendes Wachstum. Primär wurden Lymphknotenmetastasen in den ipsilateralen Leveln IB und IIB und im kontralateralen Level III detektiert. Es traten keine Lymphknotenrezidive auf. Der Patient wurde mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy für die erweiterte Tumorregion und die Lymphabflusswege postoperativ bestrahlt. Im Bereich der extrakapsulären Lymphknotenmetastase erfolgte eine integrierte Dosiserhöhung mit einer täglichen Einzeldosis von 2,13 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 63,9 Gy. Zudem erhielt der Patient eine simultane Chemotherapie gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie zur Diagnostik

und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. Das Follow-up betrug etwa 65 Monate und der Patient überlebte das Studienende.
Bei dem zweiten Patienten mit kontralateralen Lymphknotenmetastasen wurde ein pT1 pN0 (0/9)-Tumor links reseziert und eine selektive ipsilaterale Neck Dissection der Level I bis IV durchgeführt. Im Follow-up von etwa 84 Monaten wurde ein Lymphknotenrezidiv im rechten Level IB detektiert. Der Patient überlebte das Studienende.
Im dritten Patientenfall wurde rechts ein pT2 pN1 (1/7)-Tumor entfernt und eine selektive ipsilaterale Neck Dissection der Level I bis III vorgenommen. Die Lymphknotenmetastase befand sich primär im ipsilateralen Level IB. Im Verlauf der Tumornachsorge von circa 39 Monaten wurde im kontralateralen Level IIB ein Lymphknotenrezidiv festgestellt. Der Patient überlebte das Studienende.

8.5.8 Anzahl Lymphknotenmetastasen / resezierte Lymphknoten

Im Durchschnitt waren 0,97 (SD ± 2,03) entfernte Lymphknoten pro Patient:in von Metastasen befallen. Es waren maximal zwölf Lymphknoten betroffen. Im Rahmen der Neck Dissection wurden durchschnittlich 23,02 (SD ± 11,93) Lymphknoten entfernt. Es zeigte sich bei der maximalen Anzahl betroffener Lymphknoten ein Unterschied hinsichtlich der Tumorlokalisation. In der Oberkiefer-/Gaumengruppe gab es maximal sieben befallene Lymphknoten und in der Wangengruppe zwölf befallene Lymphknoten (Tabelle 39). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gruppen konnte dabei nicht festgestellt werden (U (27,39) =461,5, p=0,328).

Tabelle 39 - Übersicht der Lymphknoten

		befallene Lymphknoten				resezierte Lymphknoten			
		Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard - abweichung	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard - abweichung
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	,9	,0	7,0	1,9	20,3	7,0	36,0	8,5
	Wange	1,0	,0	12,0	2,1	24,9	4,0	62,0	13,6
	Gesamt	1,0	,0	12,0	2,0	23,0	4,0	62,0	11,9

Die Abbildung 25 veranschaulicht das Kollektiv nach Gruppen „mehr als zwei Lymphknotenmetastasen“ und „weniger bzw. gleich zwei Lymphknotenmetastasen“.
Bezogen auf das Gesamtkollektiv gab es in sieben Fällen (10,0 %) drei oder mehr befallene Lymphknoten und in 63 Fällen (90,0 %) gab es keine bis zwei befallene Lymphknoten. In 71,4 % der Fälle mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten verstarb

der Patient im Beobachtungszeitraum (n=5). Im Gegensatz dazu, verstarben in der Gruppe mit keinen bis zwei befallenen Lymphknoten ledilgich 27,0 % der Patient:innen (n=17).

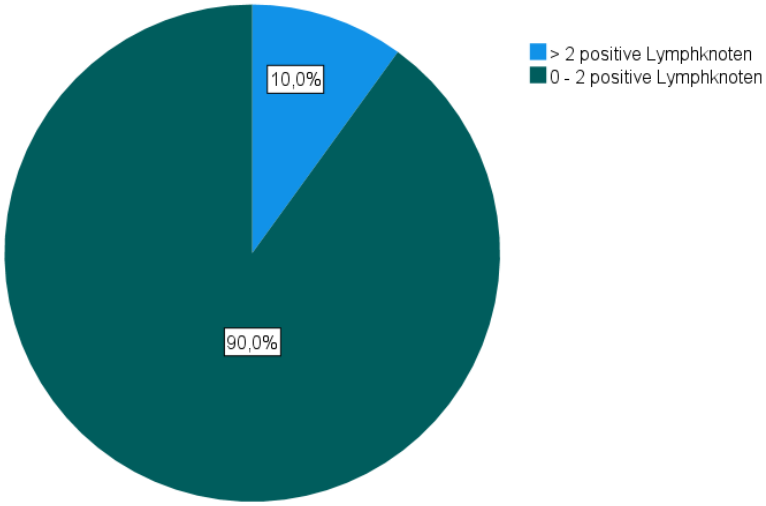

Abbildung 25 - Lymphknotenmetastasen nach Anzahl

8.5.9 Kapselüberschreitendes Wachstum der Lymphknotenmetastasen

Bei 25 Patient:innen mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zeigte sich bei 9 Patient:innen (36,0 %) ein kapselüberschreitendes Wachstum (ECS) der Lymphknotenmetastasen (Tabelle 40, Abbildung 26). Hinsichtlich der Tumorlokalisation betraf ein ECS-positiver Befund vermehrt die Wangenkarzinome (n=7, 77,8 %). Zwischen den beiden Gruppen bestand indes kein signifikanter Unterschied (p=0,290, exakter Test nach Fisher).

Tabelle 40 - Kapselüberschreitendes Wachstum bezogen auf Patienten mit positivem Nodalstatus

		pN+ ECS - Status		
		ECS-	ECS+	Gesamt
		n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	6	2	8
	Wange	10	7	17
	Gesamt	16	9	25

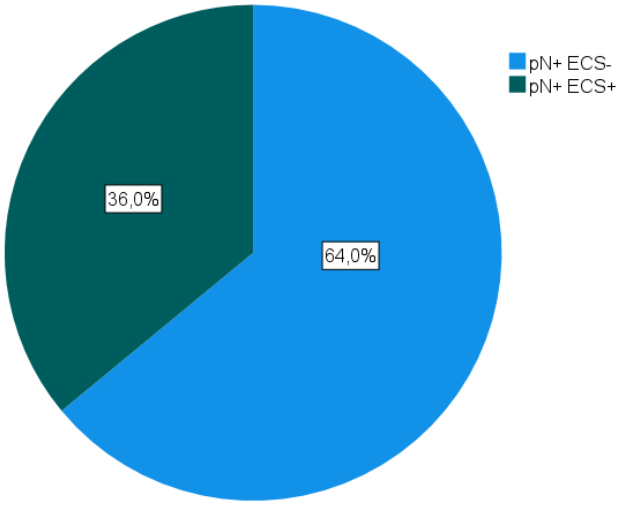

Abbildung 26 - Kapselüberschreitendes Wachstum

8.5.10 Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Wenn Lymphknotenmetastasen auftraten, befanden sich diese bevorzugt ipsilateral in Level IB (43,2 %) und IIA (27,0 %). In sieben von zehn Fällen waren somit die Level IB und IIA betroffen (70,2 %). Außerdem waren ipsilateral die Level IIB (8,1 %), III (10,8 %), IV (5,4 %) und V (2,7 %) sowie kontralateral das Level III (2,7 %) von Lymphknotenmetastasen betroffen (Tabelle 41).

Tabelle 41 - Lymphknotenmetastasen nach Lokalisation

	ipsilateral						kontralateral	
	IB	IIA	IIB	III	IV	V	III	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Oberkiefer/ Gaumen	5	3	2	1	1	0	1	13
Wange	11	7	1	3	1	1	0	24
Gesamt	16	10	3	4	2	1	1	37

Lymphknotenrezidive traten zu 55,6 % im ipsilateralen Level IB (n=5) auf. Eine Metastase trat ipsilateral in Level IIA (11,1 %) und eine in Level IIB (11,1 %) auf. Kontralaterale Lymphknotenrezidive gab es in Level IB (11,1 %) und IIB (11,1 %) (Tabelle 42). Ein

Patientenfall ergab in Level IB und IIA Lymphknotenrezidive und war somit ein Einzelfall mit zwei betroffenen Leveln.

Tabelle 42 - Lymphknotenrezidive nach Lokalisation

	ipsilateral						kontralateral		
	IB	IIA	IIB	III	IV	V	IB	IIB	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Oberkiefer/ Gaumen	4	0	0	0	0	0	1	1	6
Wange	1	1	1	0	0	0	0	0	3
Gesamt	5	1	1	0	0	0	1	1	9

Die ipsilateralen Level IB bis III zeigten insgesamt (in toto) am häufigsten Lymphknotenmetastasen (87,0 %). Selten waren die ipsilateralen Level IV (4,3 %) und V (2,2 %) und die kontralateralen Level IB (2,2 %), IIB (2,2 %) und III (2,2 %) betroffen (Tabelle 43).

Tabelle 43 - Lymphknotenmetastasen in toto nach Lokalisation

	ipsilateral						kontralateral			
	IB	IIA	IIB	III	IV	V	IB	IIB	III	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Oberkiefer/ Gaumen	9	3	2	1	1	0	1	1	1	19
Wange	12	8	2	3	1	1	0	0	0	27
Gesamt	21	11	4	4	2	1	1	1	1	46

8.5.11 Okkulte Lymphknotenmetastasen

Es konnte mithilfe des klinischen Nodalstatus (cN) und des pathohistologischen Nodalstatus (pN) eine Sensitivität von 60,0 % (Konfidenzintervall (CI) 95 %: 38,7 - 78,9 %) und eine Spezifität von 82,9 % (CI 95 %: 67,9 - 92,8 %) berechnet werden. Der positiv-

prädiktive Wert für Lymphknotenmetastasen ergab 68,2 % und der negativ-prädiktive Wert ergab 77,3 %. In sieben Fällen wurde im Staging der Lymphknotenbefund als auffällig beschrieben, wobei bei pathohistologischer Untersuchung keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. In zehn Fällen zeigte sich das Staging unauffällig, jedoch waren nach pathohistologischer Untersuchung Lymphknotenmetastasen gegeben. Die okkulte Metastasierungsrate lag damit bei 22,7 % (Tabelle 44).

Tabelle 44 - Okkulte Lymphknotenmetastasen

	cN0	cN+	Gesamt	
pN0	34	7	41	82,9 % Spezifität
pN+	10	15	25	60,0 % Sensitivität
Gesamt	44	22	66	
	Negativ-PW: 77,3 %	Positiv-PW: 68,2 %		

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Oberkiefer-/Gaumengruppe und der Wangengruppe bezogen auf die okkulten Metastasen festgestellt (p=0,180, exakter Test nach Fisher).

8.6 Fernmetastasen / Fernrezidive

Nach Tumor-OP ergab sich bei keinem der 70 Patient:innen ein positiver Fernmetastasenbefund (M1). In sechs Fällen (8,6 %) zeigten sich jedoch im Follow-up pathohistologisch gesicherte Fernmetastasen (= Fernrezidive) (Tabelle 45, Abbildung 27). Diese Fälle zeigten Fernrezidive ossär (n=2, 33,3 % - *Manubrium sterni*, Halswirbelkörper 3 und 4), pulmonal (n=3, 50,0 % - Bronchialwand mit transbronchialer Biopsie im linken Segment III, Lunge, Bronchialwand im rechten Oberlappen S1) und die *Glandula thyroidea* (n=1, 16,7 %) betreffend. In den Gruppen befanden sich jeweils drei Fernrezidive. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Fernrezidive und der Tumorlokalisation festgestellt (p=0,688, exakter Test nach Fisher).

Tabelle 45 - Fernmetastasen nach Tumorlokalisation

		Fernmetastase		
		M0	M1	Gesamt
		n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	26	3	29
	Wange	38	3	41
	Gesamt	64	6	70

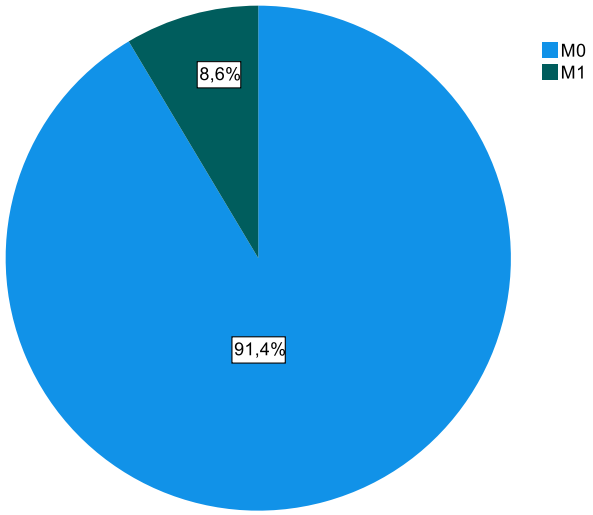

Abbildung 27 - Fernmetastasen des Gesamtkollektivs

8.7 Rezidive

In 35,7 % der Fälle (n=25) trat im Verlauf der Tumornachsorge ein Rezidiv auf. Das Rezidiv wurde als Lokalrezidiv (n=11), Lymphknotenrezidiv (n=8) oder Fernrezidiv (n=6) kategorisiert. Lymphknotenrezidive wurden in Kapitel 8.5.4 und die Fernrezidive in Kapitel 8.6 detailliert beschrieben. Bei 64,3 % der Patient:innen (n=45) konnte im Follow-up kein Rezidiv festgestellt werden (Abbildung 28).

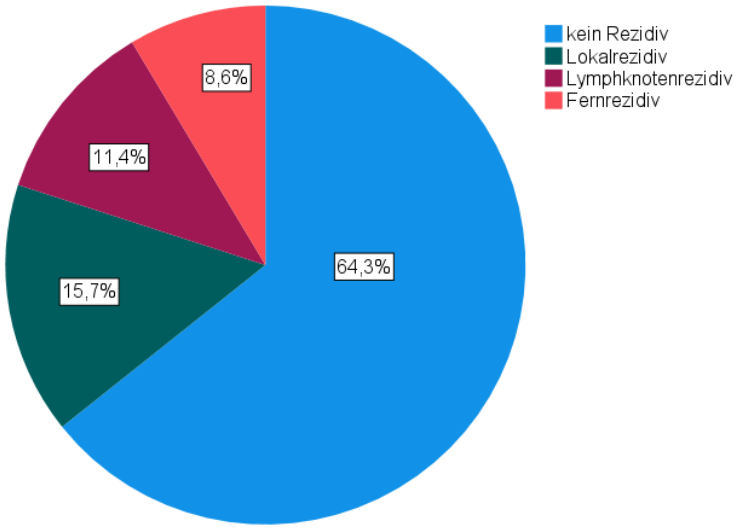

Abbildung 28 - Rezidive des Gesamtkollektivs

In Tabelle 46 werden die Rezidivhäufigkeiten nach Gruppen dargestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Oberkiefer/Gaumen und Wange hinsichtlich der Inzidenz von Rezidiven ($\chi 2$ (1, n=68) =0,03, p=0,856).

Tabelle 46 - Rezidiv nach Tumorlokalisation

		kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt
		n	n	n
Tumorlokalisation	Oberkiefer/Gaumen	19	10	29
	Wange	26	15	41
	Gesamt	45	25	70

8.8 Zusammenfassung des Vergleichs nach Tumorlokalisation

Die Seite des Primärtumors (p=0,013), die Invasionstiefe (p=0,028) und die Knocheninfiltration (p≤0,001) zeigten in der Analyse der Gruppen Oberkiefer/Gaumen und Wange signifikante Unterschiede. Die Wangenkarzinome zeigten hierbei signifikant mehr Tumoren auf der linken Seite und eine signifikant erhöhte Invasionstiefe. Hingegen lag eine Infiltration des Knochens signifikant häufiger bei den Oberkiefer-/Gaumentumoren vor. Bei den Lymphknotenrezidiven und weiteren 21 Parametern war der Unterschied nicht signifikant (Tabelle 47).

Tabelle 47 - Vergleich Oberkiefer-/Gaumengruppe und Wangengruppe Parameter und Signifikanzwerte (p)

Signifikanter Unterschied	
Knocheninfiltration [b]	<0,001
Seite Primärtumor [b]	0,013
Invasionstiefe [c]	0,028

Kein signifikanter Unterschied	
Lymphknotenrezidiv [a]	0,060
cT [d]	0,113
Okkulte Metastasen [a]	0,180
pT [d]	0,214
pN [d]	0,263
Tumordurchmesser [d]	0,274
Extrakapsuläre Ausbreitung [a]	0,290
Anzahl befallener Lymphknoten [d]	0,328
Perineuralscheideninvasion [a]	0,414
Differenzierungsgrad [d]	0,414
Alter [c]	0,529
Geschlecht [b]	0,540
cN [b]	0,560
Lymphgefäßinvasion [a]	0,637
Fernmetastasen [a]	0,688
Rezidiv [b]	0,856
Resektionsstatus [b]	1
Mittellinienüberschreitung	-
Gefäßinvasion	-

[a] – exakter Test nach Fisher (asymptotisch)
[b] – Chi^2-Test
[c] – ANOVA
[d] – Mann-Whitney-U-Test

8.9 Überlebenszeitanalysen

8.9.1 Gesamtüberleben der Patient:innen

Im Gesamtkollektiv überlebten im Beobachtungszeitraum 68,6 % der Patient:innen (n=48). In 31,4 % der Fälle verstarben die Patient:innen (n=22). Davon erlitten 12 Patient:innen (54,5 %) einen tumorassoziierten Tod. Bei 7 Patient:innen (31,8 %) wurde der Tumortod als unsicher mit dem Tumor assoziiert und bei drei Patient:innen (13,6 %) als definitiv nicht-tumorbezogen beschrieben. Die Zeit zwischen der Tumoroperation und dem Versterben lag durchschnittlich bei 14,3 (SD ± 11,4) Monaten. Bis zum Tod vergingen minimal zwei und maximal 49 Monate. Die 5JÜR lag im Gesamtkollektiv bei 61 %. Durchschnittlich wurden die Patient:innen 37,4 (SD ± 22,3) Monate in die Tumornachsorge eingeschlossen. Die Beobachtungszeit betrug maximal 85 Monate (Abbildung 29). In einigen Fällen wurde die Tumornachsorge auf Patientenwunsch in anderen Fachkliniken weitergeführt.

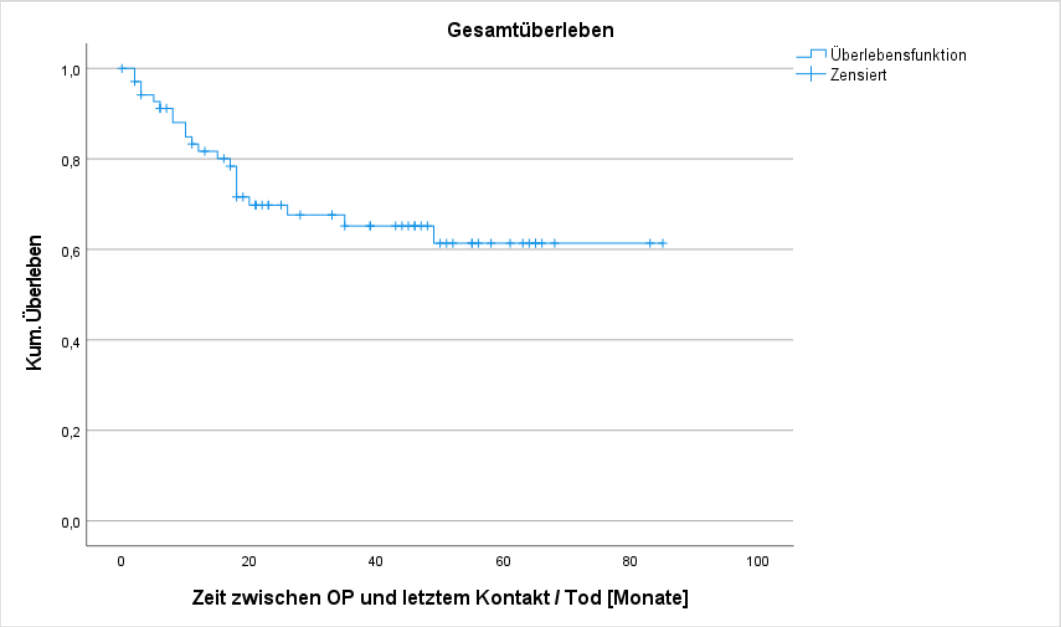

Abbildung 29 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

Das auf fünf Jahre bezogene krankheitsfreie Überleben lag bei 34 %. Jeder zweite Patient erlitt postoperativ innerhalb der ersten zwölf Monate ein Rezidiv oder verstarb. Das krankheitsfreie Überleben lag nach einem Jahr bei 52 % (Abbildung 30).

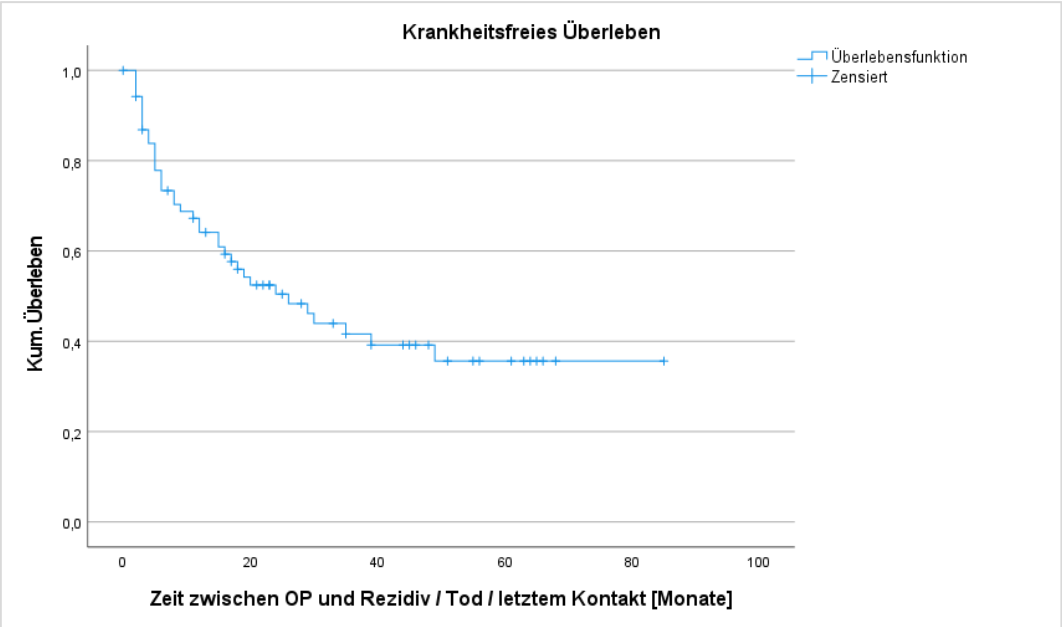

Abbildung 30 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben des Gesamtkollektivs

8.9.2 Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben

Die Tumorlokalisation innerhalb der oberen Mundhöhle hatte keinen Einfluss auf das Überleben ($\chi 2$ (1, n=70) =0,67, p=0,413). Bezüglich der 5JÜR ließ sich bei der Oberkiefer-/Gaumengruppe mit 69 % eine höhere Überlebensrate im Vergleich zur Wangengruppe mit 55 % feststellen (Abbildung 31). Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant.

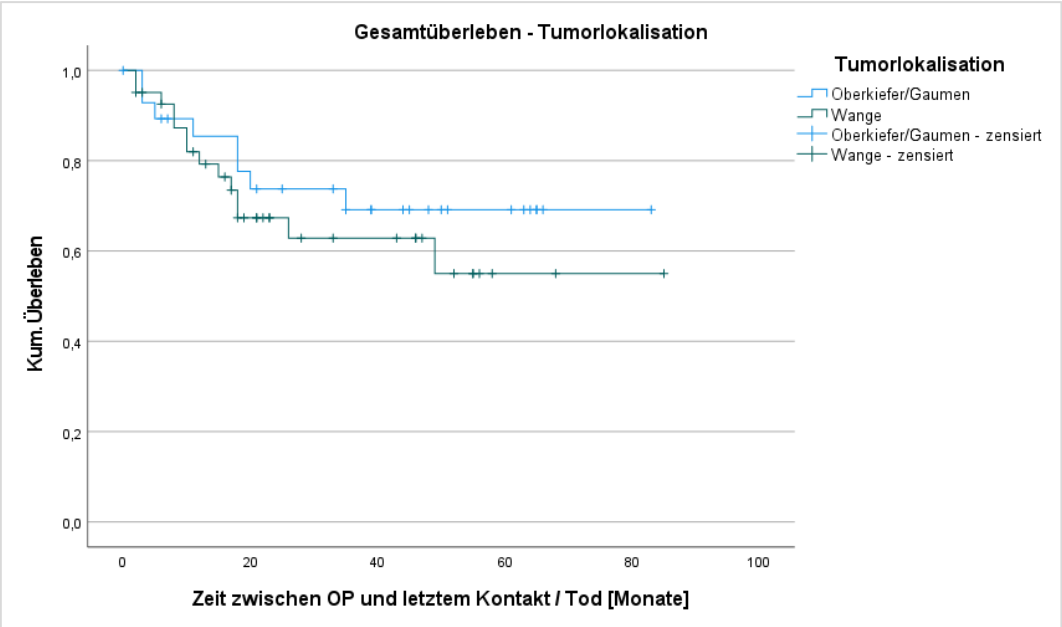

Abbildung 31 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf die Tumorlokalisation

Auch für das krankheitsfreie Überleben konnte zwischen den zwei Gruppen der Tumorlokalisation kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($\chi 2$ (1, n=70) =0,435, p=0,510). Die krankheitsfreie 5JÜR lag bei der Oberkiefer-/Gaumengruppe bei 44 % und bei der Wangengruppe bei 27 % (Abbildung 32).

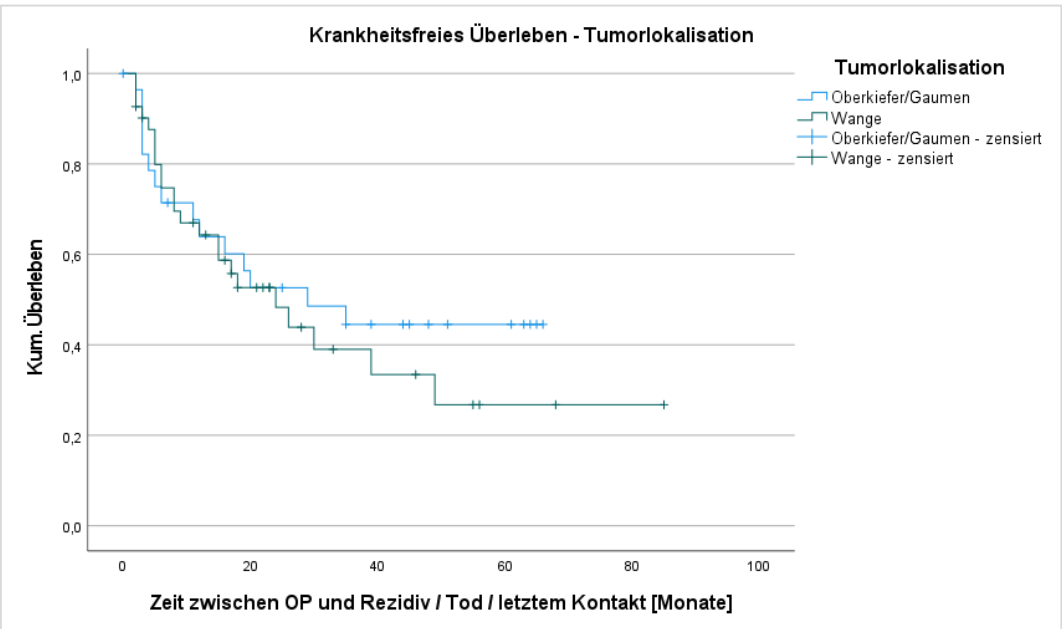

Abbildung 32 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf die Tumorlokalisation

8.9.3 Einfluss der Lymphknotenmetastasen auf das Überleben

Der Nodalstatus hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patient:innen (χ2 (1, n=67) =4,466, p=0,035). Die 5JÜR lag in der pN-negativen-Gruppe bei 74 % und bei der pN-positiven-Gruppe bei 50 % (Abbildung 33).

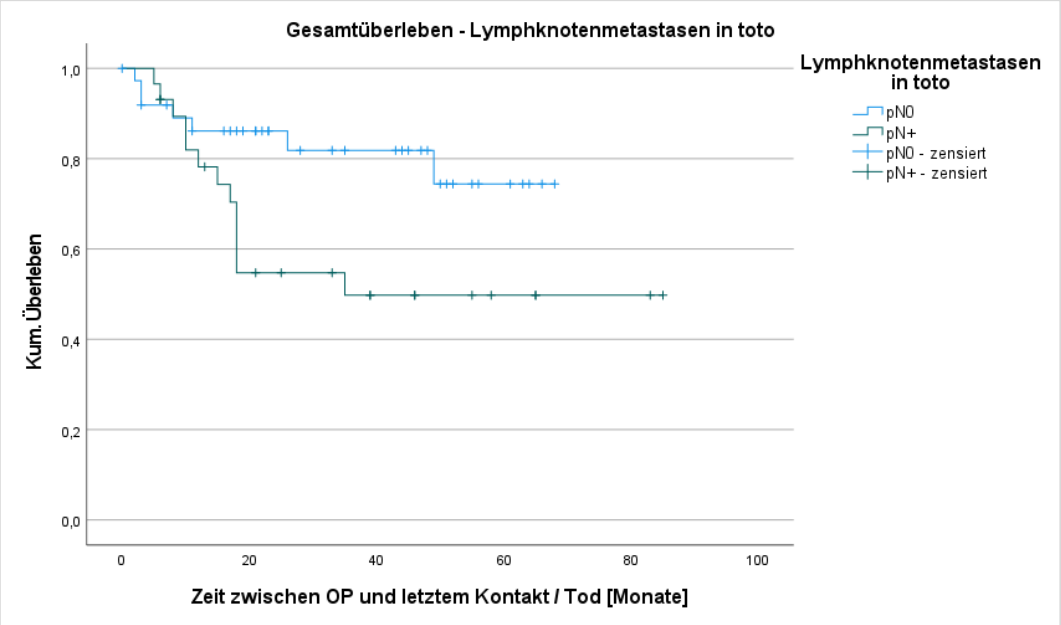

Abbildung 33 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf Lymphknotenmetastasen

Zudem gab es einen signifikanten Unterschied zwischen dem krankheitsfreien Überleben von Patient:innen hinsichtlich ihres Lymphknotenstatus (χ2 (1, n=67) =5,924, p=0,015). Die krankheitsfreie 5JÜR lag bei der metastasenfreien Gruppe bei 48 % und bei der metastasenbefallenen Gruppe bei 23 % (Abbildung 34).

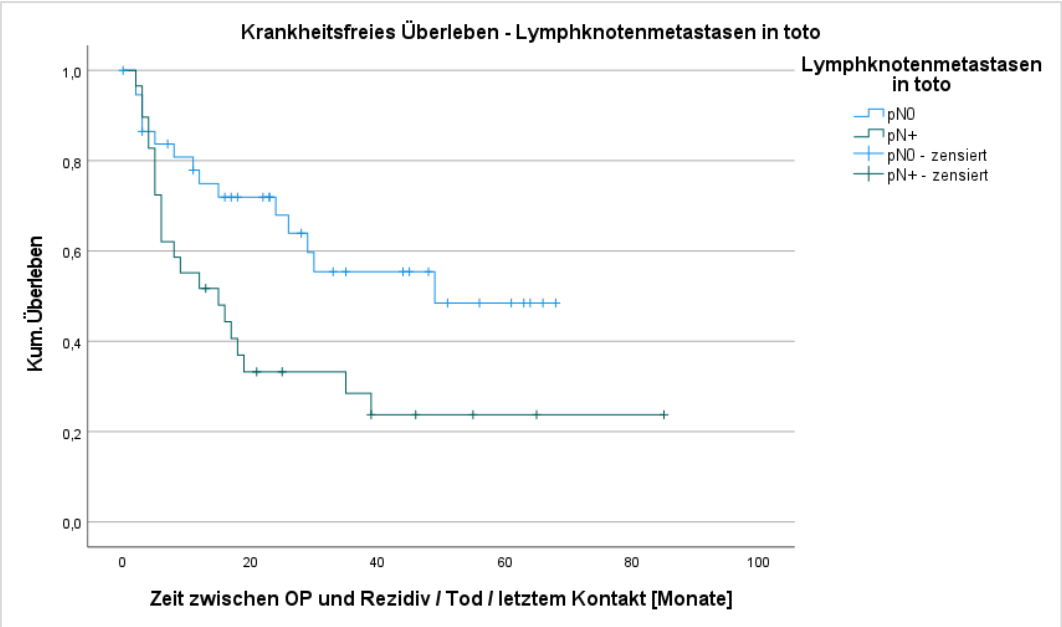

Abbildung 34 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf Lymphknotenmetastasen

8.9.4 Einfluss des kapselüberschreitenden Wachstums der Lymphknotenmetastasen auf das Überleben

In der Auswertung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben von Patient:innen und der extrakapsulären Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen ($\chi 2$ (1, n=25) =1,35, p=0,246). Der Parameter kapsel-überschreitendes Wachstum konnte nicht als Indikator für ein frühzeitiges Versterben der Patient:innen in dieser Gruppe angesehen werden. Die 5JÜR lag bei pN+ECS-negativen Patient:innen bei 48 % und bei pN+ECS-positiven Patient:innen bei 38 % (Abbildung 35). Um das Ergebnis einordnen zu können, ist die geringe Fallzahl von 25 pN+-Patient:innen und dabei neun ECS-positiven Patient:innen zu erwähnen.

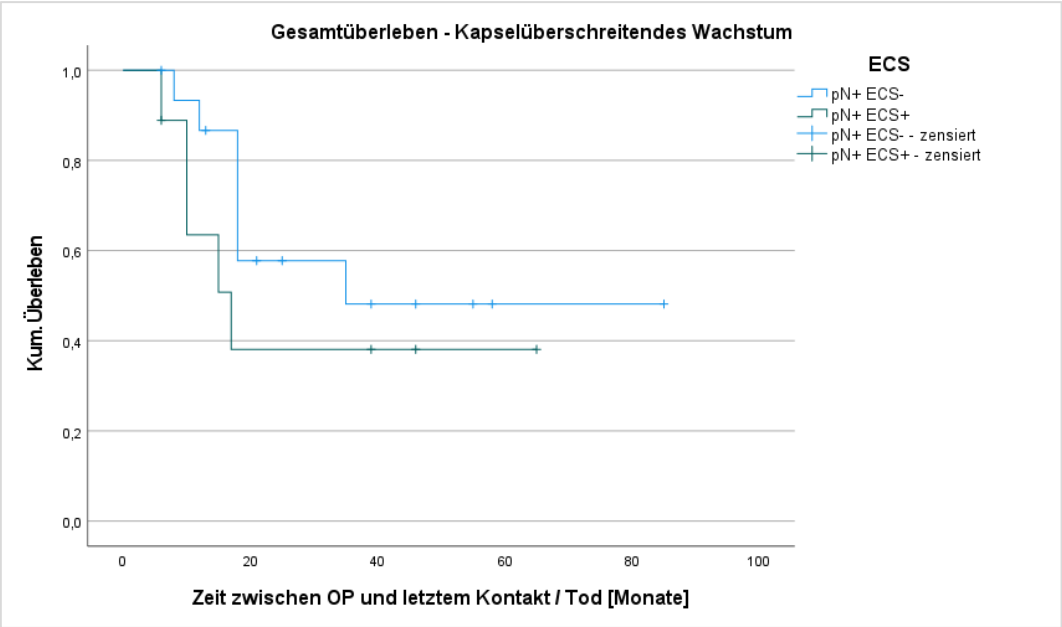

Abbildung 35 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf das kapselüberschreitende Wachstum

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem krankheitsfreien Überleben von Patient:innen und der extrakapsulären Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen ($\chi 2$ (1, n=25) =0,007, p=0,935). Die krankheitsfreie 5JÜR betrug bei der pN+ECS-negativen Gruppe 21 % und bei der pN+ECS-positiven Gruppe 33 % (Abbildung 36). Aus der Gruppe der pN+ECS-positiven verstarben 55,6 % im Beobachtungszeitraum (n=5).

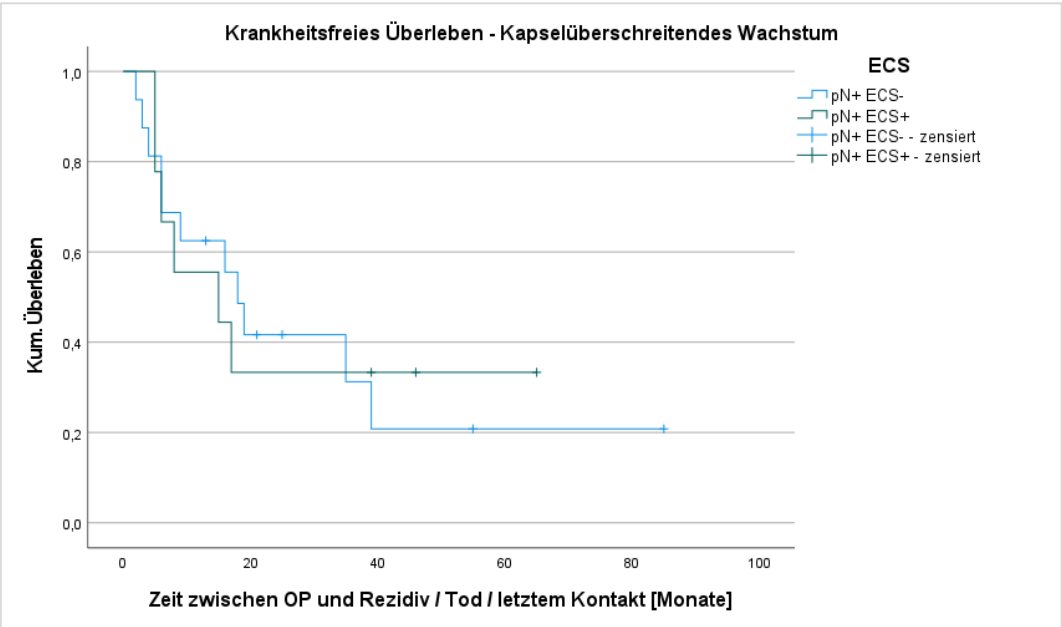

Abbildung 36 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf das kapselüberschreitende Wachstum

8.9.5 Einfluss der Invasionstiefe von ≥ 4 mm auf das Überleben

Wie in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) beschrieben, wurde eine schlechtere Prognose für Tumoren ab einer Invasionstiefe von mehr als 4 mm festgestellt (Larson et al., 2020, Wolff et al., 2021). Diesem Wert der Leitlinie entsprechend erfolgte die Kaplan-Meier-Analyse zur Invasionstiefe dichotom. Es wurde die Gruppe ≥ 4 mm mit der Gruppe < 4 mm verglichen. Der Abbildung 37 ist zu entnehmen, dass die 5JÜR in der „Invasionstiefe < 4 mm-Gruppe“ bei 69 % und bei der „Invasionstiefe ≥ 4 mm-Gruppe“ bei 41 % lag. Die Patient:innen mit einer Invasionstiefe < 4mm hatten einen signifikanten Überlebensvorteil (χ2 (1, n=43) =6,093, p=0,014).

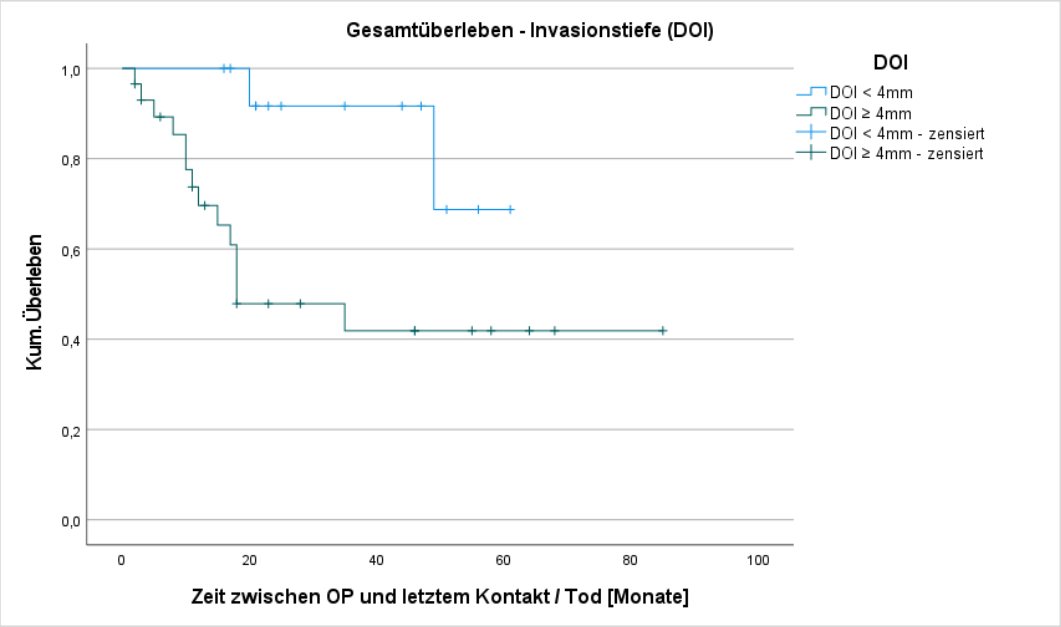

Abbildung 37 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben bezogen auf die Invasionstiefe

Des Weiteren zeigt die Abbildung 38 die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das krankheitsfreie Überleben in Bezug auf die Invasionstiefe. Die krankheitsfreie 5JÜR lag in der „Invasionstiefe < 4 mm-Gruppe“ bei 55 % und in der „Invasionstiefe ≥ 4 mm-Gruppe“ bei 24 %. Die Patient:innen mit einer Invasionstiefe von < 4 mm lebten signifikant länger krankheitsfrei (χ2 (1, n=43) =5,849, p=0,016).

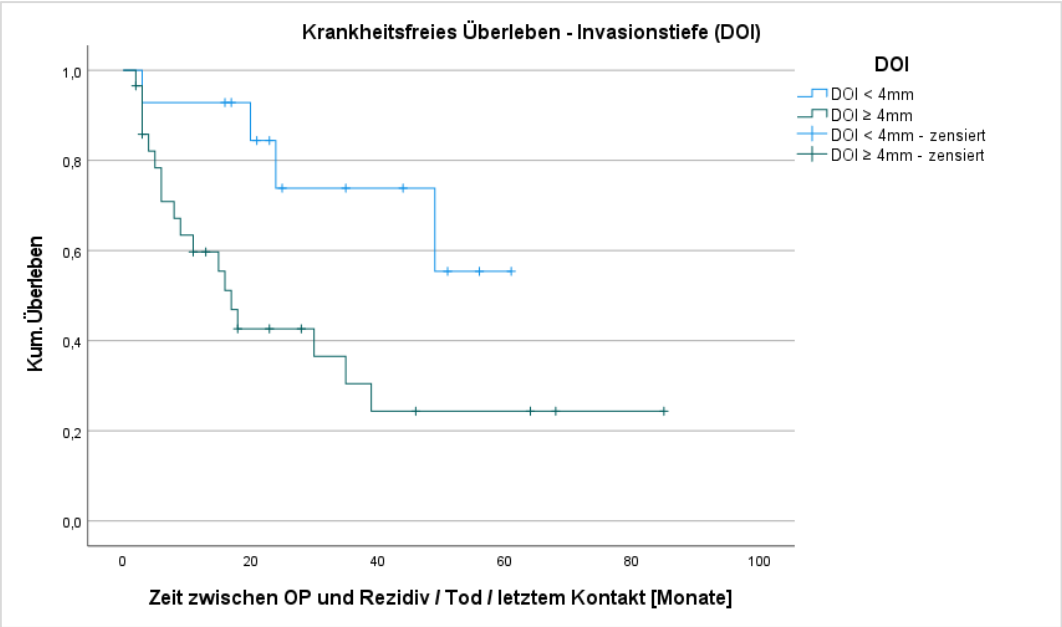

Abbildung 38 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das krankheitsfreie Überleben bezogen auf die Invasionstiefe

9 Diskussion

Die vorliegenden meist retrospektiven Arbeiten zum Lymphabfluss und der lymphogenen Metastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen beschäftigen sich kaum mit dem Mundhöhlenkarzinom der oberen Mundhöhlenetage (Balkissoon et al., 2004, Civantos et al., 2006, Farmer et al., 2015). Die fehlende Evidenz hat dabei zu vielfältigen Therapiestrategien am Hals geführt. Einige Autoren favorisieren die reine Observationsstrategie bei frühen Stadien, andere befürworten die Sentinel-Lymphknotenbiopsie und wieder andere sehen die selektive Neck Dissection unabhängig von Stadium und Lokalisation in jedem Fall indiziert. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Studie mit aktuellen Studien verglichen und diskutiert werden. Diese Arbeit soll versuchen nähere Informationen zu einer eindeutigen Empfehlung zum Lymphknotenmanagement bei oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage zu liefern.

9.1 Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der Tumoroperation 66 Jahre (SD ± 11). Bei der bislang größten monozentrischen Studie für Oberkiefer- und Hartgaumenkarzinome (725 Patient:innen, Zeitraum 16 Jahre) von Lin et al. wurde bei

der Erstdiagnose ein Altersdurchschnitt von 71 Jahren festgestellt. Bei der Arbeit von Chigurupati et al. war der Altersdurchschnitt niedriger (61 Jahre). Bei Joosten et al. lag er wie bei dieser Studie bei 70 Jahren (Lin und Bhattacharyya, 2009, Chigurupati et al., 2013, Joosten et al., 2017). In der Studie von Jehn et al. konnte für die oralen Plattenepithelkarzinome der Maxilla und der bukkalen Mukosa ein höheres Alter gegenüber anderen Lokalisationen der Mundhöhle festgestellt werden. Das Alter lag durchschnittlich bei 65 Jahren (Jehn et al., 2019).

Der Anteil der Patientinnen im Kollektiv betrug 54,3 %. Ähnlich ist dies zum Frauenanteil in den Studien von Lin et al. mit 53,9 % und Joosten et al. mit 52,0 %. In der Studie von Kruse und Gratz war ebenfalls der Frauenanteil höher. Das Verhältnis lag bei 17:13 (Kruse und Gratz, 2009). In der Studie von Jehn et. al. waren die Tumorlokalisationen bukkale Mukosa (53,6 %) und Maxilla (45,2 %), die Lokalisationen mit dem höchsten Frauenanteil (Jehn et al., 2019). Den höchsten Frauenanteil mit 59,8 % (64/107) zeigten Qu et al. in ihrer Studie zum Plattenepithelkarzinom der Oberkiefergingiva (Qu et al., 2019). Mundhöhlenkarzinome könnten zunehmend geschlechtsunabhängig werden, da die Lebensgewohnheiten von Frauen und Männern hinsichtlich des Alkohol- und Tabakkonsums sich tendenziell anzugleichen scheinen (Schaller et al., 2022). Zudem scheinen die Oberkieferplattenepithelkarzinome bei Patientinnen etwas häufiger zu sein, was zukünftig detaillierter untersucht werden sollte.

9.2 Präoperative Variablen

Im klinischen T-Stadium wurden die Gruppen Oberkiefer/Gaumen und Wange differenziert betrachtet. So zeigte die Gruppe der Oberkiefer-/Gaumenkarzinome vermehrt cT1- (41,4 %) und cT4 -Tumoren (31,0 %). Ein dominantes Auftreten von cT1- (27 %) und cT4-Karzinomen (38 %) wurde auch bei Joosten et al. festgestellt (Joosten et al., 2017). Die anatomische Situation am Oberkiefer kann die Ursache für die überrepräsentierten Stadien cT1 und cT4 sein. So bot der Oberkiefer für eine Tumorentwicklung von größer 2 cm wenig Raum und war demzufolge schneller infiltriert als beispielsweise der Unterkiefer (Romanchishen, 2010).

Eine mögliche Erklärung für die vermehrt linksseitigen Oberkiefer-/Gaumenkarzinome (51,7 %) könnte die Annahme sein, dass es mehr Rechtshänder gibt und diese die Mundhygiene auf der rechten Seite besser betreiben. Schlechte Mundhygiene könnte eine Rolle bei der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen spielen (Balaram et al., 2002,

Lissowska et al., 2003, Rosenquist et al., 2005). Dies begründet sich dabei durch das längere und reichlichere Verbleiben möglicher Schadstoffe in der Mundhöhle, sodass die Karzinogenese begünstigt werden könnte. Bei starker Plauqeakkumulation können zudem chronische Entzündungen der Mundschleimhaut entstehen und diese könnten die Tumorentstehung ebenfalls positiv beeinflussen (Goertzen et al., 2018).
In der Studie von Kruse et al. konnte eine Tendenz für die Oberkieferkarzinome des Alveolarfortsatzes nach links bestätigt werden (33,0 % links, 27,0 % rechts). Eine Ursache konnte dabei allerdings nicht angegeben werden (Kruse und Gratz, 2009).
Bei 31,4 % der Patient:innen wurden präoperativ Lymphknotenmetastasen durch die klinische Untersuchung und die CT / MRT festgestellt. Das Staging konnte in dieser Studie mit einer Sensitivität von 60,0 % und einer Spezifität von 82,9 % zusammengefasst werden. Dies ähnelt den Angaben der Arbeit von Akoglu et al., wobei die Sensitivität für die CT bei 77,7 %, für die MRT bei 80,4 % und für die Ultraschalluntersuchung bei 70,7 % angegeben wurde. Bezüglich der Spezifität lagen die Werte in o.g. Reihenfolge bei 85,7 %, 59,2 % und 81,4 % (Akoglu et al., 2005). Weitere Studien geben die Zuverlässigkeit der klinischen Untersuchung am Hals zwischen 50 und 80 % an (Kaya et al., 2001). In der Studie von Arunachalam et al. konnte zur Detektion von Lymphknotenmetastasen und pulmonalen Zweitkarzinomen für das CT sogar eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 95 % gezeigt werden (Arunachalam et al., 2002). Die bislang verwendeten bildgebenden Verfahren erreichen keine 100-prozentige Verlässlichkeit zur Feststellung des Lymphkotenstatus am Hals, sodass die ND mit der pathohistologischen Auswertung der Lymphknoten der Standard bleibt (Sarvanan et al., 2002, van den Brekel und Castelijns, 2005).

9.3 Operation mit Neck Dissection

Im Kollektiv wurden alle Patient:innen (n=70) primär chirurgisch behandelt und es wurde bei 66 Patient:innen (94,3 %) eine ND durchgeführt. Bei Kruse et al. wurden lediglich zwei von 33 und bei Simental et al. sechs von 26 Patient:innen einer ND unterzogen (Simental et al., 2006, Kruse und Gratz, 2009). Bei Kovalski et al. wurde bei 83 % der Patient:innen der Observationsstrategie gegenüber einer selektiven ND der Vorzug gegeben. Die Neck Dissection wurde bei 12,2 % der Patienten selektiv und 2,4 % modifiziert radikal durchgeführt (Kovalski et al., 2022). Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie die selektive ND in 80,3 % und die modifizierte radikale ND in 19,7 % der Fälle angewandt.

Anhand dieser diversen Angaben zur ND bei oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage zeigt sich die Notwendigkeit der Erarbeitung einer einheitlichen Therapieempfehlung.

9.4 Pathohistologische Variablen

In dieser Studie waren kleine Tumoren (T1 und T2-Stadium, 75,7 %) häufiger als große Tumoren (T3 und T4-Stadium, 24,3 %). Dies ist gegensätzlich zur Studie von Kumar et al., was durch den Einschluss der Wangenkarzinome bedingt sein könnte.
Kumar et al. zeigten die Dominanz von großen Tumoren. 75,0 % ihrer in der Studie inkludierten Patient:innen (n=64) litten an einem T4-Tumor (Kumar et al., 2013). Ebenso waren bei Joosten et al. die meisten Patient:innen (38,0 %, n=29/77) von einem T4-Tumor betroffen (Joosten et al., 2017).
Die Studienergebnisse zeigten, dass der Großteil aller Patient:innen (88,6 %) an einem gut und mäßig differenzierten Tumor leiden. Dies deckt sich mit den Angaben der Studien von Yang et al. mit 91,9 % und Qu et al. mit 94,4 % ihres Kollektivs. Die Dominanz besserer Differenzierung des Primärtumors konnte dabei noch etwas deutlicher gezeigt werden (Yang et al., 2015, Qu et al., 2019). Bei Joosten et al. waren die G1- und G2-differenzierten Tumoren zu 75,0 % vertreten, wobei hier in 21,0 % der Fälle keine Angabe zum Differenzierungsgrad gemacht werden konnte (Joosten et al., 2017).
Die Gefäßinvasion (V1) konnte in dieser Studie in keinem Fall festgestellt werden. Andere Studien zeigten niedrige Inzidenzen von 6-9 % (Joosten et al., 2017, van Lanschot et al., 2020). Des Weiteren konnte die Perineuralscheideninvasion (Pn1) in 1,4 % der Fälle nachgewiesen werden. Bei Pathak et al. lag die Pn1-Rate hingegen bei 11,5 % (6/52 pN+) (Pathak et al., 2006). Der deutliche Unterschied ist vermutlich auf die verschiedenen Fallzahlen von Pathak et al. (n=414) und der Fallzahl (n=70) dieser Studie zurückzuführen. Auch bei Joosten et al. lag die Pn1-Rate im Vergleich zu dieser Studie deutlich höher (16 %, 12/77 Patient:innen) (Joosten et al., 2017). Die Lymphgefäßinvasion wurde bei 5,7 % der Tumoren festgestellt. In der Arbeit von Safi et al. zu Karzinomen der bukkalen Mukosa (n=95) wurde eine L1-Rate von 14,7 % und eine Pn1-Rate und V1-Rate von jeweils 7,4 % detektiert (Safi et al., 2017). Generell scheinen die Raten der Lymph- und Blutgefäßinvasion wie der Perineuralscheideninvasion in dieser Studie niedrig auszufallen.

In 94,1 % der Fälle wurde der Tumor vollständig reseziert (R0). Geringere R0-Fälle zeigten Kruchten et al. mit 86,5 % in ihrer Studie mit 136 Patient:innen und Kovalski et al. mit lediglich 61 % (25/41 Patient:innen) (Kruchten, 2011, Kovalski et al., 2022).
Die Anzahl der Fälle mit Rezidiv (Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv, Fernrezidiv) lag in dieser Studie bei 35,7 % (n=25). Bei Yang et al. erlitt etwa ein Fünftel (22,6 %) der Patient:innen mit oralen Plattenepithelkarzinomen der maxillären Gingiva und des Hartgaumens ein Rezidiv und davon 64,3 % innerhalb des ersten Jahres nach Initialbehandlung (Yang et al., 2015). In der Arbeit von Kovalski et al. betraf es ähnlich viele Patient:innen mit oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage. Die Rezidivrate lag hier bei 26,8 %, wobei acht Patient:innen ein Lokalrezidiv und drei Patient:innen Lymphknotenmetastasen im Follow-up aufwiesen (Kovalski et al., 2022).

9.5 Lymphknotenmetastasen

Nachfolgend werden die Themen aus Kapitel 6 „Zielsetzung der Arbeit“ bearbeitet.

9.5.1 Wie hoch ist die Metastasierungsrate von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage?

Die lymphogene Metastasierungsrate im Kollektiv betrug 37,9 % (25/66).
In früheren Studien wurde ein geringeres Risiko für Lymphknotenmetastasen bei Primärtumoren der Oberkiefergingiva und des Alveolarfortsatzes beschrieben (Woolgar, 1997, Woolgar et al., 1999). Auch für die okkulten Metastasen galt für das Oberkieferkarzinom ein geringeres Risiko als bei Primärtumoren anderer Lokalisationen (Evans und Shah, 1981, Soo et al., 1988). Mittlerweile sind sich zahlreiche Autoren einig, dass diese Ansichten überholt sind.
Die Metastasierungsrate der Studie deckt sich mit der Angabe zum oralen Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhlenetage von Kruse et al. (36,7 %), Sagheb et al. (38 %) und Moratin et. al. (37 %) (Kruse und Gratz, 2009, Sagheb et al., 2014, Moratin et al., 2020). Etwas niedrigere Metastasierungsraten zeigen Simental et al. (34,6 %) und Jehn et al. (35,5 %) (Simental et al., 2006, Jehn et al., 2019). Die niedrigsten Raten weisen Montes et al. (31,4 %) und Zhang et al. (32,0 %) in ihren Studien auf (Montes et al., 2011, Zhang und Peng, 2016). Es gibt jedoch auch deutlich höhere Raten wie die Studie von Deneuve et al. mit einer Metastasierungsrate von 44 % zeigt (Deneuve et al., 2017).

Die Metastasierungsrate der vorliegenden Studie und der oben genannten Studien zeigen deutlich, dass das Auftreten von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei einem oralen Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhlenetage mehr als in jedem dritten Fall wahrscheinlich ist. Die Rate dieser Studie befindet sich im mittleren Bereich der Angaben für das Mundhöhlenkarzinom allgemein. In der großen DÖSAK-Studie wurde bei 6.341 Patient:innen eine Metastasierungsrate von circa 30 % bis 50 % festgestellt (Howaldt et al., 2000, Kurt, 2021).

Die okkulte Metastasierungsrate lag in dieser Studie bei 22,7 %. Diese gleicht den Angaben der Literatur für die oralen Plattenepithelkarzinome des Oberkiefers. In der Meta-Analyse von Zhang et al. lag diese bei 20 %, in der Meta-Analyse von Chia et al. ergab sich eine Rate von 22,2 % (Zhang und Peng, 2016, Chia et al., 2021). Eine etwas höhere okkulte Metastasierungsrate zeigten Givi et al. bei 199 Patient:innen mit oralem Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers und Hartgaumens. Die okkulte Metastasierungsrate lag bei 29 % (Givi et al., 2016).

Für das Mundhöhlenkarzinom allgemein liegen die Werte der okkulten Metastasierung zwischen 20 und 40 % (Greenberg et al., 2003, Peng et al., 2014, Yang et al., 2015). In der Studie von Joosten et al. konnte bei 77 Patient:innen mit cN0-Oberkiefer-plattenepithelkarzinomen ohne ND i.S. der Observationsstrategie eine niedrigere okkulte Metastasierungsrate von 14,3 % (11/77) festgestellt werden. Bei Ausschluss der T1-Tumoren ergab sich eine okkulte Metastasierungsrate von 19,0 % (11/58) für die T2-T4N0-Gruppe. Eine ähnlich hohe okkulte Metastasierungsrate wie in dieser Studie konnten Joosten et al. lediglich für die T4-Tumoren mit 24,1 % zeigen (Joosten et al., 2017).

9.5.2 Welche Level sind von Lymphknotenmetastasen betroffen?

Im Gesamtkollektiv zeigte sich das dominante Auftreten von Lymphknotenmetastasen in den ipsilateralen Leveln I bis III (87,0 %). Seltener betroffen waren die ipsilateralen Level IV und V (6,5 %) und die kontralateralen Level IB, IIB und III (6,5 %).

Mehta et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie eine dominante Metastasierung in Level I und II (72,2 %) unabhängig der Tumorlokalisation. Dies konnte in der vorliegenden Studie mit einer Metastasierung in toto in die Level I und II von 78,3 % bestätigt werden. Wie in dieser Studie konnten Mehta et al. für die Level IV und V eine Beteiligung bei etwa 6 % der Patient:innen nachweisen. Wenn die Level IV und V betroffen waren, lagen in

den Level I-III bereits Metastasen vor oder es wurde ein ECS detektiert (Mehta et al., 2023).

Wenn Studien zum Mundhöhlenkarzinom im Allgemeinen zum Vergleich herangezogen werden, entsprechen die Ergebnisse sich größtenteils. Hauptsächlich waren die Level I bis III von Lymphknotenmetastasen betroffen (Shah et al., 1990). Das Halslevel IV war seltener und laut Literaturangaben bevorzugt bei Zungenkarzinomen betroffen (Byers et al., 1997). In dieser Studie lag die Metastasierungsrate für das Level IV bei 4,3 %.

Bei Feng et al. lagen keine Skip-Metastasen z.B. in Level IV oder V vor, was in dieser Studie bestätigt wurde (Feng et al., 2014). Bei oralen Plattenepithelkarzinomen liegt die Inzidenz von Skip-Metastasen bei 0-5 % und scheint für die Plattenepithelkarzinome der oberen Mundhöhlenetage wenig relevant zu sein (Lea et al., 2010, Warshavsky et al., 2019).

Für Tumoren der unteren Mundhöhlenetage gibt es einige Studien, die das Level I als Hauptmetastasierungslevel benennen (De Zinis et al., 2006). Auch die Hartgaumenkarzinome metastasieren bevorzugt in Level I (Genden et al., 2010). So ist in dieser Studie das Level IB ebenfalls dominant betroffen (45,7 %). Byers et al. zeigten bereits 1988, dass im Level I bei der anterioren Lage des Primärtumors bevorzugt Metastasen auftreten. Bei dorsaler Lage des Primärtumors nimmt die Inzidenz von Metastasen in Level I ab wohingegen die Inzidenz in Level II und III ansteigt (Byers, 1988).

Die Level IIB und V sind häufig diskutiert, da ihre Resektion eine hohe Morbidität zur Folge haben kann. Zum einen liegt in Level IIB die wichtige *Glandula submandibularis*, welche 70 % der Speichelproduktion am Mundboden übernimmt und zum anderen verläuft der *N. accessorius* durch Level IIB und Level V und dessen Schädigung kann zum Schulter-Arm-Syndrom führen (Bradley et al., 2011). In dieser Studie war das Level IIB in 8,1 % und das Level V in 2,7 % der Fälle betroffen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Resektion der Level IIB oder V kann eine Schnellschnittuntersuchung helfen (Pantvaidya et al., 2014).

9.5.3 Gibt es kontralaterale Lymphknotenmetastasen?

Kontralaterale Metastasen zeigten sich in diesem Kollektiv in drei Fällen. Eine Lymphknotenmetastase befand sich im kontralateralen Level III und zwei

Lymphknotenrezidive befanden sich kontralateral in Level IB und IIB (6,5 %). Die kontralateralen Metastasen traten ausschließlich in der Oberkiefer-/Gaumengruppe auf. Joosten et al. zeigten, dass vermehrte Auftreten von kontralateralen Lymphknotenmetastasen als Rezidiv bei cN0-Oberkieferplattenepithelkarzinomen ohne Mittellinienüberschreitung des Primärtumors. Die okkulten Metastasen betrafen in 45,5 % der Fälle die kontralaterale Halsseite (5/11) (Joosten et al., 2017). So kamen Joosten et al. zu dem Konsens, dass eine bilaterale Therapiestrategie empfehlenswert wäre. Den Ergebnissen dieser Studien zufolge kann keine bilaterale ND generell empfohlen werden, da die Inzidenz gering war (6,5 %). Die vorliegende Studie unterstützt Brown et al., welche sich für eine ipsilaterale Therapie bei cN0-Oberkieferplattenepithelkarzinomen aussprachen (Brown et al., 2013).

9.5.4 Gibt es Prädiktoren für das Metastasierungsverhalten von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage?

Die Lymphgefäßinvasion (p=0,028) stand im signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und kann somit als erster Prädiktor dieser Studie erkannt werden. Woolgar et al. konnten dies in ihrer Arbeit bestätigen (Woolgar, 2006). Die Lymphgefäßinvasion wurde hierbei als das Vorhandensein von Tumorzellverbänden innerhalb der endothelialisierten Kanäle oder die Tumorinvasion der Media eines Lymphgefäßes mit der Ulzeration der Intima definiert. Auch Barett et al. erkannten in ihrer Studie zum Zungenkarzinom mit 335 Patient:innen einen signifkanten Zusammenhang zwischen der Lymphgefäßinvasion und den Lymphknotenmetastasen (Barrett et al., 2021).
Weiterhin konnte in dieser Studie als zweiter Prädiktor für zervikale Lymphknotenmetastasen der schlechte Differenzierungsgrad (p=0,031) erkannt werden. In mehreren Studien konnte dies bestätigt werden (Sparano et al., 2004, Kruse und Gratz, 2009, Sagheb et al., 2014, Kurt, 2021, Aldosimani et al., 2022). In der Studie von Aldosimani et al. wurden 113 Patient:innen mit Karzinomen der Oberkiefergingiva untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der pathohistologische Differenzierungsgrad einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen hat.
Den Studienergebnissen zufolge ist die hohe Invasionstiefe (p=0,030) der dritte Prädiktor für Lymphknotenmetastasen. In früheren Studien konnte bereits der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und der Invasionstiefe bzw. auch

der Tumordicke bestätigt werden (Pentenero et al., 2005). Als einer der ersten Autoren wandten Mohat-Tabatabai et al. und Spiro et al. die Breslow-Hypothese zur Ermittlung der Tumordicke an. Dabei wurde der tiefste Punkt der Invasion bis zum höchsten Punkt des *Stratum granulosum* der Epidermis gemessen. Das Keratin, das Parakeratin und die entzündlichen Exsudate wurden in der Messung vernachlässigt. Bei Ulzeration der Läsion wurde deren Basis als Referenzpunkt gewählt (Breslow, 1979). Mohit-Tabatabai et al. fanden in ihrer Studie mit 84 Patient:innen mit Mundbodenkarzinom im Stadium I und II einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Metastasen und einer Tumordicke größer als 1,5 mm (Mohit-Tabatabai et al., 1986). Ein ähnliches Studiendesgin wählten Spiro et al. und zeigten mit ihren 92 Patient:innen mit T1-T3 - Karzinomen des Mundbodens und der Zunge, dass die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen ab einer Tumordicke größer als 2 mm auf 40 % steigt (Spiro et al., 1986). Keine der im Review von Pentenero et al. eingeschlossenen Studien wiesen als Lokalisation allein den Oberkiefer bzw. Hartgaumen auf. Lediglich der Weichgaumen wurde bei Baredes et al. als spezielle Tumorlokalisation berücksichtigt, wobei bei 44 Patient:innen mit einem Epidermoidkarzinom die direkte Korrelation zwischen der Tumordicke und der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen festgestellt wurde (Baredes et al., 1993). Die Weichgaumentumoren stellen jedoch eine eigene Tumorentität dar (OPSCC) und empfehlen sich daher nicht zum Vergleich.

Aktuellere Studien konnten bei einer Tumordicke oder Invasionstiefe von ≥ 4 mm eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung darstellen (Huang et al., 2009, Melchers et al., 2012, Mann et al., 2019). Grundsätzlich sind die Begriffe Tumordicke und Invasionstiefe nicht gleichzustellen. Exophytisch wachsende Tumoren können eine höhere Tumordicke gegenüber der Invasionstiefe zeigen, wohingegen endophytisch-ulzerierend wachsende Tumoren eine niedrige Tumordicke und dafür eine höhere Invasiontiefe zeigen können. Die Tumordicke wurde weniger prädiktiv für die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen befunden (Shim et al., 2010, Dirven et al., 2017). Zudem wurden in dieser Studie unzureichend Daten für den Parameter Tumordicke erhoben (28,6 %), sodass auf die Auswertung verzichtet wurde. Anstelle dessen konnte die Invasionstiefe zahlreich bestimmt (64,1 %) und detailliert ausgewertet werden.

Viele aktuelle Studien bestätigen die hohe Invasionstiefe als Prädiktor für die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen. Lediglich die Schwellenwerte weisen z.T. große Unterschiede auf und variieren von 1,5 bis 10 mm (van Lanschot et al., 2020).

So stellten D'Cruz et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Invasionstiefe von >10mm und einem positiven Lymphknotenstatus dar (D'Cruz et al., 2021). In einer Meta-Analyse wurden 27 Studien mit sehr niedrigem bis niedrigem Evidenzgrad zum oralen Plattenepithelkarzinom im frühen Stadium eingeschlossen. Die Tumoren mit einer hohen Invasionstiefe wiesen eine signifkante Häufigkeit an Lymphknotenmetastasen auf. Ein bestimmter Schwellenwert wurde hierbei nicht berechnet (Caldeira et al., 2020). Die Arbeitsgruppe um Aaboubout et al. konnte sogar einen direkten Zusammenhang zwischen okkulten Metastasen von über 20 % und einer Invasionstiefe von 4,3 mm feststellen (Aaboubout et al., 2021). Van Lanschot et al. kamen in ihrer Studie mit 300 Patient:innen ebenfalls zu dem Konsens, dass die Invasionstiefe ein sehr guter Parameter zur Vorhersage von okkulten Lymphknotenmetastasen ist. Der Schwellenwert für die Invasionstiefe lag bei 4 mm und es ergab sich eine Sensitivität von 52,9 % und Spezifität von 95,1 %. Bei oralen Plattenepithelkarzinomen in frühen Stadien kann die Invasionstiefe von ≥ 4 mm eine Entscheidung für eine elektive ND bedingen. Durch die elektive ND wurde die 5JÜR erhöht und die regionäre Rezidivrate verringert (van Lanschot et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit war das Auftreten von Rezidiven (p=0,003) stark assoziiert mit dem pN+-Status. Somit kann der positive Lymphknotenstatus als Prädiktor für ein Rezidiv angesehen werden. Detaillierte Ausführungen hierzu sind in Kapitel 9.6.2 dargelegt.

In zahlreichen Studien ist das hohe pT-Stadium ein Prädiktor für Lymphknotenmetastasen (Sagheb et al., 2014, Berger et al., 2015). In dieser Studie konnte dies nicht bestätigt werden (p=0,142). Der Grund dafür scheint die niedrige Anzahl an pT3- und pT4 -Tumoren (24,3 %) in dieser Studie zu sein.

Beltramini et al. differenzierten die Tumorlokalisation am Oberkiefer in Alveolarfortsatz, Hartgaumen (anteriorer Anteil) und Hartgaumen (posteriorer Anteil) mit weniger als 5 mm Abstand zur Hart-/Weichgaumengrenze (Beltramini et al., 2012). Es konnten zwischen den Lokalisationen Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. In o. g. Reihenfolge lag die Inzidenz bei 21 %, 10 % und 37,5 %. In vorliegender Studie wurde die Tumorlokalisation zwischen Oberkiefer/Hartgaumen und Wange unterschieden. Die Inzidenzen lagen bei 29,6 % zu 43,6 %. Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,818), sodass die Tumorlokalisation in dieser Studie nicht als Prädiktor für Lymphknotenmetastasen gelten kann.

9.5.5 Gibt es eine allgemeine Empfehlung zum Lymphknotenmanagement von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage?

Der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) nach, kann bei cT1cN0-Oberkieferkarzinomen auf eine ND der Level I bis III verzichtet werden, solange das Karzinom den Alveolarfortsatz oder den Hartgaumen betrifft. Außerdem muss die Invasionstiefe geringer als 3 mm sein, eine durchgehende engmaschige Nachsorge garantiert werden und die cT1-Kategorie sich auch histopathologisch als pT1 bestätigen (Wolff et al., 2021). In diesem Sinne veröffentlichten auch Koyama et al. ihre Arbeit. Sie sind der Auffassung, dass bei Patient:innen mit Mundhöhlenkarzinom im Frühstadium, einem cN0-Hals und sehr guter Compliance mit einem strikten Nachsorgeprotokoll auf die elektive ND verzichtet werden kann, wobei Kosten eingespart und eine geringe Morbidität der Patient:innen Vorteile wären (Koyama et al., 2018). Viele Autoren sprechen sich jedoch auch für eine selektive ND in frühen Stadien aus. So konnte in der Meta-Analyse von Ding et al. das Sinken der Rezidiv- und Todesrate durch die END bei cN0-Mundhöhlenkarzinomen belegt werden. Die Indikation der END ist jedoch besonders für das orale Plattenepithelkarzinom des Mundbodens und der Zunge gegeben. Zu den Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage ist die Empfehlung unklar (Ding et al., 2019). Zahlreiche Autoren empfehlen die elektive ND zunächst bei cT3- und cT4N0-Karzinomen. Es soll jedoch auch bei cT1 / cT2-Karzinomen des Oberkiefers die elektive ND erwogen werden (Simental et al., 2006, Lin und Bhattacharyya, 2009, Montes et al., 2011, Morris et al., 2011, Beltramini et al., 2012, Yang et al., 2014, Os et al., 2016). Feng et al. empfahlen anhand ihrer Studienergebnisse ebenfalls eine selektive Neck Dissection ab einem T2-Stadium (Feng et al., 2013).

Des Weiteren wurde in der randomisierten SEND (Selective Neck Dissection)-Studie von Hutchison et al. mit Patient:innen aus 27 Kliniken gezeigt, dass Mundhöhlenkarzinompatient:innen auch mit kleinen Tumoren von einer elektiven Neck Dissection der ipsilateralen Level I-IV (Ia / b und IIa / b) profitieren. Das Risiko eines Rezidivs und frühzeitigen Versterbens ist bei Patient:innen mit END signifikant geringer (Hutchison et al., 2019).

Darüber hinaus zeigten Berger et al. in ihrer Studie mit 171 Patient:innen eine Metastasierungsrate von 44 %. Daraus folgend empfahlen sie die gleiche Therapie für die Oberkieferkarzinome wie für alle anderen Mundhöhlenkarzinome (Berger et al., 2015). Das beinhaltete die ipsilaterale Neck Dissection auch in niedrigen Tumorstadien

und bei einem T4-Stadium eine beidseitige Ausräumung der Halslymphknoten. Joosten et al. wiesen in ihrer Studie auf die Wichtigkeit der Beachtung der kontralateralen Seite bei der ND hin. Ihren Ergebnissen zufolge lagen 45,5 % der Lymphknotenrezidive auf der kontralateralen Seite, sodass eine bilaterale ND in Erwägung gezogen werden soll (Joosten et al., 2017).

Die Metastasierungsrate von Oberkieferkarzinomen mit 32 % liegen im unteren Bereich der Angabe für das Mundhöhlenkarzinom allgemein von 30 bis 50 % (Howaldt et al., 2000, Zhang und Peng, 2016, Kurt, 2021). Wenn auf eine ND verzichtet wird, wird das Risiko einer späteren Metastasierung mit ihren Folgen in Kauf genommen. Hierzu zählt neben der Hospitalisierung der Patient:innen auch die erhöhte Morbidität durch einen erneuten Eingriff oder andere Folgetherapien. Zudem ist die Salvage-ND grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose verbunden (Wolff et al., 2021). Ein wichtiger diagnostischer Zwischenschritt könnte die Sentinel-Lymphknotenbiopsie darstellen (Schiefke et al., 2009, Civantos et al., 2010, Joosten et al., 2017). Diese kann weniger invasiv als die elektive Neck Dissection sein (Murer et al., 2011, Matos et al., 2022). Außerdem kann die Sensitivität der Diagnostik vor allem im Vergleich zu einer reinen Observationsstrategie („*wait and see*“) erhöht werden. Doll et al. konnten in ihrer Studie mit 13 Patient:innen mit oralen Plattenepithelkarzinomen im frühen Stadium und cN0-Status zeigen, dass die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) mit dem Tracer ^{99m}Tc-tilmanocept in einem zweitägigen Protokoll ein zuverlässiges Staging-Werkzeug darstellt. In dem mittleren Follow-up von 20,3 Monaten zeigte keiner der SLN-negativ-eingestuften Patient:innen ein Rezidiv. Bei einem Patienten konnte mittels der SLNB-Methode ein SLN-positiver Befund detektiert und durch die folgende MRND der betroffenen Halsseite eine weitere Metastase festgestellt werden. Die niedrigere Morbidität und die reduzierten Therapiekosten stellen Vorteile der SLNB gegenüber der elektiven Neck Dissection dar (Doll et al., 2021). Des Weiteren kann eine SLNB Informationen über die kontralaterale Lymphdrainage und ggf. vorliegende Lymphknotenmetastasen liefern ohne die hohe Morbidität einer beidseitigen elektiven ND (Joosten et al., 2017). In dieser Arbeit lag die Metastasierungsrate bei 37,9 % und die okkulte Metastasierungsrate bei 22,7 %. Diesen Ergebnissen entsprechend sollte eine selektive Neck Dissection auch bei cN0-Patienten in jedem T-Stadium durchgeführt werden. Bei mittellinienüberschreitenden Tumoren, hohen T-Stadien und zahlreichen ipsilateralen Lymphknotenmetastasen sollte eine beidseitige selektive ND durchgeführt werden.

9.6 Fünf-Jahres-Überleben und seine Einflussfaktoren

Gemäß Literaturangaben liegt die 5JÜR bei Karzinomen des Oberkiefers und Gaumens bei 33-59 % (Binahmed et al., 2008, Wang et al., 2010, Morris et al., 2011).
Im Kollektiv der Studie liegt die 5JÜR etwas höher bei 61 %. Eine vergleichbar hohe Überlebensrate wurde in der Arbeit von Kermer et al. mit 64 % beschrieben. In dieser Studie waren 36 Personen inkludiert und es wurden neben den Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers auch Plattenepithelkarzinome des Sinus maxillaris eingeschlossen (Kermer et al., 2008). Auch bei Joosten et al. konnte eine hohe 5JÜR von 62,3 % festgestellt werden, wobei hier ausschließlich cN0-Oberkieferplattenepithelkarzinome in die Studie eingeschlossen wurden (Joosten et al., 2017). In der Studie von Yang et al. konnte eine 5JÜR von 57,3 % erhoben werden (Yang et al., 2015). Die 5JÜR bei Simental et al. betrug lediglich 57 %, wobei nur Plattenepithelkarzinome des Hartgaumens und des oberen Alveolarkamms eingeschlossen wurden (Simental et al., 2006). Die Überlebenschancen der Patient:innen mit Plattenepithelkarzinomen des Oberkiefers scheinen besser als die anderer Lokalisationen der Mundhöhle. Bei allen Überlebenszeitanalysen ist die hohe Sterberate in den ersten 20 Monaten der Nachbeobachtung auffällig. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms (AWMF, 2021) empfiehlt, dass zur Nachsorge bei Beschwerdefreiheit maximal drei Monate im ersten und zweiten Jahr und maximal sechs Monate im dritten und vierten Jahr eingehalten werden sollen (Wolff et al., 2021). Den Ergebnissen dieser Studie zufolge, kann dies nur unterstützt werden.

9.6.1 Das Überleben und die Tumorlokalisation

Die 5JÜR zeigten bei der Oberkiefer-/Gaumengruppe 69 % und bei der Wangengruppe 55 %. Wenn die Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors betrachtet wurden, zeigte sich kein signifikanter prognostischer Unterschied. Jehn et al. zeigten in ihrer Studie die höchste 5JÜR für die Tumorlokalisation bukkale Mukosa und orales Vestibulum (68,2 %). Hierbei wurde jedoch die gesamte Mukosa und das gesamte Vestibulum der Mundhöhle betrachtet und nicht wie in dieser Studie nur der Bereich der oberen Mundhöhlenetage. Die 5JÜR für die Tumorlokalisation der Maxilla lag bei 42,4 %, bei der Tumorlokalisation des Gaumens bei 55,0 % (Jehn et al., 2019).

Die anteriore Lage ist im Vergleich zur posterioren Lage des Primärtumors in der Mundhöhle mit einer längeren Überlebenszeit verbunden (Rogers et al., 1999, Werner, 2014). Dies konnten Sagheb et al. und Ohyama et al. in ihren Studien bestätigen (Sagheb et al., 2017, Ohyama et al., 2022). In dieser Studie wurde hinsichtlich der anterioren oder posterioren Lage keine Differenzierung vorgenommen.

9.6.2 Das Überleben und die Lymphknotenmetastasen

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist der wichtigste Prognosefaktor für die oralen Plattenepithelkarzinome (Ferlito et al., 2002, Capote et al., 2007, Kohler und Kowalski, 2011). Eine Studie zu Malignomen im Oberkiefer zeigte die 5JÜR für Patient:innen (n=122) mit N0-Status bei 72 % und bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen bei 38 % (Böhm, 2016).
In der vorliegenden Studie zeigten Patient:innen ohne Lymphknotenmetastasen eine ähnlich hohe 5JÜR von 74 %. Bezüglich der Patient:innen mit positiven Lymphknoten ergab sich eine höhere Überlebensrate von 50 % (zu 38 %). Die metastasenfreien Patient:innen zeigten eine signifikant höhere 5JÜR (p=0,035). Dies konnten zahlreiche Arbeitsgruppen bestätigen (Lin und Bhattacharyya, 2009, Ramalingam und Ebenezer, 2011, Beltramini et al., 2012, Yang et al., 2015). Safi et al. zeigten in ihrer Studie zum oralen Plattenepithelkarzinom der bukkalen Mukosa bei pN+ eine Reduktion des Überlebens um bis zu 50 % (Safi et al., 2017). In dieser Studie lag die Reduktion lediglich bei 24 %.

9.6.3 Das Überleben und das kapselüberschreitende Wachstum der Lymphknotenmetastasen

Die 5JÜR betrug bei den ECS-negativen Patient:innen 48 % und bei den ECS-positiven Patient:innen 38 %. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patient:innen mit und ohne kapselüberschreitendem Wachstum der Lymphknotenmetastase hinsichtlich des Überlebens (p=0,246). Dies scheint jedoch Folge der statistischen Auswertung zu sein, da ECS als einer der wichtigsten Prognosefaktoren für Rezidive und das Gesamtüberleben der Patient:innen gilt (Ferlito et al., 2002, Shaw et al., 2010, Wreesmann et al., 2016, Quinton et al., 2022). Daher gilt ECS zudem als einer der Hauptfaktoren zur Empfehlung für eine adjuvante Therapie

nach Tumorresektion mit ND bei oralen Plattenepithelkarzinomen mit Lymphknotenmetastasen (Bernier et al., 2004). Es wird zwischen mikrospkopsicher ECS bei ≤2 mm Kapselüberschreitung und makroskopsicher ECS bei > 2mm Überschreitung unterschieden. Wreesmann et al. zeigten in ihrer Studie mit 245 pN+ Patient:innen mit oralen Plattenepithelkarzinomen eine prognostische Grenze bei >1,7 mm Kapselüberschreitung (Wreesmann et al., 2016). In einer Studie von Quinton et al. wurden 7.975 Patient:innen mit pN+ oralen Plattenepithelkarzinomen untersucht. Es zeigte sich bei 69,5 % der Patient:innen kein ECS, wohingegen bei 25,4 % mikroskopisches und bei 5,2 % makroskopisches ECS festgestellt wurde. Die ECS-Rate lag dabei bei 30,6 % (Quinton et al., 2022). Im Vergleich dazu liegt die ECS-Rate dieser Studie (36 %) und die ECS-Raten von Wreesmann et al. (44 %, n=245) und Voss et al. (45 %, n=242) höher. Weitere Autoren zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil für Patient:innen ohne ECS gegenüber Patient:innen mit ECS (Quinton et al., 2022, Kanatas et al., 2023). Shaw et al. zeigten eine 5JÜR von 23 % (zu 38 %) bei pN+ECS+ Patient:innen gegenüber einer 5JÜR von 52% (zu 48 %) bei pN+ ECS- Patient:innen. Dieser Unterschied war im Vergleich zum Ergebnis dieser Studie signifkant (Shaw et al., 2010).

9.6.4 Das Überleben und die Invasionstiefe

In einer Studie von Tam et al. wurden 212 Patient:innen mit Zungentumoren im frühen Stadium untersucht. 26 % der Patient:innen wiesen okkulte Lymphknotenmetastasen auf. Eine Invasionstiefe von 7,25 mm war für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen und eine Invasionstiefe von 8 mm für das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben geeignet. Somit konnte die Invasionstiefe als unabhängiger Vorhersageparameter für das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben festgelegt werden (Tam et al., 2019). Jedoch ist die Studie von Tam et al. nicht auf die Tumorlokalisationen der oberen Mundhöhlenetage, sondern auf Zungentumoren ausgelegt. Dennoch kann eine gewisse Parallele gezogen werden. In dieser Studie ist die Invasionstiefe (p=0,014), wie auch bei Tam et al., ein entscheidender Prognosefaktor für das Überleben. Kukreja et al. konnten mit der Kaplan-Meier-Analyse zum oralen Plattenepithelkarzinom ohne Lokalisationsdifferenzierung zeigen, dass die Invasionstiefe von > 5 mm das krankheitsfreie Überleben signifikant reduziert (Kukreja et al., 2020).

Dies deckt sich mit dem Ergebnis dieser Studie (p=0,016), wobei hier der Schwellenwert bei ≥ 4 mm Invasionstiefe festgesetzt wurde.
Aktuelle Studien zeigen, dass die Invasionstiefe zwar als Prognosefaktor relevant, allerdings nicht als unabhängig bestätigt werden kann. Vielmehr ist eine hohe Invasionstiefe z.B. bei T3-Tumoren mit einer Invasionstiefe >10mm mit anderen Risikofaktoren assoziiert und die entsprechenden Co-Faktoren wiederum beeinflussen die Prognose negativ (van Lanschot et al., 2020, D'Cruz et al., 2021). So waren bei D'Cruz et al. die Risikofaktoren Lymphgefäßinvasion und Perineuralscheideninvasion signifikant häufiger mit einer Invasionstiefe von >10mm assoziiert.

9.7 Stärken und Schwächen der Studie

Der Evidenzgrad bei retrospektiven Studien ist geringer als bei prospektiven Studien und es können häufiger systematische Fehler entstehen. Auszugleichen ist dies mit einer großen Fallzahl, was bei dieser Studie mit 70 Fällen nicht zutrifft. Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die Relevanz der Thematik. Zum einen gibt es wenige Daten zum Oberkieferkarzinom, da die Inzidenz niedrig ist. Zum anderen ist die Frage nach der optimalen Therapie für Oberkieferkarzinome hinsichtlich einer ND ungeklärt.
Im Abschnitt der Diskussion sind vereinzelt Studien zu anderen Lokalisationen als der oberen Mundhöhlenetage erwähnt. Die bisherige Literatur zum Oberkieferkarzinom ist nicht spezifisch genug, um bezüglich aller Ergebnisse sinnvoll zu vergleichen. Viele Studien betrachten ausschließlich das Mundhöhlenkarzinom im Allgemeinen, wobei aufgrund der Inzidenz der Hauptanteil von Zungen- und Mundbodenkarzinomen gebildet wird. Wenn zwischen einzelnen Lokalisationen differenziert wird, ist folglich die Oberkiefergruppe stets eine der Gruppen mit der geringsten Anzahl an Patient:innen. Ein weiteres Problem stelllte die eindeutige Zuordnung der Tumoren einer exakten Lokalisation bzw. der oberen oder unteren Mundhöhlenetage dar. Anhand der Dokumentation war es z.T. schwierig eine exakte Einordnung vorzunehmen. Außerdem erschwerten unterschiedliche Definitionen von Parametern die Diskussion. Gerade bezüglich der Begrifflichkeiten Tumordicke und Infiltrationstiefe sind viele Studien uneinheitlich. Weiterhin erwies sich der Vergleich der vorliegenden Studie mit der Literatur aufgrund von diversen Einschlusskriterien als kontrovers. Ein Großteil der Studien schloss die Tumoren der Oberkiefergingiva, des Oberkieferalveolarfortsatzes und des Hartgaumens ein. Einige Studien erweiterten ihr Kollektiv mit der

Tumorlokalisation der bukkalen Mukosa. Auch die vorliegende Studie erweiterte das Kollektiv und ordnete die Karzinome der bukkalen Mukosa der oberen Mundhöhlenetage zu. Jedoch finden sich in der Literatur auch viele Studien entweder zur Lokalisation des Primärtumors an Maxilla, Hartgaumen und Alveolarfortsatz oder der bukkalen Mukosa.

10 Zusammenfassung

Für die Zukunft sind weitere Studien zum Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhlenetage notwendig, um eine klare Therapieempfehlung auf Basis evidenzbasierter Daten zu generieren. Dabei sind Meta-Analysen der bereits vorhandenen Studien besonders wichtig. So kann der Evidenzgrad erhöht und die Aussagekraft verstärkt werden (Zhang und Peng, 2016). Prospektiv randomisierte Studien und mehr Parameter zur Beurteilung des Metastasierungsrisikos der Tumoren sind wünschenswert. Dabei könnten in Zukunft zunehmend molekularbiologische Marker eine Rolle spielen. Für das orale Platteneptihelkarzinom konnte bereits HIF-1α als prognoserelevanter Marker erkannt werden. Gerade bei größeren nekrotischen Tumorarealen liegt eine massive Hypoxie und Übersäuerung vor (Eckert et al., 2012, Mendes et al., 2014, Dittrich, 2020). Cousseau et al. zeigten in ihrer Studie einen potenziellen Biomarker für die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen - die Mikro-RNA *hsa-miR-99a-5p*. So konnte bei 39 Patient:innen (pN0-Gruppe n=24, pN+ Gruppe n=15) ein Überexpression der o.g. MikroRNA bei pN+ nachgewiesen werden (Cousseau et al., 2023). Eine große Anzahl an aktuellen Studien beweist, dass die Forschung zu Biomarkern zukünftig noch andauern wird. Neben den Biomarkern wird künftig auch immer mehr die optimierte Bildgebung eine Rolle spielen. Cammaroto et al. zeigten in ihren Untersuchungen, dass die Sensitivität einer 18F-FDG PET/CT besser als eine CT oder MRT zur Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei Tumorpatient: innen ist (Cammaroto et al., 2016). Die metabolische Tumorbildgebung (z.B. FDG-PET) liefert zunehmend verlässliche Ergebnisse hinsichtlich der Prognose der Patient:innen und Agressivität der Tumoren. Der maximale Glukoseverbrauch des Primärtumors korreliert z.B. mit dem Auftreten von okkulten Lymphknotenmetastasen (Morand et al., 2018). Eine Charakterisierung der geno- und phänotypischen Veränderungen im Tumor durch den metabolischen Wandel könnte der Schlüssel zur Präzision der Therapieplanung und onkologischen Nachsorge sein (Morand, 2022). Zudem ist die Datenlage zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit Kolloid-Tracern durch größere multizentrisch prospektive

Studien zu untermauern. Ein Paradigmenwechsel bezüglich der Therapie bei frühen Stadien des oralen Plattenepithelkarzinoms könnte so möglich werden (Doll et al., 2021).

Auf Grundlage der in dieser Studie erlangten Erkenntnisse können folgende Thesen aufgestellt werden:

1) Die Plattenepithelkarzinome der oberen Mundhöhlenetage haben eine bessere 5JÜR (61 %) als Plattenepithelkarzinome anderer Lokalisationen der Mundhöhle.
2) Die Invasionstiefe des Tumors ≥ 4 mm hat einen signifikanten Einfluss auf den Lymphknotenstatus (p=0,030) der Patient:innen und auf das Überleben (p=0,014).
3) Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen (p=0,035) reduziert die 5JÜR signifikant.
4) Der Differenzierungsgrad (p=0,031) und die Lymphgefäßinvasion (p=0,028) stehen signifikant im Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen.
5) Die Tumorpatient:innen mit Lymphknotenmetastasen haben ein signifikant erhöhtes Risiko an einem Rezidiv (p=0,003) zu erkranken.
6) Die selektive Neck Dissection bei einem cN0-Hals ist den Studienergebnissen zufolge für Plattenepithelkarzinome der oberen Mundhöhlenetage in jedem Stadium zu empfehlen.

11 Literaturverzeichnis

AABOUBOUT, Y., VAN DER TOOM, Q. M., DE RIDDER, M. A. J., DE HERDT, M. J., VAN DER STEEN, B., VAN LANSCHOT, C. G. F., BARROSO, E. M., NUNES SOARES, M. R., TEN HOVE, I., MAST, H., SMITS, R. W. H., SEWNAIK, A., MONSEREZ, D. A., KEEREWEER, S., CASPERS, P. J., BAATENBURG DE JONG, R. J., BAKKER SCHUT, T. C., PUPPELS, G. J., HARDILLO, J. A. & KOLJENOVIC, S. 2021. Is the Depth of Invasion a Marker for Elective Neck Dissection in Early Oral Squamous Cell Carcinoma? *Front Oncol,* 11**,** 628320.

AHRENS, W., POHLABELN, H., FORAITA, R., NELIS, M., LAGIOU, P., LAGIOU, A., BOUCHARDY, C., SLAMOVA, A., SCHEJBALOVA, M., MERLETTI, F., RICHIARDI, L., KJAERHEIM, K., AGUDO, A., CASTELLSAGUE, X., MACFARLANE, T. V., MACFARLANE, G. J., LEE, Y. C., TALAMINI, R., BARZAN, L., CANOVA, C., SIMONATO, L., THOMSON, P., MCKINNEY, P. A., MCMAHON, A. D., ZNAOR, A., HEALY, C. M., MCCARTAN, B. E., METSPALU, A., MARRON, M., HASHIBE, M., CONWAY, D. I. & BRENNAN, P. 2014. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. *Oral Oncol,* 50**,** 616-25.

AKOGLU, E., DUTIPEK, M., BEKIS, R., DEGIRMENCI, B., ADA, E. & GUNERI, A. 2005. Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol,* 34**,** 384-94.

ALDOSIMANI, M., VERDONSCHOT, R. G., IWAMOTO, Y., NAKAZAWA, M., MALLYA, S. M., KAKIMOTO, N., TOYOSAWA, S., KREIBORG, S. & MURAKAMI, S. 2022. Prognostic factors for lymph node metastasis from upper gingival carcinomas. *Oral Radiol,* 38**,** 389-396.

ARUNACHALAM, P. S., PUTNAM, G., JENNINGS, P., MESSERSMITH, R. & ROBSON, A. K. 2002. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci,* 27**,** 409-11.

AWWAD, H. K., LOTAYEF, M., SHOUMAN, T., BEGG, A. C., WILSON, G., BENTZEN, S. M., ABD EL-MONEIM, H. & EISSA, S. 2002. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer,* 86**,** 517-23.

BABIN, E., DESMONTS, C., HAMON, M., BENATEAU, H. & HITIER, M. 2008. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol,* 33**,** 47-51.

BAGNARDI, V., BLANGIARDO, M., LA VECCHIA, C. & CORRAO, G. 2001. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health,* 25**,** 263-70.

BAGNARDI, V., ROTA, M., BOTTERI, E., TRAMACERE, I., ISLAMI, F., FEDIRKO, V., SCOTTI, L., JENAB, M., TURATI, F., PASQUALI, E., PELUCCHI, C., GALEONE, C., BELLOCCO, R., NEGRI, E., CORRAO, G., BOFFETTA, P. & LA VECCHIA, C. 2015. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer,* 112**,** 580-93.

BAILEY, J. S., BLANCHAERT, R. H., JR. & ORD, R. A. 2001. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg,* 59**,** 1007-10; discussion 1011.

BAJWA, M. S., HOUGHTON, D., JAVA, K., TRIANTAFYLLOU, A., KHATTAK, O., BEKIROGLU, F., SCHACHE, A. G., BROWN, J. S., MCCAUL, J. A., ROGERS, S. N., LOWE, D., MCMAHON, J. & SHAW, R. J. 2020. The relevance of surgical margins in clinically early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol,* 110**,** 104913.

BALARAM, P., SRIDHAR, H., RAJKUMAR, T., VACCARELLA, S., HERRERO, R., NANDAKUMAR, A., RAVICHANDRAN, K., RAMDAS, K., SANKARANARAYANAN, R., GAJALAKSHMI, V., MUNOZ, N. & FRANCESCHI, S. 2002. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer,* 98**,** 440-5.

BALKISSOON, J., RASGON, B. M. & SCHWEITZER, L. 2004. Lymphatic mapping for staging of head and neck cancer. *Semin Oncol,* 31**,** 382-93.

BAREDES, S., LEEMAN, D. J., CHEN, T. S. & MOHIT-TABATABAI, M. A. 1993. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. *Laryngoscope,* 103**,** 389-93.

BARRETT, A. W., PRATT, M. K., SASSOON, I., BISASE, B. S., NEWMAN, L., TIGHE, J. V., NORRIS, P. M., DHANDA, J. & GULATI, A. 2021. Perineural and lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med,* 50**,** 32-38.

BELTRAMINI, G. A., MASSARELLI, O., DEMARCHI, M., COPELLI, C., CASSONI, A., VALENTINI, V., TULLIO, A., GIANNI, A. B., SESENNA, E. & BAJ, A. 2012. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol,* 48**,** 97-101.

BERGER, M., GRAU, E., SAURE, D., RISTOW, O., THIELE, O., HOFELE, C., HOFFMANN, J., SEEBERGER, R. & FREIER, K. 2015. Occurrence of cervical lymph node metastasis of maxillary squamous cell carcinoma - A monocentric study of 171 patients. *J Craniomaxillofac Surg,* 43**,** 2195-9.

BERNIER, J. 2009. Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol,* 19**,** 3-10.

BERNIER, J., DOMENGE, C., OZSAHIN, M., MATUSZEWSKA, K., LEFEBVRE, J. L., GREINER, R. H., GIRALT, J., MAINGON, P., ROLLAND, F., BOLLA, M., COGNETTI, F., BOURHIS, J., KIRKPATRICK, A., VAN GLABBEKE, M., EUROPEAN ORGANIZATION FOR, R. & TREATMENT OF CANCER, T. 2004. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med,* 350**,** 1945-52.

BETKA, J. 2001. Distant metastases from lip and oral cavity cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,* 63**,** 217-21.

BINAHMED, A., NASON, R. W., HUSSAIN, A., ABDOH, A. A. & SANDOR, G. K. 2008. Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 105**,** 750-4.

BÖHM, M. 2016. *Inzidenz und Prognose im Oberkiefer. Ergebnisse einer monozentrischen retrospektiven Studie über 40 Jahre.* Dr.med.dent. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

BONNER, J. A., HARARI, P. M., GIRALT, J., AZARNIA, N., SHIN, D. M., COHEN, R. B., JONES, C. U., SUR, R., RABEN, D., JASSEM, J., OVE, R., KIES, M. S., BASELGA, J., YOUSSOUFIAN, H., AMELLAL, N., ROWINSKY, E. K. & ANG, K. K. 2006. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med,* 354**,** 567-78.

BOSETTI, C., GALLUS, S., TRICHOPOULOU, A., TALAMINI, R., FRANCESCHI, S., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2003. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 12**,** 1091-4.

BOSETTI, C., TALAMINI, R., LEVI, F., NEGRI, E., FRANCESCHI, S., AIROLDI, L. & LA VECCHIA, C. 2002. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer,* 87**,** 1230-3.

BRADLEY, P. J., FERLITO, A., SILVER, C. E., TAKES, R. P., WOOLGAR, J. A., STROJAN, P., SUAREZ, C., COSKUN, H., ZBAREN, P. & RINALDO, A. 2011. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head Neck,* 33**,** 1060-7.

BRENNAN, J. A., BOYLE, J. O., KOCH, W. M., GOODMAN, S. N., HRUBAN, R. H., EBY, Y. J., COUCH, M. J., FORASTIERE, A. A. & SIDRANSKY, D. 1995. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med,* 332**,** 712-7.

BRESLOW, A. 1979. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol,* 6**,** 208-12.

BREWCZYNSKI, A., JABLONSKA, B., MROWIEC, S., SKLADOWSKI, K. & RUTKOWSKI, T. 2020. Nutritional Support in Head and Neck Radiotherapy Patients Considering HPV Status. *Nutrients,* 13.

BROWN, J. S., BEKIROGLU, F., SHAW, R. J., WOOLGAR, J. A. & ROGERS, S. N. 2013. Management of the neck and regional recurrence in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate compared with other sites in the oral cavity. *Head Neck,* 35**,** 265-9.

BURG, S., GOSAU, M., SMEETS, R. & KÖNIG, D. 2020. Orales Plattenepithelkarzinom. *Der Freie Zahnarzt,* 64**,** 72-81.

BYERS, R., WOLF PF, BALLANTYNE AJ 1988. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck,* 10**,** 160-167.

BYERS, R. M., EL-NAGGAR, A. K., LEE, Y. Y., RAO, B., FORNAGE, B., TERRY, N. H., SAMPLE, D., HANKINS, P., SMITH, T. L. & WOLF, P. J. 1998. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck,* 20**,** 138-44.

BYERS, R. M., WEBER, R. S., ANDREWS, T., MCGILL, D., KARE, R. & WOLF, P. 1997. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck,* 19**,** 14-9.

CALDEIRA, P. C., SOTO, A. M. L., DE AGUIAR, M. C. F. & MARTINS, C. C. 2020. Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Oral Dis,* 26**,** 1357-1365.

CAMMAROTO, G., QUARTUCCIO, N., SINDONI, A., DI MAURO, F., CAOBELLI, F. & YOUNG, A. W. G. 2016. The role of PET/CT in the management of patients affected by head and neck tumors: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 273**,** 1961-73.

CANIS, M., WEISS, B. G., IHLER, F., HUMMERS-PRADIER, E., MATTHIAS, C. & WOLFF, H. A. 2016. Quality of life in patients after resection of pT3 lateral tongue carcinoma: Microvascular reconstruction versus primary closure. *Head Neck,* 38**,** 89-94.

CAPOTE-MORENO, A., NAVAL, L., MUNOZ-GUERRA, M. F., SASTRE, J. & RODRIGUEZ-CAMPO, F. J. 2010. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg,* 68**,** 268-75.

CAPOTE, A., ESCORIAL, V., MUNOZ-GUERRA, M. F., RODRIGUEZ-CAMPO, F. J., GAMALLO, C. & NAVAL, L. 2007. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck,* 29**,** 3-11.

CHAMBERS, A. F., GROOM, A. C. & MACDONALD, I. C. 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer,* 2**,** 563-72.

CHANG, Y.-L., LIN, C.-Y., KANG, C.-J., LIAO, C.-T., CHUNG, C.-F., YEN, T.-C., PENG, H.-L. & CHEN, S.-C. 2021. Association between multidisciplinary team care and the completion of treatment for oral squamous cell carcinoma: A cohort population-based study. *European Journal of Cancer Care,* 30**,** e13367.

CHI, A. C., DAY, T. A. & NEVILLE, B. W. 2015. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin,* 65**,** 401-21.

CHIA, C., KEY, S., HASAN, Z., VIRK, S. & RIFFAT, F. 2021. Systematic review and meta-analysis of cervical metastases in oral maxillary squamous cell carcinoma. *Cancer Rep (Hoboken)***,** e1410.

CHIARINI, L., DE SANTIS, G., BEDOGNI, A. & NOCINI, P. F. 2002. Lining the mouth floor with prelaminated fascio-mucosal free flaps: clinical experience. *Microsurgery,* 22**,** 177-86.

CHIGURUPATI, R., ALOOR, N., SALAS, R. & SCHMIDT, B. L. 2013. Quality of life after maxillectomy and prosthetic obturator rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg,* 71**,** 1471-8.

CIVANTOS, F. J., MOFFAT, F. L. & GOODWIN, W. J. 2006. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope,* 112**,** 1-15.

CIVANTOS, F. J., ZITSCH, R. P., SCHULLER, D. E., AGRAWAL, A., SMITH, R. B., NASON, R., PETRUZELLI, G., GOURIN, C. G., WONG, R. J., FERRIS, R. L., EL NAGGAR, A., RIDGE, J. A., PANIELLO, R. C., OWZAR, K., MCCALL, L., CHEPEHA, D. B., YARBROUGH, W. G. & MYERS, J. N. 2010. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol,* 28**,** 1395-400.

COATESWORTH, A. P. & MACLENNAN, K. 2002. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck,* 24**,** 258-61.

COUSSEAU, C. P. V., SORROCHE, B. P., DE JESUS TEIXEIRA, R., DE CARVALHO, A. C., MELENDEZ, M. E., DE CASTRO CAPUZZO, R., LAUS, A. C., DA SILVA, L. S., DE MENEZES, N. S., CARVALHO, A. L. & ARANTES, L. 2023. miR-99a-5p as a biomarker for lymph node metastasis prediction in oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck,* 45**,** 2489-2497.

CRAMER, J. D., BURTNESS, B. & FERRIS, R. L. 2019. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol,* 99**,** 104460.

D'CRUZ, A. K., DHAR, H., VAISH, R., HAWALDAR, R., GUPTA, S., PANTVAIDYA, G., CHAUKAR, D., CHATURVEDI, P., PAI, P., DESHMUKH, A., KANE, S., NAIR, D., NAIR, S. V., GHOSH-LASKAR, S. & AGARWAL, J. 2021. Depth of invasion in early oral cancers- is it an independent prognostic factor? *Eur J Surg Oncol,* 47**,** 1940-1946.

D'CRUZ, A. K., VAISH, R., KAPRE, N., DANDEKAR, M., GUPTA, S., HAWALDAR, R., AGARWAL, J. P., PANTVAIDYA, G., CHAUKAR, D., DESHMUKH, A., KANE, S., ARYA, S., GHOSH-LASKAR, S., CHATURVEDI, P., PAI, P., NAIR, S., NAIR, D., BADWE, R., HEAD & NECK DISEASE MANAGEMENT, G. 2015. Elective

versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med,* 373**,** 521-9.
DE BREE, R., DEURLOO, E. E., SNOW, G. B. & LEEMANS, C. R. 2000. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope,* 110**,** 397-401.
DE ZINIS, L. O., BOLZONI, A., PIAZZA, C. & NICOLAI, P. 2006. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 263**,** 1131-5.
DENEUVE, S., BODARD, A. G., DELQUIGNIES, E., JANOT, F., ZROUNBA, P. & JULIERON, M. 2017. Can Early Dissection of Cervical Lymph Nodes Improve Prognosis in Squamous Cell Carcinomas of the Hard Palate. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,* 79**,** 314-322.
DENIS, F., GARAUD, P., BARDET, E., ALFONSI, M., SIRE, C., GERMAIN, T., BERGEROT, P., RHEIN, B., TORTOCHAUX, J., OUDINOT, P. & CALAIS, G. 2003. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 55**,** 93-8.
DENOIX, P. F. 1953. [Nomenclature and classification of cancers based on an atlas]. *Acta Unio Int Contra Cancrum,* 9**,** 769-71.
DEO, S., SINGH, V., MOKKAPATI, P. R., SHUKLA, N. K., DWIVEDI, S. N., SHARMA, A. & BISWAS, A. 2020. Clinical Spectrum, Pattern, and Level-Wise Nodal Involvement Among Oral Squamous Cell Carcinoma Patients - Audit of 945 Oral Cancer Patient Data. *Indian J Surg Oncol,* 11**,** 86-91.
DEO, S. V., SHUKLA, N. K., JHA, D., KHANNA, P., PANDIT, A. & THULKAR, S. 2012. Are We Over-treating Neck in Buccal & Alveolo-buccal Cancers: Experience from a Tertiary Cancer Care Center. *Indian J Surg Oncol,* 3**,** 272-5.
DIAS, F. L., KLIGERMAN, J., MATOS DE SA, G., ARCURI, R. A., FREITAS, E. Q., FARIAS, T., MATOS, F. & LIMA, R. A. 2001. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 125**,** 23-9.
DIMDI. 2020. *ICD-10-GM Version 2020 , Kapitel II Neubildungen (C00-D48)* [Online]. Available: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-c00-c14.htm [Accessed 02.11. 2023 15:02 Uhr].
DING, Z., XIAO, T., HUANG, J., YUAN, Y., YE, Q., XUAN, M., XIE, H. & WANG, X. 2019. Elective Neck Dissection Versus Observation in Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity With Clinically N0 Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Oral Maxillofac Surg,* 77**,** 184-194.
DIRVEN, R., EBRAHIMI, A., MOECKELMANN, N., PALME, C. E., GUPTA, R. & CLARK, J. 2017. Tumor thickness versus depth of invasion - Analysis of the 8th edition American Joint Committee on Cancer Staging for oral cancer. *Oral Oncol,* 74**,** 30-33.
DITTRICH, J. 2020. *Korrelation der RANKL, M-CSF, Sirpα und Hif-1-α Expression in primären oralen Plattenepithelkarzinomen mit histomorphologischen Parametern (T-, N-, L-Status, Grading) und der Makrophagenpolarisierung.* Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
DOLL, C., STEFFEN, C., AMTHAUER, H., THIEME, N., ELGETI, T., HUANG, K., KREUTZER, K., KOERDT, S., HEILAND, M. & BECK-BROICHSITTER, B. 2021. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stages of Oral Squamous Cell Carcinoma

Using the Receptor-Targeted Radiotracer (99m)Tc-Tilmanocept. *Diagnostics (Basel),* 11.
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, J. D. 2022. 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,* 42**,** 2405-2413.
ECKERT, A. W., KAPPLER, M., SCHUBERT, J. & TAUBERT, H. 2012. Correlation of expression of hypoxia-related proteins with prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Maxillofac Surg,* 16**,** 189-96.
ERDMANN, F. S., C.; KATALANIC, A., MONIKA CHRIST, DR. JULIANE FOLKERTS, DR. JUTTA HANSMANN, DR. KRISTINE KRANZHÖFER, DR. BEATRICE KUNZ,, DR. KATRIN MANEGOLD, D. A. P., DR. KORNELIA TREML, DR. GRIT VOLLMER, DR. SUSANNE WEG-REMERS, (KREBSINFORMATIONSDIENST DES DEUTSCHEN KREBSFORSCHUNGSZENTRUMS, T. Z. R., 3), U. F. I. K., DR. BENJAMIN BARNES, D. N. B.-S., DR. STEFAN DAHM, JULIA FIEBIG, MANUELA FRANKE, , INA GURUNG-SCHÖNFELD, D. J. H., MAREN IMHOFF, DR. KLAUS KRAYWINKEL, ANNE STARKER, & DR. PETRA VON BERENBERG-GOSSLER, D. A. W. R. K.-I. 2021. *Krebs in Deutschland 2017/2018,* Berlin, 2021, Robert Koch-Institut Berlin (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
EVANS, J. F. & SHAH, J. P. 1981. Epidermoid carcinoma of the palate. *Am J Surg,* 142**,** 451-5.
FARMER, R. W., MCCALL, L., CIVANTOS, F. J., MYERS, J. N., YARBROUGH, W. G., MURPHY, B., O'LEARY, M., ZITSCH, R. & SIEGEL, B. A. 2015. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 152**,** 673-7.
FENG, Z., LI, J. N., LI, C. Z. & GUO, C. B. 2013. Elective neck dissection versus observation for cN0 neck of squamous cell carcinoma primarily located in the maxillary gingiva and alveolar ridge: a retrospective study of 129 cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology,* 116**,** 556-561.
FENG, Z., LI, J. N., NIU, L. X. & GUO, C. B. 2014. Supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma: special consideration for skip metastases at level IV or V. *J Oral Maxillofac Surg,* 72**,** 1203-11.
FERLITO, A., RINALDO, A., DEVANEY, K. O., MACLENNAN, K., MYERS, J. N., PETRUZZELLI, G. J., SHAHA, A. R., GENDEN, E. M., JOHNSON, J. T., DE CARVALHO, M. B. & MYERS, E. N. 2002. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol,* 38**,** 747-51.
FERLITO, A., SILVER, C. E. & RINALDO, A. 2007. Neck dissection in the new era. *J Am Coll Surg,* 204**,** 466-8.
FITZPATRICK, S. G. & KATZ, J. 2010. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J Dent,* 38**,** 83-95.
FLACH, G. B., BLOEMENA, E., KLOP, W. M., VAN ES, R. J., SCHEPMAN, K. P., HOEKSTRA, O. S., CASTELIJNS, J. A., LEEMANS, C. R. & DE BREE, R. 2014. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. *Oral Oncol,* 50**,** 1020-4.
FOUNTZILAS, G., CIULEANU, E., DAFNI, U., PLATANIOTIS, G., KALOGERA-FOUNTZILA, A., SAMANTAS, E., ATHANASSIOU, E., TZITZIKAS, J.,

CIULEANU, T., NIKOLAOU, A., PANTELAKOS, P., ZARABOUKAS, T., ZAMBOGLOU, N., DANIILIDIS, J. & GHILEZAN, N. 2004. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol,* 21**,** 95-107.

GARZINO-DEMO, P., DELL'ACQUA, A., DALMASSO, P., FASOLIS, M., LA TERRA MAGGIORE, G. M., RAMIERI, G., BERRONE, S., RAMPINO, M. & SCHENA, M. 2006. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg,* 34**,** 344-50.

GENDEN, E. M., FERLITO, A., SILVER, C. E., TAKES, R. P., SUAREZ, C., OWEN, R. P., HAIGENTZ, M., JR., STOECKLI, S. J., SHAHA, A. R., RAPIDIS, A. D., RODRIGO, J. P. & RINALDO, A. 2010. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 267**,** 1001-17.

GHANTOUS, Y. & ABU ELNAAJ, I. 2017. [Global Incidence and Risk Factors of Oral Cancer]. *Harefuah,* 156**,** 645-649.

GIVI, B., ESKANDER, A., AWAD, M. I., KONG, Q., MONTERO, P. H., PALMER, F. L., XU, W., DE ALMEIDA, J. R., LEE, N., O'SULLIVAN, B., IRISH, J. C., GILBERT, R., GANLY, I., PATEL, S. G., GOLDSTEIN, D. P. & MORRIS, L. G. 2016. Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck,* 38 Suppl 1**,** E1688-94.

GOERTZEN, C., MAHDI, H., LALIBERTE, C., MEIRSON, T., EYMAEL, D., GIL-HENN, H. & MAGALHAES, M. 2018. Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion. *Oncotarget,* 9**,** 29047-29063.

GONDIVKAR, S. M., GONDIVKAR, R. S., GADBAIL, A. R., CHOLE, R., MANKAR, M. & YUWANATI, M. 2013. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. *Exp Oncol,* 35**,** 163-7.

GONZALEZ-ANGULO, A. M., LITTON, J. K., BROGLIO, K. R., MERIC-BERNSTAM, F., RAKKHIT, R., CARDOSO, F., PEINTINGER, F., HANRAHAN, E. O., SAHIN, A., GURAY, M., LARSIMONT, D., FEOLI, F., STRANZL, H., BUCHHOLZ, T. A., VALERO, V., THERIAULT, R., PICCART-GEBHART, M., RAVDIN, P. M., BERRY, D. A. & HORTOBAGYI, G. N. 2009. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol,* 27**,** 5700-6.

GOTZ, C., DRECOLL, E., STRAUB, M., BISSINGER, O., WOLFF, K. D. & KOLK, A. 2016. Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget,* 7**,** 76704-76712.

GOWDA, R. V., HENK, J. M., MAIS, K. L., SYKES, A. J., SWINDELL, R. & SLEVIN, N. J. 2003. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol,* 68**,** 105-11.

GRAU, C., PRAKASH AGARWAL, J., JABEEN, K., RAB KHAN, A., ABEYAKOON, S., HADJIEVA, T., WAHID, I., TURKAN, S., TATSUZAKI, H., DINSHAW, K. A. & OVERGAARD, J. 2003. Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiother Oncol,* 67**,** 17-26.

GREENBERG, J. S., EL NAGGAR, A. K., MO, V., ROBERTS, D. & MYERS, J. N. 2003. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer,* 98**,** 508-15.

GUPTA, P. C., MURTI, P. R. & BHONSLE, R. B. 1996. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol,* 26**,** 183-98.

HAERLE, S. K., SCHMID, D. T., AHMAD, N., HANY, T. F. & STOECKLI, S. J. 2011. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol,* 47**,** 653-9.

HINGSAMMER, L., SEIER, T., ZWEIFEL, D., HUBER, G., RUCKER, M., BREDELL, M. & LANZER, M. 2019. Sentinel lymph node biopsy for early stage tongue cancer-a 14-year single-centre experience. *Int J Oral Maxillofac Surg,* 48**,** 437-442.

HO, A. S., KRAUS, D. H., GANLY, I., LEE, N. Y., SHAH, J. P. & MORRIS, L. G. 2014. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck,* 36**,** 144-51.

HOWALDT, H. P., VORAST, H., BLECHER, J. C., REICHERTS, M. & KAINZ, M. 2000. [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir,* 4 Suppl 1**,** S216-25.

HUANG, S. H., HWANG, D., LOCKWOOD, G., GOLDSTEIN, D. P. & O'SULLIVAN, B. 2009. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer,* 115**,** 1489-97.

HUMPHRIS, G. M., IRELAND, R. S. & FIELD, E. A. 2001a. Immediate knowledge increase from an oral cancer information leaflet in patients attending a primary health care facility: a randomised controlled trial. *Oral Oncol,* 37**,** 99-102.

HUMPHRIS, G. M., IRELAND, R. S. & FIELD, E. A. 2001b. Randomised trial of the psychological effect of information about oral cancer in primary care settings. *Oral Oncol,* 37**,** 548-52.

HUNTER, K. D., PARKINSON, E. K. & HARRISON, P. R. 2005. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer,* 5**,** 127-35.

HUTCHISON, I. L., RIDOUT, F., CHEUNG, S. M. Y., SHAH, N., HARDEE, P., SURWALD, C., THIRUCHELVAM, J., CHENG, L., MELLOR, T. K., BRENNAN, P. A., BALDWIN, A. J., SHAW, R. J., HALFPENNY, W., DANFORD, M., WHITLEY, S., SMITH, G., BAILEY, M. W., WOODWARDS, B., PATEL, M., MCMANNERS, J., CHAN, C. H., BURNS, A., PRAVEEN, P., CAMILLERI, A. C., AVERY, C., PUTNAM, G., JONES, K., WEBSTER, K., SMITH, W. P., EDGE, C., MCVICAR, I., GREW, N., HISLOP, S., KALAVREZOS, N., MARTIN, I. C. & HACKSHAW, A. 2019. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *Br J Cancer,* 121**,** 827-836.

JANSEN, L., BUTTMANN-SCHWEIGER, N., LISTL, S., RESSING, M., HOLLECZEK, B., KATALINIC, A., LUTTMANN, S., KRAYWINKEL, K., BRENNER, H. & GROUP, G. C. S. W. 2018. Differences in incidence and survival of oral cavity and pharyngeal cancers between Germany and the United States depend on the HPV-association of the cancer site. *Oral Oncol,* 76**,** 8-15.

JEHN, P., DITTMANN, J., ZIMMERER, R., STIER, R., JEHN, M., GELLRICH, N. C., TAVASSOL, F. & SPALTHOFF, S. 2019. Survival Rates According to Tumour Location in Patients With Surgically Treated Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res,* 39**,** 2527-2533.

JERJES, W., UPILE, T., PETRIE, A., RISKALLA, A., HAMDOON, Z., VOURVACHIS, M., KARAVIDAS, K., JAY, A., SANDISON, A., THOMAS, G. J., KALAVREZOS, N. & HOPPER, C. 2010. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol,* 2**,** 9.

JONES, A. S., TANDON, S., HELLIWELL, T. R., HUSBAND, D. J. & JONES, T. M. 2008. Survival of patients with neck recurrence following radical neck dissection: utility of a second neck dissection? *Head Neck,* 30**,** 1514-22.
JOOSTEN, M., DE BREE, R. & VAN CANN, E. M. 2017. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol,* 66**,** 87-92.
KANATAS, A., WALSHAW, E. G., WU, J., FABBRONI, G. & CHENGOT, P. 2023. Prognostic factors in oral cancer surgery - results from a UK tertiary centre. *Eur J Surg Oncol,* 49**,** 755-759.
KANSY, K., THIELE, O. & FREIER, K. 2014. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. *Oral Maxillofac Surg,* 18**,** 165-72.
KAUFMANN, M., HORTOBAGYI, G. N., GOLDHIRSCH, A., SCHOLL, S., MAKRIS, A., VALAGUSSA, P., BLOHMER, J. U., EIERMANN, W., JACKESZ, R., JONAT, W., LEBEAU, A., LOIBL, S., MILLER, W., SEEBER, S., SEMIGLAZOV, V., SMITH, R., SOUCHON, R., STEARNS, V., UNTCH, M. & VON MINCKWITZ, G. 2006. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol,* 24**,** 1940-9.
KAYA, S., YILMAZ, T., GURSEL, B., SARAC, S. & SENNAROGLU, L. 2001. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue. *Am J Otolaryngol,* 22**,** 59-64.
KERMER, C., POESCHL, P. W., WUTZL, A., SCHOPPER, C., KLUG, C. & POESCHL, E. 2008. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the maxilla and nasal sinuses. *J Oral Maxillofac Surg,* 66**,** 2449-53.
KOERDT, S., RAGUSE, J. D., NEUMANN, F., BECK-BROICHSITTER, B., KREUTZER, K., NEUMANN, K., HEILAND, M. & DOLL, C. 2021. 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,* 41**,** 2039-2044.
KOHLER, H. F. & KOWALSKI, L. P. 2011. Who are the low-risk patients that could benefit from watch-and-wait regarding the neck? *Sao Paulo Med J,* 129**,** 285-90.
KOHLER, H. F. & KOWALSKI, L. P. 2019. A decision analysis model for elective neck dissection in patients with cT1-2 cN0 oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital,* 39**,** 374-380.
KOO, B. S., LIM, Y. C., LEE, J. S. & CHOI, E. C. 2006. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 28**,** 896-901.
KOVALSKI, L. N. S., ZANELLA, V. G., JARDIM, L. C., SO, B. B., GIRARDI, F. M., KROEF, R. G., BARRA, M. B., CARRARD, V. C., MARTINS, M. D. & MARTINS, M. A. T. 2022. Prognostic factors from squamous cell carcinoma of the hard palate, gingiva and upper alveolar ridge. *Braz Oral Res,* 36**,** e058.
KOYAMA, L. K. S., MATOS, L. L., KULCSAR, M. A. V., DE ARAUJO FILHO, V. J. F. & CERNEA, C. R. 2018. Oral Cancer Treatment: Still an Indication for Elective Neck Dissection? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,* 80**,** 96-102.
KRABBE, C. A., DIJKSTRA, P. U., PRUIM, J., VAN DER LAAN, B. F., VAN DER WAL, J. E., GRAVENDEEL, J. P. & ROODENBURG, J. L. 2008. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol,* 44**,** 31-6.
KRUCHTEN, A. 2011. *Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen*

Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen. Dr.med., Justus-Liebig-Universität Giessen.
KRUSE, A. L. & GRATZ, K. W. 2009. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 9 years. *Head Neck Oncol,* 1**,** 28.
KUKREJA, P., PAREKH, D. & ROY, P. 2020. Practical Challenges in Measurement of Depth of Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma: Pictographical Documentation to Improve Consistency of Reporting per the AJCC 8th Edition Recommendations. *Head Neck Pathol,* 14**,** 419-427.
KUMAR, V., SINDHU, V. A., RATHANASWAMY, S., JAIN, J., POGAL, J. R., AKHTAR, N. & GUPTA, S. 2013. Cancers of upper gingivobuccal sulcus, hard palate and maxilla: A tertiary care centre study in North India. *Natl J Maxillofac Surg,* 4**,** 202-5.
KURT, B. 2021. *Metastasierungsverhalten des Mundhöhlenkarzinoms in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation. Eine retrospektive Studie über Plattenepithelkarzinome des Unterkiefers.* Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar.
KWEE, T. C., BASU, S., CHENG, G. & ALAVI, A. 2010. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging,* 37**,** 635-44.
KYZAS, P. A., EVANGELOU, E., DENAXA-KYZA, D. & IOANNIDIS, J. P. 2008. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst,* 100**,** 712-20.
LARSON, A. R., KEMMER, J., FORMEISTER, E., EL-SAYED, I., HA, P., GEORGE, J., RYAN, W., CHAN, E. & HEATON, C. 2020. Beyond Depth of Invasion: Adverse Pathologic Tumor Features in Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope,* 130**,** 1715-1720.
LEA, J., BACHAR, G., SAWKA, A. M., LAKRA, D. C., GILBERT, R. W., IRISH, J. C., BROWN, D. H., GULLANE, P. J. & GOLDSTEIN, D. P. 2010. Metastases to level IIb in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck,* 32**,** 184-90.
LEVI, F., PASCHE, C., LUCCHINI, F., CHATENOUD, L., JACOBS, D. R., JR. & LA VECCHIA, C. 2000. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *Eur J Clin Nutr,* 54**,** 487-9.
LICITRA, L., LOCATI, L. D., CAVINA, R., GARASSINO, I., MATTAVELLI, F., PIZZI, N., QUATTRONE, P., VALAGUSSA, P., GIANNI, L., BONADONNA, G., SOLERO, C. L. & CANTU, G. 2003. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol,* 14**,** 367-72.
LIN, H. W. & BHATTACHARYYA, N. 2009. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope,* 119**,** 312-5.
LISSOWSKA, J., PILARSKA, A., PILARSKI, P., SAMOLCZYK-WANYURA, D., PIEKARCZYK, J., BARDIN-MIKOLLAJCZAK, A., ZATONSKI, W., HERRERO, R., MUNOZ, N. & FRANCESCHI, S. 2003. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev,* 12**,** 25-33.
LOEFFELBEIN, D., RITSCHL, L. M., GULL, F. D., ROTH, M., WOLFF, K. D. & MUCKE, T. 2017. Influence of possible predictor variables on the outcome of primary oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 392 consecutive cases at a single centre. *Int J Oral Maxillofac Surg,* 46**,** 413-421.

MAKITIE, A. A., BEASLEY, N. J., NELIGAN, P. C., LIPA, J., GULLANE, P. J. & GILBERT, R. W. 2003. Head and neck reconstruction with anterolateral thigh flap. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 129**,** 547-55.

MANN, J., JULIE, D., MAHASE, S. S., D'ANGELO, D., POTTERS, L., WERNICKE, A. G. & PARASHAR, B. 2019. Elective Neck Dissection, but Not Adjuvant Radiation Therapy, Improves Survival in Stage I and II Oral Tongue Cancer with Depth of Invasion >4 mm. *Cureus,* 11**,** e6288.

MATOS, L. L., CAPUZZO, R. C., PEDRUZZI, P. A. G., FARIAS, T., DE FARIAS, J. W. M., CHONE, C. T., KOHLER, H. F., VARTANIAN, J. G., DIAS, F. L., COUTO, E. V., PINTO, F. R., CARVALHO, A. L. & KOWALSKI, L. P. 2022. Sentinel lymph node biopsy for early squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity: Real-world experience in Brazil. *Head Neck,* 44**,** 1604-1615.

MAY, M. E., JR., CASH, E. D., SILVERMAN, C. L., REDMAN, R. A., PEREZ, C. A., WILSON, L. D., TENNANT, P. A., BUMPOUS, J. M. & DUNLAP, N. E. 2019. Prognostic factors and selection criteria in the retreatment of head and neck cancers. *Oral Oncol,* 88**,** 85-90.

MCLARNON, C., KULLOO, P., MEHANNA, H., KELLY, C. & PALERI, V. 2010. Quality-of-life considerations in treatment of unresectable, recurrent head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther,* 10**,** 345-52.

MEHRA, R., SEIWERT, T. Y., GUPTA, S., WEISS, J., GLUCK, I., EDER, J. P., BURTNESS, B., TAHARA, M., KEAM, B., KANG, H., MURO, K., GEVA, R., CHUNG, H. C., LIN, C. C., AURORA-GARG, D., RAY, A., PATHIRAJA, K., CHENG, J., CHOW, L. Q. M. & HADDAD, R. 2018. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer,* 119**,** 153-159.

MEHTA, N., JAKHETIYA, A., PATEL, D., PANDEY, A., PATEL, T., PATIDAR, N. & MEHTA, F. S. 2023. Prevalence and Patterns of Nodal Metastasis Among Oral Cavity Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *J Maxillofac Oral Surg,* 22**,** 245-251.

MEIER, J. K., SCHUDERER, J. G., ZEMAN, F., KLINGELHOFFER, C., HULLMANN, M., SPANIER, G., REICHERT, T. E. & ETTL, T. 2019. Health-related quality of life: a retrospective study on local vs. microvascular reconstruction in patients with oral cancer. *BMC Oral Health,* 19**,** 62.

MELCHERS, L. J., SCHUURING, E., VAN DIJK, B. A., DE BOCK, G. H., WITJES, M. J., VAN DER LAAN, B. F., VAN DER WAL, J. E. & ROODENBURG, J. L. 2012. Tumour infiltration depth >/=4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol,* 48**,** 337-42.

MENDES, S. O., DOS SANTOS, M., PETERLE, G. T., MAIA LDE, L., STUR, E., AGOSTINI, L. P., DE CARVALHO, M. B., TAJARA, E. H., LOURO, I. D., TRIVILIN, L. O. & DA SILVA-CONFORTI, A. M. 2014. HIF-1alpha expression profile in intratumoral and peritumoral inflammatory cells as a prognostic marker for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *PLoS One,* 9**,** e84923.

MITCHELL, D. A., KANATAS, A., MURPHY, C., CHENGOT, P., SMITH, A. B. & ONG, T. K. 2018. Margins and survival in oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg,* 56**,** 820-829.

MOHIT-TABATABAI, M. A., SOBEL, H. J., RUSH, B. F. & MASHBERG, A. 1986. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg,* 152**,** 351-3.

MONTERO, P. H. & PATEL, S. G. 2015. Cancer of the Oral Cavity. *Surgical Oncology Clinics of North America,* 24**,** 491-508.
MONTES, D. M., CARLSON, E. R., FERNANDES, R., GHALI, G. E., LUBEK, J., ORD, R., BELL, B., DIERKS, E. & SCHMIDT, B. L. 2011. Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. *Head Neck,* 33**,** 1581-5.
MORAND, G. B. 2022. [Metabolic Tumor Imaging in Head and Neck Oncology]. *Praxis (Bern 1994),* 111**,** 878-883.
MORAND, G. B., VITAL, D. G., KUDURA, K., WERNER, J., STOECKLI, S. J., HUBER, G. F. & HUELLNER, M. W. 2018. Maximum Standardized Uptake Value (SUV(max)) of Primary Tumor Predicts Occult Neck Metastasis in Oral Cancer. *Sci Rep,* 8**,** 11817.
MORATIN, J., METZGER, K., KANSY, K., RISTOW, O., ENGEL, M., HOFFMANN, J., FLECHTENMACHER, C., FREIER, K., FREUDLSPERGER, C. & HORN, D. 2020. The prognostic significance of the lymph node ratio in oral cancer differs for anatomical subsites. *Int J Oral Maxillofac Surg,* 49**,** 558-563.
MORRIS, L. G., PATEL, S. G., SHAH, J. P. & GANLY, I. 2011. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. *Head Neck,* 33**,** 824-30.
MUHAMMAD, A. Y., DHANANI, R., SALMAN, S., SHAIKH, Z., GHALOO, S. K. & IKRAM, M. 2021. Depth of Invasion as a Predictor of Cervical Nodal Metastasis of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Findings From a Tertiary Care Center in Pakistan. *Cureus,* 13**,** e18976.
MULASI, U., VOCK, D. M., JAGER-WITTENAAR, H., TEIGEN, L., KUCHNIA, A. J., JHA, G., FUJIOKA, N., RUDRAPATNA, V., PATEL, M. R. & EARTHMAN, C. P. 2020. Nutrition Status and Health-Related Quality of Life Among Outpatients With Advanced Head and Neck Cancer. *Nutr Clin Pract,* 35**,** 1129-1137.
MURER, K., HUBER, G. F., HAILE, S. R. & STOECKLI, S. J. 2011. 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,* 33**,** 1260-4.
NAHMIAS, C., CARLSON, E. R., DUNCAN, L. D., BLODGETT, T. M., KENNEDY, J., LONG, M. J., CARR, C., HUBNER, K. F. & TOWNSEND, D. W. 2007. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg,* 65**,** 2524-35.
NAUTA, I. H., HEIDEMAN, D. A. M., BRINK, A., VAN DER STEEN, B., BLOEMENA, E., KOLJENOVIC, S., BAATENBURG DE JONG, R. J., LEEMANS, C. R. & BRAKENHOFF, R. H. 2021. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Cancer,* 149**,** 420-430.
NEVILLE, B. W. & DAY, T. A. 2002. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin,* 52**,** 195-215.
NWE, K. K., AUNG, S., THAUNG, S., MON, Y. & THAZIN, H. 2017. Head and neck cancer occurrences and lifestyle habits in Toungoo, Myanmar. *Annals of Oncology,* 28**,** 188-188.
OHYAMA, Y., YAMASHIRO, M., MICHI, Y., UZAWA, N., MYO, K., SONODA, I., SUMINO, J., MIURA, C., MIZUTANI, M., YAMAMOTO, D., KAYAMORI, K. & YODA, T. 2022. Determination of Significant Prognostic Factors for Maxillary Gingival Squamous Cell Carcinoma in 90 Cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg,* 74**,** 5930-5935.

OREGGIA, F., DE STEFANI, E., BOFFETTA, P., BRENNAN, P., DENEO-PELLEGRINI, H. & RONCO, A. L. 2001. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol,* 37**,** 141-5.

OS, A. D., KARAKULLUKCU, B., LEEMANS, C. R., HALMOS, G. B., ROODENBURG, J. L., WEERT, S. V., KARAGOZOGLU, K. H. & WITJES, M. J. 2016. Management of the clinically N0 neck in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck,* 38**,** 1794-1798.

OVERGAARD, J., HANSEN, H. S., SPECHT, L., OVERGAARD, M., GRAU, C., ANDERSEN, E., BENTZEN, J., BASTHOLT, L., HANSEN, O., JOHANSEN, J., ANDERSEN, L. & EVENSEN, J. F. 2003. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet,* 362**,** 933-40.

PALMIER, N. R., MIGLIORATI, C. A., PRADO-RIBEIRO, A. C., DE OLIVEIRA, M. C. Q., VECHIATO FILHO, A. J., DE GOES, M. F., BRANDAO, T. B., LOPES, M. A. & SANTOS-SILVA, A. R. 2020. Radiation-related caries: current diagnostic, prognostic, and management paradigms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,* 130**,** 52-62.

PANTVAIDYA, G. H., PAL, P., VAIDYA, A. D., PAI, P. S. & D'CRUZ, A. K. 2014. Prospective study of 583 neck dissections in oral cancers: implications for clinical practice. *Head Neck,* 36**,** 1503-7.

PATHAK, K. A., DAS, A. K., AGARWAL, R., TALOLE, S., DESHPANDE, M. S., CHATURVEDI, P., PAI, P. S., CHAUKAR, D. A. & D'CRUZ, A. K. 2006. Selective neck dissection (I-III) for node negative and node positive necks. *Oral Oncol,* 42**,** 837-41.

PENG, K. A., CHU, A. C., LAI, C., GROGAN, T., ELASHOFF, D., ABEMAYOR, E. & ST JOHN, M. A. 2014. Is there a role for neck dissection in T1 oral tongue squamous cell carcinoma? The UCLA experience. *Am J Otolaryngol,* 35**,** 741-6.

PENTENERO, M., GANDOLFO, S. & CARROZZO, M. 2005. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck,* 27**,** 1080-91.

PIGNON, J. P., BOURHIS, J., DOMENGE, C. & DESIGNE, L. 2000. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet,* 355**,** 949-55.

PITIPHAT, W., DIEHL, S. R., LASKARIS, G., CARTSOS, V., DOUGLASS, C. W. & ZAVRAS, A. I. 2002. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res,* 81**,** 192-7.

QU, Y., LIU, Y., SU, M., YANG, Y., HAN, Z. & QIN, L. 2019. The strategy on managing cervical lymph nodes of patients with maxillary gingival squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg,* 47**,** 300-304.

QUINTON, B. A., CABRERA, C. I., TAMAKI, A., LI, S., FOWLER, N., REZAEE, R., LAVERTU, P., TEKNOS, T., PAN, Q. & THUENER, J. 2022. The impact of microscopic versus macroscopic extranodal extension in oral cavity squamous cell carcinoma: National cancer database analysis and review of the literature. *Am J Otolaryngol,* 43**,** 103511.

RAGUSE, J. D., HOSSAMO, J., TINHOFER, I., HOFFMEISTER, B., BUDACH, V., JAMIL, B., JOHRENS, K., THIEME, N., DOLL, C., NAHLES, S., HARTWIG, S. T. & STROMBERGER, C. 2016. 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,* 121**,** 215-21 e1.
RAMALINGAM, B. & EBENEZER, V. 2011. Retrospective analysis of survival of patients with squamous cell carcinoma of the maxilla after primary resection and elective bilateral neck dissection: An institutional experience. *Ann Maxillofac Surg,* 1**,** 42-7.
RIVERA, C. 2015. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol,* 8**,** 11884-94.
ROBBINS, K. T., CLAYMAN, G., LEVINE, P. A., MEDINA, J., SESSIONS, R., SHAHA, A., SOM, P., WOLF, G. T., AMERICAN, H., NECK, S., AMERICAN ACADEMY OF, O.-H. & NECK, S. 2002. 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,* 128**,** 751-8.
RODRIGUES, R. M., BERNARDO, V. G., DA SILVA, S. D., CAMISASCA, D. R., FARIA, P. A. S., DIAS, F. L., PINTO, L. F. R., ALBANO, R. M., BERGMANN, A. & LOURENCO, S. Q. C. 2020. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci,* 28**,** e20190198.
ROGERS, S. N., BROWN, J. S., WOOLGAR, J. A., LOWE, D., MAGENNIS, P., SHAW, R. J., SUTTON, D., ERRINGTON, D. & VAUGHAN, D. 2009. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol,* 45**,** 201-11.
ROGERS, S. N., LOWE, D., BROWN, J. S. & VAUGHAN, E. D. 1999. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head Neck,* 21**,** 394-401.
ROMANCHISHEN, A. F. 2010. A report on World Congress on cancer of the thyroid gland (August 6-10, 2009, Toronto, Canada). *Vestn Khir Im I I Grek,* 169**,** 99-103.
ROSENQUIST, K., WENNERBERG, J., SCHILDT, E. B., BLADSTROM, A., GORAN HANSSON, B. & ANDERSSON, G. 2005. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol,* 125**,** 1327-36.
ROTHMAN, K. & KELLER, A. 1972. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis,* 25**,** 711-6.
ROTZINGER, R., BACHTIARY, B., PICA, A., WEBER, D. C. & AHLHELM, F. 2020. [Malignant tumors of the oral cavity]. *Radiologe,* 60**,** 1038-1046.
SAFI, A. F., GRANDOCH, A., NICKENIG, H. J., ZOLLER, J. E. & KREPPEL, M. 2017. Importance of lymph node ratio for locoregional recurrence of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Head Neck,* 39**,** 2488-2493.
SAGHEB, K., KUMAR, V., RAHIMI-NEDJAT, R., DOLLHAUSEN, M., ZIEBART, T., AL-NAWAS, B. & WALTER, C. 2017. Cervical Metastases Behavior of T1-2 Squamous Cell Carcinoma of the Tongue. *J Maxillofac Oral Surg,* 16**,** 300-305.
SAGHEB, K., SAGHEB, K., TAYLOR, K. J., AL-NAWAS, B. & WALTER, C. 2014. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years. *Clin Oral Investig,* 18**,** 1221-1227.
SARVANAN, K., BAPURAJ, J. R., SHARMA, S. C., RADOTRA, B. D., KHANDELWAL, N. & SURI, S. 2002. Computed tomography and ultrasonographic evaluation of metastatic cervical lymph nodes with surgicoclinicopathologic correlation. *J Laryngol Otol,* 116**,** 194-9.
SAWHNEY, R. & DUCIC, Y. 2013. Management of pathologic fractures of the mandible secondary to osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 148**,** 54-8.

SCHALLER, K., KAHNERT, S., GARCIA-VERDUGO, R., TREEDE, I., GRAEN, L., OUÉDRAOGO, N., KRAUS, L., OLDERBAK, S., WILMS, N., MÖCKL, J., RAUSCHERT, C., ALLEN, J., KUHNERT, R., ORTH, B., GOECKE, M., MONS, U., GREDNER, T., KOTZ, D., KLOSTERHALFEN, S., EFFERTZ, T., RUMMEL, C., SPECHT, S. & SEUFFERLEIN, T. 2022. *Alkoholatlas Deutschland* [Online]. Deutsches Krebsforschungszentrum. Available: https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Alkoholatlas-Deutschland-2022.pdf [Accessed 07.01. 2024 21:03 Uhr].

SCHIEFKE, F., AKDEMIR, M., WEBER, A., AKDEMIR, D., SINGER, S. & FRERICH, B. 2009. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck,* 31**,** 503-12.

SCHILLING, C., STOECKLI, S. J., HAERLE, S. K., BROGLIE, M. A., HUBER, G. F., SORENSEN, J. A., BAKHOLDT, V., KROGDAHL, A., VON BUCHWALD, C., BILDE, A., SEBBESEN, L. R., ODELL, E., GURNEY, B., O'DOHERTY, M., DE BREE, R., BLOEMENA, E., FLACH, G. B., VILLARREAL, P. M., FRESNO FORCELLEDO, M. F., JUNQUERA GUTIERREZ, L. M., AMEZAGA, J. A., BARBIER, L., SANTAMARIA-ZUAZUA, J., MOREIRA, A., JACOME, M., VIGILI, M. G., RAHIMI, S., TARTAGLIONE, G., LAWSON, G., NOLLEVAUX, M. C., GRANDI, C., DONNER, D., BRAGANTINI, E., DEQUANTER, D., LOTHAIRE, P., POLI, T., SILINI, E. M., SESENNA, E., DOLIVET, G., MASTRONICOLA, R., LEROUX, A., SASSOON, I., SLOAN, P. & MCGURK, M. 2015. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer,* 51**,** 2777-84.

SCHRADER, J., BRACHVOGEL, P., SCHRADER, A. J., TAVASSOL, F. & ECKARDT, A. 2008. [Selective cervical lymph node dissection for primary, node-negative, oral squamous cell carcinoma: oncologic assessment and clinical relevance of prognostic factors for secondary local metastasis]. *HNO,* 56**,** 901-7.

SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. 2018. *Prometheus Lernatlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie Hrsg. 5. Auflage*, Stuttgart: Thieme DOI:10.1055/b-006-149644.

SCULLY, C. & BAGAN, J. 2009. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol,* 45**,** 301-8.

SENNHENN-KIRCHNER, S., FREUND, F., GRUNDMANN, S., MARTIN, A., BORG-VON ZEPELIN, M., CHRISTIANSEN, H., WOLFF, H. A. & JACOBS, H. G. 2009. Dental therapy before and after radiotherapy--an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig,* 13**,** 157-64.

SHAH, J. 2016. A century of progress in head and neck cancer. *Journal of Head & Neck Physicians and Surgeons,* 4**,** 50.

SHAH, J. P., CANDELA, F. C. & PODDAR, A. K. 1990. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer,* 66**,** 109-13.

SHAH, J. P. & GIL, Z. 2009. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol,* 45**,** 394-401.

SHAW, R. J., LOWE, D., WOOLGAR, J. A., BROWN, J. S., VAUGHAN, E. D., EVANS, C., LEWIS-JONES, H., HANLON, R., HALL, G. L. & ROGERS, S. N. 2010. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 32**,** 714-22.

SHIM, S. J., CHA, J., KOOM, W. S., KIM, G. E., LEE, C. G., CHOI, E. C. & KEUM, K. C. 2010. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiat Oncol,* 5**,** 43.

SIMENTAL, A. A., JR., JOHNSON, J. T. & MYERS, E. N. 2006. Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope,* 116**,** 1682-4.
SOO, K. C., SPIRO, R. H., KING, W., HARVEY, W. & STRONG, E. W. 1988. Squamous carcinoma of the gums. *Am J Surg,* 156**,** 281-5.
SPARANO, A., WEINSTEIN, G., CHALIAN, A., YODUL, M. & WEBER, R. 2004. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 131**,** 472-6.
SPIRO, R. H., HUVOS, A. G., WONG, G. Y., SPIRO, J. D., GNECCO, C. A. & STRONG, E. W. 1986. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg,* 152**,** 345-50.
STEEG, P. S. 2006. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med,* 12**,** 895-904.
STEFFEN, C., PIWONSKI, I., HEILAND, M., STROMBERGER, C., KOFLA, G., DOLL, C., COORDES, A. & BECK-BROICHSITTER, B. 2022. Influence of Tumor Site on Survival in Young Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol,* 29**,** 969-980.
STROBEL, K., HAERLE, S. K., STOECKLI, S. J., SCHRANK, M., SOYKA, J. D., VEIT-HAIBACH, P. & HANY, T. F. 2009. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)--detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging,* 36**,** 919-27.
SUH, J. D., SERCARZ, J. A., ABEMAYOR, E., CALCATERRA, T. C., RAWNSLEY, J. D., ALAM, D. & BLACKWELL, K. E. 2004. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 130**,** 962-6.
SUNDERMANN, B. V., UHLMANN, L., HOFFMANN, J., FREIER, K. & THIELE, O. C. 2018. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg,* 46**,** 177-182.
SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin,* 71**,** 209-249.
TALAMINI, R., BOSETTI, C., LA VECCHIA, C., DAL MASO, L., LEVI, F., BIDOLI, E., NEGRI, E., PASCHE, C., VACCARELLA, S., BARZAN, L. & FRANCESCHI, S. 2002. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control,* 13**,** 957-64.
TAM, S., AMIT, M., ZAFEREO, M., BELL, D. & WEBER, R. S. 2019. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 41**,** 177-184.
TEYMOORTASH, A. & WERNER, J. A. 2012. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg,* 11**,** Doc04.
TROELTZSCH, D., SHNAYIEN, S., HEILAND, M., KREUTZER, K., RAGUSE, J. D., HAMM, B. & NIEHUES, S. M. 2021. Detectability of Head and Neck Cancer via New Computed Tomography Reconstruction Tools including Iterative Reconstruction and Metal Artifact Reduction. *Diagnostics (Basel),* 11.
TURNER, S. L., SLEVIN, N. J., GUPTA, N. K. & SWINDELL, R. 1996. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity--evaluation of

late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. *Radiother Oncol,* 41**,** 21-9.
VAN DEN BREKEL, M. W. & CASTELIJNS, J. A. 2005. What the clinician wants to know: surgical perspective and ultrasound for lymph node imaging of the neck. *Cancer Imaging,* 5 Spec No A**,** S41-9.
VAN DER WAAL, I. & SCULLY, C. 2011. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 6. Co-morbidities. *Dent Update,* 38**,** 283-4.
VAN LANSCHOT, C. G. F., KLAZEN, Y. P., DE RIDDER, M. A. J., MAST, H., TEN HOVE, I., HARDILLO, J. A., MONSEREZ, D. A., SEWNAIK, A., MEEUWIS, C. A., KEEREWEER, S., AABOUBOUT, Y., BARROSO, E. M., VAN DER TOOM, Q. M., BAKKER SCHUT, T. C., WOLVIUS, E. B., BAATENBURG DE JONG, R. J., PUPPELS, G. J. & KOLJENOVIC, S. 2020. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: The optimal cut-off value for elective neck dissection. *Oral Oncol,* 111**,** 104940.
WANG, T. C., HUA, C. H., LIN, C. C., TSOU, Y. A., TSENG, H. C. & TSAI, M. H. 2010. Risk factors affect the survival outcome of hard palatal and maxillary alveolus squamous cell carcinoma: 10-year review in a tertiary referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 110**,** 11-7.
WARNER, G. C. & COX, G. J. 2003. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol,* 32**,** 107-9.
WARSHAVSKY, A., ROSEN, R., NARD-CARMEL, N., ABU-GHANEM, S., OESTREICHER-KEDEM, Y., ABERGEL, A., FLISS, D. M. & HOROWITZ, G. 2019. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,* 145**,** 542-548.
WERNER, J. A. 2014. *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik*, Springer Berlin Heidelberg.
WHO/IARC. 2021a. *GLOBOCAN 2020: Europe* [Online]. Available: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf [Accessed 16 December 2022].
WHO/IARC. 2021b. *GLOBOCAN 2020: Lip, Oral Cavity* [Online]. Available: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf [Accessed 18 December 2022].
WITTEKIND, C. 2017. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage,* Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
WITTEKIND, C. & MEYER, H.-J. 2010. *TNM: Klassifikation Maligner Tumoren 7.Auflage,* Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
WOLFENSBERGER, M., ZBAEREN, P., DULGUEROV, P., MULLER, W., ARNOUX, A. & SCHMID, S. 2001. Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck,* 23**,** 525-30.
WOLFF, K.-D., AL-NAWAS B., AL-SHARIF U., BECK J., BIKOWSKI K., BISSINGER O., BÖHME P., BÖNTEHIERONYMUS I., BOOTZ F., BOZZATO A., BUDACH W., BURKHARDT A., DANKER H., EBERHARDT W., , ENGERS K., F. R., FRERICH B., GAULER T., GEHRMANN-WEIDE K., GERMANN G., , GIANNAKOPOULOS N., G.-H. N., GRÖTZ K., HERTRAMPF K., HOFFMANN J., HORCH R., , IHRLER S., K. R., KEHRER A., KEILHOLZ U., KLUßMANN P., KOLK A., LELL M., LÜBBE A., , MANTEY W., M. R., MOLL R., NIEBERLER M.,

NUSSER-MÜLLER-BUSCH R., PISTNER H., , PARADIES K., R. A., REICHERT T., REINERT S., SCHILLING B., SCHLIEPHAKE H., SCHMIDT K., , SCHMITTER M., S. S., TERHEYDEN H., TROOST E., WATERBOER T., WESTHOFEN M., WEITZ J., & WIRZ S., W. M., ZÖPHEL K. 2021. *Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom - Version 3.0 - März 2021* [Online]. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-100OLl_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf [Accessed 11 May 2023].

WOLFF, K. D., FOLLMANN, M. & NAST, A. 2012. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int,* 109**,** 829-35.

WOOLGAR, J. A. 1997. Detailed topography of cervical lymph-note metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg,* 26**,** 3-9.

WOOLGAR, J. A. 2006. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol,* 42**,** 229-39.

WOOLGAR, J. A., ROGERS, S., WEST, C. R., ERRINGTON, R. D., BROWN, J. S. & VAUGHAN, E. D. 1999. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol,* 35**,** 257-65.

WREESMANN, V. B., KATABI, N., PALMER, F. L., MONTERO, P. H., MIGLIACCI, J. C., GONEN, M., CARLSON, D., GANLY, I., SHAH, J. P., GHOSSEIN, R. & PATEL, S. G. 2016. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck,* 38 Suppl 1**,** E1192-9.

YANG, X., SONG, X., CHU, W., LI, L., MA, L. & WU, Y. 2015. Clinicopathological Characteristics and Outcome Predictors in Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva and Hard Palate. *J Oral Maxillofac Surg,* 73**,** 1429-36.

YANG, Z., DENG, R., SUN, G., HUANG, X. & TANG, E. 2014. Cervical metastases from squamous cell carcinoma of hard palate and maxillary alveolus: a retrospective study of 10 years. *Head Neck,* 36**,** 969-75.

ZHANG, W. B. & PENG, X. 2016. Cervical metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck,* 38 Suppl 1**,** E2335-42.

12 Anhang

12.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anna-Sophie Runge, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Untersuchungen zur Inzidenz von Lymphknotenmetastasen von oralen Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage“ - „Lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma of the upper oral cavity“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

_____ _____

Datum Unterschrift

12.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anna-Sophie Runge hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Doll C, Mrosk F, Wuester 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 Oncology, 2022

Beitrag im Einzelnen:

Entwicklung, Etablierung und Durchführung der Datenerhebung mittels einer Parameter-Zusammenstellung in Excel; Erhebung der Daten; Auswertung und Interpretation der Ergebnisse; Mitwirkung an der Erstellung des Papers

_____

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

_____

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12.4 Publikationsliste

1) Doll C, Mrosk F, Wuester 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 Jul;130:105898.
   DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105898. Epub 2022 May 13.
   PMID: 35576886.

12.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. Jan-Dirk Raguse für die Überlassung des äußerst interessanten Dissertationsthemas und Herrn PD Dr. Dr. Steffen Koerdt und Herrn Dr. Dr. Christian Doll für die sehr engagierte Betreuung und hilfreiche Unterstützung während der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Ein weiterer Dank geht an Herrn Robert Röhle, der mir wertvolle Ratschläge zur Auswertung gab. Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Kerstin und Peter, meiner Schwester Marie-Louise und meinem Partner Stanley für die herzliche Unterstützung in diesen 6 Jahren bedanken. Seit Januar 2022 möchte ich meinem Sohn August Matteo für sein tägliches motivierendes Lachen danken.

12.6 Bescheinigung Statistik

CHARITÉ

CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
https://biometrie.charite.de/

Name, Vorname: Runge, Anna-Sophie
Emailadresse: anna-sophie.runge@charite.de
Matrikelnummer: 218508
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Dr. Jan-Dirk Raguse, Dr. Dr. Steffen Koerdt und Dr. Dr. Christian Doll
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Anna-Sophie Runge innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 25.09.2020
- Termin 2: 20.11.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Darstellung von Überlebenszeitkurven kann mit Kaplan-Meier-Kurven erfolgen
- Eine separate Darstellung der Überlebenszeitkurven in Subgruppen (z.B. Karzinomtyp) ist sinnvoll
- Aufgrund der geringen Zahl an verstorbenen Patienten ist ein komplexeres Modell (z.B. Cox Proportional-Hazards-Modell) zur gleichzeitigen Betrachtung relevanter Vorhersagevariablen nicht sinnvoll

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 12.10.2021

Name des Beraters: Robert Röhle

Robert Roehle
Digital unterschrieben von Robert Roehle
Datum: 2021.10.12 16:22:08 +02'00'

Unterschrift Berater, Institutsstempel

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58