

DISSERTATION

Das onkologische Outcome von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen und primärer Radiochemotherapie

The oncological outcome of patients with oral squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiotherapy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Friedrich Mrosk

Erstbetreuung: PD Dr. Dr. Steffen Koerdt

Datum der Promotion: 20.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung.....	5
Abstract.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom.....	7
1.1.1 Epidemiologie.....	7
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	7
1.1.3 Stadieneinteilung.....	9
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und diagnostisches Staging.....	12
1.1.5 Histopathologische Risikoparameter.....	13
1.2 Die Primärtherapie von oralen Plattenepithelkarzinomen.....	15
1.2.1 Die chirurgische Therapie.....	15
1.2.2 Strahlentherapie.....	18
1.2.3 Chemotherapie.....	20
1.2.4 Immuntherapie.....	21
1.3 Herausforderungen nach erfolgter Primärtherapie.....	22
1.3.1 Das lokoregionäre Rezidiv.....	23
1.3.2 Fernmetastasierung.....	24
1.3.3 Osteoradionekrose.....	25
1.3.4 Die Rezidivtherapie.....	26
1.4 Das Ziel der Arbeit.....	27
2 Methodik.....	29
2.1 Ethikvotum.....	29
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29

2.3	Datenerhebung.....	30
2.4	Statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Deskriptive Statistik	33
3.1.1	Patientenspezifische Aspekte	33
3.1.2	Klinisches Tumorstaging	34
3.1.3	Tumorspezifische Aspekte	35
3.1.4	Primärtherapie.....	36
3.1.5	Lokalrezidive und deren Salvage-Therapien	39
3.1.6	Halslymphknotenrezidive und deren Salvage-Therapien	44
3.1.7	Fernmetastasen und deren Salvage-Therapien	46
3.1.8	Osteoradionekrosen während der Nachsorge.....	47
3.2	Überlebensanalyse.....	49
3.2.1	Gesamtüberleben.....	49
3.2.2	Rezidivfreies Überleben	56
3.2.3	Cox-Regressionsanalyse	59
4	Diskussion.....	61
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
4.2	Interpretation der Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstands	62
4.2.1	Der Stellenwert der leitliniengerechten Therapie.....	62
4.2.2	Die Rolle der Salvage-Operation im Rezidivfall.....	65
4.2.3	Der Einfluss der Fernmetastasierung beim oralen Plattenepithelkarzinom ...	66
4.2.4	Osteoradionekrosen nach primärer Radiochemotherapie	68
4.2.5	Die onkologische Prognose nach primärer Radiochemotherapie.....	70
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	72
4.4	Ausblick und Implikationen für Forschung und Praxis	72
5	Schlussfolgerungen.....	74

Literaturverzeichnis	75
Eidesstattliche Versicherung	97
Lebenslauf	98
Komplette Publikationsliste	99
Danksagung	102

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Flourouracil
AHNS	American Head and Neck Society
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AT	Adjuvante Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (englisch: best supportive care)
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
CLNM	Halslymphknotenmetastase (englisch: cervical lymph node metastasis)
CPS	Combined positive score
CT	Computertomographie
CTV-P	Zielvolumen des Primarius (englisch: clinical target volume of the primary)
DOI	Invasionstiefe (englisch: depth of invasion)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (englisch: epidermal growth factor receptor)
ENE	Extranodale Ausdehnung (englisch: extranodal extension)
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard-Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (englisch: intensity modulated radiation therapy)
IQR	Interquartilabstand
LI	Lymphatische Infiltration
MRND	Modifiziert radikale Neck Dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND	Halslymphknotenausräumung (englisch: Neck Dissection)
OPSCC	Oropharynxkarzinom (englisch: oropharyngeal squamous cell carcinoma)

OR	Odds-Ratio
ORNJ	Osteoradionekrose (englisch: osteoradionecrosis of the jaw)
OS	Gesamtüberleben (englisch: overall survival)
OSCC	Mundhöhlenkarzinom (englisch: oral squamous cell carcinoma)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PNI	Perineurale Infiltration
RFS	Krankheitsfreies Überleben (englisch: recurrence-free survival)
RND	Radikale Neck Dissection
SLNB	Wächterlymphknotenbiopsie (englisch: sentinel lymph node biopsy)
SND	Selektive Neck Dissection
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
VI	Vaskuläre Infiltration
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das T-Stadium in Bezug auf die lokale Ausdehnung des Tumors.	10
Tabelle 2: Das N-Stadium in Bezug auf die regionäre Lymphknotenmetastasierung in den Hals.	11
Tabelle 3: Das M-Stadium in Bezug auf die Fernmetastasierung des Tumors	11
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC	11
Tabelle 5: Einteilung der anatomischen Lymphknotenlevel des Halses nach Robbins et al.....	16
Tabelle 6: Gegenüberstellung des ECOG-Performancestatus sowie des Karnofsky-Index zur klinischen Beurteilung von onkologischen Patienten.	27
Tabelle 7: Verteilung der patienten- und stagingspezifischen Parametern zwischen Patienten mit primär operablem und inoperablem Befund.....	37
Tabelle 8: Klinische und histopathologische Parameter von Patienten nach erfolgter Salvage-Operation nach primärer Radiochemotherapie.....	40
Tabelle 9: Therapeutischer Verlauf der Patienten mit erhaltener Salvage-Operation im Rezidivfall.	42
Tabelle 10: Therapeutischer Verlauf von Patienten mit mehrmaligen, nicht-chirurgischen Therapien nach lokalem Tumorrezidiv bzw. -progress.	43
Tabelle 11: Therapeutischer Verlauf der Patienten mit isoliertem Halslymphknotenrezidiv.....	45
Tabelle 12: Gesamtüberleben mit dem medianen Überleben in Monaten sowie dem 2-Jahres-Überleben mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen in Bezug auf patientenspezifische und therapiespezifische Aspekte.....	50
Tabelle 13: Rezidivfreies Überleben mit dem medianen Überleben in Monaten sowie dem 2-Jahres-Überleben mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen in Bezug auf patientenspezifische und therapiespezifische Aspekte.....	57
Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben mit Angabe des Hazard Ratios sowie dessen 95%-Konfidenzintervallen.	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der anatomischen Einteilung des Mundrachenraumes (gelb: Nasenhöhle, rot: Nasopharynx, grün: Mundhöhle, lila: Oropharynx).....	9
Abbildung 2: Flussdiagramm mit Darstellung des Einschlussprozesses.	30
Abbildung 3: Verteilung des Patientenalters in Jahren zwischen den Geschlechtern in relativen Häufigkeiten durch eine Populationspyramide.	33
Abbildung 4: Verteilung des Lymphknotenstaging (cN).	34
Abbildung 5: Verteilung der Tumorlokalisationen.	35
Abbildung 6: Verteilung der Chemotherapie-Kombinationen im Rahmen der Primärtherapie.	36
Abbildung 7: Verteilung der Lokalisationen in Bezug auf eine Fernmetastasierung. ...	46
Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben der gesamten Studienkohorte.	49
Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf das initiale cT-Stadium.	52
Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf das Vorliegen von initialen Halslymphknotenmetastasen.	52
Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf die initialen UICC-Stadien.....	53
Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf den ECOG-Score.	53
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf die Therapie der Lokalrezidive.....	54
Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf die Salvage-Operation im Falle eines Rezidives.	54
Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf das Vorliegen von Fernmetastasen während der Nachbeobachtungszeit.	55
Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben der gesamten Studienkohorte.....	56
Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das initiale UICC-Stadium.....	58

Zusammenfassung

Einleitung: Die operative Therapie stellt den Goldstandard in der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms dar. Nichtsdestotrotz kann es aufgrund eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, Inoperabilität oder aufgrund des Patientenwillens zu Situationen kommen, in denen eine primäre Radiochemotherapie als Alternative durchgeführt werden kann. Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der onkologischen Prognose dieses Patientenkollektives sowie die Rate an Osteoradionekrosen als Spätfolge nach Strahlentherapie.

Methodik: Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen und erhaltener primärer Radiochemotherapie zwischen 2013 und 2023 eingeschlossen wurden. Neben einer deskriptiven Statistik wurde das Gesamtüberleben sowie rezidivfreie Überleben mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und Cox-Regressionsanalyse bestimmt.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 135 Patienten eingeschlossen werden. Gründe für eine primäre Radiochemotherapie waren in 85,2% der Fälle eine Inoperabilität des Befundes. Die restlichen 14,8% lehnten bei einem initial operablen Befund eine chirurgische Therapie ab. Während der Nachbeobachtungszeit entwickelten 41,5% der Patienten ein Lokalrezidiv nach einer medianen Zeit von 6 Monaten und 6,7% ein Halslymphknotenrezidiv nach einer medianen Zeit von 10 Monaten. Die Rate der Patienten, die eine Fernmetastasierung aufwiesen, lag bei 23,7%, wobei diese signifikant mit einem Lokalrezidiv (Odds-Ratio: 3,71) oder einem Halslymphknotenrezidiv (Odds-Ratio: 4,58) assoziiert war. Die Rate an Osteoradionekrosen lag bei 5,9%, wobei 50% dieser Patienten ein ausgedehntes operatives Procedere benötigten. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 36,6%, wobei ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, reduzierter Gesundheitsstatus, eingeschränkte Therapie im Falle eines Lokalrezidives, nicht durchgeführte Salvage-Operation im Falle eines Lokalrezidives und ein Vorliegen von Fernmetastasen mit einem reduzierten Überleben assoziiert waren. Das 2-Jahres-rezidivfreie Überleben lag bei 41,3%, wobei ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium eine signifikante Assoziation mit einer reduzierten Prognose zeigte.

Schlussfolgerungen: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine primäre Radiochemotherapie im Sinne einer Zweitlinientherapie beim Mundhöhlenkarzinom mit einer reduzierten onkologischen Prognose verbunden war.

Abstract

Introduction: Surgical therapy is the gold standard in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. Nevertheless, due to advanced disease stages, inoperability or patient non-adherence, situations may arise where primary chemoradiation can be performed as an alternative. The aim of this study was to evaluate the oncological prognosis of these patients and the rate of osteoradionecrosis of the jaw.

Methods: In this retrospective observational study, all patients receiving primary chemoradiation between 2013 and 2023 were included. In addition to descriptive statistics, the overall survival and recurrence-free survival were determined using Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis.

Results: Overall, 135 patients were included. Reasons for primary chemoradiation were inoperability of the primary in 85.2% of cases. In the remaining 14.8% of the cases, surgical therapy was rejected in initially operable findings. During follow-up, 41.5% of patients developed local recurrence and 6.7% cervical lymph node metastasis. The rate of distant metastasis was 23.7%, which was significantly associated with local recurrence (odds ratio: 3.71) or cervical lymph node metastasis (odds ratio: 4.58). The rate of osteoradionecrosis was 5.9%, with 50% of these patients requiring an extended surgical procedure. The 2-year overall survival was 36.6%, with advanced disease stage, reduced health status, limited therapy in case of local recurrence, failure to perform salvage surgery in case of local recurrence and the presence of distant metastases being associated with reduced survival. The 2-year recurrence-free survival was 41.3%, with an advanced stage of disease showing a significant association.

Conclusion: This study showed that primary chemoradiation as an alternative treatment for squamous cell carcinoma of the oral cavity was associated with a reduced oncological prognosis. In view of the current literature, primary chemoradiation should be avoided for this entity.

1 Einleitung

1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mundhöhlenkarzinom stellt nicht zuletzt aufgrund der anatomischen Lage als bösartige Tumorerkrankung besondere Herausforderungen an Patienten, Behandler und das Gesundheitssystem im Allgemeinen. Mit etwa 90% Prävalenz stellt das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) dabei die häufigste Tumorentität dar und schließt dabei anatomische Lokalisationen wie die Zunge, das Ober- sowie Unterkieferzahnfleisch, den Mundboden, den harten Gaumen, das Vestibulum oris mit nicht-keratinisierter Lippenmukosa sowie das Planum bukkale ein, was durch die International Classification of Diseases (ICD-10) durch die Kodierungen C00-C06 festgelegt wurde ^{1,2}.

Die International Agency for Research on Cancer, zugehörig zur Weltgesundheitsorganisation (WHO), schätzte im Jahre 2020 eine weltweite jährliche Neuerkrankungsrate von 377.713 sowie eine jährliche Todesrate von 177.757, was das OSCC somit zur 16. häufigsten Tumorerkrankung machte ³. Weiterhin sind geschlechtsspezifische Unterschiede zu nennen. So hat sich gezeigt, dass die weltweite Neuerkrankungsrate von männlichen Individuen um das 2,5-fache erhöht ist im Vergleich zu weiblichen Individuen ⁴. Diese Beobachtung lässt sich auch auf die Mortalitätsraten übertragen, wobei diese bei männlichen Patienten fast doppelt so hoch ist. Im weltweiten Vergleich zeigt Europa eine leicht über den Durchschnitt liegende Inzidenz- und Mortalitätsrate, wobei Südostasien die mit Abstand höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten mit fast dem doppelten globalen Durchschnitt aufweisen ⁴.

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie eines OSCC ist als multifaktoriell zu bezeichnen, wobei diverse Risikofaktoren zur Entstehung beitragen. Als wichtigster Risikofaktor ist dabei Tabakkonsum zu nennen ⁵. So hat sich gezeigt, dass das Risiko für eine Entstehung eines OSCC bei Rauchern um bis zu 3-9 fach höher ist als im Vergleich zu Nichtrauchern. Des Weiteren konnten andere Studien zeigen, dass bei sehr starken Rauchern mit bis zu 80 Zigaretten pro Tag das Erkrankungsrisiko auf den Faktor 17 ansteigt ^{6,7}. In der Studie von Marron et al.

wurde weiterhin untersucht, ob das Einstellen von Tabakkonsum sich auf das Entstehungsrisiko auswirkt⁶. Hier hat sich gezeigt, dass Patienten, welche seit vier Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben, ein etwa 35% verringertes Risiko im Vergleich zu Patienten haben, welche das Rauchen fortgesetzt haben. Die Pathogenese von Tabak beläuft sich dabei auf maßgeblich 3 chemische Komponente: Nitrosamine, Benzopyrene und aromatische Kohlenwasserstoffe⁸. Durch oxidative Prozesse und Bildung von freien Radikalen können so über komplexe Mechanismen DNA-Mutationen induziert werden. Nicht nur der klassische Zigarettenkonsum, sondern ebenso rauchfreie Tabakprodukte sind mit der Entstehung von OSCC assoziiert, nicht zuletzt da Nitrosamine tabakspezifisch ist⁹. In einer aktuellen Meta-Analyse hat sich gezeigt, dass vor allem das in Nordafrika verbreitete Shammah, jedoch ebenso Genussmittel wie Schnupftabak, Betelnuss, Toombak und weitere unspezifische Kautabaksorten signifikant mit der Entstehung von OSCC assoziiert sind, wobei die Odds-Ratios zwischen 4,72 bis 38,74 lagen¹⁰. Insbesondere das Kauen von Betelnüssen zeigt sich in südostasiatischen Ländern, insbesondere Indien, weit verbreitet, was nicht zuletzt auf die hohen Inzidenz- und Mortalitätsraten in diesen Regionen schließen lässt.

Als weiterer Risikofaktor ist chronischer Alkoholkonsum zu nennen, wobei hier eine systemische sowie eine lokale Komponente eine Rolle spielt¹¹. Lokal zeigt sich die karzinogene Wirkung von Alkohol durch eine Permeabilitätssteigerung der oralen Mukosa, wodurch insbesondere die Wirkung von Tabakkonsum synergistisch potenziert wird. Zum anderen wirkt Alkohol systemisch, indem unter anderem Metabolite wie Acetaldehyd in die DNA-Synthese eingreifen¹². Es ist jedoch anzumerken, dass die genauen Mechanismen noch nicht vollständig erfasst sind. Eine Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich konnte nachweisen, dass schwere Alkoholiker ein bis zu 34-fach erhöhtes Risiko haben ein OSCC zu entwickeln, wobei das größte Risiko in der Kombination mit Tabakkonsum bestand⁵.

Als weiterer, relevanter Faktor trat zudem in den letzten Jahren das humane Papillomavirus (HPV) mit dem Subtyp 16 (HPV16) immer weiter in den Vordergrund¹³. Hier ist jedoch anzumerken, dass HPV beim OSCC nur eine untergeordnete Rolle spielt, und vor allem der Oropharynx im Sinne eines Oropharynxkarzinoms (OPSCC) mit einer Prävalenz von bis zu 75% betroffen ist^{13,14}.

Nicht zuletzt kann eine Immunsuppression sowie eine graft-versus-host Erkrankung eine mögliche Rolle in der Entstehung von OSCC spielen¹⁵. Infektionskrankheiten, wie die

chronische Parodontitis, wurden ebenfalls als mögliche Risikofaktoren in der Literatur diskutiert ¹⁶.

1.1.3 Stadieneinteilung

Kopf-Hals-Karzinome werden im Allgemeinen anhand ihrer anatomischen Lage eingeteilt. Diese Unterscheidung ist von nicht unerheblicher Relevanz, da selbst anatomisch enge Lagebeziehungen wie das Zungenrandkarzinom, welches dem OSCC zugehörig ist, und das Zungengrundkarzinom, welches dem OPSCC zugehörig ist, biologisch unterschiedlich sind was Einfluss auf die spätere Behandlung mit sich bringt ¹⁷. Die distale Begrenzung des OSCC ist der Übergang zum weichen Gaumen und das posteriore Drittel der Zunge, wobei folgende anatomische Lokalisationen dem OPSCC zuzuschreiben sind: der weiche Gaumen, das posteriore Zungendrittel mit Zungengrund ab den Papillae vallatae, die Tonsillen, der Sulcus palatoglossus und die Rachenhinterwand ¹⁷. Die anatomischen Grenzen sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit dem Mundhöhlenkarzinom.

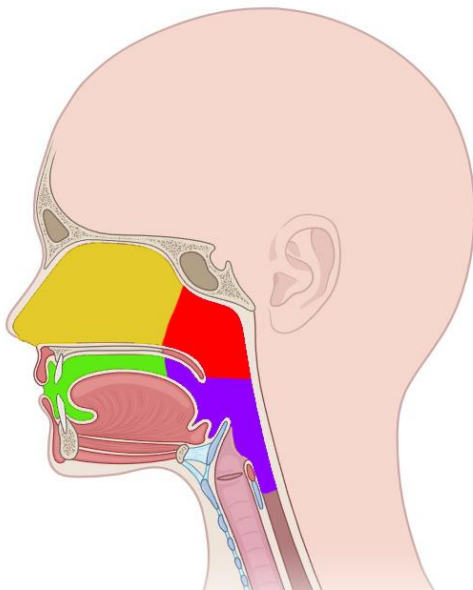


Abbildung 1: Schematische Darstellung der anatomischen Einteilung des Mundrachenraumes (gelb: Nasenhöhle, rot: Nasopharynx, grün: Mundhöhle, lila: Oropharynx).

Das OSCC wird, wie zahlreiche andere Tumorerkrankungen auch, anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt, wobei sich das T-Stadium auf den Lokalbefund bezieht, das N-Stadium auf die regionäre Lymphknotenmetastasierung und das M-Stadium auf die Fernmetastasierung. Die aktuell geltende Klassifikation für das Mundhöhlenkarzinom ist die seit 2017 geltende 8. Version des Cancer Staging Manuals des American Joint Committee on Cancer (AJCC) ¹⁸. Häufig verwendete Präfixe schließen das „c“ für das klinische Staging zum Zeitpunkt der Diagnostik sowie das „p“ für die histopathologische Einordnung ein. Die genauere Klassifikation wird in den folgenden Tabellen 1-3 veranschaulicht. In Tabelle 4 wird zudem die Zusammenfassung der einzelnen TNM-Bestandteile in Krankheitsstadien anhand der aktuellen Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) dargestellt ¹⁹.

Tabelle 1: Das T-Stadium in Bezug auf die lokale Ausdehnung des Tumors (Amin et al., 2017).

<i>T-Stadium: lokale Ausdehnung des Tumors</i>	
T1	Größe unter 2cm oder Invasionstiefe unter 5mm
T2	Größe unter 2cm und Invasionstiefe zwischen 5-10mm Größe 2-4cm und Invasionstiefe unter 10mm
T3	Größe über 4cm oder Invasionstiefe über 10mm
T4a	Der Tumor infiltriert benachbarte Strukturen: kortikaler Knochen der Mandibula oder Maxilla, äußere Zungenmuskulatur, Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Der Tumor infiltriert tieferliegende Strukturen: Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis oder Arterie carotis interna

Tabelle 2: Das N-Stadium in Bezug auf die regionäre Lymphknotenmetastasierung in den Hals (Amin et al., 2017).

<i>N-Stadium: regionäre Metastasierung in die Halslymphknoten</i>	
N0	Kein Befall der Halslymphknoten
N1	Einzel befallener Halslymphknoten, Ausdehnung < 3cm, ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Einzel befallener Halslymphknoten, Ausdehnung zwischen 3-6cm, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Multiple ipsilaterale befallene Halslymphknoten, Ausdehnung < 6cm, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Multiple bilaterale oder kontralaterale befallene Halslymphknoten, < 6cm, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Befallene Halslymphknoten mit > 6cm Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Befallene Halslymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Tabelle 3: Das M-Stadium in Bezug auf die Fernmetastasierung des Tumors (Amin et al., 2017)

<i>M-Stadium: Fernmetastasierung</i>	
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach UICC (Brierley, Gospodarowicz and Wittekind, 2016)

	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium Iva	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stadium IVb	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und diagnostisches Staging

Typischerweise präsentieren sich OSCC als ulzerierende Läsionen in der Mundhöhle oder im Sinne einer nicht-heilenden, lokalen Wundheilungsstörung²⁰. Je nach genauere Lokalisation können weiterhin funktionelle Einschränkungen auftreten. Diese schließen Einschränkungen beim Essen oder Sprechen, Schmerzen, Dysarthrie und Dysphagie ein²¹. Das Ausmaß an funktioneller Einschränkung steigt mit zunehmender Ausdehnung des Tumors und Infiltration in benachbarte anatomische Strukturen. Klinisch verdächtige Läsionen sollten mittels Probenentnahme histopathologisch gesichert werden, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen und um Differentialdiagnosen ausschließen zu können. Durch weiteres Fortschreiten der Erkrankung besteht das zunehmende Risiko der regionalen Metastasierung in die Halslymphknoten sowie der Fernmetastasierung²². Dabei sind vor allem die Metastasierung über die lymphatische Drainage des Tumors, über das Gefäßsystem sowie über ein Perineuralscheidenwachstum relevant. Zur Ausbreitungsdiagnostik werden von den aktuellen Leitlinien diverse Abläufe für die bildgebende Untersuchungen empfohlen^{23,24}. Grundsätzlich stehen bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Ultraschalluntersuchung (US) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) zur Auswahl. Zur Bestimmung der lokalen Ausdehnung des Primärtumors, also dem T-Stadium, wird von der deutschen Leitlinie empfohlen, dass eine CT- oder MRT-Untersuchung erfolgen sollte²³. Das Ziel ist hier, die Größenausdehnung des Tumors zu bestimmen und eine gegebenenfalls vorliegende Infiltration in benachbarte Strukturen, insbesondere in den Knochen (Stadium T4a) nachweisen zu können. So haben Studien gezeigt, dass beide Modalitäten eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, wobei das MRT in Fällen von dentalem Amalgam und sonstigen metallischen Restaurationen mit Artefaktrisiko dem CT zu bevorzugen ist²⁵. Bei klinischem Verdacht auf eine Knocheninfiltration ist das CT zu bevorzugen. Nichtsdestotrotz haben die bildgebenden Verfahren zur Abschätzung des klinischen TNM-Stadiums Limitationen hinsichtlich der genaueren Prädiktion des tatsächlichen, pathologischen TNM-Stadiums²⁶. So wurde unter anderem die Ultraschalluntersuchung in der Primärdiagnostik von gut zugänglichen Strukturen wie der Zunge in Studien untersucht und konnte hier vielversprechende Ergebnisse zeigen²⁷. Jedoch muss hier angemerkt werden, dass Ultraschall nicht Teil der aktuellen Leitlinien ist und anhand der aktuellen Datenlage noch keine klare Empfehlung für die klinische Praxis ausgesprochen

werden kann. Das PET-CT spielt in der Diagnostik der lokalen Ausdehnung keine Rolle²⁸.

Zur Festlegung der N- sowie der M-Kategorie, also der regionären Ausdehnung des Tumors in die Halslymphknoten und der Fernmetastasierung, kann ebenfalls eine CT- oder MRT-Untersuchung erfolgen, wobei sich hier nach der Modalität an der T-Kategorie orientiert werden kann, um das Staging in einer gesammelten Untersuchung durchzuführen²⁴. Die Untersuchung sollte bis zur unteren Thoraxapertur erfolgen, da eine Fernmetastasierung in die Lunge mit bis zu 76% die häufigste Variante von fortgeschrittene Tumorerkrankungen darstellt²⁹. Im Gegensatz zur T-Kategorie kann hier jedoch eine PET-CT Untersuchung die diagnostische Sensitivität verbessern. So haben Studien gezeigt, dass so die Sensitivität um bis zu 27% gesteigert werden konnte^{30,31}. Neben diesen teils vielversprechenden Ergebnissen bezüglich des PET-CT bleibt der Routinegebrauch jedoch weiterhin Teil der wissenschaftlichen Diskussion, da sich die Studienlage diesbezüglich uneins ist und Studien teilweise auch Limitationen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit berichtet haben³². Die US-amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bezieht sich in den Empfehlungen hier deutlich konkreter als die deutsche Leitlinie²⁴. So würde der Benefit einer PET-CT-Untersuchung vor allem bei Patienten angezeigt sein, bei denen Tumoren im Bereich der Mittellinie ein erhöhtes Risiko für eine kontralaterale Lymphknotenmetastasierung mit sich bringen, oder in Konstellationen, in denen Tumoren ein fortgeschrittenes Stadium haben und das Risiko der Fernmetastasierung erhöht ist. Weiterhin könnten Patienten von der höheren diagnostischen Sensitivität profitieren, die für eine definitive Strahlentherapie geplant sind. Im Gegensatz dazu empfiehlt die deutsche Leitlinie in der Primärdiagnostik lediglich die Thorax-CT-Bildgebung, wobei das PET-CT in der Rezidivdiagnostik das Mittel der Wahl sein sollte²³.

1.1.5 Histopathologische Risikoparameter

Neben den einzelnen Faktoren der TNM-Klassifikation existieren diverse andere histopathologische Risikofaktoren, welche das Krankheitsstadium und die Prognose abschätzen können. Hier ist wichtig anzumerken, dass diese Faktoren lediglich vorliegen, sobald eine Probe genommen wurde oder der Tumor zur Gänze im Zuge einer operativen Resektion entfernt wurde und diese Faktoren daher nur bedingt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zur Therapieplanung vorhanden sind.

Die seit 2017 geltende 8. TNM-Klassifikation der AJCC brachte als Neuerung für die T-Kategorie die Tumordinvasionstiefe (DOI) im Vergleich zur Vorversion als zusätzliches Kriterium mit ein^{18,33}. Die DOI bezieht sich auf die größte Tiefenausdehnung des Tumors, gemessen ab der Basalmembran und wird oft im gleichen Zug mit der Tumordicke als vergleichbarer Parameter genannt, wobei sich die Tumordicke auf die Tiefenausdehnung unabhängig der Lage zur Basalmembran bezieht³⁴. Daher zeigen beide Faktoren je nach Situation des Tumors (ulzerierendes Wachstum versus exophytisches Wachstum) teilweise nur bedingt eine Korrelation³⁵.

Ein weiterer histopathologischer Parameter ist der histologische Differenzierungsgrad (G-Stadium), welcher die Tumoren in „gut differenziert (G1)“, „mäßig differenziert (G2)“, „schlecht differenziert (G3)“ und „undifferenziert bzw. anaplastisch (G4)“ einteilt³⁶. Aktuelle Studien zeigen hier unterschiedliche Ergebnisse, mit zum einen Aussagen dass der Differenzierungsgrad allein nur bedingt als prognostischer Marker eingesetzt werden kann³⁷. In anderen Studien konnte jedoch klar die Korrelation des Differenzierungsgrades mit der Rate an regionärer Lymphknotenmetastasierung und der onkologischen Prognose gezeigt werden^{38,39}.

Ein für das N-Stadium relevanter, lymphknotenspezifischer Parameter und ebenso Kriterium für das N3b-Stadium ist das extranodale Wachstum (ENE). Dies ist definiert durch den Durchbruch der Tumorzellen durch die Lymphknotenkapsel und Ausdehnung in das perinodale Fettgewebe⁴⁰. Laut aktueller Studienlage scheint ENE einer der für die onkologische Prognose relevantesten Risikoparameter zu sein⁴¹.

Als weitere Risikofaktoren sind die perineurale Infiltration (PNI), lymphatische Infiltration (LI) sowie Gefäßinfiltration (VI) zu nennen. Mit fortschreitendem Tumorwachstum und Durchbrechen der Basalmembran sind die Tumorzellen in der Lage, vaskuläres, lymphatisches und nervales Gewebe zu infiltrieren⁴².

PNI ist definiert als die Präsenz von Tumorzellen in naher Lokalisation zu nervalen Strukturen mit Infiltration von mindestens 33% der Nervenzirkumferenz oder der Präsenz von Tumorzellen in einer der drei Schichten der Nervenscheide⁴². Auch bei Präsenz dieses Risikofaktors scheint ein erhöhtes Risiko für eine lokoregionäre Metastasierung vorzuliegen⁴³. Zudem können durch Infiltration von größeren Nerven, wie des Nervus trigeminus oder des Nervus facialis, funktionelle Einschränkungen im Sinne von neuropathischem Schmerz sowie sensiblen und motorischen Ausfällen resultieren⁴⁴.

LI und VI sind eher selten vorkommende Risikofaktoren, mit berichteten Prävalenzen zwischen 3-15%^{45,46}. Dabei korrelieren beide Faktoren mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und mit erhöhten Rezidivraten und einer insgesamt schlechteren onkologischen Prognose⁴⁷.

1.2 Die Primärtherapie von oralen Plattenepithelkarzinomen

Im folgenden Kapitel soll auf die Primärtherapie des OSCC eingegangen werden. Allgemein ist zu empfehlen, dass vor jeder Therapieentscheidung die Falldiskussion im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards bezüglich der individuellen Therapieoptionen erfolgen sollte²³. So können mögliche Optionen mit dem Patienten ausführlich besprochen werden. Mit dem obersten Ziel der primär kurativen Behandlung stehen die alleinige chirurgische Therapie, die alleinige Strahlentherapie, die kombinierte Strahlenchemotherapie sowie die Kombination aus chirurgischer Therapie, Strahlen- sowie Chemotherapie zur Auswahl.

1.2.1 Die chirurgische Therapie

Grundsätzlich gilt, dass die chirurgische Therapie das Mittel der Wahl in der kurativen Primärbehandlung des OSCC ist^{23,24}. Diese Entscheidung sollte jedoch immer in Zusammenschau der Operabilität des Lokalbefundes sowie des allgemeingesundheitlichen Zustandes des Patienten getroffen werden. Ein primär operabler Befund zeichnet sich dadurch aus, dass der Tumor mit allseits tumorfreien Resektionsgrenzen unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes von mehr als 5mm ohne klinisch relevantes, funktionelles Defizit zu entfernen ist. Das Für und Wider in Bezug auf mögliche funktionelle Beeinträchtigungen sind mit den Patienten zu besprechen und abzuwägen. Nach der NCCN-Leitlinie gelten vor Allem die folgenden Lokalisationen falls involviert als funktionell nicht operabel, auch wenn individuelle Ausnahmen der Fall sein können: Ausdehnung in die Mm. pterygoidei sowie die Fossa pterygopalatina, Ausdehnung zur Schädelbasis, Ausdehnung nach superior in den Nasopharynx oder tiefe Infiltration in die Eustachische Röhre, Infiltration der A. carotis interna sowie Ausdehnung nach kaudal mit Beteiligung mediastinaler Strukturen oder der prävertebralen Faszie inklusive Halswirbelsäule. Diese ausgesehnten Infiltrationsmuster werden unter anderem anhand des T-Stadiums als

„T4b“ klassifiziert. Eine knappe Resektionsgrenze von unter 5mm sowie eine unvollständige Resektion (R1) gelten als prognostisch ungünstig und im Falle einer R1-Situation wird empfohlen, eine falls möglich gezielte Nachresektion durchzuführen ⁴⁸.

Für rekonstruktive Maßnahmen geben die aktuellen Leitlinien aufgrund fehlender Evidenz keine klare Empfehlung. Aufgrund der teils großen Defekte und nötigen knöchernen Resektionen sind jedoch oft mikrovaskulär anastomosierte Transplantate das Mittel der Wahl, wobei insbesondere knöcherne Rekonstruktionen, zum Beispiel mittels mikrovaskulär reanastomosierten Fibulatransplantaten, den Patienten später nach erfolgter Therapie durch dentale Implantate eine kaufunktionelle Rehabilitation verschaffen können ⁴⁹. Neben dem chirurgischen Management des Primärtumors ist weiterhin die Therapie des Halses in Bezug auf eine Halslymphknotenmetastasierung (CLNM) ein relevanter Bestandteil der chirurgischen Therapie. Hier unterscheidet man grundsätzlich zwischen einer therapeutischen Halslymphknotenausräumung (ND) in Fällen vom metastasensuspekten Hals (cN+-Staging) sowie einer elektiven ND, oder auch prophylaktischen ND, beim klinisch unauffälligen Hals (cN0-Staging). Um die Systematik einer ND zu vereinfachen, wurde von Robbins et al. eine anatomische Klassifikation eingeführt, die in Tabelle 5 dargestellt ist ⁵⁰.

Tabelle 5: Einteilung der anatomischen Lymphknotenlevel des Halses nach Robbins et al. (Robbins et al., 1991)

Level	Bezeichnung	Lokalisation
IA	Submentale Gruppe	Zwischen den anterioren Digastricusbäuchen bis zum Hyoid
IB	Submandibuläre Gruppe	Zwischen der Mandibula und den anterioren und posterioren Digastricusbäuchen
IIA	Obere Jugularisgruppe	Kraniales Drittel der V. jugularis interna, zwischen M. sternocleidomastoideus und M. sternohyoideus
IIB	Obere Jugularisgruppe	Siehe Level IIA, jedoch posterior des M. sternocleidomastoideus
III	Mittlere Jugularisgruppe	Mittleres Drittel der V. jugularis interna, zwischen M. sternocleidomastoideus und M. sternohyoideus

IV	Untere Jugularisgruppe	Unteres Drittel der V. jugularis interna, kaudal des M. omohyoideus, zwischen M. sternocleidomastoideus und M. sternohyoideus
VA	Posteriores Halsdreieck	Zwischen M. trapezius und M. sternocleidomastoideus, superior des Cartilago cricoidea
VB	Posteriores Halsdreieck	Zwischen M. trapezius und M. sternocleidomastoideus, inferior des Cartilago cricoidea
VI	Anteriores Halsdreieck	Median, zwischen beider Aa. carotis und kaudal des Hyoids.

Die chirurgische ND wurde im Jahre 1906 das erste Mal von Crile et al. in Bezug auf eine radikale Methode zur Lymphknotenentfernung beim Kopf-Hals-Karzinom beschrieben und durch Hayes Martin im Jahre 1951 systematisch eingeführt^{51,52}. Diese radikale Methode brachte jedoch durch das Entfernen von kritischen Strukturen ein erhebliches funktionelles Defizit mit sich. Die Weiterentwicklung dieser radikalen Variante schloss die sogenannte modifizierte radikale ND (MRND) ein, welche im Jahre 1967 das erste Mal von Bocca et al. beschrieben wurde⁵³. Diese noch ausgedehnte Variante der ND wurde durch Shah et al. im Sinne einer selektiven ND (SND) nochmals in Bezug auf das geringere Metastasierungsrisiko bei kleineren Tumoren deeskaliert⁵⁴. Federführend durch die American Head and Neck Society (AHNS) wurde die Ausdehnung der ND in einem aktuellen Konsensuspaper definiert⁵⁵. So bezieht sich die radikale Neck Dissection (RND) auf die Entfernung der Lymphknoten Level I-V unter Entfernung zusätzlicher kritischer Strukturen wie die V. jugularis interna, den M. sternocleidomastoideus sowie des N. accessorius. Die MRND schließt ebenfalls die Level I-V ein, wobei der Erhalt dieser drei vorherig genannten Strukturen angestrebt wird. Die SND bezieht sich auf die Entfernung der Lymphknotenlevel I-III.

Je nach Ausmaß des vermuteten Lymphknotenbefalls im präoperativen Staging sollte die operative ND dementsprechend geplant werden. Diese Herausforderung besteht auch beim klinisch unauffälligen (cN0) Hals. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass es trotz eines unauffälligen Stagings zu einer hohen Rate an okkulten Metastasierungen, nämlich zwischen 20-40%, kommen kann^{56,57}. Aufgrund dessen empfiehlt die deutsche Leitlinie in solchen Fällen die elektive ND²³. Auch wenn es so in Bezug auf die onkologische Prognose zu einer suffizienten Therapie kommt, bedeutet es, dass im Umkehrschluss 60-80% der Patienten übertherapiert werden.

In den letzten Jahren trat daher zunehmend das Bestreben auf, die chirurgische Therapie zu deeskalieren und patientenspezifischer zu gestalten. Hier zeigte sich das Verfahren der Wächterlymphknotenbiopsie (SLNB) als vielversprechend und konnte in mehreren randomisiert kontrollierten Studien als gleichwertig im Vergleich mit einer elektiven ND bei kleineren Tumoren nachgewiesen werden ^{58,59}.

1.2.2 Strahlentherapie

Als Primärtherapie für das OSCC kann die Strahlentherapie entweder alleine oder in Kombination mit einer begleitenden Chemotherapie durchgeführt werden ²³.

Moderne Techniken in der heutigen Strahlentherapie stellen vor allem die sogenannte intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) sowie dessen Weiterentwicklung, die volumenmodulierte Rotationsbestrahlung (VMAT), dar ^{60,61}. Beide Formen sind eine Weiterentwicklung der konventionellen Strahlentherapie, wo ursprünglich jedes Strahlenfeld eine konstante Intensität aufwies. So kommt es nun zu einer deutlich besseren Modulation der Strahlenfelder, wodurch insbesondere kritische Organstrukturen ausgespart werden können, um so Nebenwirkungen und Komorbiditäten zu senken ⁶². Außerdem verkürzt sich die Behandlungszeit signifikant im Vergleich zu einer konventionellen Strahlentherapie ⁶⁰.

Die exakte Modalität der Strahlentherapie, sowie Standards in der Abgrenzung des OSCC im Rahmen der Planungsbildgebung und der Dosisverteilung sind abhängig von der Erfahrung des Behandlers und immer noch in der konstanten Weiterentwicklung ²⁴. Die Dosisverteilung bezüglich der primären Strahlentherapie richtet sich dabei unter anderem nach aktuellen Leitlinien nach dem T-Stadium des Tumors sowie der umliegenden Strukturen ⁶³. Hierfür wird empfohlen, die sogenannte Methode der „5+5mm Expansion“ anzuwenden, wobei anatomische Grenzen wie Lufträume oder gegebenenfalls Knochengrenzen (je nach Stadium und Infiltrationsmuster) mit in die Planung einbezogen werden. Anhand der Bildgebung kann so das primäre Tumorfeld (CTV-P) mit den jeweiligen, zirkulären 5mm Arealen bestimmt werden (CTV-P1 mit einem 5mm Radius, CTV-P2 mit einem 10mm Radius). Die Strahlendosis verteilt sich dann in der Regel wie folgt: beim CTV-P1, entsprechend der Hochdosis, ist das übliche Dosisäquivalent 70Gy fraktioniert auf jeweils 2Gy über einen Zeitraum von 7 Wochen. Das CTV-P2 wird auch als Intermediatdosis bzw. als prophylaktische Dosis bezeichnet und hat üblicherweise ein Dosisäquivalent von 50Gy, fraktioniert auf jeweils 2Gy über einen Zeitraum von 5 Wochen. Je nach Situation kann eine Unterteilung in 3 Dosislevel erfolgen, sodass ein zusätzliches Areal

als Zwischenhochdosis mit 60Gy über 6 Wochen in typischer Fraktionierung mit aufgenommen werden kann ⁶³.

Neben der Primärtherapie des OSCC lokal wird ebenfalls analog zum chirurgischen Management die Bestrahlung des Halses empfohlen ⁶⁴. Dabei ist die Planung der primären Halsbestrahlung abhängig von der Lage des Tumors und dessen lymphatischen Drainagemusters sowie der mutmaßlichen Verteilung von Lymphknotenmetastasen auf die anatomischen Level. So kann beim klinisch unauffälligen Hals (cN0) oder bei einer einzelnen, solitären Lymphknotenmetastase (cN1) ein selektiveres Strahlenfeld gewählt werden, bei Verdacht auf ausgeprägtere Metastasierungen sollte eine Ausdehnung auf die kaudalen Halslevel sowie auf den kontralateralen Hals erfolgen ⁶⁴. Auch bei der Bestrahlung des Halses kann analog zum Lokaltumor die 5+5 Regel angewendet werden, da eine mikroskopische Tumordinfiltration außerhalb der Knoten mit in Betracht gezogen werden muss. Mögliche Strahlendosen sind beim cN0-Hals eine Gesamtdosis von 54-56Gy in 35 täglichen Fraktionen im Sinne eines prophylaktischen Konzeptes mit ca. 1,6Gy für 6,5-7 Wochen. Für den metastasensuspekten Hals sollte eine erhöhte Dosis im Sinne eines therapeutischen Konzeptes gewählt werden, wie zum Beispiel 70Gy in 35 Fraktionen 2Gy über 7 Wochen ⁶⁴. Dies würde bei 5 Bestrahlungen die Woche eine konventionelle Fraktionierung bedeuten.

Bei alleiniger Strahlentherapie im primären Setting ohne Kombination durch eine Chemotherapie empfiehlt die deutsche Leitlinie als Expertenkonsens eine Hyperfraktionierung bzw. Akzelerierung, was konkret 6 Bestrahlungen die Woche bedeuten würde ²³.

Die Strahlentherapie beim OSCC kann nicht nur als primäre Therapieform, sondern vor allem als adjuvante Therapieform (AT) gewählt werden. Diese ist vor allem bei vorliegenden histopathologischen Risikofaktoren angezeigt: fortgeschrittenes T-Stadium (T3-4), knappe Resektionsgrenzen unter 5mm, lymphatische, vaskuläre oder perineurale Infiltration ²⁴. Hier ist die Modalität der Strahlentherapie teilweise sehr variabel, wobei die Frage, ob der Hals uni- oder bilateral bestrahlt werden sollte immer noch Gegenstand der Diskussion ist und vom jeweiligen Institut abhängig ist ⁶⁵. Auch bei der AT greift die 5+5 Regel. Campbell et al. haben gezeigt, dass in 99% der Fälle mikroskopische Tumorreste innerhalb eines 4,75mm lokalisiert waren und in 95% innerhalb eines 3,95mm Radius ⁶⁶. Aufgrund der postoperativen Situation müsste jedoch das Strahlenfeld gegebenenfalls angepasst werden bzw. zusätzlich vergrößert werden, um Gewebsveränderungen mit einzuberechnen. Ein weiterer Faktor ist die extrakapsuläre Lymphknotenausdehnung, die einer zusätzlichen Anpassung bedarf. Auch in Bezug auf die Strahlendosis im adjuvanten

Setting gibt es Variationen, die Evidenz ist limitiert und viele Konzepte sind empirisch bzw. institutsabhängig. So kann die Studie von Rosenthal et al. als Orientierung gewählt werden, wo eine minimale Dosis von 57,6Gy bei täglicher Fraktionierung von 1,8Gy ein relevanter Faktor für die lokoregionäre Tumorkontrolle war ⁶⁷. Weiterhin wurde in einer prospektiven Studie von Bernier et al. eine Gesamtdosis von 66Gy bei einer Fraktionierung von 2Gy gewählt ⁶⁸. Laut aktueller deutscher Leitlinie bei durchschnittlichem Rezidivrisiko eine Gesamtdosis von 54-60Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen und bei erhöhtem Rezidivrisiko eine Gesamtdosis von 66Gy über 33 Fraktionen über 6,5 Wochen in konventioneller Fraktionierung empfohlen ²³.

1.2.3 Chemotherapie

Grundsätzlich kann eine Chemotherapie im adjuvanten Setting sowie als Kombination im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radiochemotherapie indiziert sein. Beim OSCC haben Studien jedoch, dass die alleinige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, ebenso wenig die alleinige primäre Chemotherapie, keinen Benefit in Bezug auf die onkologische Prognose gezeigt hat ^{69,70}.

Der Vorteil der Chemotherapie liegt vor allem im konkomitanten Einsatz zur Strahlentherapie. Nach Empfehlungen der deutschen Leitlinie sollte die primäre Radiochemotherapie einer primärer Strahlentherapie vorgezogen werden in Fällen von fortgeschrittenen, nicht operablen und nicht metastasierten OSCC. Eine aktuelle Metastudie hat gezeigt dass vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium der Überlebensbenefit einer konkomitanten Chemotherapie signifikant ist ⁷¹. Dabei wurde als Expertenkonsens die Chemotherapie mittels Cisplatin oder Cisplatin-haltigen Substanzen empfohlen, wobei der geltende Standard die dreiwöchige, begleitende Hochdosistherapie mittels 100mg/m² Cisplatin ist ^{23,72}. Eine weitere konsensbasierte Empfehlung ist die alternative Kombination mittels Cetuximab, was als Komponente in der konkomitanten Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil gezeigt hat ⁷³. Weitere mögliche Chemotherapeutika, die für die Therapie des OSCC in Frage kommen können, sind Carboplatin, 5-Flourouracil (5-FU) und Paclitaxel ²⁴. Für einige Tumorentitäten im Kopf-Hals-Bereich kann eine Induktionschemotherapie vor alleiniger Strahlentherapie im Sinne einer sequenziellen Radiochemotherapie eine Alternative sein. Im Vergleich zur konkomitanten Form besteht jedoch nicht ausreichend Evidenz über den Benefit für das OSCC aus randomisiert kontrollierten Studien ²⁴. Eine mögliche Induktionschemotherapie mit nachfolgender konkomitanter Radiochemotherapie ist mit einer hohen Toxizität verbunden ⁷⁴. Es sind noch weitere Studien nötig, um hier

einen positiven Effekt auf die onkologische Prognose herauszustellen, der die hohe Toxizität rechtfertigen würde.

Ein weiterer Einsatz einer konkomitanten Radiochemotherapie ist das adjuvante Setting. Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, ist eine adjuvante Therapie im Sinne einer postoperativen Strahlentherapie bei vorliegenden histopathologischen Risikoparametern indiziert. Resektionsrändern oder ENE, sollte die kombinierte Bei Hochrisikomarkern, also positiven Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen²³. In der randomisiert-prospektiven RTOG 9501 konnte ein Überlebensvorteil von 28% in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie von 42% in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle herausgestellt werden⁶⁸. Nichtsdestotrotz war in den später veröffentlichten Langzeitergebnissen vor allem eine Fernmetastasierung das größte Problem für das krankheitsfreie Überleben (21,2% bei einer alleinigen adjuvanten Strahlentherapie versus 19,3% bei der Radiochemotherapie)⁷⁵.

1.2.4 Immuntherapie

Der Therapieansatz der Immuntherapie in der Onkologie beruht im Allgemeinen auf dem Mechanismus der Checkpoint-Inhibition. Immuncheckpoints sind negativ regulierende Moleküle, welche von Tumorzellen exprimiert werden können, um so der Überwachung durch das Immunsystem zu entkommen. Durch sogenannte Checkpoint-Inhibitoren kann diese negative Regulation der Signalwege gehemmt werden damit die immunvermittelte Tumorabwehr verstärkt wird⁷⁶. Dieses Therapieprinzip stellt einen der Meilensteine in der modernen Onkologie dar, wobei dessen Entdeckung und Erforschung durch James Patrick Allison und Tasuku Honjo mit dem Nobelpreis für Medizin 2018 ausgezeichnet wurde⁷⁷. Hier ist zu erwähnen, dass erste Grundprinzipien der Checkpoint-Inhibition und die Entdeckung von Molekülen wie CTLA-4 oder PD-1 bereits ab den frühen 90er Jahren beschrieben wurden⁷⁷.

Das erste für Kopf-Hals-Tumoren, und das OSCC im Speziellen, zugelassene Immuntherapeutikum war Cetuximab. Dieser monoklonaler Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) zeigt in klinischen Studien moderat bis gute Ergebnisse in der Primärtherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben und die lokoregionäre Kontrolle und steht als Alternative zu Cisplatin für die primäre Radiochemotherapie zur Auswahl^{23,24,73}. Hier ist zu beachten, dass Cisplatin weiterhin als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Die randomisiert-kontrollierte ARTSCAN-III Studie hat gezeigt, dass eine Radiochemotherapie mit Cetuximab im Vergleich zu Cisplatin in Bezug auf die lokoregionäre

Kontrolle unterlegen ist ⁷⁸. In einer aktuellen Metastudie hat sich gezeigt, dass für das fortgeschrittene Kopf-Hals-Karzinom in der Primärtherapie die Strahlentherapie mit Nimotuzumab, ebenfalls einem monoklonalen Antikörper gegen den EGFR, oder eine konventionelle Radiochemotherapie bessere Ergebnisse als eine alleinige Strahlentherapie gezeigt haben, jedoch die Kombination einer Strahlentherapie mit Cetuximab keinen signifikanten Vorteil im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie gezeigt hat ⁷⁹.

Cetuximab kann ebenso im adjuvanten Setting in der Therapie des OSCC eingesetzt werden, was durch die Ergebnisse der RTOG-0234 Studie gezeigt wurde ⁸⁰. So konnte in Kombination mit Docetaxel ein Überlebensvorteil gezeigt werden, und kann nach aktuellen Leitlinien als Alternative zur Radiochemotherapie mit Cisplatin eingesetzt werden ²⁴.

Ein weiterer, relevanter Wirkstoff ist Pembrolizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den PD1-Rezeptor. Aktuell hat Pembrolizumab in der Primärtherapie oder der adjuvanten Therapie des OSCC keinen Stellenwert, wobei anzumerken ist dass der neoadjuvante Einsatz aktuell Gegenstand von klinischen Studien ist und bereits vielversprechende Ergebnisse berichtet wurden ⁸¹. Nach aktuellen Leitlinien sollte Pembrolizumab in der Kombination mit Cis- oder Carboplatin sowie 5-FU als Erstlinientherapie bei der rezidivierenden oder metastatischen Erkrankung sowie als palliatives Konzept eingesetzt werden ²⁴. Alternativ kann auch eine Monotherapie erfolgen, wobei hier ein hoher PD-L1 Expressionsstatus (ein Combined Positive Score (CPS) über 1 nötig für das Ansprechen auf die Therapie ist. Erkenntnisse über den Benefit dieses Checkpoint-Inhibitors kommen aus der Keynote-048 Studie, wo signifikante Überlebensvorteile im Vergleich zu Cetuximab nachgewiesen werden konnten ^{82,83}. Weitere Einsätze von Pembrolizumab oder Nivolumab, ebenfalls einem PD1-Rezeptor-Antikörper, ist der Einsatz im Rahmen der Tumorprogression während oder nach platinbasierter Therapie ^{82,84}. Falls im palliativen Setting eine Therapie mit PD1-Rezeptor-Antikörpern nicht möglich sein sollte, kann als Zweitlinientherapie eine Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Sinne des EXTREME-Schemas erfolgen ⁸⁵.

1.3 Herausforderungen nach erfolgter Primärtherapie

Die Tumornachsorge ist ein elementarer Bestandteil des gesamten onkologischen Behandlungsprozesses und schließt sich nach der Primärtherapie an. Das Ziel dabei ist, eine dauerhafte Begleitung der Erkrankung sicherzustellen und frühzeitig ein eventuelles

Krankheitsrezidiv zu entdecken und darauf reagieren zu können. Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt daher einen grundsätzlichen Nachsorgezeitraum von 5 Jahren, wobei in den ersten beiden Jahren nach abgeschlossener Primärtherapie ein engeres Zeitintervall von 3 Monaten, und im 3.-5. Jahr ein Zeitintervall von 6 Monaten gewählt werden sollte²³. Hierbei ist zu beachten, dass die Nachsorge an das Rezidivrisiko in Zusammenschau mit den Risikofaktoren und histopathologischen Risikoparametern angepasst werden sollte.

1.3.1 Das lokoregionäre Rezidiv

Ein Rezidiv, also ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung, kann beim OSCC in erster Linie lokal im Bereich des Primarius, regionär im Sinne einer sekundären Halslymphknotenmetastasierung oder lokoregionär als Kombination nach erfolgter, kurativer Primärbehandlung auftreten⁸⁶. Hier ist anzumerken, dass das Rezidivrisiko von zahlreichen beeinflussenden Faktoren beeinflusst wird, wie zum Beispiel histopathologischen Risikofaktoren und der durchgeführten Therapie. Aufgrund dessen sind Studien, welche Rezidivwahrscheinlichkeiten nach erfolgter Therapie untersuchen, nicht unbedingt direkt vergleichbar. Das isolierte Lokalrezidiv tritt dabei in der Regel häufiger auf als das isolierte regionäre Rezidiv⁸⁷. Dabei wird insgesamt angenommen, dass in etwa 50-60% der Patienten in ihrer Lebenszeit mit besonderem Fokus auf die ersten 2 Jahre nach Therapieende ein Krankheitsrezidiv entwickeln, unabhängig von teils aggressiv durchgeführten kurativen Therapien^{88,89}. In einer aktuellen Metastudie konnte gezeigt werden, dass selbst bei Patienten ohne initiale Lymphknotenmetastasen nach durchgeführter Neck Dissection es in zwischen 1,5% und 14% der Fälle zu isolierten regionären Rezidiven kommen kann⁹⁰. Die Autoren argumentieren hier, dass ein isoliertes regionäres Rezidiv nach pN0-Neck Dissection am Ehesten auf ein Unvermögen der Operation zurückzuführen ist, potenzielle Metastasen im initialen Stadium zu erfassen. Auf der anderen Seite können in Kombination mit einem Lokalrezidiv auch nach umfassender Neck Dissection neue regionäre Rezidive ausgebildet werden.

Ein weiterer relevanter Fakt ist die Definition in Bezug auf den Diagnosezeitraum und die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Residuum. So wird in den meisten Studien ein Zeitraum von 6 Monaten genannt, der vorliegen muss um ein Residuum von einem frühen Rezidiv zu unterscheiden^{91,92}. Eine weitere zeitliche Abgrenzung stellt das „Frührezidiv“ dar, was bis zum 1. Jahr nach Therapie auftreten kann, sowie das „Spätrezidiv“, was 5

Jahre nach erfolgter Primärtherapie auftreten kann⁹³. In Bezug auf eine Rezidivtherapie spielt jedoch die Unterscheidung zwischen Residuum und Rezidiv keine Rolle²⁴.

Der klinische Rezidivverdacht im Rahmen der Tumornachsorge stellt sich als anspruchsvoll dar, da unter anderem Differentialdiagnosen wie lokale Infektionen, Vernarbungen oder Osteoradionekrosen in Betracht kommen können. Nichtsdestotrotz sind weitere Diagnostik und Differenzierung unabdingbar. Die CT- und MRT-Bildgebung kann in der Rezidivdiagnostik aufgrund von Vernarbungen und postradiogenen Gewebsveränderungen nicht immer absolut zuverlässig sein, so dass hier im Gegensatz zur Primärdiagnostik das PET-CT einen erhöhten Stellenwert mit sich bringt³¹. Auch nach Leitlinie sollte ein PET-CT erfolgen, falls der Rezidivverdacht durch ein CT oder MRT nicht ausgeschlossen werden kann²³. Weiterhin bleibt die histopathologische Sicherung der Goldstandard in der Bestätigung des Rezidivs, um eine weitere Therapie planen zu können. In einer aktuellen Studie von Blatt et al. konnte gezeigt werden, dass vor allem der initiale Lymphknotenstatus (pN+) und der histologische Differenzierungsgrad signifikante Prädiktoren für die Rezidivwahrscheinlichkeit waren, wobei die klinische Untersuchung im Rahmen der Tumornachsorge die höchste Detektionsrate an Rezidiven zeigte⁹⁴.

Im Falle eines lokoregionären Rezidives ist die onkologische Prognose deutlich verringert, wobei auch hier viele beeinflussende Faktoren eine Rolle spielen. Es hat sich unter anderem gezeigt, dass ein Frührezidiv im Vergleich zu späten Rezidiven eine deutlich schlechtere Prognose hat^{95,96}.

1.3.2 Fernmetastasierung

Ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung bzw. Absiedelung jenseits der Primärtumorlokalisation oder der regionären Lymphknoten wird als Fernmetastasierung bezeichnet. Diese ist beim OSCC in Bezug auf lokoregionäre Metastasierungen seltener, wobei Zahlen in der Literatur zwischen 4 und 24% variieren⁹⁷. In Bezug auf das OSCC ist die Lunge dabei die häufigste Lokalisation, gefolgt von anderen Organen wie mediastinale Lymphknoten, Leber oder Knochen⁹⁸.

Insbesondere in Bezug auf Fernmetastasen in der Lunge ist eine Unterscheidung zu einem synchronen Lungenkarzinom von äußerster Relevanz. So hat sich gezeigt, dass diese mit einer Rate von ungefähr 4% je nach bildgebender Modalität beim initialen Staging vorliegen können⁹⁹. So ist auch im Falle eines Fernmetastasierungsverdachts prinzipiell die histopathologische Sicherung zu empfehlen, um die Raumforderung dahingehend differenzieren zu können. Dies kann, je nach Lage der Raumforderung, entweder

mittels einer CT-gestützten Punktion oder Bronchoskopie erfolgen¹⁰⁰. Dies ist auch für die weitere Therapie ein relevanter Faktor. In Falle von vorliegenden Fernmetastasen kann in der Rezidivsituation nach Leitlinienempfehlung eine Systemtherapie eingeleitet werden^{23,24}. Alternativ zeigen neuere Studien, dass auch stereotaktische Bestrahlungen äußerst vielversprechend und in einzelnen Fällen sogar kurativ intendiert sein können¹⁰¹. Hier ist jedoch die Situation so, dass aufgrund lediglich retrospektiver Fallserien und dem Fehlen von randomisiert kontrollierten Studien diesbezüglich keine klare Handlungsempfehlung ausgesprochen werden kann und viele Therapien empirisch erfolgen. Falls es sich jedoch um ein primäres Lungenkarzinom handeln könnte, ist die interdisziplinäre Behandlung mit der Inneren Medizin und Thoraxchirurgie zur Evaluation einer chirurgischen Therapie anzuraten¹⁰².

Das Vorliegen einer Fernmetastasierung ist einer der relevantesten Risikoparameter in Bezug auf eine schlechte onkologische Prognose bzw. ein verringertes Überleben, wobei eine Verringerung der 5-Jahres-Überlebensraten auf bis zu 21% berichtet wurden¹⁰³.

1.3.3 Osteoradionekrose

Neben zahlreichen weiteren Langzeitkomplikationen nach erfolgter Primärtherapie stellt vor allem die Osteoradionekrose (ORNJ) eine besondere Herausforderung dar. Diese ist definiert als irreversible und fortschreitende Knochennekrose des Kiefers, die durch ionisierende Strahlung und dessen avaskulären Effekt entsteht¹⁰⁴. Die Prävalenz variiert in der Literatur zwischen 0 – 23%, wobei auch Studien mit abweichend höheren Prävalenzen existieren^{105,106}. Das Problem an dieser Komplikation ist, dass sie nur schwer konservativ zu behandeln ist und chirurgische Konzepte von kleineren Dekortikationen bis hin zu kontinuieritätsunterbrechenden Kieferresektionen und größeren Rekonstruktionen reicht. Ein weiterer Faktor ist ein hohes Rezidivrisiko und eine meist deutlich eingeschränkte Lebensqualität der Patienten¹⁰⁷. Risikofaktoren für eine ORNJ sind zum einen reduzierte Mundhygiene, persistierender Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Prothesendruckstellen, zum anderen wurden jedoch auch strahlentherapeutische Aspekte wie die Gesamtstrahlendosis oder die Dosisverteilung während der Primärtherapie genannt¹⁰⁸. Auch wenn vermeintlich das Risiko einer ORNJ strahlendosisabhängig sei, sollte nichtsdestotrotz nach aktueller Leitlinie die onkologische Behandlung im Vordergrund stehen und keine Dosisreduktion vollzogen werden. Da nicht nur potentielle entzündliche Zahnfoci, sondern auch die reduzierte Mundhygiene mit einem Risiko für eine ORNJ korreliert, sollte nach Leitlinienempfehlung vor Beginn einer Strahlentherapie eine zahnärztliche

Untersuchung und Sanierung erfolgen, um das Risiko so weit wie möglich zu minimieren²³.

1.3.4 Die Rezidivtherapie

In Falle des Nachweises eines Rezidives während der Tumornachsorge sollte nach Berücksichtigung des Patientenwunsches und der Behandlungsmöglichkeiten eine Rezidivtherapie (englisch: Salvage-Therapie) erfolgen. Salvage-Therapien sind grundsätzlich hochspezifisch und erfordern besondere Behandlungsexpertise durch vorzugsweise größeren Tumorzentren. Nach Meinung des US-amerikanischen NCCN sollte jeder Patient*in in so einem Fall idealerweise im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, um eine suffiziente Versorgungsoptimierung sicherzustellen²⁴.

Die empfohlenen Therapie richten sich zum einen nach der Präsenz von Fernmetastasen und nach dem physischen Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), wie in Tabelle 6 dargestellt¹⁰⁹. Dem gegenüberstehend wird zur Beurteilung von onkologischen Patienten auch oft der Karnofsky-Index genannt¹¹⁰. In Fällen von lokoregionären Rezidiven ohne Fernmetastasen ist generell ein chirurgisches Procedere bei operablem Befund zu empfehlen, mit anschließender adjuvanter Strahlen(chemo)therapie je nach Abhängigkeit der histopathologischen Risikofaktoren. Sollte bereits im primären Setting eine Strahlentherapie durchgeführt worden sein, muss die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung zunächst evaluiert werden. Die aktuellen Daten und Leitlinien zeigen, dass für eine Re-Bestrahlung ein Intervall von mindestens 6 Monaten nach initialer Bestrahlung vorliegen sollte und zusätzliche Gesamtstrahlendosen 60Gy nicht überschreiten sollten^{24,111}. Zusätzlich kann im Falle einer Re-Bestrahlung alternativ eine Protonenbestrahlung erwogen werden¹¹². Sollte der Befund nicht operabel sein, kann die Re-Bestrahlung mit Kombination einer Systemtherapie evaluiert werden bzw. eine Systemtherapie durchgeführt werden.

Im Falle von begleitender Fernmetastasierung richtet sich die leitlinienbasierte, empfohlene Therapie nach dem ECOG-Status, wobei hier drei Gruppen unterschieden werden: in der Gruppe 0-1 (guter Performancestatus mit leichter körperlicher Einschränkung) kann eine Systemtherapie mittels kombinierten oder eines einzelnen Wirkstoffes erfolgen. Weiterhin kann bei ausgewählten Patienten und nur geringer Fernmetastasenlast ein operatives Procedere oder eine Re-Bestrahlung evaluiert werden²⁴. In der ECOG-Gruppe 2 sowie 3 (moderater Performancestatus und reduzierter Performancestatus) steht die Systemtherapie mittels einzelner Wirkstoff sowie gegebenenfalls die palliative

Strahlentherapie oder palliative Operation zur Auswahl. Alternativ kann in allen 3 Gruppen die sogenannte supportive Therapie (BSC) als alleinige Begleitbehandlung zur Verringerung der Symptomlast erfolgen. Sollte es während der Rezidivtherapie zur Persistenz bzw. zum Progress kommen, kann die Umstellung auf eine andere Systemtherapie oder gegebenenfalls palliativer Bestrahlung erfolgen ²⁴.

Tabelle 6: Gegenüberstellung des ECOG-Performancestatus sowie des Karnofsky-Index zur klinischen Beurteilung von onkologischen Patienten (Karnofsky et al., 1948; Oken, Creech and Davis, 1982).

ECOG-Performancestatus		Karnofsky-Index	
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität	100	Normalzustand, keine Beschwerden
		90	Minimale Symptome
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, leichte körperliche Arbeit möglich	80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Symptome
		70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, jedoch nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, gelegentlich fremde Hilfe
		50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht medizinische Betreuung
3	Begrenzte Selbstversorgung, 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
		30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
4	Völlig pflegebedürftig, keine Selbstversorgung	20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen
		10	Moribund, schneller Progress
5	Tot	0	Tot

1.4 Das Ziel der Arbeit

Die Behandlung von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen stellt sich als äußerst anspruchsvoll dar, da viele modellierende Faktoren Einfluss auf Behandlungserfolg und Prognose nehmen und individuelle Situationen berücksichtigt werden müssen. Hinzu

kommt, dass trotz Empfehlungen Patienten aus diversen Gründen von den üblichen Therapien abweichen, oder einzelne Therapieschritte wie adjuvante Therapien gar komplett ablehnen¹¹³.

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln erläutert, stellt die primäre Radiochemotherapie zwar eine kurativ intendierte Behandlungsmethode dar, steht jedoch der Operation als primär empfohlener Therapie hinten an.

Nach aktueller deutscher Leitlinie gilt das OSCC als unheilbar, wenn folgende Faktoren vorliegen: 1) fortgeschrittenes Krankheitsstadium, wo weder durch eine Operation noch durch eine Strahlentherapie ein kurativer Effekt zu erwarten ist, 2) ein reduzierter Allgemeinzustand eine Operation oder Strahlentherapie nicht möglich macht, 3) im Falle eines ausgedehnten lokoregionären Rezidivs eine Salvage-Operation oder Re-Bestrahlung nicht mehr möglich ist, oder 4) Fernmetastasen vorliegen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, die onkologische Prognose von Patienten mit einem OSCC nach erfolgter primärer Radiochemotherapie herauszustellen und mögliche Prädiktoren für eine vorteilhafte Prognose identifizieren zu können. Ferner soll in dieser Arbeit auf die Rolle der Salvage-Operation sowie der ORNJ eingegangen werden.

2 Methodik

2.1 Ethikvotum

Das Forschungsvorhaben dieser Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und mit der Nummer EA2/077/20 in der aktuellen 3. Version genehmigt. Weiterhin wurde diese vorliegende Studie anhand aktuell geltender, ethischer Standards medizinischer Wissenschaft im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Patienten mit einem OSCC nach erfolgter primärer Radiochemotherapie zwischen Januar 2013 und Dezember 2021 eingeschlossen wurden. Der Nachuntersuchungszeitraum wurde bis einschließlich Dezember 2023 erfasst.

Die Radiochemotherapie musste in kurativer Intention erfolgt sein und das Plattenepithelkarzinom musste sich auf die Mundhöhle beschränken. Weiterhin war das Einschlusskriterium, dass Patienten über 18 Jahre alt sein mussten. Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- I. Primäre Strahlentherapien ohne begleitende Chemotherapie
- II. Radiochemotherapie in nicht-kurativer Intention, wie zum Beispiel palliative Radiochemotherapien.
- III. Hinweise auf eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Primärtherapie, was eine kurative Intention nicht möglich machen würde.
- IV. Begleitende Tumorerkrankungen oder synchrone Zweittumoren.
- V. Zustand nach vorherig erfolgter Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich.

Insgesamt konnten so 135 Patienten eingeschlossen werden. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf das initiale Patientenkollektiv.

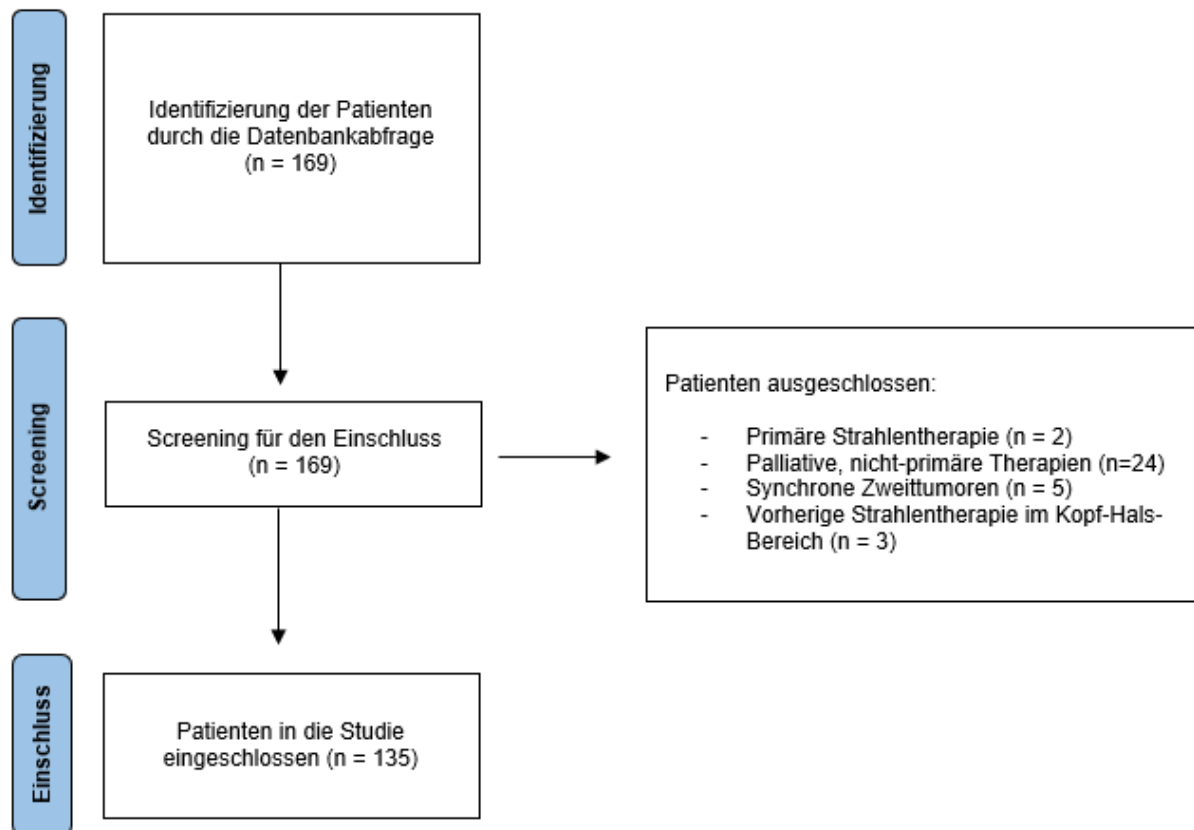


Abbildung 2: Flussdiagramm mit Darstellung des Einschlussprozesses.

2.3 Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung für diese Studie erfolgte über eine Abfrage der Datenbank des Krebsregisters des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC) der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Ergänzung der Datenbank in Bezug auf spezifische Parameter für jeden Patienten über die Charité-interne Patientendokumentationssoftware SAP und die ambulante Patientendokumentationssoftware Evident. Die Dokumentation der Daten erfolgte in einer separaten Studiendatenbank über das Programm Microsoft Excel 365 (Version 2404; Build 17531.20152). Folgende Parameter wurden für diese Studie erfasst:

1. Patientenspezifische Parameter: Das Alter der Patienten in Jahren wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt. Die Erstdiagnose bezieht sich dabei auf die histopathologische Sicherung durch die Probenentnahme zur Verifizierung des

Karzinoms. Weiterhin wurde für die Überlebensanalyse ein Grenzwert von 65 Jahren zur Unterscheidung frühes und spätes Alter gewählt. Das biologische Geschlecht wurde dichotom auf männlich und weiblich kategorisiert. Patientenspezifische Risikofaktoren schlossen Tabak- und Nikotinkonsum ein. Für den prätherapeutischen Gesundheitsstatus wurde jeweils der Karnofsky-Index sowie der ECOG-Performancestatus retrospektiv erhoben.

2. Krankheitsspezifische Parameter: Es wurden Daten zum klinischen TNM-Staging anhand der aktuellen, seit 2017 geltenden 8. Auflage klassifiziert¹⁸. Patientenfälle vor dem Jahre 2017 (7. Auflage der TNM-Klassifikation) wurden re-klassifiziert. Weiterhin wurde die UICC-Klassifikation und die Tumorlokalisation erfasst. Durch die Tumorprobenentnahme konnte zudem der Tumordifferenzierungsgrad bestimmt werden.
3. Parameter zur Primärtherapie: Die Therapiemodalität, Kombinationen der verwendeten Chemotherapien und zeitliche Intervalle in Bezug auf die Primärtherapie wurden erfasst.
4. Parameter in Bezug auf die Tumornachsorge: Die Raten an Lokalrezidiven, regionalen Rezidiven und Fernmetastasen im Verlauf sowie dessen Zeitintervalle und Therapien, die Rate an Osteoradionekrosen im Verlauf sowie dessen Therapien. Weiterhin erfolgte die Erfassung des Ablebens der Patienten.

Alle erfassten Daten wurden in Bezug auf patientenspezifische Informationen pseudonymisiert und anonymisiert.

2.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen erfolgten mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics (Version 29.0). Nominal und ordinal skalierte Variablen wurden in ihren absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Metrische Variablen wurden entsprechend ihrer Verteilungsmuster mit dem Mittelwert in Kombination mit der Standardabweichung (\pm) sowie mit dem Median in Kombination mit dem Interquartilabstand (englisch: interquartile range, IQR: 25. Perzentile, 75. Perzentile) angegeben. Alle deskriptiven Parameter wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Die deskriptive Datenanalyse erfolgte explorativ. Nominal und ordinal skalierte Parameter wurden durch den Chi-Square-Test, metrisch

skalierte Parameter durch den t-Test analysiert. Im Falle von statistisch signifikanten Zusammenhängen wurde für ausgewählte Parameter eine logistische Regressionsanalyse mit Bestimmung des Odds-Ratios (OR) und dessen 95%-Konfidenzintervalls durchgeführt. Für die Bestimmung der onkologischen Prognose wurde zum einen eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt. Hier wurden das Gesamtüberleben (englisch: overall survival, OS) und das rezidivfreie Überleben (englisch: recurrence-free survival, RFS) bestimmt. Die Untersuchungszeiträume in Monaten wurden ab dem Ende der primären Strahlentherapie bis zum jeweiligen Endpunkt berechnet. Endpunkt für das OS war der Tod, für das RFS wurde für den Endpunkt das erste Auftreten eines Lokal-, Halslymphknotenrezidives oder einer neuen Fernmetastase bestimmt. Falls kein Ereignis zu verzeichnen war, wurde der Zeitpunkt des letzten Nachsorgetermines als zensierter Endpunkt betrachtet. Das mediane Überleben sowie die 2-Jahres-Überlebenszeiten wurden mit ihren 95%-Konfidenzintervallen angegeben und durch den log-rank Test statistisch analysiert. Weiterhin stellten die Kaplan-Meier-Überlebenskurven die Anzahl der Patienten unter Risiko dar. Weiterhin wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse mit Bestimmung des Hazard-Ratios (HR) und dessen 95%-Konfidenzintervalls durchgeführt, um Assoziationen für das OS und das RFS herauszustellen. P-Werte < 0.05 wurden in dieser Arbeit als statistisch signifikant angesehen und auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenspezifische Aspekte

Von den insgesamt 135 eingeschlossenen Patienten waren 97 (71,9%) männlich und 38 (28,1%) weiblich. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung lag zwischen 35 und 84 Jahren, wobei der Median bei 61 (IQR: 56, 71) Jahren und der Mittelwert bei 62,1 ($\pm 10,4$) Jahren lag. Weibliche Patienten waren im Durchschnitt älter als die männlichen Patienten (64,6 Jahre versus 61,1 Jahre), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war (t-Test: $p = 0,10$). Abbildung 3 stellt die Verteilung des Alters zwischen den Geschlechtern dar.

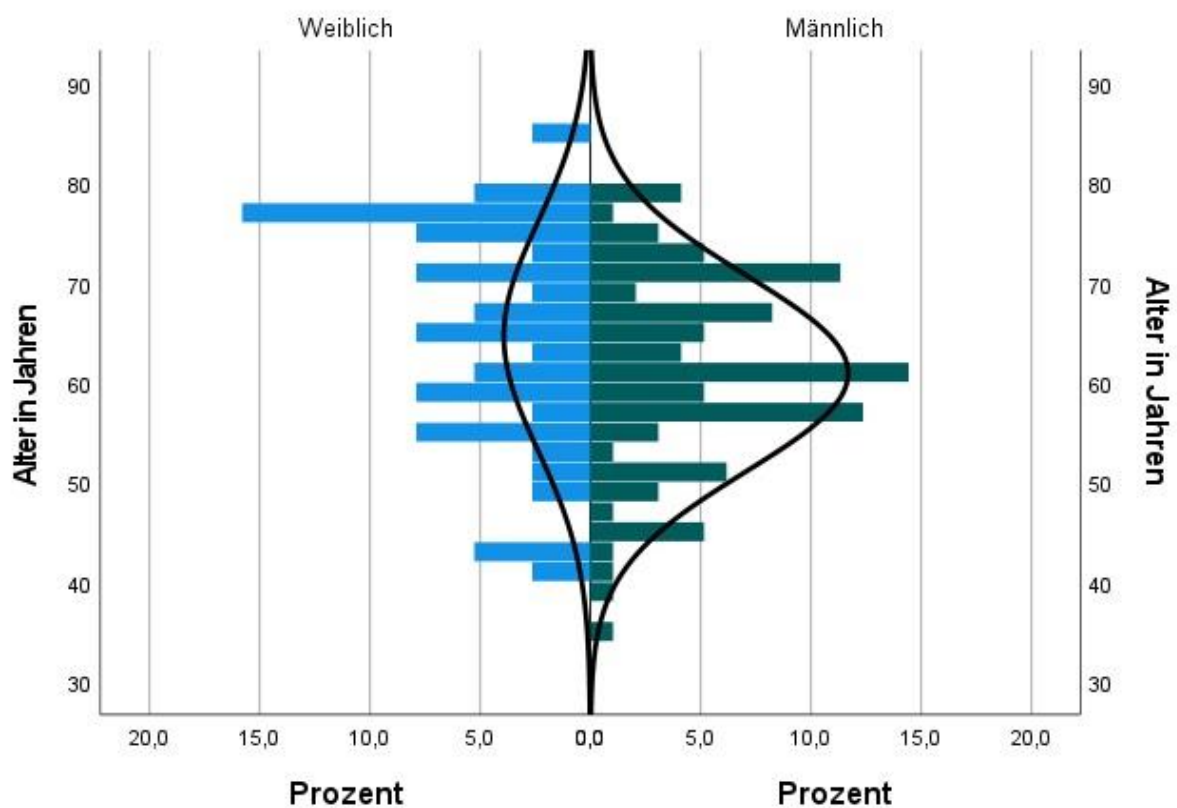


Abbildung 3: Verteilung des Patientenalters in Jahren zwischen den Geschlechtern in relativen Häufigkeiten durch eine Populationspyramide.

Risikofaktoren im Sinne von Tabakkonsum mit oder ohne Alkoholkonsum waren in 67 (49,6%) Fällen präsent. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war der allgemeine Gesundheitsstatus der Patienten wie folgt: der Karnofsky-Index lag zwischen 50 und 100, wobei der Median bei 80 (IQR: 70, 90) lag. Der ECOG-Perfomancestatus lag in 55 (40,7%) der Fälle bei Grad 0, in 61 (45,2%) der Fälle bei Grad 1 und in 19 (14,1%) bei Grad 2.

3.1.2 Klinisches Tumorstaging

Das klinische T-Stadium war in der Studienkohorte wie folgt: cT1 lag in 3 (2,2%) der Fälle vor, cT2 in 11 (8,1%), cT3 in 23 (17,0%), cT4a in 79 (58,5%) sowie cT4b in 19 (14,1%) der Fälle. Somit lag in der Mehrzahl ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor (cT3-4 in 89,6% der Fälle), wobei in lediglich 10,4% ein frühes Tumorstadium vorlag (cT1-2).

Weiterhin zeigte die Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Hinweise auf eine regionäre Halslymphknotenmetastasierung (cN+, in 107 (79,3%) der Fälle). Bei 28 (20,7%) der Patienten lag ein klinisch unauffälliger Halslymphknotenstatus vor. In den restlichen Fällen war das Staging wie folgt: cN1 in 13 (9,6%) der Fälle, cN2a in 4 (3,0%), cN2b in 35 (25,9%), cN2c in 52 (38,5%), cN3a in 2 (1,5%) und cN3b in 1 (0,7%) der Fälle. Die genauere Verteilung des N-Stadiums ist in Abbildung 4 dargestellt.

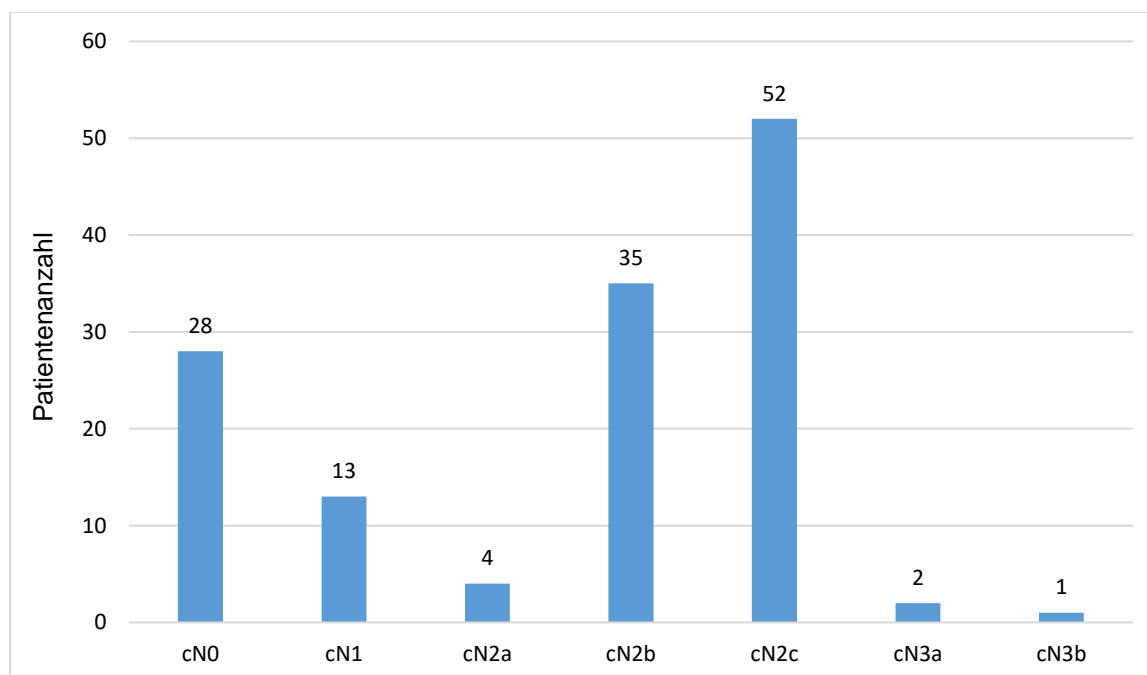


Abbildung 4: Verteilung des Lymphknotenstaging (cN).

Nach Zusammenschau des klinischen TNM-Stagings ergeben sich folgende UICC-Stadien: Stadium II in 1 (0,7%) Fall, Stadium III in 12 (8,9%) Fällen, Stadium IVa in 99 (73,3%) und Stadium IVb in 23 (17,0%) Fällen.

3.1.3 Tumorspezifische Aspekte

Die genaueren Tumorlokalisationen waren in aufsteigender Reihenfolge wie folgt: Platum buccale in 4 (3,0%) Fällen, Oberkiefergingiva und Hartgaumen in 7 (5,2%), Multiple Lokalisationen in 9 (6,7%), Unterkiefergingiva in 20 (14,8%), Zunge in 39 (28,9%) und Mundboden in 56 (41,5%) Fällen. Diese sind in Abbildung 5 dargestellt.

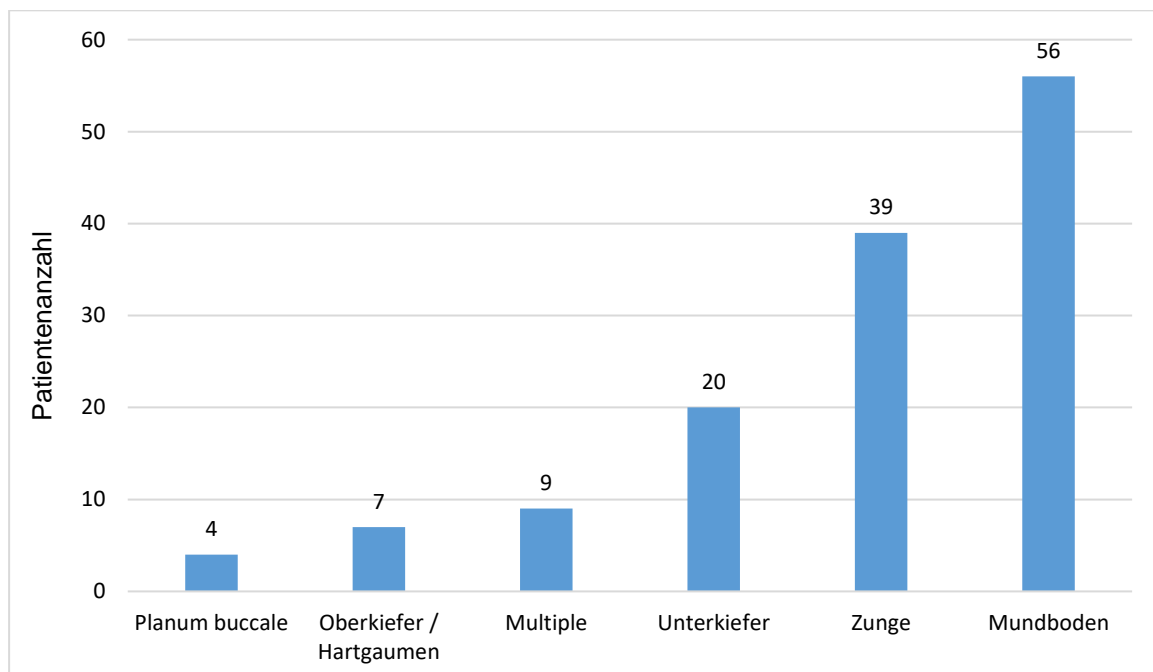


Abbildung 5: Verteilung der Tumorlokalisationen.

Im Rahmen der Tumorbiopsie und histopathologischen Sicherung wurde zudem der Differenzierungsgrad bestimmt: in 11 (8,1%) der Fälle zeigte sich Grad 1, in 100 (74,1%) der Fälle Grad 2 und in 24 (17,8%) der Fälle Grad 3.

3.1.4 Primärtherapie

In 125 (92,6%) Fällen wurde eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt. In den verbliebenen 10 (7,4%) Fällen wurde eine primäre Strahlentherapie mit begleitender Immuntherapie mittels Cetuximab durchgeführt. Im Falle einer primären Strahlenchemotherapien wurden die folgenden Chemotherapie-Kombinationen eingesetzt (siehe Abbildung 6): Cisplatin in 74 (54,8%), Cisplatin mit 5-FU in 21 (15,6%), Mitomycin in 18 (13,3%), Mitomycin mit 5-FU in 11 (8,1%) und 5-FU in 1 (0,7%) Fall.

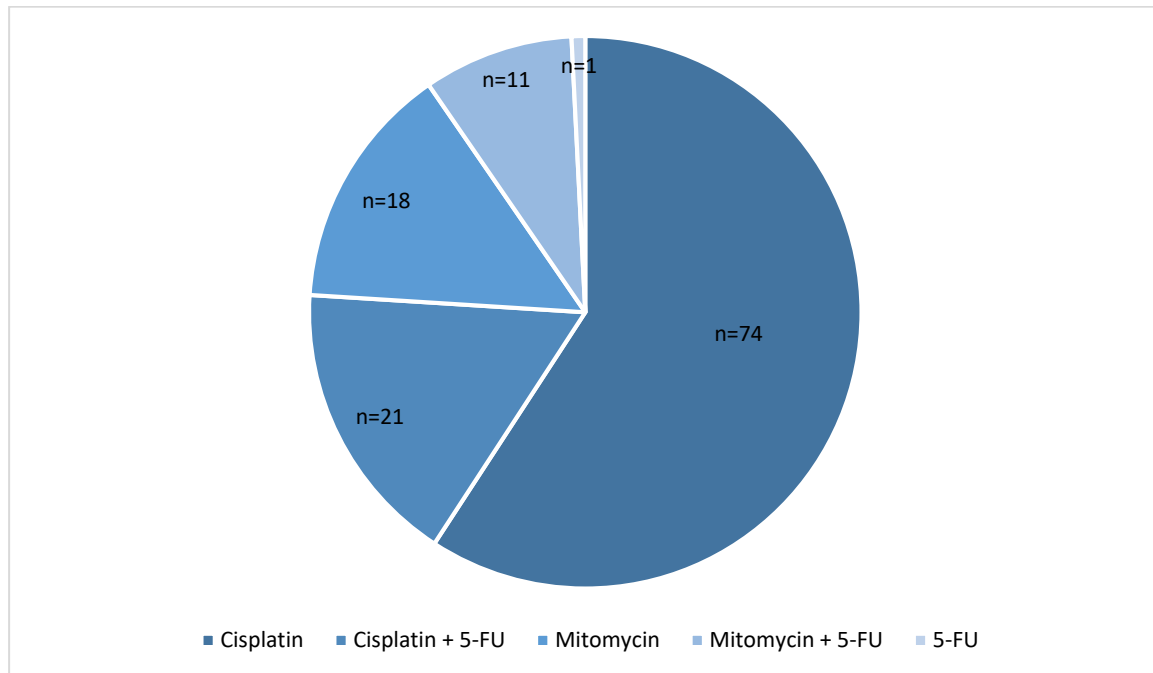


Abbildung 6: Verteilung der Chemotherapie-Kombinationen im Rahmen der Primärtherapie.

Im weiteren Abschnitt wird auf die Gründe für eine primäre Radiochemotherapie eingegangen. Nach klinischem Staging und Falldiskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde in 20 (14,8%) Fällen aufgrund eines primär operablen Befundes die Empfehlung zur operativen Therapie gestellt. Dies wurde in 19/20 (95,0%) Fällen von den Patienten abgelehnt und sich anstelle dessen für die primäre Radiochemotherapie entschieden. In dem verbliebenen Fall wurde aufgrund einer Verzögerung in der Therapieeinleitung und eines konsekutiven Tumorprogresses bei dann inoperablem Befund die Indikation zur primären Radiochemotherapie gestellt. Tabelle 7 stellt die Verteilung der patienten- und stagingspezifischen Aspekte zwischen diesen beiden Kollektiven dar. Pa-

tienten mit einem primär operablem Befund zeigten einen statistisch signifikant günstigeren Performancestatus ($p < 0,01$), niedrigeres Krankheitsstadium ($p < 0,01$) sowie eine unterschiedliche Verteilung der Tumorlokalisationen ($p = 0,04$).

Tabelle 7: Verteilung der patienten- und stagingspezifischen Parametern zwischen Patienten mit primär operablem und inoperablem Befund.

	Inoperabel (n = 115)	Operabel (n = 20)	p-Wert
Alter (MW ± SD)	61,2 (± 10,4)	61,2 (± 10,4)	0,05
Geschlecht (%)			
Männlich	82 (71,3)	15 (75,0)	1
Weiblich	33 (28,7)	5 (25,0)	
Risikofaktoren (%)			0,81
Ja	58 (50,4)	9 (45,0)	
Nein	57 (49,6)	11 (55,0)	
ECOG-Status (%)			< 0,01
Grad 0	40 (34,8)	15 (75,0)	
Grad I	57 (49,6)	4 (20,0)	
Grad II	18 (15,7)	1 (5,0)	
Karnofsky-Index (MW ± SD)	77,6 (± 12,6)	86,0 (± 9,4)	< 0,01
Klinisches T-Stadium (%)			0,04
cT1-2	9 (7,8)	5 (25,0)	
cT3-4	106 (92,2)	15 (75,0)	
Klinisches N-Stadium (%)			0,13
cN0	21 (18,3)	7 (35,0)	
cN+	94 (81,7)	13 (65,0)	
Klinisches UICC-Stadium (%)			< 0,01
Stadium II	0 (0)	1 (5,0)	
Stadium III	9 (7,8)	3 (15,0)	
Stadium IVa	83 (72,2)	16 (80,0)	
Stadium IVb	23 (20,0)	0 (0)	
Tumorlokalisation (%)			0,04
Planum buccale	4 (3,5)	0 (0)	
Oberkiefer und Hartgaumen	4 (3,5)	3 (15,0)	
Multiple	9 (7,8)	0 (0)	

Unterkiefer	15 (13,0)	5 (25,0)	
Zunge	37 (32,3)	2 (10,0)	
Mundboden	46 (40,0)	10 (50,0)	
Differenzierungsgrad (%)			0,34
Grad 1	8 (7,0)	3 (15,0)	
Grad 2	85 (73,9)	15 (75,0)	
Grad 3	22 (19,1)	2 (10,0)	

Gründe für die durch die Tumorkonferenz empfohlene Radiochemotherapie waren: Inoperabilität des Lokalbefundes in 104 (77,0%) Fällen, Inoperabilität der cervikalen Halslymphknotenmetastasen in 5 (3,7%) Fällen und Hochrisikonarkose aufgrund von Komorbiditäten in 6 (4,4%) Fällen. Die Zeitspanne zwischen Diagnosesicherung und Start der Primärtherapie lag zwischen 1 und 59 Wochen (Median: 5 Wochen [3,8]). Weiterhin lag die Zeitspanne zwischen Start und Ende der Strahlentherapie zwischen 1 und 10 Wochen (Median: 6 Wochen (IQR: 5,6)). In 3 (2,2%) Fällen wurde die Therapie währenddessen aufgrund einer Ablehnung durch den Patienten abgebrochen, in 2 (1,5%) Fall wurde die Strahlentherapie aufgrund einer relevanten Minderung des Allgemeinzustandes abgebrochen und auf eine palliative Chemotherapie umgestellt und in 2 (1,5%) Fällen musste die Strahlentherapie zwischenzeitlich aufgrund einer ausgeprägten Strahlendermatitis und -mukositis unterbrochen werden. Weiterhin kam es während des Verlaufes der Radiochemotherapie in 2 (1,5%) Fällen zum Versterben des Patienten. Gründe hierfür waren in einem Fall Kammerflimmern und in dem anderen Fall eine Blutung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes.

3.1.5 Lokalrezidive und deren Salvage-Therapien

Die Zeitspanne der Nachbeobachtungszeit reichte zwischen 0 und 117 Monaten (Median: 12 Monate [5, 34]). Während dieser Nachbeobachtungszeit entwickelten 56 (41,5%) der Patienten ein Lokalrezidiv, nach einer medianen Zeit von 6 Monaten (IQR: 4, 15), zwischen 1 und 114 Monaten. Im Falle des ersten Lokalrezidives wurde in der Mehrzahl der Fälle eine best supportive care eingeleitet (24 Fälle, 42,9%). In 5 von diesen 24 Fällen wurde initial eine weitere onkologische Therapie empfohlen, jedoch durch den Patienten abgelehnt. In den weiteren Fällen wurde folgende Therapien eingeleitet: Chemotherapie in 15 (26,8%) Fällen, Immuntherapie in 7 (12,5%), Salvage-Chirurgie in 5 (8,9%), eine erneute Radiochemotherapie in 3 (5,4%) und eine palliative Strahlentherapie in 2 (3,6%) Fällen. Tabelle 8 zeigt die klinischen und histopathologischen Parameter der Patienten nach Salvage-Operation.

Tabelle 8: Klinische und histopathologische Parameter von Patienten nach erfolgter Salvage-Operation nach primärer Radiochemotherapie.

ID	Alter	Geschlecht	cT	cN+	cUICC	ECOG	OP initial abgelehnt?	Zeit bis zum Rezidiv (Monate)	Operationsmodalität	rpT	rpN+	DOI	LVI / PNI
1	61	M	2	Ja	IVa	1	Nein	4	Hemiglossektomie mit Radialis-Rekonstruktion, Neck Dissection unilateral	3	Nein	9	-
2	35	M	2	Ja	IVa	1	Nein	4	Hemiglossektomie mit Radialis-Rekonstruktion, Neck Dissection unilateral	3	Nein	13	-
3	38	M	3	Ja	IVa	0	Nein	14	Partielle Glossektomie ohne Neck Dissection	1	Nein	6	-
4	66	M	4	Ja	IVa	0	Ja	33	Unterkieferresection mit Fibula-Rekonstruktion, Neck Dissection beidseits	4	Nein	60	-
5	68	M	4	Nein	IVa	0	Ja	10	Resektion im Mundboden mit Radialis-Rekonstruktion, Neck Dissection beidseits	4	Nein	9	PNI+
6	60	M	4	Ja	IVa	1	Ja	38	Unterkieferresection mit Skapula-Rekonstruktion, Neck Dissection beidseits	4	Nein	50	-

Alter in Jahren, M = männlich, cT = klinisches T-Stadium, cN+ = klinisches N-Stadium, cUICC = klinisches UICC-Stadium, rpT = pathologisches T-Stadium im Rezidivfall, rpN+ = pathologisches N-Stadium im Rezidivfall, DOI = Tumorinvasionstiefe, LVI = lymphovaskuläre Infiltration, PNI = Perineuralscheideninfiltration

Im weiteren Verlauf entwickelten von diesen 56 Patienten 11 (19,6%) einen weiteren lokalen Progress. Von diesen 11 Patienten war die Therapie wie folgt: in 4 (36,4%) Fällen wurde eine BSC eingeleitet, in 3 (27,3%) Fällen erfolgte eine kombinierte Systemtherapie nach EXTREME-Schema (Cetuximab, Cisplatin und 5-FU), in 2 (18,2%) Fällen erfolgte eine Salvage-Operation und in 2 (18,2%) Fällen erfolgte eine Immuntherapie mittels Pembrolizumab. Darüber kam es bei insgesamt 4 (7,1%) Patienten zu weiteren Progressen mit erneuten Therapien im Rahmen der Tumornachsorge, wie in Tabelle 10 dargestellt. Der Patient mit der ID: I hatte zusätzlich zu den lokalen Progressen eine regionäre Beteiligung der Halslymphknoten entwickelt.

Die in Tabelle 8 präsentierten Patienten zeigten nach initialer Salvage-Operation in 5/6 (83,3%) Fällen einen Tumorprogress. Hier ist anzumerken, dass es nach Salvage-Operation in keinem Fall zu einem CLNM-Progress gekommen ist. Der therapeutische Verlauf dieser Patienten nach Salvage-Operation ist in Tabelle 9 dargestellt.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede von Patienten mit einem Lokalrezidiv in der Nachbeobachtungszeit gegenüber von Patienten ohne Lokalrezidiv in Bezug auf das Alter ($p = 0,19$), das Geschlecht ($p = 0,33$), Risikofaktoren ($p = 0,30$), dem T-Stadium ($p = 0,78$), dem initialen Lymphknotenstatus (cN+, $p = 0,20$), dem UICC-Stadium ($p = 0,77$), die Tumorlokalisation ($p = 0,44$), dem ECOG-Stadium ($p = 0,40$), dem Differenzierungsgrad ($p = 0,51$), dem Chemotherapieregime ($p = 0,87$) und einer neuen CLNM während der Nachbeobachtungszeit ($p = 0,16$). Patienten mit Lokalrezidiven im Verlauf zeigten statistisch signifikant häufiger eine Fernmetastasierung ($p < 0,01$). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich hier ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang (OR = 3,71; 95%-Konfidenzintervall: 1,61 - 8,56; $p < 0,01$).

Patienten mit Lokalrezidiven während des Nachuntersuchungszeitraumes zeigten eine statistisch signifikant längere Dauer der primären Strahlentherapie ($6,0 \pm 1,0$ Wochen versus $5,3 \pm 1,9$ Wochen, $p = 0,01$). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Zeit zwischen Diagnosestellung und Start der Primärtherapie (Patienten mit Lokalrezidiven im Durchschnitt $6,5 \pm 6,5$ Wochen versus ohne Lokalrezidiv im Durchschnitt $6,9 \pm 7,1$ Wochen, $p = 0,68$).

Tabelle 9: *Therapeutischer Verlauf der Patienten mit erhaltener Salvage-Operation im Rezidivfall.*

ID	Zeit OP bis 2. Rezidiv	2. Therapie	Zeit 2. Therapie bis letztes Follow-up
1	4 Monate	Best supportive care	1 Monat (†)
2	3 Monate	Palliative Systemtherapie nach EXTREME	5 Monate (†)
3	3 Monate	Erneute Resektion und Implantation Brachytherapie-device	72 Monate
4	6 Monate	Palliative Systemtherapie nach EXTREME	2 Monate (†)
5	-	-	67 Monate
6	5 Monate	Best supportive care	1 Monat (†)

Alter in Jahren, M = männlich, cT = klinisches T-Stadium, cN+ = klinisches N-Stadium, cUICC = klinisches UICC-Stadium, Zeit bis zum jeweiligen Rezidiv in Monaten, berechnet ab dem Zeitpunkt des vorherigen Rezidivs. FU = Follow-up, † = Tot. Die Follow-up Zeit ist in Monaten angegeben und bezieht sich auf das letzte Follow-up.

Tabelle 10: Therapeutischer Verlauf von Patienten mit mehrmaligen, nicht-chirurgischen Therapien nach lokalem Tumorrezidiv bzw. -progress.

ID	Alter	Ge- schlecht	cT	cN+	cUICC	ECOG	Zeit bis zum 1. Rezidiv	Therapie	Zeit bis zum 2. Rezidiv	Therapie	Zeit bis zum 3. Rezidiv	Therapie	Zeit bis zum 4. Rezidiv	Therapie	Zeit bis zum FU
I	71	M	3	Ja	IVa	1	3	Zunächst abgelehnt	6	EXT- REME	8	Methotrexat bei regionär	-	-	1 (†)
II	73	M	4	Ja	IVa	0	5	EXTREME	8	Pembroli- zumab	6	Paclitaxel	-	-	3
III	63	M	4	Nein	IVa	1	3	Docetaxel	8	EXT- REME	15	Methotrexat	3	Pembroli- zumab	1
IV	49	M	2	Ja	III	0	4	Paclitaxel bei lokore- gionär	5	Pembroli- zumab	-	-	-	-	7

Alter in Jahren, M = männlich, cT = klinisches T-Stadium, cN+ = klinisches N-Stadium, cUICC = klinisches UICC-Stadium, Zeit bis zum jeweiligen Rezidiv in Monaten, berechnet ab dem Zeitpunkt des vorherigen Rezidivs. FU = Follow-up, † = Tot. Die Follow-up Zeit ist in Monaten angegeben und bezieht sich auf das letzte Follow-up.

3.1.6 Halslymphknotenrezidive und deren Salvage-Therapien

Während des Untersuchungszeitraumes zeigten 9 (6,7%) der Patienten eine CLNM. Die Mediane Zeit bis zum Auftreten einer progredienten CLNM lag bei 10 Monaten (IQR: 4, 18), in einem Bereich zwischen 1 und 21 Monaten.

Von diesen 9 Patienten zeigte die Mehrzahl ein kombiniertes lokoregionäres Rezidiv (n= 6, 66,7%), wobei 3 (33,3%) eine isolierte CLNM aufwiesen. Die Therapien waren wie folgt: in 3 (50,0%) der Fälle wurde bei lokoregionärem Progress eine BSC eingeleitet, in 2 (33,3%) Fällen wurde eine Systemtherapie mittels Methotrexat sowie Paclitaxel eingeleitet (siehe Tabelle 10, Patient I und IV), in dem verbliebenen Fall (16,7%) erfolgte eine palliative Chemotherapie mit Cisplatin.

Bei den drei Patienten mit isolierter CLNM wurde in einem Fall eine Salvage Neck-Diss-
section, in einem Fall ein selektives Lymphknoten-Picking mit anschließender Chemothe-
rapie mittels Cisplatin und in einem Fall eine Strahlentherapie durchgeführt. Der thera-
peutische Verlauf ist in Tabelle 11 dargestellt.

Insgesamt zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne CLNM während des Untersuchungszeitraumes in Bezug auf das Alter der Patienten ($p = 0,10$), das Geschlecht ($p = 0,71$), Risikofaktoren ($p = 0,74$), eine initial vorliegende CLNM ($p = 1$), das UICC-Stadium ($p = 0,56$), die Tumorlokalisation ($p = 0,81$), den ECOG-Status ($p = 0,81$), den Differenzierungsgrad ($p = 0,83$), das Chemotherapie-
regime ($p = 0,85$) und das Vorhandensein von Lokalrezidiven ($p = 0,16$). In Bezug auf das T-Stadium zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend ($p = 0,05$). So hatten Patienten mit kleineren Tumoren (cT1-2) mit 21,4% häufiger eine CLNM im weiteren Ver-
lauf als Patienten mit größeren Tumoren (cT3-4) mit 5,0%. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen CLNM und neuen Fernmetastasen im Nachunters-
suchungszeitraum ($p = 0,03$). Auch hier zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang (OR = 4,58; 95%-Konfidenzintervall: 1,15 - 18,25; $p = 0,03$).

Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit einer CLNM eine statistisch signifikant längere Strahlentherapiedauer hatten ($6,6 \pm 1,1$ Wochen versus $5,6 \pm 1,6$ Wochen, $p = 0,03$). In Bezug auf die Zeit zwischen Diagnosestellung und Start der Primärtherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (vorhandene CLNM mit durchschnittlich $5,3 \pm 2,8$ Wochen versus keine CLNM mit durchschnittlich $6,8 \pm 7,0$ Wochen, $p = 0,20$).

Tabelle 11: *Therapeutischer Verlauf der Patienten mit isoliertem Halslymphknotenrezidiv.*

ID	Alter	Geschlecht	cT	cN+	cUICC	ECOG	Zeit bis zum Rezidiv	Therapie	Zeit Therapie bis letztes Follow-up
A	64	W	4	Ja	IVa	1	21 Monate	Strahlentherapie	9 Monate (†)
B	65	W	2	Ja	IVa	0	4 Monate	Salvage Neck-Dissection beidseits	98 Monate
C	64	M	3	Ja	IVa	0	4 Monate	Lymphknoten-Picking mit Cisplatin-Chemotherapie	6 Monate (†)

Alter in Jahren, M = männlich, W = weiblich, cT = klinisches T-Stadium, cN+ = klinisches N-Stadium, cUICC = klinisches UICC-Stadium, † = Tot.

3.1.7 Fernmetastasen und deren Salvage-Therapien

Während der Tumornachsorge zeigten 32 (23,7%) der Patienten eine neue Fernmetastasierung. Diese wurden, nach absteigender Reihenfolge, in folgenden Lokalisationen festgestellt: Lunge in 22 (68,8%) Fällen, eine Multiorganmetastasierung in 7 (21,9%) Fällen, Hirn in einem (3,1%) Fall, Haut in einem (3,1%) Fall und Knochen in einem (3,1%) Fall. Die Verteilung ist in Abbildung 7 dargestellt.

Eine Fernmetastasierung trat im Median nach 5 (IQR: 3,14) Monaten ein, wobei die Zeitspanne zwischen 1 und 19 Monaten lag.

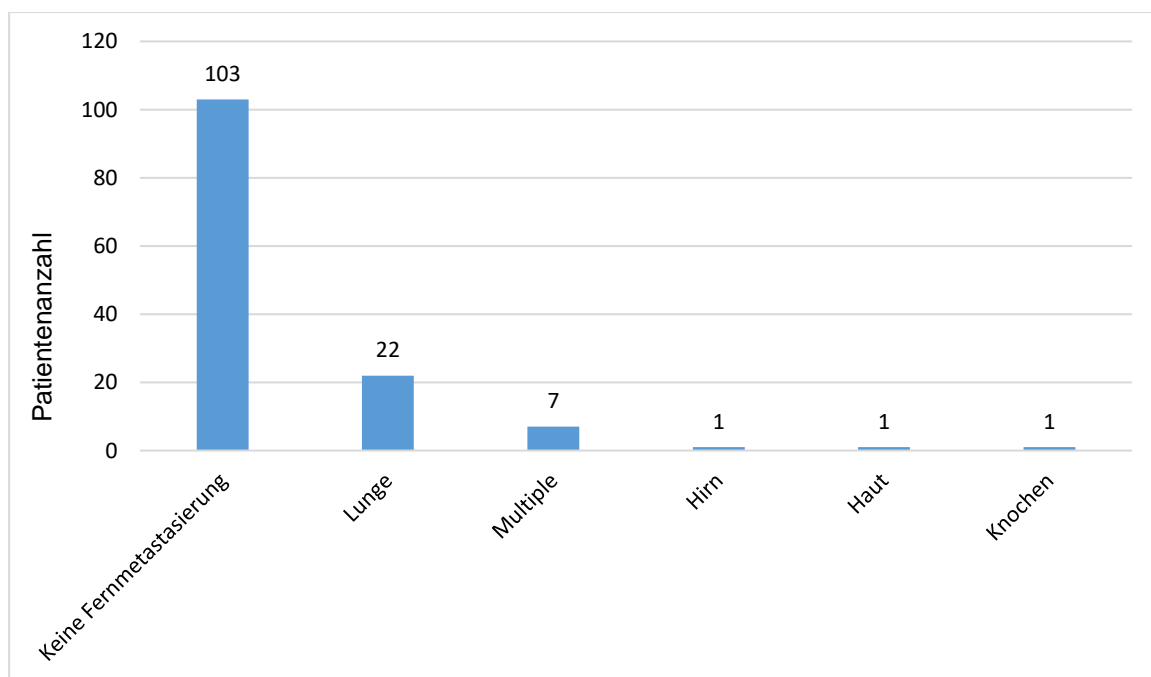


Abbildung 7: Verteilung der Lokalisationen in Bezug auf eine Fernmetastasierung.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit entwickelten Fernmetastasen und Patienten ohne Fernmetastasen in der Nachbeobachtungszeit in Bezug auf das Alter ($p = 0,68$), das Geschlecht ($p = 0,66$), Risikofaktoren ($p = 0,69$), das cT-Stadium ($p = 0,74$), der Präsenz von initialen Lymphknotenmetastasen (cN+, $p = 0,22$), die Tumorlokalisierung ($p = 0,19$), das ECOG-Stadium ($p = 0,17$), den Differenzierungsgrad ($p = 0,49$), einen primär operablen Befund ($p = 0,78$) und das primäre Chemotherapieregime ($p = 0,85$). Die Zeit zwischen Diagnosestellung und Start der Primärtherapie (durchschnittlich $7,1 \pm 7,5$ Wochen ohne Fernmetastasen versus durch-

schnittlich $5,7 \pm 4,2$ Wochen mit Fernmetastasen, $p = 0,19$) sowie die Dauer der Strahlentherapie (durchschnittlich $5,5 \pm 1,8$ Wochen ohne Fernmetastasen versus $6,0 \pm 1,1$ Wochen mit Fernmetastasen, $p = 0,17$) hatten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Weiterhin war der Unterschied in der Verteilung von Fernmetastasen in Bezug auf Patienten nach erhaltener Salvage-Operation ebenfalls statistisch nicht signifikant (33,3% nach Operation versus 38,0% ohne Operation, $p = 1$).

Fernmetastasen traten signifikant häufiger auf bei Patienten, welche im Nachbeobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv (37,5% versus 13,9%, $p < 0,01$) sowie eine CLNM (55,6% versus 21,4%, $p = 0,03$) entwickelt haben. Ferner lag ein statistisch nicht signifikanter Trend in Bezug auf das UICC-Stadium, und somit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, vor: so zeigten Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf vor allem eine erhöhte Prävalenz des Stadiums IVb (28,1% versus 13,6%, $p = 0,06$).

3.1.8 Osteoradionekrosen während der Nachsorge

Die Rate an Osteoradionekrosen nach erfolgter primärer Radiochemotherapie lag bei 5,9% in dieser Studienkohorte ($n = 8$ Patienten), wobei alle Läsionen um Unterkiefer lokalisiert waren. Eine ORNJ trat dabei im Median von 14,5 (IQR: 9, 53,5) Monaten nach Abschluss der Strahlentherapie ein, wobei die Zeitspanne zwischen 7 und 71 Monaten lag.

In 6 der 8 (75,0%) Fälle wurde als Therapie zunächst ein kleineres Procedere im Sinne einer lokalen Dekortikation mit lokalplastischer Deckung durchgeführt, wobei in 2 (von diesen 6 Fällen diese Therapie wiederholt werden musste und auf eine kontinuierlich unterbrechende Kieferteilresektion mit Rekonstruktion durch ein mikrovaskulär anastomosiertes Transplantat eskaliert werden musste. In den verbliebenen 2 Fällen wurde aufgrund des ausgedehnten Befundes direkt eine größere Resektion mit Rekonstruktion durch ein mikrovaskulär anastomosiertes Transplantat gewählt. Somit wurde in 50,0% der Fälle dieses größere operative Verfahren benötigt.

Im Falle eines mikrovaskulär anastomosierten Transplantates wurde in 3/4 Fällen eine knöcherne Rekonstruktion mittels Fibula-Transplantat durchgeführt, in dem verbliebenen Fall erfolgte die Defektrekonstruktion mittels Rekonstruktionsplatte und Vastus-lateralis-Transplantat.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten die eine ORNJ entwickelt haben im Vergleich zu Patienten, die keine ORNJ entwickelt haben in

Bezug auf das Alter der Patienten ($p = 0,13$), Geschlecht ($p = 1$), vorhandene Risikofaktoren ($p = 1$), das cT-Stadium ($p = 0,59$), dem Vorliegen von initialen Lymphknotenmetastasen (cN+, $p = 0,36$), dem UICC-Stadium ($p = 0,38$), der Tumorlokalisation ($p = 0,51$), dem ECOG-Stadium ($p = 0,16$), dem Differenzierungsgrad ($p = 0,20$), der Dauer der Strahlentherapie ($p = 0,65$), dem Vorliegen von Lokalrezidiven ($p = 0,47$), dem Vorliegen von Halslymphknotenrezidiven ($p = 1$) oder dem Vorliegen von Fernmetastasen ($p = 0,20$).

In der Mehrzahl der Fälle (6 von 8 (75,0%)) entwickelten die Patienten während des Untersuchungszeitraumes eine ORNJ, ohne dabei ein Krankheitsrezidiv zu entwickeln. In den verbliebenen 2 Fällen fand lediglich eine weitere Chemotherapie statt. Insgesamt erhielt keiner der Patienten somit eine erneute Bestrahlung und höhere Strahlendosis als im Vergleich zur Gesamtkohorte.

3.2 Überlebensanalyse

3.2.1 Gesamtüberleben

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum verstarben insgesamt 101 (74,8%) der Patienten. Der Median für das Gesamtüberleben der Kohorte lag bei 16 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 11,4 – 20,6). Das 2-, 3- und 5-Jahres Gesamtüberleben war jeweils wie folgt: 36,6%, 31,4% und 25,0%. Abbildung 8 zeigt das Gesamtüberleben der Studienkohorte.

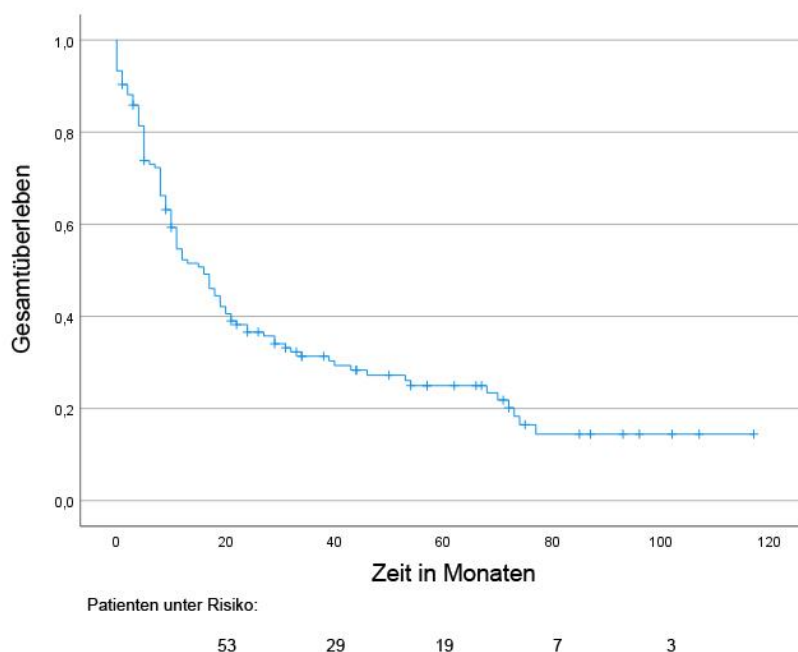


Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben der gesamten Studienkohorte.

In Zusammenschau der medianen Überlebenszeit und des medianen Nachbeobachtungszeitraumes wird im Folgenden speziell auf die 2-Jahres-Überlebenszeiten eingegangen. Tabelle 12 stellt die einzelnen patientenspezifischen Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben durch die Kaplan-Meier-Analyse dar. Bei der Analyse in Bezug auf das UICC-Stadium wurde das Stadium „II“ von der Analyse ausgeschlossen, da lediglich ein Patientenfall vorlag.

Tabelle 12: Gesamtüberleben mit dem medianen Überleben in Monaten sowie dem 2-Jahres-Überleben mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen in Bezug auf patientenspezifische und therapiespezifische Aspekte.

	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	2-Jahres-Überleben (95%-KI)	p-Wert
Alter			0,80
< 65 Jahre	16 (7,7 – 24,3)	37,5% (26,5 – 48,5)	
≥ 65 Jahre	16 (9,6 – 22,4)	35,5% (22,8 – 48,2)	
Geschlecht			0,65
Männlich	16 (10,4 – 21,6)	36,7% (26,9 – 46,5)	
Weiblich	19 (7,4 – 30,6)	36,2% (20,3 – 52,1)	
Risikofaktoren			0,34
Ja	21 (9,8 – 32,2)	42,7% (30,5 – 54,9)	
Nein	12 (6,8 – 12,2)	30,6% (19,4 – 41,8)	
cT-Stadium			0,02
cT1	22 (0 – 57,2)	33,3% (0 – 86,6)	
cT2	12 (0 – 31,4)	45,6% (16,2 – 75,0)	
cT3	29 (0 – 79,1)	52,2% (31,8 – 72,6)	
cT4a	17 (8,8 – 25,2)	38,8% (27,6 – 50,0)	
cT4b	9 (1,9 – 16,1)	5,3% (0 – 15,3)	
CLNM - Initial			0,02
cN0	46 (10,8 – 81,2)	50,8% (31,6 – 70,0)	
cN+	11 (8,0 – 14,0)	32,9% (23,9 – 41,9)	
cUICC-Stadium			< 0,01
III	21 (0 – 66,0)	50,0% (21,8 – 78,2)	
IVa	18 (9,6 – 26,4)	42,2% (32,2 – 52,2)	
IVb	9 (1,2 – 16,8)	8,7% (0 – 20,3)	
ECOG-Score			0,03
Grad 0	19 (0 – 47,6)	47,7% (34,0 – 61,4)	
Grad 1	15 (9,0 – 21,0)	32,7% (20,9 – 44,5)	
Grad 2	16 (3,2 – 28,8)	19,7% (1,1 – 38,3)	
Differenzierungsgrad			0,65
Grad 1	21 (1,6 – 40,4)	45,5% (16,1 – 74,9)	
Grad 2	16 (11,0 – 21,0)	35,3% (25,7 – 44,9)	
Grad 3	8 (0,8 – 15,2)	37,5% (17,9 – 57,1)	
Operabler Befund			0,19

Ja	12 (0 – 72,2)	50,0% (28,0 – 72,0)	
Nein	16 (1,6 – 21,4)	34,1% (25,3 – 42,9)	
Lokalrezidiv			0,48
Ja	13 (5,8 – 20,2)	27,6% (15,8 – 39,4)	
Nein	17 (6,9 – 27,1)	43,7% (32,5 – 54,9)	
Therapie des Lokalre- zidives			< 0,01
Operation	40 (0 - 100)	60,0% (17,1 – 100)	
Chemotherapie	22 (15,7 – 28,3)	40,0% (15,3 – 64,7)	
Strahlentherapie	10 (0 – 100)	50,0% (0 - 100)	
Radiochemothera- pie	70 (0 - 100)	66,7% (13,4 – 100)	
Immuntherapie	20 (7,0 – 33,0)	35,7% (0 – 74,5)	
Best supportive care	10 (7,1 – 12,9)	4,2% (0 – 12,0)	
Salvage-Operation			0,04
Ja	40 (0 - 100)	66,7% (29,1 – 100)	
Nein	12 (6,8 – 17,3)	26,9% (14,6 – 39,2)	
CLNM – Rezidiv			0,94
Ja	19 (0 – 42,4)	33,3% (2,5 – 64,1)	
Nein	16 (11,3 – 20,7)	36,9% (28,3 – 45,5)	
Fernmetastasen			0,02
Ja	11 (4,5 – 17,5)	18,8% (5,3 – 32,3)	
Nein	16 (7,4 - 24,6)	42,5% (32,7 – 52,3)	

So zeigen sich insgesamt statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in Bezug auf die folgenden Faktoren: das cT-Stadium, das initiale Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen, das UICC-Krankheitsstadium, den ECOG-Status, die Therapie des Lokalrezidives und das Vorliegen von Fernmetastasen. Die jeweiligen Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind jeweils in Abbildung 9 – 15 dargestellt.

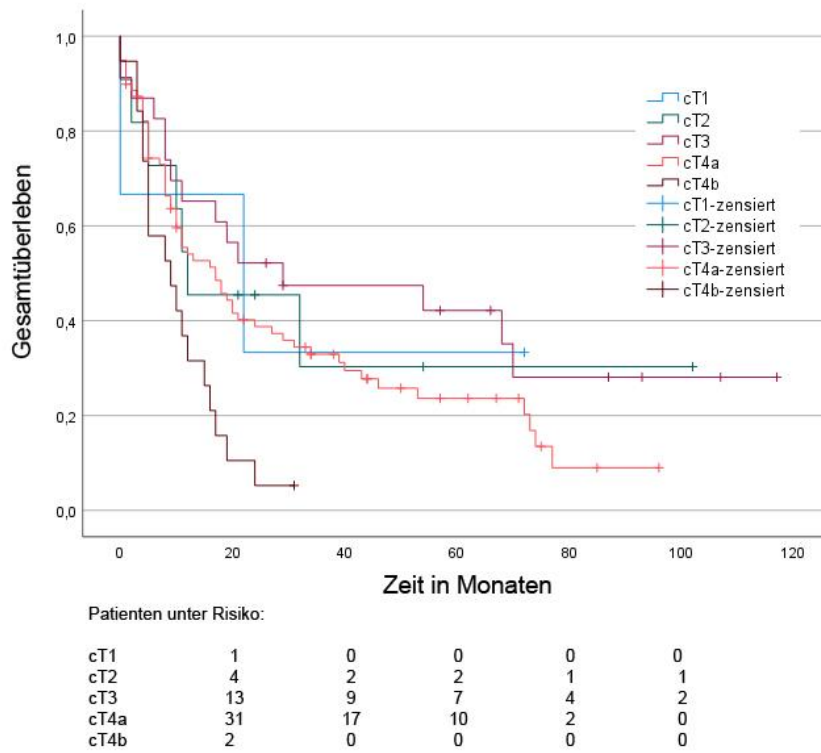


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf das initiale cT-Stadium.

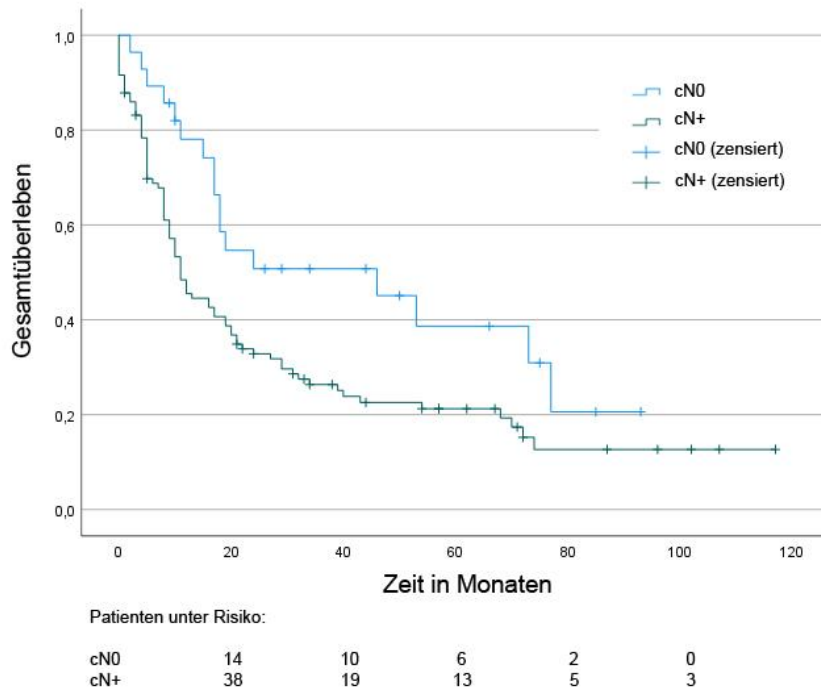


Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf das Vorliegen von initialen Halslymphknotenmetastasen.

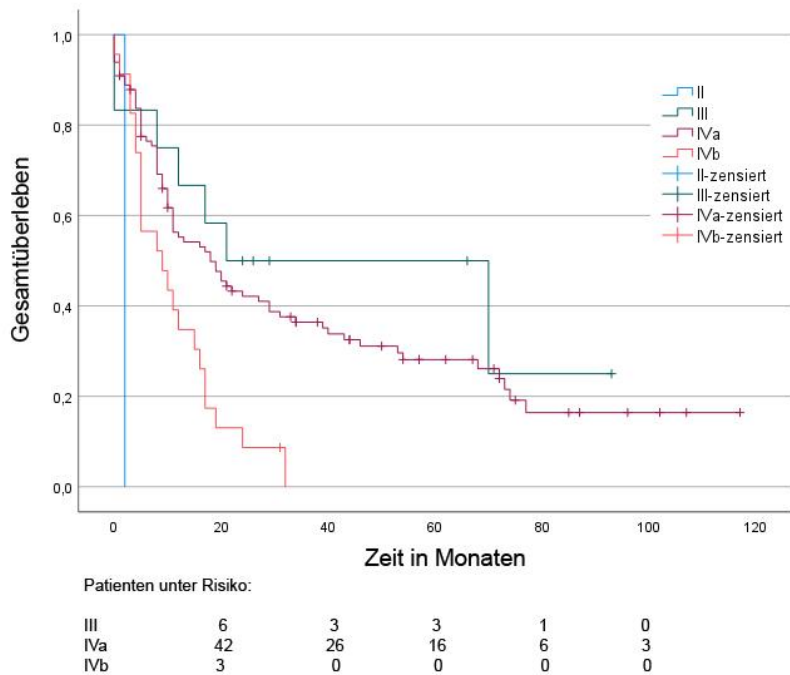


Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf die initialen UICC-Stadien.

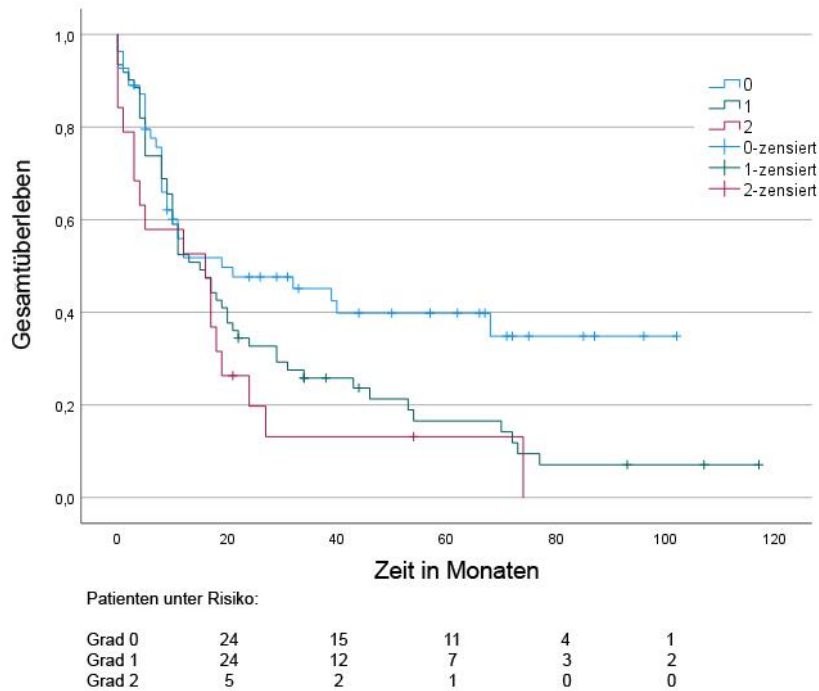
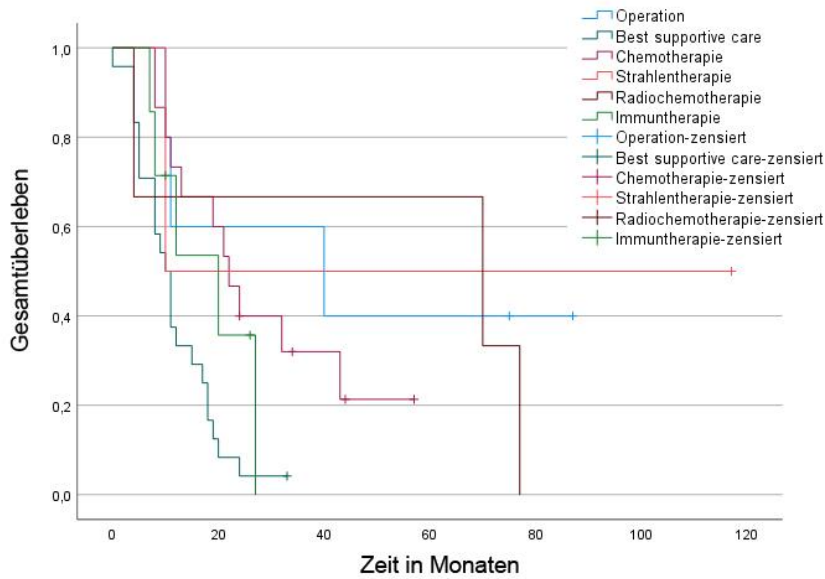


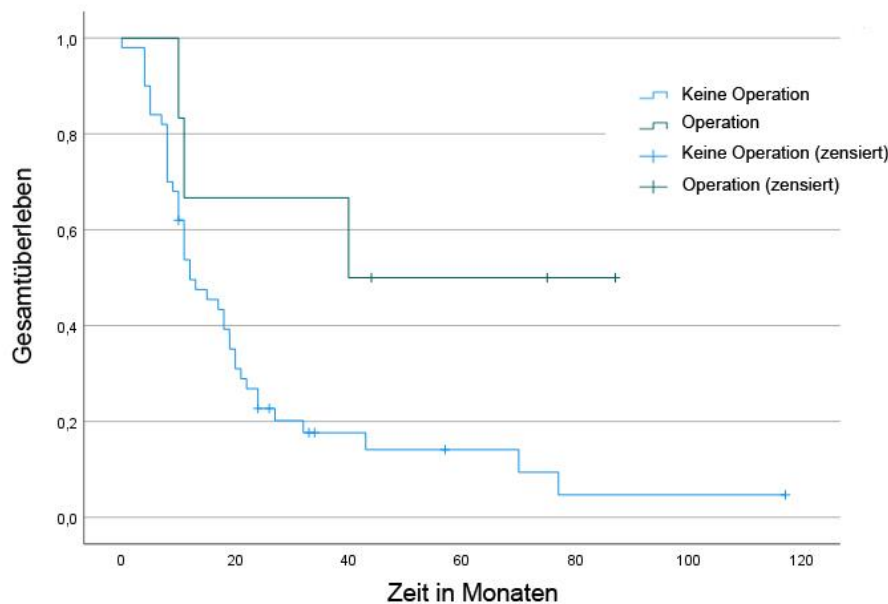
Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf den ECOG-Score.



Patienten unter Risiko:

Operation	3	2	2	1	0
Best supportive care	22	0	0	0	0
Chemotherapie	9	3	0	0	0
Strahlentherapie	1	1	1	1	1
Radiochemotherapie	2	2	2	0	0
Immuntherapie	2	0	0	0	0

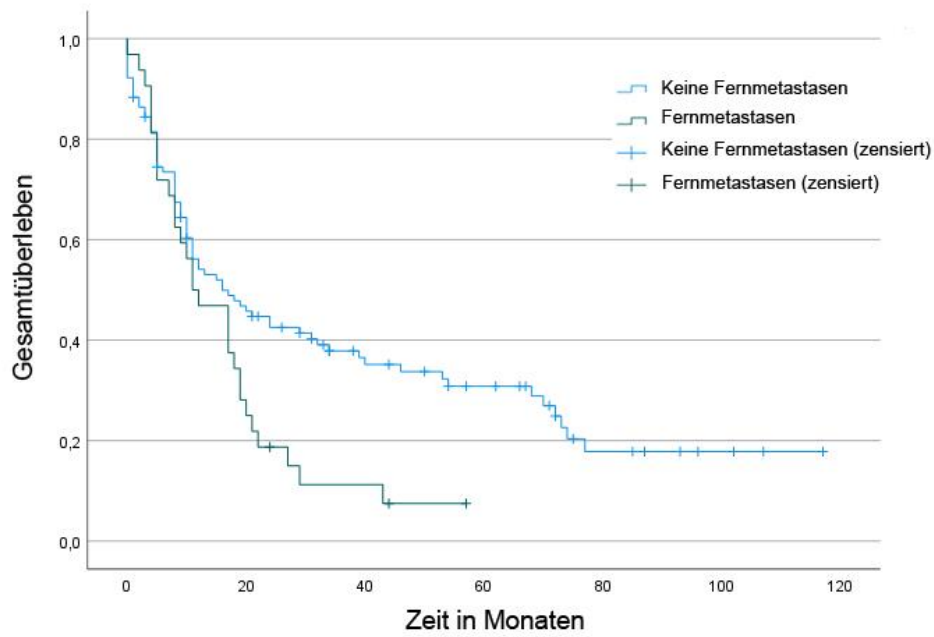
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf die Therapie der Lokalrezidive.



Patienten unter Risiko:

Keine Operation	16	5	3	1	1
Operation	4	3	2	1	0

Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf die Salvage-Operation im Falle eines Rezidives.



Patienten unter Risiko:

Keine Fernmetastasen	44	26	19	7	3
Fernmetastasen	8	3	0	0	0

Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Bezug auf das Vorliegen von Fernmetastasen während der Nachbeobachtungszeit.

3.2.2 Rezidivfreies Überleben

Der Median für das rezidivfreie Überleben der Kohorte lag ebenfalls bei 16 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 10,5 – 21,5). Das 2-, 3- und 5-Jahres-Überleben war jeweils wie folgt: 41,3%, 35,9% und 34,4%. Abbildung 16 zeigt das rezidivfreie Überleben der Studienkohorte.

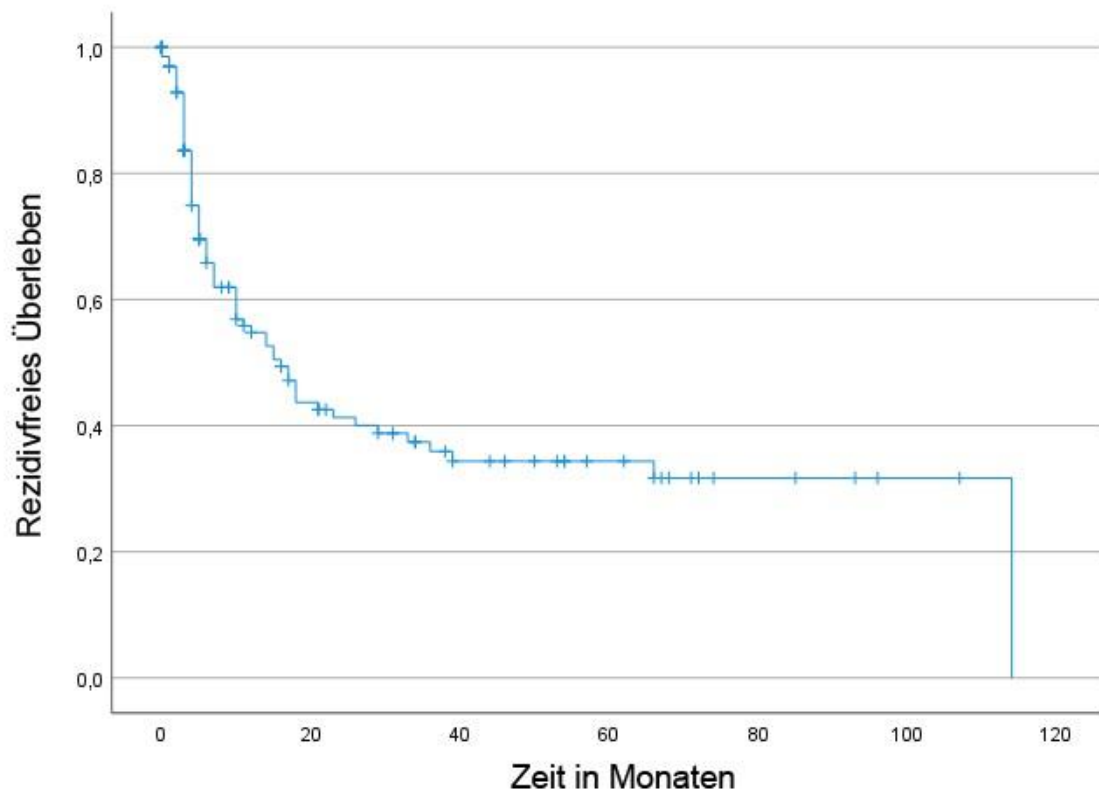


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben der gesamten Studienkohorte.

Tabelle 13 stellt die einzelnen patientenspezifischen Faktoren in Bezug auf das rezidivfreie Überleben durch die Kaplan-Meier-Analyse dar. Analog zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde auch hier das UICC-Stadium „II“ von der Analyse ausgeschlossen, da lediglich ein Patientenfall vorlag.

Tabelle 13: Rezidivfreies Überleben mit dem medianen Überleben in Monaten sowie dem 2-Jahres-Überleben mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen in Bezug auf patientenspezifische und therapiespezifische Aspekte.

	Medianes Überleben (95%-KI)	2-Jahres-Überleben (95%-KI)	p-Wert
Alter			0,31
< 65 Jahre	17 (6,0 – 28,0)	44,7% (31,8 – 57,6)	
≥ 65 Jahre	12 (3,3 – 20,7)	36,9% (22,4 – 51,4)	
Geschlecht			0,91
Männlich	16 (10,2 – 21,8)	40,9% (29,5 – 52,3)	
Weiblich	21 (3,0 – 39,0)	41,8% (23,3 – 60,4)	
Risikofaktoren			0,74
Ja	15 (1,1 – 28,9)	43,6% (30,3 – 56,9)	
Nein	16 (9,5 – 22,5)	37,9% (23,6 – 52,2)	
cT-Stadium			0,15
cT1	18 (0 – 100)	50,0% (0 – 100)	
cT2	4 (2,1 – 5,8)	40,0% (9,6 – 70,4)	
cT3	17 (0 – 67,5)	48,0% (25,6 – 70,4)	
cT4a	18 (7,6 – 24,8)	45,5% (32,6 – 58,4)	
cT4b	7 (4,8 – 9,2)	19,9% (0 – 42,4)	
CLNM - Initial			0,60
cN0	18 (5,9 – 30,1)	41,0% (21,4 – 60,6)	
cN+	15 (7,3 – 22,7)	41,7% (30,5 – 52,9)	
cUICC-Stadium			< 0,01
III	17 (0 – 79,0)	48,0% (15,9 – 80,1)	
IVa	18 (7,6 – 28,4)	46,7% (35,3 – 58,1)	
IVb	7 (4,8 – 9,2)	17,0% (0 – 36,5)	
ECOG-Score			0,77
Grad 0	14 (0 – 40,3)	48,8% (33,7 – 63,9)	
Grad 1	15 (8,9 – 21,1)	35,9% (22,2 – 49,6)	
Grad 2	18 (6,3 – 29,7)	36,4% (6,8 – 66,0)	
Differenzierungsgrad			0,41
Grad 1	16 (0 – 100)	57,1% (25,0 – 89,2)	
Grad 2	15 (8,6 – 21,4)	39,2% (27,8 – 50,6)	
Grad 3	11 (0 – 22,6)	41,5% (18,8 – 64,2)	
Operabler Befund			0,16

Ja	33 (0 - 100)	57,3% (32,8 – 81,8)	
Nein	15 (9,2 – 20,8)	38,3% (27,9 – 48,7)	

Für das rezidivfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug zum initialen UICC-Krankheitsstadium. Die dementsprechende Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist in Abbildung 17 dargestellt.

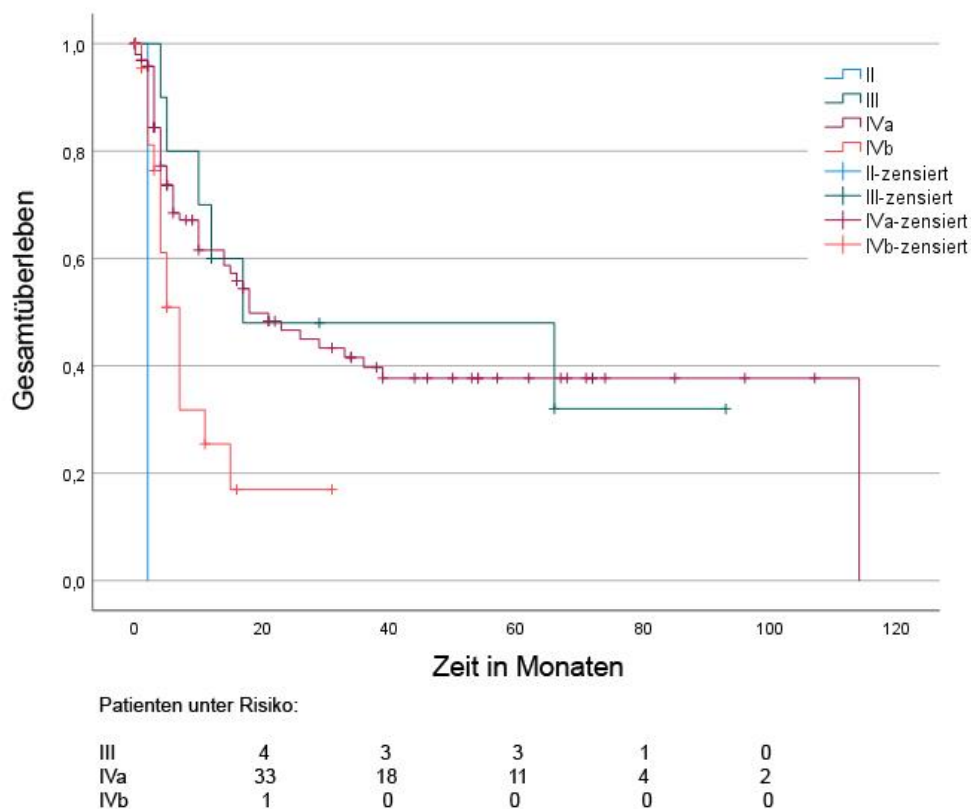


Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das initiale UICC-Stadium.

3.2.3 Cox-Regressionsanalyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse der Studienkohorte zeigten sich für ein reduziertes Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Assoziation für folgende Parameter: das initiale Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen (HR = 1,83), dem initialen UICC-Stadium IVb (HR = 2,67), einem ECOG-Score von 1 und 2 (jeweils HR = 1,60 und 2,08) und der Präsenz von Fernmetastasen (HR = 1,67). Ferner zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend bei Patienten ohne Salvage-Operation im Rezidivfall (HR = 3,19). Für das rezidivfreie Überleben zeigte sich kein Parameter statistisch signifikant. Die univariate Cox-Regression ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben mit Angabe des Hazard Ratios sowie dessen 95%-Konfidenzintervallen.

	Gesamtüberleben			Rezidivfreies Überleben		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Alter						
< 65 Jahre	1			1		
≥ 65 Jahre	1,05	0,71-1,56	0,80	1,27	0,79-2,03	0,33
Geschlecht						
Männlich	1			1		
Weiblich	1,10	0,72-1,70	0,66	1,03	0,61-1,75	0,91
Risikofaktoren						
Ja	1			1		
Nein	0,83	0,56-1,23	0,35	1,08	0,67-1,74	0,74
cT-Stadium						
cT1	1			1		
cT2	1,08	0,22-5,22	0,92	2,79	0,33-23,33	0,34
cT3	0,85	0,20-3,74	0,83	1,43	0,18-11,09	0,73
cT4a	1,32	0,32-5,41	0,70	1,88	0,26-13,72	0,53
cT4b	2,66	0,61-11,60	0,19	3,54	0,46-27,53	0,23
CLNM – Initial						
cN0	1			1		
cN+	1,83	1,09-3,09	0,02	1,16	0,66-2,03	0,61
cUICC-Stadium						
III	1			1		

IVa	1,20	0,58-2,49	0,63	0,92	0,42-2,05	0,85
IVb	2,67	1,18-6,05	0,02	2,17	0,87-5,40	0,10
ECOG-Score						
Grad 0	1			1		
Grad 1	1,60	1,03-2,50	0,04	1,20	0,72-2,01	0,48
Grad 2	2,08	1,15-3,77	0,02	1,09	0,51-2,34	0,83
Differenzierungsgrad						
Grad 1	1			1		
Grad 2	1,43	0,66-3,11	0,36	1,93	0,70-5,35	0,21
Grad 3	1,40	0,59-3,35	0,45	1,72	0,55-5,42	0,35
Operabler Befund						
Ja	1			1		
Nein	1,48	0,81-2,71	0,21	1,67	0,80-3,49	0,18
Lokalrezidiv						
Nein	1					
Ja	1,15	0,77-1,71	0,49			
Salvage-Operation						
Ja	1					
Nein	3,19	0,98-10,43	0,06			
CLNM – Rezidiv						
Nein	1					
Ja	1,03	0,48-2,22	0,94			
Fernmetastasen						
Nein	1					
Ja	1,67	1,07-2,60	0,02			

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom untersucht, welche mittels Radiochemotherapie im primären Setting behandelt wurden und somit nicht eine primäre operative Therapie im Sinne der Erstlinientherapie erhalten haben. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie lauten zusammengefasst:

- a. Insgesamt handelte es sich in 85,2% der Fälle um einen inoperablen Befund, so dass die Indikation zur Radiochemotherapie gestellt wurde, wobei vor allem Zunge und Mundboden als häufigste Lokalisationen vertreten waren. Dem gegenüber lehnten 14,8% der Patienten trotz früherem Krankheitsstadium und vorteilhafterem allgemeinen Gesundheitsstatus eine empfohlene operative Therapie ab.
- b. Während der Nachbeobachtungszeit entwickelten 41,5% der Patienten ein Lokalrezidiv, 6,7% ein Halslymphknotenrezidiv und 23,7% eine Fernmetastasen, während die mediane Zeit bis zum Krankheitsrezidiv zwischen 5 und 12 Monaten lag.
- c. Lokalrezidive und Halslymphknotenrezidive während der Nachbeobachtungszeit waren signifikant mit einer Fernmetastasierung assoziiert (OR jeweils 3,71 und 4,58).
- d. Die Rate an Osteoradionekrosen war 5,9%, wobei in 50% dieser Fälle ein ausgedehntes operatives Verfahren im Sinne einer Kontinuitätsunterbrechenden Unterkieferresektion mit anschließender mikrovaskulärer Rekonstruktion nötig war. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zu patientenspezifischen oder krankheitsspezifischen Risikofaktoren.
- e. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 36,6%. Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, reduzierterem Gesundheitsstatus, eingeschränkter Therapie im Falle eines Lokalrezidives, nicht durchgeführter Salvage-Operation im Falle eines Lokalrezidives und dem Vorliegen von Fernmetastasen zeigten ein statistisch signifikant schlechteres Gesamtüberleben.
- f. Das 2-Jahres-rezidivfreie Überleben lag bei 41,3%. Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigten ein statistisch signifikant reduzierteres rezidivfreies Überleben.

4.2 Interpretation der Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstands

4.2.1 Der Stellenwert der leitliniengerechten Therapie

Wie bereits in der Leitlinie beschrieben existieren evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen zur Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms. Hier wird klar bei einem operablen Befund und einem operationsfähigen Patienten die primäre Tumorresektion gegenüber der primären Radiochemotherapie favorisiert^{23,24}. Herausforderungen stellen hier zum einen die technische Machbarkeit dar, tumorfreie Resektionsgrenzen zu erhalten und zum anderen das funktionellen Outcome der Patient*innen auch langfristig zu berücksichtigen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der vorwiegende Anteil der Patienten aufgrund einer Inoperabilität des Lokalbefundes bei vorwiegend Zunge und Mundboden als Lokalisation eine primäre Radiochemotherapie erhalten hat.

Verbleibende Tumorzellen im Bereich der Resektionsränder (R1-Resektion) werden als einer der größten Risikofaktoren für ein reduzierteres Outcome im Rahmen der Therapie angesehen. Studien haben schon vor Jahrzehnten diesen Zusammenhang beschrieben und in den Leitlinien ist daher der Grundsatz verankert, dass in solchen Fällen, falls möglich, die Re-Resektion oder alternativ eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen sollte^{24,114}. Dieses Problem zeigt sich beispielsweise in der Behandlung von kleineren Larynxkarzinomen oder OPSCC durch Laserchirurgie, wo Hitzeartefakte den Resektionsrand nicht vollständig bestimmbar machen lassen¹¹⁵. Nach Grant et al ist hier ein gewisser Spielraum und klinische Erfahrung notwendig, sollte persistierendes Tumorgewebe vorliegen sollte hier mittels adjuvanter Therapie nachbehandelt werden. Eine weitere Möglichkeit, um eine Inoperabilität zu vermeiden ist eine Induktionschemotherapie, um nach einer Remissionsphase eine R0-Resektion durchführen zu können. Hier ist jedoch anzumerken, dass dieses Therapiekonzept kein Behandlungsstandard für das OSCC ist. Rivera et al. haben 113 Patienten mit T4b-Tumoren nach Induktionschemotherapie retrospektiv untersucht, wobei bei letztendlich 13 (11,5%) Patienten eine Resektion mit anschließender adjuvanter Therapie durchgeführt werden konnte¹¹⁶. Von diesen Patienten hatten 7 (53,8%) einen R1-Befund, wobei jeder Patient im Verlauf einen lokoregionären Progress entwickelte. Die Überlebensanalyse wurde anhand Patienten mit und ohne Response auf die Induktionschemotherapie unterteilt, wobei in jedem Fall Patienten mit einer R0-Resektion ein signifikant höheres Gesamtüberleben hatten als Patienten mit einer R1-Resektion oder ohne chirurgischer Intervention im Sinne einer primären Radiochemotherapie. Bei Patienten ohne Response auf die Induktionschemotherapie schnitten

R1-Patienten zunächst besser in Bezug auf das Gesamtüberleben ab als Patienten nach primärer Radiochemotherapie, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant bei insgesamt sehr geringer Fallzahl. So drängt sich hier die Frage auf, welche Therapie der größere Kompromiss ist: eine inkomplette Resektion mit anschließender Radiochemotherapie oder primäre Radiochemotherapie ohne Operation. Nach besten Wissen existieren zu dieser Fragestellung aktuell keine Studien, welche diese Fragestellung zuverlässig beantworten könnten.

Ein weiteres Argument für ein nicht-chirurgisches Vorgehen ist eine mögliche Verringerung von Komorbiditäten durch Organerhalt bei Wahrung der onkologischen Prognose. Studien haben gezeigt, dass ein reduziertes funktionelles Outcome wie zum Beispiel eine reduzierte Sprech- und Schluckfunktion von Mundhöhlenkarzinomen mit größeren Resektionen und Lokalisationen wie Mundboden oder Zunge einhergehen ¹¹⁷. Nicht zu vernachlässigen ist ebenso eine Strahlentherapie, wobei sich gezeigt hat, dass vor allem die Kombination mit einer Chemotherapie und ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer reduzierteren Lebensqualität einhergehen ¹¹⁸. Eine Vergleichsstudie von Crombie et al. zum Mundhöhlenkarzinom und Lebensqualität zwischen primärer Radiochemotherapie und einer Operation zeigte keine signifikanten Unterschiede, wobei die chirurgische Therapie grundsätzlich vorteilhaftere Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität gezeigt hat ¹¹⁹. Somit kann das Argument der Komorbiditäten beim Mundhöhlenkarzinom als kritisch angesehen werden. Im Gegensatz dazu scheinen sich andere, nah lokalisierte Tumorentitäten wie das OPSCC darzustellen. So gibt es Berichte darüber, dass eine nicht-chirurgische Therapie im Sinne einer Strahlentherapie ein besseres funktionelles Outcome in Bezug auf die Schluckfunktion zeigt als eine chirurgische Therapie ¹²⁰. Diese Beobachtung lässt sich beispielsweise auch beim Larynxkarzinom sehen. Hier war in den frühen Jahren noch die operative Therapie im Sinne einer totalen Laryngektomie mit anschließender adjuvanter Behandlung je nach Risikostratifizierung der Goldstandard ¹²¹. Dies hatte eine deutlich reduzierte Lebensqualität, immense Einschränkung in Bezug auf Sprech- und Schluckfunktion sowie eine Stigmatisierung der Patienten zur Folge. Mittlerweile hat sich hier die primäre Radiochemotherapie im Sinne einer organpräservierenden Therapie für den Großteil der Fälle durchgesetzt, wobei im Vergleich zur Operation ein je nach Krankheitsstadium vergleichbares onkologisches Outcome erreicht werden konnte. Die primäre Radiochemotherapie spielt auch für das HPV-positive OPSCC in Bezug auf die onkologische Prognose und der Möglichkeit einer Deeskalation eine relevante Rolle,

sodass in gewisser Risikokonstellation die Empfehlung zur Chirurgie oder primären Radiochemotherapie gleichauf ist ¹²². Der für beide Entitäten Aspekt der organpräservierenden Therapie ist also ein relevanter Punkt, wobei dies auf das direkt benachbarte Mundhöhlenkarzinom aufgrund verschiedener biologischer Aspekte nicht zu übertragen ist.

Die Non-Adhärenz zur leitliniengegebenen Therapien, insbesondere die Ablehnung einer Operation, ist ein weiteres wichtiges Thema in der Onkologie. In dieser Arbeit lehnten 14,8% des Gesamtkollektivs eine operative Behandlung, trotz Empfehlung durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz, ab. Für das Mundhöhlenkarzinom hat sich beispielsweise in Bezug auf eine empfohlene adjuvante Therapie gezeigt, dass ein Ablehnen dieser mit einer schlechteren Prognose verbunden war ¹¹³. In einer Studie von Cohen et al. wurden 25.620 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren über die US-amerikanische National Cancer Database in Bezug auf das Einhalten einer leitliniengerechten Therapie analysiert ¹²³. Hier zeigte sich, dass die Einhaltung der leitliniengerechten Therapie lediglich in 75% der Fälle nachzuweisen war und die Ablehnung einer chirurgischen Therapie mit einer signifikant schlechteren onkologischen Prognose verbunden war. Weiterhin zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass ein Alter über 65 Jahren, weibliches Geschlecht, afro-amerikanische Ethnie, Komorbiditäten der Patienten, ein reduzierterer Versicherungsstatus, ein fortgeschrittenes Tumorstadium, Versorgungseinrichtungen abseits von akademischen oder forschungsorientierten Einrichtungen und insbesondere die Lokalisierung Mundhöhle statistisch signifikante Prädiktoren für eine Ablehnung der leitliniengerechten Therapien waren. Eine Studie aus Taiwan hatte sich dezidiert mit Mundhöhlenkarzinomen beschäftigt, und über die nationale Krebsdatenbank Taiwans 23.217 Patienten untersucht ¹²⁴.

Hier zeigte sich, dass insgesamt 14% der Patienten keine kurativ intendierte Operation erhielten, die Rate an Patienten, bei denen eine empfohlene Operation jedoch explizit abgelehnt wurde, lediglich bei 3% lag. Es hat sich gezeigt, dass die onkologische Prognose signifikant schlechter war bei den Patienten, wo keine operative Therapie erfolgt ist. Ein hohes Patientenalter, das weibliche Geschlecht, fortgeschrittene Tumorstadien und ein BMI unter 18,5 waren mit einer nicht-chirurgischen Therapie assoziiert.

4.2.2 Die Rolle der Salvage-Operation im Rezidivfall

Das lokoregionäre Rezidiv und dessen Behandlung im Rezidivfall nach primär kurativ intendierter Behandlung ist eine der großen Herausforderungen im Rahmen der Tumornachsorge. Die Rezidivraten sind hier von zahlreichen Faktoren abhängig, wie in etwa der histopathologischen Risikokonstellation und Aspekte in der Behandlung, was einen Vergleich der Zahlen erschwert. In einer eigenen Studie konnte gezeigt werden, dass beispielsweise nach chirurgischer Behandlung und Ablehnung einer adjuvanten Nachbehandlung die Rate an Rezidiven bei 61%, und damit um 34,2% höher als die Vergleichsgruppe mit adjuvanter Therapie, lag ¹¹³. Andere Studien, unter anderem mit Kollektiven nach erfolgter primärer Radiochemotherapie, wiesen mit 17,1% und 73% große Spannweiten auf ^{125,126}. Das Risiko ist bei dieser Behandlungsmodalität schwieriger einzuordnen als nach primärer Operation, da sich hier nicht an freien Resektionsrändern orientiert werden kann, sondern das Ansprechen auf die Behandlung mit in Betracht gezogen muss, wobei eine Differenzierung zwischen Rezidiv oder Progress einer verbleibenden Erkrankung schwer zu treffen ist. Nichts desto trotz, und das zeigt auch diese Arbeit, hat das lokoregionäre Rezidiv einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten, wobei die Prognose von isoliert lokalen Rezidiven sich als günstiger erwiesen hat als von regionären oder lokoregionären ¹²⁷.

Diverse Studien haben, analog zu dieser Arbeit, einen positiven Einfluss einer Salvage-Operation auf die Prognose nach lokoregionären Rezidiv gezeigt. So berichteten Hosni et al. dass in ihrer Kohorte von allen Patienten mit lokoregionären Rezidiven in 65% der Fälle eine Salvage-Operation nach einer medianen Zeit von 9 Monaten möglich war und durchgeführt wurde, wobei von diesen Patienten 59% tumorfrei bis zum letzten Follow-up waren ¹²⁸. In einer Studie von Lin et al. wurden 11 Patienten an einem lokoregionären Rezidiv operiert, wobei 6 (54,5%) im Anschluss tumorfrei waren ¹²⁶. Eine weitere Studie von Tan et al. konnte bei Patienten mit lokoregionären Rezidiven nach primärer Radiochemotherapie eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 43,4% gezeigt werden, wobei ein initiales Stadium IV des Tumors sowie eine kombiniert lokoregionäre Metastasierung unabhängige Risikoprädiktoren für ein reduziertes Überleben waren ⁹².

Analog zur Primärtherapie bleibt nach Salvage-Operation zudem die Frage der adjuvanten Strahlentherapie, die sich nach vorangegangener Strahlentherapie als zunehmend kritisch in Bezug auf die Strahlenreserve zeigen kann und steigende Nebenwirkungen

abgewogen werden müssen. So können Rezidive, welche innerhalb eines 6 Monate Zeitraumes bei vorangegangener Strahlentherapie mit Dosen über 50Gy auftreten, als strahlenresistent gewertet werden ¹²⁹. In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurden 130 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Bezug auf die Therapiemodalität Salvage-Operation mit Nachbeobachtung versus Salvage-Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie verglichen, wobei alle Patienten bereits eine Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie erhalten haben ¹³⁰. Es konnte gezeigt werden, dass der Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben statistisch nicht signifikant war, jedoch ein signifikant verbessertes RFS bei einer erneuten Radiochemotherapie nach Salvage-Operation mit einer HR von 1,68 vorlag. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass eine erneute Bestrahlung signifikant mehr akute sowie verspätete Nebenwirkungen gezeigt hat. So war die Rate an ORNJ in der Re-Bestrahlungsgruppe bei 17% versus 0% in der Kontrollgruppe. Limitationen dieser Studie war jedoch, dass die Primärtherapie nicht explizit eine primäre Radiochemotherapie war und der Anteil von OSCC lediglich bei 18,5% lag.

In einer aktuellen Meta-Studie wurde die Salvage-Operation mit nicht-chirurgischen Salvage-Therapien beim Kopf-Hals-Karzinom verglichen ¹³¹. Bei 15 eingeschlossenen Studien zeigte eine chirurgische Therapie ein besseres 5-Jahres Gesamtüberleben im Vergleich zu nicht-chirurgischen Therapien (26-67% versus 0-32%) bei einer gepoolten HR von 0,25 für die Salvage-Operation. Limitationen waren jedoch, dass die Studienkollektive teilweise deutlich inhomogen waren, insbesondere in Hinblick auf die zahlreichen nicht-chirurgischen Therapien.

4.2.3 Der Einfluss der Fernmetastasierung beim oralen Plattenepithelkarzinom

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Fernmetastasenrate von 23,7% während der Nachbeobachtungszeit signifikant mit einem schlechten Überleben assoziiert waren, wobei Fernmetastasen signifikant häufiger in Kombination mit einem lokoregionären Rezidiv auftraten.

Eine Fernmetastasierung wird in der Literatur als einer der wichtigsten Faktoren für eine schlechte Prognose angesehen, und die deutsche Leitlinie beschreibt sehr deutlich, dass ein Mundhöhlenkarzinom in diesem Fall als unheilbar angesehen werden muss ²³.

In einer aktuellen Metastudie, welche 45.404 Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle unabhängig der Primärtherapie einschloss, konnte eine generelle Rate an Fernmetastasierungen von 10% gezeigt werden ¹³². Die Rate an Fernmetastasen von

Patienten mit einem OSCC nach primärer Radiochemotherapie liegt in der Literatur zwischen 7 - 20,5%, wobei je nach Stratifizierung Zahlen von bis zu 24% berichtet wurden^{126,128,133–137}. In der Studie von Hosni et al. konnte gezeigt werden, dass vor allem der initiale Halslymphknotenstatus mit einer erhöhten Rate von Fernmetastasen einherging (25% bei cN2-3 versus 3% bei cN0-1)¹²⁸. In der Studie von Lin et al. war eine Fernmetastasierung in allen Fällen mit einer unkontrollierten, lokoregional fortgeschrittenen Erkrankung assoziiert¹²⁶. Diese Assoziationen konnten teilweise auch bei primär chirurgisch behandelten Patienten getroffen werden. So wurde in einer Studie von Hasegawa et al. gezeigt, dass bei einer Rate von 6,7% Fernmetastasierung diese vor allem mit einem höheren Krankheitsstadium, einem erhöhten Differenzierungsgrad, lokoregionären Metastasen sowie multiplen Halslymphknotenmetastasen und ENE assoziiert war¹³⁸.

Entsprechend der deutschen Leitlinie ist bei Fernmetastasierung und nicht-heilbarer Erkrankung per definitionem eine kurative Behandlung nicht mehr sinnvoll möglich, und auch die US-amerikanische NCCN-Leitlinie hält sich in Bezug auf die Rezidivtherapie bei vorliegender Fernmetastasierung bedeckt und empfiehlt beispielsweise die Evaluation von palliativen Therapieregimen, wie der palliativen Strahlentherapie^{23,24}. Nichtsdestotrotz findet auch die chirurgische Therapie bei Fernmetastasierung Erwähnung, vor allem in Bezug auf Lungenmetastasen. So werden als Kriterien für ein chirurgisches Vorgehen folgende Bedingungen beschrieben: eine sinnvolle Operationsfähigkeit des Patienten, eine kontrollierte lokoregionäre Situation, keine weitere Fernmetastasierung und die Operabilität (R0) der Metastase¹³⁹. Als weiteres Kriterium wird unter anderem eine schwierige Differenzierung zu einem primären Lungenkarzinom genannt, worauf in der Einleitung dieser Arbeit bereits eingegangen wurde. In zwei Studien konnte ein Überlebensvorteil von jeweils 14,9% und 55% Differenz im Gesamtüberleben gezeigt werden^{140,141}. Die Kriterien machen jedoch auch deutlich, dass das Patientenkollektiv, das für diesen Eingriff in Frage kommen kann, äußerst limitiert ist, da insbesondere nach primärer Radiochemotherapie als Zweitlinientherapie und oft begleitenden lokoregionären Rezidiven keine sinnvolle Operabilität gegeben ist. Nichtsdestotrotz ist die Literatur limitiert und weitere Studien sind zur Klärung dieser Fragestellung notwendig. In dieser Arbeit wurde keine chirurgische Therapie der Fernmetastasierung durchgeführt.

4.2.4 Osteoradionekrosen nach primärer Radiochemotherapie

Die ORNJ als Langzeitfolge nach Strahlentherapie ist aufgrund der deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und Rezidivneigung ebenfalls eine relevante Herausforderung im Rahmen der Tumornachsorge.

Bei Patienten nach primärer Radiochemotherapie zeigt sich in der aktuellen Literatur eine Rate von ORNJ zwischen 3,2 – 20,7% mit einem Durchschnitt von 10,8%^{125,128,145,133–137,142–144}. In der Studie von Foster et al. war eine ORNJ signifikant mit der Tumorlokalisation Mundboden assoziiert, hier lag die Rate nach Stratifizierung bei 50%¹²⁵. Die Rate von 5,9% aus dieser Arbeit liegt insgesamt im unteren Bereich knapp unterhalb des Durchschnittes. Wie bereits in der Einleitung beschrieben ist unter anderem die Modalität der Strahlentherapie bzw. die Strahlendosis ein Risikofaktor für die Entstehung einer ORNJ. Dadurch können zwei Hypothesen aufgestellt werden: 1) die adjuvante Strahlentherapie nach Operation hat aufgrund der niedrigeren Gesamtstrahlendosis ein vermindertes ORNJ-Risiko als die primäre Radiochemotherapie und 2) eine IMRT hat aufgrund der Aussparung knöcherner Strukturen bei Tumoren ohne Knocheninvasion ein geringeres Risiko für eine ORNJ als die konventionelle Strahlentherapie.

In der Studie von Gore et al. wurden Patienten nach primärer Operation und adjuvanter Strahlenchemotherapie mit Patienten nach primärer Radiochemotherapie verglichen¹⁴³. Hier zeigte sich eine vergleichbare Rate an ORNJ (13% versus 12%). In einer Studie zum Vergleich von OPSCC bezüglich der Primärtherapie Operation mit Adjuvanz versus Radiochemotherapie zeigte sich bei einer Gesamtrate von 11% ORNJ eine gleiche Verteilung auf beide Therapiegruppen¹⁴⁶. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in der Studie von Kravets et al. gezeigt werden, wo Zungenkarzinome in Hinblick auf eine Operation mit Adjuvanz versus Radiochemotherapie verglichen wurden. Die Adjuvanz-gruppe hatte eine leicht höhere Rate an ORNJ (15,8% versus 13,4%) als die Radiochemotherapie-gruppe, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war¹⁴⁷. Auch wenn, wie bereits in der Einleitung erwähnt, Studien herausgestellt haben, dass das Risiko auf eine ORNJ unter anderem abhängig von der Strahlendosis ist, scheint der Unterschied zwischen primären und adjuvanen Setting weniger relevant zu sein. Weitere Risikofaktoren, wie Tumorlokalisation oder die Rolle der Knocheninvasion könnten ebenfalls eine Rolle in der Entstehung einer ORNJ spielen. In der Studie von Cohen et al. zeigte sich nach primärer Radiochemotherapie bei 17,9% der Patienten eine ORNJ, wobei eine Knocheninvasion und Miteinbeziehung des Knochens in das Strahlenfeld, die in 42% der Fälle vorlag, kein

signifikanter Risikoprädiktor war ¹³⁶. Dieser erhöhten Rate steht die Studie von McDowell et al. gegenüber, wo T4 Tumoren der Zunge ohne Mundbodenaffektion und ohne Knocheninvasion eingeschlossen wurde und die Rate von ORNJ lediglich bei 3,2% lag ¹³⁷. Die Lokalisation Mundboden wurde in der Studie von Foster et al. als einziger Risikoprädiktor für die Entstehung einer ORNJ identifiziert (OR: 5,53), wobei die höchsten Raten an ORNJ unter anderem auch im Bereich der Innenwange zu verzeichnen waren, wobei niedrige Raten im Bereich der Zunge, Retromolarregion und Gingiva vorlagen ¹²⁵. Hier ist anzumerken, dass die Verteilung der ORNJ-Raten diesbezüglich nicht eindeutig mit einer möglichen Knocheninfiltration in Zusammenhang stehen. In zwei weiteren Studien wurde die Lokalisation Unterkiefer als Risikoparameter identifiziert ^{148,149}.

Auch in Bezug auf die Modalität der Strahlentherapie, also IMRT versus konventionelle Strahlentherapie, geht aus der Literatur keine eindeutige Schlussfolgerung hervor. So zeigt die Studie von Foster et al., dass die ORNJ-Raten ab einer Zeitperiode, wo IMRT ausschließlich im Rahmen der Strahlentherapie verwendet wurde, nicht signifikant niedriger waren als in der Zeit davor ¹²⁵. Auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant war, ging eine IMRT dennoch mit einer niedrigeren Odds-Ratio einher (OR: 0,61; 95%-KI: 0,37 – 3,86; $p = 0,76$). In einer weiteren Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer konventionellen Strahlentherapie und einer IMRT herausgestellt werden (10% versus 11%) ¹⁵⁰. Nichtsdestotrotz war in der Studie von Pedro et al. eine konventionelle Strahlentherapie signifikant mit der Entstehung einer ORNJ assoziiert ¹⁴⁶. Da in der heutigen Zeit die IMRT der Standard in der Behandlung ist, erübrigt sich jedoch der Vergleich der beiden Methoden, da die Vorteile der IMRT nicht nur in Bezug auf eine mögliche ORNJ-Entstehung der konventionellen Strahlentherapie deutlich überwiegen. Die ORNJ ist generell ein herausfordernd zu behandelndes Krankheitsbild, da immer wieder auftretende traumatische oder entzündliche Prozesse im Bereich der Zähne und der Kiefer eine erneute Entstehung oder einen weiteren Progress triggern können ¹⁵¹. In der Studie von Stenson et al. in Bezug auf eine primäre Radiochemotherapie konnten 5 von 9 Patienten mit lediglich einem operativen Eingriff erfolgreich behandelt werden, die restlichen Patienten benötigten mehrfache Eingriffe im Verlauf ¹³⁴. Weiterhin wurde in der Studie von Crombie et al. gezeigt, dass 50% der Patienten eine ausgedehntere operative Therapie im Sinne einer Resektion mit Rekonstruktion durch ein mikrovaskuläres Transplantat benötigt haben ¹³⁵. Beide Beobachtungen lassen sich auch in dieser Arbeit machen.

4.2.5 Die onkologische Prognose nach primärer Radiochemotherapie

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die primäre nichtchirurgische Therapie im Sinne einer Radiochemotherapie mit einem reduzierten Überleben sowie einer reduzierten onkologischen Prognose assoziiert war. In der aktuellen Krebsstatistik des Robert-Koch-Instituts werden die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 47 und 55% angegeben¹⁵². Hier ist anzumerken, dass es sich hierbei um eine globale Statistik handelt ohne Stratifizierung nach Confoundern und in Bezug auf die eingeschlossenen ICD-10-Codes auch das OPSCC und andere Entitäten wie Parotiskarzinome Teil der Statistik sind. Direkte Vergleiche der Studienkohorte in dieser Arbeit sind nur erschwert mit anderen Studienkohorten vergleichbar, da zahlreiche Risikofaktoren das Überleben beeinflussen und Kollektive daher nur bedingt vergleichbar sind. In einer Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe konnte unter anderem gezeigt werden, dass die 2-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenen OSCC nach operativer Therapie mit adjuvanter Therapie bei 88,6% und 74,2% lagen (jeweils OS und RFS)¹¹³. Im Falle einer nicht durchgeführten leitliniengerechten adjuvanten Therapie aufgrund einer Ablehnung der Patienten sanken diese Überlebensraten auf jeweils 72,7% und 39,1%. Vergleicht man nun isoliert diese Zahlen mit denen dieser Arbeit, so sind die Überlebensdaten in Bezug auf das RFS einer primären Radiochemotherapie mit denen der Operation ohne leitliniengerechten Adjuvant vergleichbar, jedoch ist das OS bei der primären Radiochemotherapie relevant reduziert.

Diverse Autoren haben sich mit der primären Radiochemotherapie beim Mundhöhlenkarzinom im Rahmen von retrospektiven Beobachtungsstudien auseinandergesetzt^{125,126,144,145,147,153–155,128,133–137,142,143}. Dabei wurden folgende Überlebensraten berichtet: für das 2-Jahres OS zwischen 38-76%, für das 3-Jahres OS zwischen 22-64,9% und für das 5-Jahres OS zwischen 15-63,2%. Weiterhin wurde ein 2-Jahres RFS zwischen 70,6-90%, ein 3-Jahres RFS zwischen 25-72,1% und ein 5-Jahres RFS zwischen 15,5-78,6% berichtet. Dabei fällt auf, dass zwischen den Studien eine teils sehr große Varianz in den Ergebnissen besteht und die Wiedergabe der Ergebnisse teils inhomogen ist. So wird beispielsweise in der Studie von Gore et al. die chirurgische Therapie mit adjuvanter Strahlentherapie mit der primären Radiochemotherapie verglichen, wobei keine genauen Überlebensraten angegeben wurden¹⁴³. Nichtsdestotrotz hat diese Studie gezeigt, dass in der Cox-Regressionsanalyse eine operative Therapie mit einer 94%-igen Reduktion in Bezug auf das krankheitsbezogene Versterben und einer 90%-igen Reduktion in Bezug

auf das allgemeine Versterben im Vergleich zur nichtchirurgischen Therapie assoziiert ist. Neben dieser Studie haben 6 weitere Studien ihre Kohorten mit einer Gruppe nach chirurgischer Therapie verglichen, wobei mit Ausnahme zweier Studien sich durchweg ein signifikanter Überlebensvorteil der chirurgischen Behandlung gezeigt hat ^{134,137,145,147,153,155}. In der Studie von Stenson et al. lag zwar kein statistisch signifikanter Unterschied vor, jedoch zeigten Patienten nach primärer operativer Therapie ein höheres Überleben (80,5% versus 73% für das 2-Jahres OS) ¹³⁴. Tangthongkum et al. berichteten ebenfalls von keinem signifikanten Unterschied, wobei die Raten allgemein erniedrigt waren und die primäre Radiochemotherapie besser abgeschnitten hat (33% versus 24% in Bezug auf das 5-Jahres-OS) ¹⁴⁵. Limitationen aller dieser Studien ist jedoch der retrospektive Charakter und die teilweise niedrige Fallzahl, wobei teilweise nur 31 Patienten eingeschlossen wurden. Um das Problem der Fallzahl bei retrospektiven Studien zu umgehen, wurden in den vergangenen Jahren vermehrt größere Datenbankstudien initiiert. In diesem Sinne haben Cannon et al. die US-amerikanische Datenbank SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm) bezüglich einer nichtchirurgischen Therapie beim OSCC untersucht ¹⁵⁶. Dabei konnten mit 5856 Patienten mit resektablen Tumoren eingeschlossen werden. Die Studie hat gezeigt, dass die primäre operative Therapie gegenüber der primären Radiochemotherapie ein signifikant verbessertes Überleben gezeigt hat, jedoch ebenfalls ein über die Jahre steigender Trend der Verwendung der nichtchirurgischen Therapie zu verzeichnen war.

Dem anschließend konnte auch ein Überlebensvorteil der chirurgischen Therapie in einer randomisiert kontrollierten Studie und dessen 10-Jahres Aktualisierung gezeigt werden ^{157,158}. Eingeschlossen wurden Kopf-Hals-Karzinome im Allgemeinen, unter anderem auch HPV-positive OPSCC, und für die gesamte Kohorte bestand kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-OS und -RFS in Bezug auf eine chirurgische Therapie versus eine primäre Radiochemotherapie (45% versus 35% und 56% versus 46%, jeweils $p = 0,26$ und $p = 0,64$). Nach Stratifizierung für das OSCC hat sich jedoch gezeigt, dass zwischen beiden Therapieformen ein signifikanter Unterschied besteht (5-Jahres RFS: 68% versus 12%, $p = 0,04$). Dieser Zusammenhang verdeutlicht einmal mehr den relevanten Unterschied in Bezug auf das therapeutische Ansprechen auf eine nichtchirurgische Therapie und dessen Stellenwert beim OSCC im Kontext der verschiedenen Subgruppen von Kopf-Hals-Karzinomen.

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Für diese Studie sind einige Schwächen zu erwähnen. Zum einen kann es aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zu gewissen Fehlerquellen kommen, da die Daten aus den klinischen Akten der Patienten nicht explizit auf das jeweilige Studiendesign zugeschnitten sein können und diesbezüglich ein Abhängigkeitsverhältnis besteht. Ein weiterer relevanter Faktor, vor allem in Bezug auf Kopf-Hals-Karzinome, ist der Confounder. So konnte unter anderem in der randomisiert kontrollierten Studie von Iyer et al. in der Gesamtkohorte kein Überlebensunterschied in Bezug auf chirurgische und nichtchirurgische Therapie gezeigt werden, welcher nach Stratifizierung auf das OSCC signifikant ausfiel ¹⁵⁷. Das Ziel der Präzisierung der Einschlusskriterien in dieser Arbeit war die Reduktion des Confoundings, was als Stärke der Studie angesehen werden kann. Nichtsdestotrotz führt dies auch immer dazu, dass die Fallzahl reduziert wird, was auch in dieser Arbeit der Fall war. So müssen gewisse Erkenntnisse und p-Werte explorativ und rein deskriptiv angesehen werden, da eine reduzierte Teststärke die Wahrscheinlichkeit verringert, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang einen wahren Effekt widerspiegelt. Um das Evidenzniveau zu steigern könnten prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt werden. Hier ist jedoch explizit anzumerken, dass aufgrund der Tatsache, dass die primäre Radiochemotherapie nicht die leitlinienempfohlene Therapie beim OSCC ist, die ethische Vertretbarkeit in Bezug auf die Durchführbarkeit so einer Studie zur Untersuchung dieser Fragestellung kritisch zu betrachten ist.

4.4 Ausblick und Implikationen für Forschung und Praxis

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen im Kontext der bereits bestehenden Evidenz und Empfehlungen der Leitlinien darauf schließen, dass eine nichtchirurgische Therapie beim OSCC lediglich als Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen sollte. Dabei können zum einen die Compliance und Verbesserung in der Operabilität des OSCC Ansätze zur Optimierung in der Patientenversorgung sein.

Ein geringer Teil der Patienten in dieser Arbeit (14,8%) lehnten die leitliniengerechte Therapie trotz Durchführbarkeit ab. Dem sich anlehnend stehen die Ergebnisse von Cannon et al., wo gezeigt wurde, dass ein steigender Trend in der Verwendung nichtchirurgischer Therapien verzeichnet wird ¹⁵⁶. Es gilt daher, in solchen Fällen Patienten zu sensibilisieren und das Für und Wider der Behandlungsoptionen zu besprechen. Dabei ist zwar die

onkologische Prognose entscheidend, und die Ergebnisse dieser Arbeit positionieren sich ganz klar gegen eine nichtchirurgische Therapie, jedoch müssen auch die Nachteile einer chirurgischen Therapie mit den Patienten diskutiert werden, wo vor allem auch das funktionelle Ergebnis und die Lebensqualität entscheidende Argumente in der Berücksichtigung sind. Diesbezüglich wurde im Kapitel 4.2.1 bereits eingegangen. Das funktionelle Outcome sowie die Lebensqualität der Patienten kann über sogenannte PROMS (englisch: patient-reported outcome measures) prospektiv erfasst werden, und dessen Implementierung in den klinischen Praxisalltag wurde in den letzten Jahren immer populärer ¹⁵⁹. Somit ist in den kommenden Jahren ein Evidenzzuwachs aus diesen prospektiven Daten zu erwarten, was neue Erkenntnisse in der Versorgungsforschung schaffen könnte.

Die Verbesserung in der Operabilität kann unter anderem durch den Aspekt der diagnostischen Verzögerung optimiert werden. Wie durch unsere Arbeit und diverse andere Studien gezeigt wurde, korreliert die onkologische Prognose mit dem Krankheitsstadium und der Tumorgröße, wobei eine frühe Diagnosestellung dem entgegenwirken könnte. In einem aktuellen Review wurde gezeigt, dass in etwa 50% der Fälle ein OSCC verspätet diagnostiziert wird ¹⁶⁰. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass der größte Aspekt in der Behandlungsverzögerung die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und initiale Vorstellung beim Behandler mit durchschnittlich 104,7 Tagen war ¹⁶¹. Hier ist anzumerken, dass Gründe für diese Verzögerung vielfältig sind, wobei zum einen patientenspezifische Faktoren und auch gesundheitsökonomische Faktoren eine Rolle spielen können. Es besteht Evidenz, dass Programme zur Krebsvorsorge und Früherkennung einen erheblichen Einfluss auf die onkologische Prognose haben und der steigende Trend hierfür einen positiven Ausblick hat ¹⁶².

Weitere Ansätze sind die Optimierung in der neoadjuvanten Therapie zur Verkleinerung des Tumors und Schaffen eines operablen Zustandes, beispielsweise durch Innovationen in der Immuntherapie. Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben zeigten die letzten Jahre Fortschritte in der Immuntherapie, wobei der Einsatz aktuell noch auf die Rezidivtherapie beschränkt ist. Aktuell sind zwei Phase-III-Studien in Arbeit, wo der Effekt von Nivolumab und Ipilimumab, jeweils Checkpointinhibitoren von PD-1 und CTLA-4, im neoadjuvanten Setting untersucht wird ^{163,164}. Aktuelle Ergebnisse einer Phase-III-Studie für das maligne Melanom zeigen bereits vielversprechende Effekte ¹⁶⁵.

5 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine primäre Radiochemotherapie im Sinne einer Zweitlinientherapie beim Mundhöhlenkarzinom mit einer reduzierten onkologischen Prognose verbunden war, und unter anderem das Krankheitsstadium, der initiale Gesundheitsstatus und das Vorliegen von Fernmetastasen einen signifikanten Einfluss hatten. Dabei lag bei einem kleineren Anteil des Studienkollektivs eine primäre operable Situation vor, wobei in diesen Fällen die Prognose in Zusammenschau mit den Ergebnissen der Literatur mutmaßlich hätte verbessert werden können. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in fast der Hälfte der Fälle während der Nachbeobachtungszeit ein lokoregionäres Rezidiv aufgetreten ist, wobei eine operative Therapie im Sinne einer Salvage-Operation einen positiven Zusammenhang auf das Überleben gezeigt hatte im Vergleich zu einer nichtchirurgischen Therapie, so dass auch im Rezidivfall der Stellenwert der Operation hervorgehoben wurde. Bei einer vergleichsweise niedrigeren Rate an Osteoradionekrosen konnte gezeigt werden, dass in 50% dieser Fälle eine ausgedehnte knöcherner Resektion und Rekonstruktion unabhängig von der onkologischen Situation der Patienten nötig war. Im Gegensatz zum OPSCC, dem die nichtchirurgische Therapie einen relevanteren Stellenwert zukommt, ist beim OSCC nach Zusammenschau der Resultate dieser Arbeit und der aktuellen Literatur die primäre Radiochemotherapie zu vermeiden. Die Ergebnisse dieser Arbeit können in therapeutischen Grenzfällen bezüglich einer Entscheidungsfindung unterstützen.

Literaturverzeichnis

1. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-11894.
2. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th Ed.)*. 2019. Abrufdatum: 27.07.2024. <https://icd.who.int/>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
4. World Health Organization. *Global Oral Health Status Report: Towards Universal Health Coverage for Oral Health by 2030*. Geneva: World Health Organization; 2023
5. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: A case-control study in the doubs region of France. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol.* 1995;31(5):301-309. doi:10.1016/0964-1955(95)00041-0
6. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Schwartz SM, Rudnai P, Purdue MP, Olshan AF, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, McClean M, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Kelsey K, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Cadoni G, Chen C, Castellsague X, Boccia S, Benhamou S, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Møller H, Hashibe M. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2009;39(1):182-196. doi:10.1093/ije/dyp291
7. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(4):195-215. doi:10.3322/canjclin.52.4.195
8. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):458-463. doi:10.4103/0973-1482.186696
9. Hecht SS, Hatsukami DK. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical

- mechanisms and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(3):143-155. doi:10.1038/s41568-021-00423-4
10. Gupta AK, Kanaan M, Siddiqi K, Sinha DN, Mehrotra R. Oral Cancer Risk Assessment for Different Types of Smokeless Tobacco Products Sold Worldwide: A Review of Reviews and Meta-analyses. *Cancer Prev Res*. 2022;15(11):733-745. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-21-0567
 11. Reidy J, McHugh E, Stassen LFA. A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *Surgeon*. 2011;9(5):278-283. doi:10.1016/j.surge.2011.01.010
 12. Runggay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and cancer: Epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients*. 2021;13(9):1-13. doi:10.3390/nu13093173
 13. Kang H, Kiess A, Chung CH. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(1):11-26. doi:10.1038/nrclinonc.2014.192
 14. Doll C, Steffen C, Beck-Broichsitter B, Richter M, Neumann K, Pohrt A, Lohneis P, Lehmann A, Heiland M, Stromberger C, Coords A, Johrens K, Raguse JD. The Prognostic Significance of p16 and its Role as a Surrogate Marker for Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 281 Cases. *Anticancer Res*. 2022;42(5):2405-2413. doi:10.21873/anticancer.15719
 15. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: Current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*. 2013;19(4):327-346. doi:10.1111/odi.12028
 16. Komlós G, Csurgay K, Horváth F, Pelyhe L, Németh Z. Periodontitis as a risk for oral cancer: a case–control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):1-9. doi:10.1186/s12903-021-01998-y
 17. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(5):401-421. doi:10.3322/caac.21293
 18. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress

- DM, Meyer LR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*. Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40618-3
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Editio. Blackwell, Wiley; 2016.
 20. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1). doi:10.1038/s41572-020-00224-3
 21. Howard A, Agrawal N, Gooi Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(5):895-911. doi:10.1016/j.hoc.2021.05.003
 22. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):47-58. doi:10.1016/j.cden.2017.08.003
 23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *S3-Leitlinie Diagnostik Und Therapie Des Mundhöhlenkarzinoms*. Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>. Abrufdatum: 27.07.2024
 24. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (Version 1.2023)*. 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Abrufdatum: 27.07.2024
 25. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, MacK M, Vogl TJ, Bisdas S. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: Comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology*. 2009;51(10):677-686. doi:10.1007/s00234-009-0586-8
 26. Kreppel M, Nazarli P, Grandoch A, Safi AF, Zirk M, Nickenig HJ, Scheer M, Rothamel D, Hellmich M, Zöller JE. Clinical and histopathological staging in oral squamous cell carcinoma – Comparison of the prognostic significance. *Oral Oncol*. 2016;60:68-73. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.07.004
 27. Tarabichi O, Bulbul MG, Kanumuri V V., Faquin WC, Juliano AF, Cunnane ME, Varvares MA. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell

- carcinoma: Systematic review. *Laryngoscope*. 2019;129(3):662-670. doi:10.1002/lary.27403
28. Yen TC, Chang JTC, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Wang HM, See LC, Chen TM, Kang CJ, Wu YF, Lin KJ, Liao CT. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: Comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med*. 2005;46(5):775-781.
 29. Miyamaru S, Murakami D, Nishimoto K, Saito H, Miyamoto Y, Hirota K, Ise M, Orita Y. Treatment Outcomes of Pulmonary Metastases from Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Acta Med Okayama*. 2021;75(1):31-37.
 30. Senft A, de Bree R, Hoekstra OS, Kuik DJ, Golding RP, Oyen WJG, Pruim J, van den Hoogen FJ, Roodenburg JLN, Leemans CR. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: A prospective multicenter trial. *Radiother Oncol*. 2008;87(2):221-229. doi:10.1016/j.radonc.2008.03.008
 31. Kim SY, Roh JL, Kim JS, Ryu CH, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY. Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):208-215. doi:10.1016/j.ejso.2007.03.015
 32. Sarrión Pérez MG, Bagán J V., Jiménez Y, Margaix M, Marzal C. Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2015;43(9):1880-1894. doi:10.1016/j.jcms.2015.07.037
 33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL TA. *AJCC Cancer Staging Manual (7th Ed)*. Springer International Publishing; 2010.
 34. Kukreja P, Parekh D, Roy P. 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*. 2020;14(2):419-427. doi:10.1007/s12105-019-01047-9
 35. Salama AM, Valero C, Katabi N, Khimraj A, Yuan A, Zanoni DK, Ganly I, Patel SG, Ghossein R, Xu B. Depth of invasion versus tumour thickness in early oral tongue squamous cell carcinoma: which measurement is the most practical and predictive of outcome? *Histopathology*. 2021;79(3):325-337. doi:10.1111/his.14291
 36. El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. *WHO Classification of Head*

- and Neck Tumours*. 4th Editio. World Health Organisation; 2017.
37. Cariati P, Martinez Sahuquillo Rico A, Ferrari L, Pampin Ozan D, Gonzalez Corcóles C, Arroyo Rodriguez S, Ferrari S, Lara IM. Impact of histological tumor grade on the behavior and prognosis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(6):e808-e813. doi:10.1016/j.jormas.2022.07.005
 38. Cariati P, Pampin Ozan D, Gonzalez Corcóles C, Tursun R, Peña Barreño M, Ferrari S, Arroyo Rodriguez S. Clinical behavior of T1–T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2020;48(12):1152-1157. doi:10.1016/j.jcms.2020.09.011
 39. Padma R, Kalaivani A, Sundaresan S, Sathish P. The relationship between histological differentiation and disease recurrence of primary oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(3):461. doi:10.4103/jomfp.JOMFP_241_16
 40. Mamic M, Lucijanic M, Manojlovic L, Muller D, Suton P, Luksic I. Prognostic significance of extranodal extension in oral cavity squamous cell carcinoma with occult neck metastases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021;50(3):309-315. doi:10.1016/j.ijom.2020.07.006
 41. Cheng YJ, Tsai MH, Chiang CJ, Tsai ST, Liu TW, Lou PJ, Liao CT, Lin JC, Chang JTC, Tsai MH, Chu PY, Leu YS, Tsai KY, Terng S Der, Chien CY, Yang MH, Hao SP, Wang CC, Tsai MH, Chen HHW, Kuo C, Wu YH. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome—A Taiwan Cancer Registry national database analysis. *Cancer Med*. 2018;7(7):3073-3083. doi:10.1002/cam4.1611
 42. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-3391. doi:10.1002/cncr.24396
 43. Zanoni DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I, Patel SG. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncol*. 2019;90(November 2018):115-121. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.02.001
 44. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural

- Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(5):1109-1124. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.12.009
45. Adel M, Kao HK, Hsu CL, Huang JJ, Lee LY, Huang Y, Browne T, Tsang NM, Chang YL, Chang KP. Evaluation of lymphatic and vascular invasion in relation to clinicopathological factors and treatment outcome in oral cavity squamous cell carcinoma. *Med (United States).* 2015;94(43):1-7. doi:10.1097/MD.0000000000001510
46. Spoerl S, Gerken M, Fischer R, Mamilos A, Spoerl S, Wolf S, Pohl F, Klingelhöffer C, Ettl T, Reichert TE, Spanier G. Lymphatic and vascular invasion in oral squamous cell carcinoma: Implications for recurrence and survival in a population-based cohort study. *Oral Oncol.* 2020;111(August):105009. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.105009
47. Chang WC, Chang CF, Li YH, Yang CY, Su RY, Lin CK, Chen YW. A histopathological evaluation and potential prognostic implications of oral squamous cell carcinoma with adverse features. *Oral Oncol.* 2019;95(June):65-73. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.012
48. Bailey JS, Blanchaert RH, Ord RA. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(9):1007-1010. doi:10.1053/joms.2001.25826
49. Ritschl LM, Singer H, Clasen FC, Haller B, Fichter AM, Deppe H, Wolff KD, Weitz J. Oral rehabilitation and associated quality of life following mandibular reconstruction with free fibula flap: a cross-sectional study. *Front Oncol.* 2024;14(March):1-9. doi:10.3389/fonc.2024.1371405
50. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing Neck Dissection Terminology: Official Report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1991;117(6):601-605. doi:10.1001/archotol.1991.01870180037007
51. Crile G. Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *JAMA J Am Med Assoc.* 1987;258(22):3286-3293. doi:10.1001/jama.258.22.3286

52. Martin H, del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer*. 1951;4(3):441-499. doi:10.1002/1097-0142(195105)4:3<441::AID-CNCR2820040303>3.0.CO;2-O
53. Bocca E, Pignataro O. A Conservation Technique in Radical Neck Dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(5):975-987. doi:10.1177/000348946707600508
54. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990;66(1):109-113. doi:10.1002/1097-0142(19900701)66:1<109::AID-CNCR2820660120>3.0.CO;2-A
55. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-538. doi:10.1001/archotol.134.5.536
56. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NHA, Sample D, Hankins P, Smith TL, Wolf PJ. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck*. 1998;20(2):138-144. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199803)20:2<138::AID-HED7>3.0.CO;2-3
57. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, Rebeiz E. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(8):E284-E298. doi:10.1002/lary.27627
58. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, Uemura H, Sugawara M, Yoshizaki T, Homma A, Chikamatsu K, Suzuki M, Shiotani A, Matsuzuka T, Kohno N, Miyazaki M, Oze I, Matsuo K, Kosuda S, Yatabe Y. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2025-2036. doi:10.1200/JCO.20.03637
59. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, Sarini J, Vergez S, Guelfucci B, Choussy O, Bastit V, Richard F, Costes V, Landais P, Perriard F, Daures JP, de Verbizier D, Favier V, de Boutray M. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4010-4018. doi:10.1200/JCO.20.01661

60. Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy Vs. Conventional IMRT in Head-and-Neck Cancer: A Comparative Planning and Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):252-259. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.033
61. Bollen H, van der Veen J, Laenen A, Nuyts S. Recurrence Patterns After IMRT/VMAT in Head and Neck Cancer. *Front Oncol.* 2021;11(September):1-10. doi:10.3389/fonc.2021.720052
62. Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):907-916. doi:10.1016/S0360-3016(00)01441-3
63. Grégoire V, Evans M, Le QT, Bourhis J, Budach V, Chen A, Eisbruch A, Feng M, Giralt J, Gupta T, Hamoir M, Helito JK, Hu C, Hunter K, Johansen J, Kaanders J, Laskar SG, Lee A, Maingon P, Mäkitie A, Micciche F, Nicolai P, O'Sullivan B, Poitevin A, Porceddu S, Skłodowski K, Tribius S, Waldron J, Wee J, Yao M, Yom SS, Zimmermann F, Grau C. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncolog. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):3-24. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.016
64. Grégoire V, Grau C, Lapeyre M, Maingon P. Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2018;87(October):131-137. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.10.034
65. Saha S, Mallick I, Chatterjee S. Adjuvant Radiation Therapy Nodal Target Volumes in Oral Cancer: Do Consensus Guidelines Reflect Patterns of Failure? *Int J Radiat Oncol.* 2021;111(3):e393-e394. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.1144
66. Campbell S, Poon I, Markel D, Vena D, Higgins K, Enepekides D, Rapheal S, Wong J, Allo G, Morgen E, Khaoum N, Smith B, Balogh J, MacKenzie R, Davidson J, Wang D, Yaffe M. Evaluation of microscopic disease in oral tongue cancer using whole-mount histopathologic techniques: Implications for the management of head-

- and-neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):574-581. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.038
67. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, Weber RS, Fuller CD, Peters LJ. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(5):1002-1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.218
68. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641
69. Lau A, Li KY, Yang W fa, Su YX. Induction chemotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity: A cumulative meta-analysis. *Oral Oncol.* 2016;61:104-114. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.08.022
70. Pignon J., Bourhis J, Dommenege C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet.* 2000;355(9208):949-955. doi:10.1016/S0140-6736(00)90011-4
71. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, Burtness B, Ghi MG, Cohen EEW, Grau C, Wolf G, Hitt R, Corvò R, Budach V, Kumar S, Laskar SG, Mazon JJ, Zhong LP, Dobrowsky W, Ghadjari P, Fallai C, Zakotnik B, Sharma A, Bensadoun RJ, Ruo Redda MG, Racadot S, Fountzilas G, Brizel D, Rovea P, Argiris A, Nagy ZT, Lee JW, Fortpied C, Harris J, Bourhis J, Aupérin A, Blanchard P, Pignon JP, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281-293. doi:10.1016/j.radonc.2021.01.013
72. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and

- RTOG (#9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-850. doi:10.1002/hed.20279
73. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21-28. doi:10.1016/S1470-2045(09)70311-0
74. Adelstein DJ, Moon J, Hanna E, Giri PGS, Mills GM, Wolf GT, Urba SG. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: A southwest oncology group phase II trial. *Head Neck*. 2010;32(2):221-228. doi:10.1002/hed.21179
75. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. Long-term Follow-up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol*. 2012;84(5):1198-1205. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.008
76. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807-821. doi:10.1038/s41423-020-0488-6
77. Rotte A, D'Orazi G, Bhandaru M. Nobel committee honors tumor immunologists. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):1-3. doi:10.1186/s13046-018-0937-6
78. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Cange HH, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, Nyman J, Abel E, Friesland S, Sjödin H, Carlsson H, Söderkvist K, Thomasson M, Zackrisson B, Nilsson P. ARTSCAN III: A randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(1):38-47. doi:10.1200/JCO.20.02072
79. Wang H, Zheng Z, Zhang Y, Bian C, Bao J, Xin Y, Jiang X. Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treatment efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14(September):1-16.

- doi:10.3389/fphar.2023.1269863
80. Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML, Foote RL, Machtay M, Rotman M, Khuntia D, Straube W, Zhang Q, Ang K. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2486-2495. doi:10.1200/JCO.2013.53.9163
 81. Masarwy R, Kappel L, Horowitz G, Gutfeld O, Muhanna N. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 Inhibitors for Resectable Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2021;147(10):871-878. doi:10.1001/jamaoto.2021.2191
 82. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D, on behalf of the KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-1928. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7
 83. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, Psyrri A, Brana I, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Lin J, Gumuscu B, Swaby RF, Rischin D. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):790-802. doi:10.1200/JCO.21.02508
 84. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa1602252
 85. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De

- Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-1127. doi:10.1056/nejmoa0802656
86. Sklenicka S, Gardiner S, Dierks EJ, Potter BE, Bell RB. Survival Analysis and Risk Factors for Recurrence in Oral Squamous Cell Carcinoma: Does Surgical Salvage Affect Outcome? *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(6):1270-1275. doi:10.1016/j.joms.2009.11.016
87. Doll C, Mrosk F, Freund L, Neumann F, Kreutzer K, Voss J, Raguse JD, Beck M, Böhmer D, Rubarth K, Heiland M, Koerdts S. Management of the Contralateral Neck in Unilateral Node-Positive Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1-11. doi:10.3390/cancers15041088
88. Becker M, Varoquaux AD, Combescure C, Rager O, Pusztaszeri M, Burkhardt K, Delattre BMA, Dulguerov P, Dulguerov N, Katirtzidou E, Caparrotti F, Ratib O, Zaidi H, Becker CD. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck after radio(chemo)therapy: Diagnostic performance of FDG-PET/MRI with diffusion-weighted sequences. *Eur Radiol*. 2018;28(2):651-663. doi:10.1007/s00330-017-4999-1
89. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 1993;328(3):184-194. doi:10.1056/NEJM199301213280306
90. Chegini S, Schilling C, Walgama ES, Yu KM, Thankappan K, Iyer S, Cariati P, Balasubramanian D, Kanatas A, Lai SY, McGurk M. Neck failure following pathologically node-negative neck dissection (pN0) in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(10):1157-1165. doi:10.1016/j.bjoms.2021.04.002
91. Maruo T, Zenda S, Shinozaki T, Tomioka T, Okano W, Sakuraba M, Tahara M, Hayashi R. Comparison of salvage surgery for recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(3):288-295. doi:10.1093/jjco/hyz176
92. Tan HK, Giger R, Auperin A, Bourhis J, Janot F, Temam S. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas—Stratification for postsalvage survival. *Head Neck*. 2010;32(2):139-147. doi:10.1002/hed.21159

93. Gorphe P, Moya-Plana A, Guerlain J, Tao Y, Nguyen F, Breuskin I, Blanchard P, Temam S. Disease-free time stratification in locally recurrent head and neck carcinoma after definitive radiotherapy or chemoradiotherapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2022;279(6):3063-3069. doi:10.1007/s00405-021-07116-6
94. Blatt S, Krüger M, Sagheb K, Barth M, Kämmerer PW, Al-Nawas B, Sagheb K. Tumor Recurrence and Follow-Up Intervals in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Med*. 2022;11(23). doi:10.3390/jcm11237061
95. Hasegawa T, Kobayashi E, Amano R, Saito I, Takeda D, Kakei Y, Kimoto A, Sakakibara A, Akashi M. Time to Recurrence Associated With Poor Prognosis in Japanese Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *J Maxillofac Oral Surg*. 2022;21(3):856-864. doi:10.1007/s12663-021-01527-y
96. Weckx A, Riekert M, Grandoch A, Schick V, Zöller JE, Kreppel M. Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2019;94(March):8-13. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.05.002
97. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M, Woolgar JA, Triantafyllou A, Mondin V, Paccagnella D, De Bree R, Shaha AR, Hartl DM, Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol*. 2012;48(9):775-779. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.03.013
98. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K, Boterberg T, Deron P, Huvenne W, Rottey S, Mareel M. Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39(9):1733-1743. doi:10.1002/hed.24687
99. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, Jones A, Lewis Jones H, Hanlon R, Jones TM. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2009;31(12):1563-1570. doi:10.1002/hed.21124
100. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, Aranda CP, Garay SM, Ettenger NA. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest*. 1988;93(3):595-598. doi:10.1378/chest.93.3.595
101. Debbi K, Loganadane G, To NH, Kinj R, Husain ZA, Chapet S, Nguyen NP, Barillot I, Benezery K, Belkacemi Y, Calais G. Curative intent Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) for treatment of lung oligometastases from head and

- neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a multi-institutional retrospective study. *Br J Radiol.* 2022;95(1133):1-8. doi:10.1259/bjr.20210033
102. Mercer RR, Lucas NC, Simmons AN, Zander DS, Tsongalis GJ, Funkhouser WK, Coleman WB. Molecular discrimination of multiple primary versus metastatic squamous cell cancers of the head/neck and lung. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(1):1-9. doi:10.1016/j.yexmp.2008.11.003
103. Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(3-4):645-662. doi:10.1007/s10555-007-9082-y
104. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2003;69(9):585-590.
105. Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Dijkstra PU, Vissink A, Spijkervet FKL. Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review. *Oral Oncol.* 2015;51(3):212-220. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.11.017
106. Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B. Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: Incidence and risk factors. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2011;144(5):726-732. doi:10.1177/0194599810396290
107. Ortigara GB, Bonzanini LIL, Schulz RE, Ferrazzo KL. Late radiation effects in survivors of head and neck cancer: State of the science. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;162(February):1-9. doi:10.1016/j.critrevonc.2021.103335
108. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose Der Kiefer (IORN)*. AWMF-Registernummer: 007/046.; 2018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-046l_S2k_Infizierte-Osteoradionekrose-der-Kiefer-IORN_2018-02.pdf.
Abrufdatum: 27.07.2024
109. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 1982;5(6):649-655. doi:10.1097/00000421-198212000-00014
110. Karnofsky D a, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen

- mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634-656.
111. Takiar V, Garden AS, Ma D, Morrison WH, Edson M, Zafereo ME, Gunn GB, Fuller CD, Beadle B, Frank SJ, William WN, Kies M, El-Naggar AK, Weber R, Rosenthal DI, Phan J. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: Outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(4):1117-1131. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.015
112. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Beadle B, Ma D, Zafereo ME, Hutcheson KA, Kupferman ME, William WN, Frank SJ. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(1):30-41. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.053
113. Mrosk F, Doll C, Scheer J, Neumann F, Hofmann E, Kreutzer K, Voss J, Rubarth K, Beck M, Heiland M, Koerdt S. Oncologic Outcome in Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma After Refusal of Recommended Adjuvant Therapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(11):1027-1033. doi:10.1001/jamaoto.2023.3111
114. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1978;1(2):107-111. doi:10.1002/hed.2890010203
115. Grant DG, Bradley PT, Parmar A, Toll EC, Baldwin DL, Porter GC, Tierney PA. Implications of positive margins or incomplete excision in laryngeal cancer treated by transoral laser microsurgery: How we do it. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):485-489. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01994.x
116. Rivera F, Eugenia Vega-Villegas M, López C, Francisca López-Brea M, Rubio A, Del Valle A, García-Reija F, García-Montesinos B, Rodríguez-Iglesias J, Hinojo C, Márquez R, Angel Alonso-Bermejo M, Salcedo M, Blanco Y, Vega N, López-Tarruella S, Sanz-Ortiz J. Retrospective analysis of surgical resection after induction chemotherapy for patients with T4b squamous cell head and neck cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2008;47(8):1584-1589. doi:10.1080/02841860802089793
117. Bulbul MG, Wu M, Lin D, Emerick K, Deschler D, Richmon J, Goldsmith T, Zenga J, Puram S V., Varvares MA. Prediction of Speech, Swallowing, and Quality of Life in Oral Cavity Cancer Patients: A Pilot Study. *Laryngoscope*. 2021;131(11):2497-

2504. doi:10.1002/lary.29573
118. Zmijewska-Tomczak M, Milecki P, Olek-Hrab K, Hojan K, Golusiński W, Rucińska A, Adamska A. Factors influencing quality of life in patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Arch Med Sci.* 2014;10(6):1153-1159. doi:10.5114/aoms.2013.34317
119. Crombie AK, Farah CS, Batstone MD. Health-related quality of life of patients treated with primary chemoradiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: A comparison with surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(2):111-117. doi:10.1016/j.bjoms.2013.09.014
120. Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA, Lee FS, Martin-Harris B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. *Laryngoscope.* 2004;114(8):1362-1367. doi:10.1097/00005537-200408000-00008
121. Strojan P, Haigentz M, Bradford CR, Wolf GT, Hartl DM, Langendijk JA, Rinaldo A, Eisbruch A, Mendenhall WM, Forastiere AA, Takes RP, Ferlito A. Chemoradiotherapy vs. total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2013;49(4):283-286. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.11.002
122. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dyker K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J, McArdle O, Husband D, Loo V, Soe W, Sridhar T, Jankowska P, Joseph M, Geropantas K, Vaidya D, Vijayan R, Hwang D, Pettit L, Brennan S, Mendes R, Forster M, Evans M, Foran B, Nankivell P, Bryant J, Sharma N, Spruce R, Brooks J, Batis N, Roques T, Bidmead M, Yang H, Nutting C, Tyler J, Baines H, Gasnier A, Miles E, Clark C. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32752-1
123. Cohen O, Brauer PR, Judson BL, Burtneess BA, Earles J, Mehra S. Guideline - Adherence in advanced stage head and neck cancer is associated with improved survival – A National study. *Oral Oncol.* 2022;125(December 2021):105694.

- doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105694
124. Wang CP, Liao LJ, Chiang CJ, Hsu WL, Kang CJ, Wang CC, Chen PR, Chen TC, Huang WW, Chien CY. Patients with oral cancer do not undergo surgery as primary treatment: A population-based study in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(1P3):392-398. doi:10.1016/j.jfma.2019.06.011
 125. Foster CC, Melotek JM, Brisson RJ, Seiwert TY, Cohen EEW, Stenson KM, Blair EA, Portugal L, Gooi Z, Agrawal N, Vokes EE, Haraf DJ. Definitive chemoradiation for locally-advanced oral cavity cancer: A 20-year experience. *Oral Oncol.* 2018;80(January):16-22. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.03.008
 126. Lin CY, Wang HM, Kang CJ, Lee LY, Huang SF, Fan KH, Chen EYC, Chen IH, Liao CT, Chang JTC. Primary tumor site as a predictor of treatment outcome for definitive radiotherapy of advanced-stage oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1011-1019. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.074
 127. Gañán L, López M, García J, Esteller E, Quer M, León X. Management of recurrent head and neck cancer: variables related to salvage surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(12):4417-4424. doi:10.1007/s00405-016-4093-3
 128. Hosni A, Chiu K, Huang SH, Xu W, Huang J, Bayley A, Bratman S V., Cho J, Giuliani M, Kim J, O'Sullivan B, Ringash J, Waldron J, Spreafico A, de Almeida JR, Monteiro E, Witterick I, Chepeha DB, Gilbert RW, Irish JC, Goldstein DP, Hope A. Non-operative management for oral cavity carcinoma: Definitive radiation therapy as a potential alternative treatment approach. *Radiother Oncol.* 2021;154:70-75. doi:10.1016/j.radonc.2020.08.013
 129. Barnett GC, West CML, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PDP, Burnet NG. Normal tissue reactions to radiotherapy: Towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(2):134-142. doi:10.1038/nrc2587
 130. Janot F, De Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, Hamoir M, Géry B, Julieron M, Castaing M, Bardet E, Grégoire V, Bourhis J. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5518-5523. doi:10.1200/JCO.2007.15.0102
 131. Bulbul MG, Genovese TJ, Hagan K, Rege S, Qureshi A, Varvares MA. Salvage

- surgery for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022;44(1):275-285. doi:10.1002/hed.26898
132. Uchiyama Y, Sasai T, Nakatani A, Shimamoto H, Tsujimoto T, Kreiborg S, Murakami S. Distant metastasis from oral cavity—correlation between histopathology results and primary site. *Oral Radiol*. 2021;37(2):167-179. doi:10.1007/s11282-020-00440-3
133. Scher ED, Romesser PB, Chen C, Ho F, Wu Y, Sherman EJ, Fury MG, Wong RJ, McBride S, Lee NY, Riaz N. Definitive chemoradiation for primary oral cavity carcinoma: A single institution experience. *Oral Oncol*. 2015;51(7):709-715. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.04.007
134. Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EEW, Portugal LD, Blair E, Haraf DJ, Salama J, Vokes EE. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope*. 2010;120(1):93-99. doi:10.1002/lary.20716
135. Crombie AK, Farah C, Tripcony L, Dickie G, Batstone MD. Primary chemoradiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012;48(10):1014-1018. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.03.027
136. Cohen EEW, Baru J, Huo D, Haraf DJ, Crowley M, Witt ME, Blair EA, Weichselbaum RR, Rosen F, Vokes EE, Stenson K. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck*. 2009;31(8):1013-1021. doi:10.1002/hed.21062
137. McDowell L, Collins M, Kleid S, Rischin D, Corry J. T4 squamous cell carcinoma of the oral tongue without mandibular involvement: Surgery or chemoradiotherapy? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(2):163-169. doi:10.1016/j.oooo.2013.09.005
138. Hasegawa T, Tanakura M, Takeda D, Sakakibara A, Akashi M, Minamikawa T, Komori T. Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015;152(6):1053-1060. doi:10.1177/0194599815580980
139. Shiono S. The role of pulmonary metastasectomy for pulmonary metastasis from head and neck cancer. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2643-2648.

- doi:10.21037/jtd.2020.04.14
140. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Rüttinger D, Zilbauer A, Stelter K, Spelsberg F, Jauch KW, Hatz R, Löhe F. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2915-2926. doi:10.1245/s10434-008-0001-4
 141. Miyazaki T, Hasegawa Y, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki A, Okamoto H, Harata I. Survival impact of pulmonary metastasectomy for patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2013;35(12):1745-1751. doi:10.1002/hed.23232
 142. Mitsudo K, Hayashi Y, Minamiyama S, Ohashi N, Iida M, Iwai T, Oguri S, Koizumi T, Kioi M, Hirota M, Koike I, Hata M, Tohnai I. Chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for tongue cancer: Analysis of therapeutic results in 118 cases. *Oral Oncol*. 2018;79(January):71-77. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.02.002
 143. Gore SM, Crombie AK, Batstone MD, Clark JR. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(4):518-523. doi:10.1002/hed.23626
 144. Pederson AW, Salama JK, Witt ME, Stenson KM, Blair EA, Vokes EE, Haraf DJ. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for organ preservation of locoregionally advanced oral cavity cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2011;34(4):356-361. doi:10.1097/COC.0b013e3181e8420b
 145. Tangthongkum M, Kirtsreesakul V, Supanimitjaroenporn P, Leelasawatsuk P. Treatment outcome of advance staged oral cavity cancer: concurrent chemoradiotherapy compared with primary surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(6):2567-2572. doi:10.1007/s00405-017-4540-9
 146. Pedro C, Mira B, Silva P, Netto E, Pocinho R, Mota A, Labareda M, Magalhães M, Esteves S, Santos F. Surgery vs. primary radiotherapy in early-stage oropharyngeal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;9:18-22. doi:10.1016/j.ctro.2017.12.002
 147. Kravets O V., Protsyk VS, Burtyn O V., Hurianov VG. Comparative analysis of the efficacy of definitive chemoradiation therapy and surgery followed by adjuvant radiation therapy in advanced-stage oral tongue cancer. *Exp Oncol*.

- 2020;42(3):228-232. doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14873
148. Lang K, Held T, Meixner E, Tonndorf-Martini E, Ristow O, Moratin J, Bougatf N, Freudlsperger C, Debus J, Adeberg S. Frequency of osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy of oral cancer patients correlated with dosimetric parameters and other risk factors. *Head Face Med.* 2022;18(1):1-7. doi:10.1186/s13005-022-00311-8
149. Rosenfeld E, Eid B, Masri D, Popovtzer A, Mizrachi A, Chaushu G. Is the risk to develop osteoradionecrosis of the jaws following imrt for head and neck cancer related to co-factors? *Med.* 2021;57(5). doi:10.3390/medicina57050468
150. Maesschalck T De, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, Koutsouvelis N, Dulguerov P. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2016;38(11):1695-1702. doi:10.1002/hed.24505
151. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SHK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Heal.* 2022;3(April). doi:10.3389/froh.2022.980786
152. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Datenbankabfrage Mit Schätzung Der Inzidenz, Prävalenz Und Des Überlebens von Krebs in Deutschland Auf Basis Der Epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten.*; 2024. doi:10.18444/5.03.01.0005.0017.0001
153. Spiotto MT, Jefferson G, Wenig B, Markiewicz M, Weichselbaum RR, Koshy M. Differences in survival with surgery and postoperative radiotherapy compared with definitive chemoradiotherapy for oral cavity cancer: A National Cancer Database analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017;143(7):691-699. doi:10.1001/jamaoto.2017.0012
154. Larizadeh MH, Shabani M. Survival following non surgical treatments for oral cancer: A single institutional result. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2012;13(8):4133-4136. doi:10.7314/APJCP.2012.13.8.4133
155. Murthy V, Agarwal J, Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, Pai P, Chaturvedi P, Chaukar D, D'Cruz A. Analysis of prognostic factors in 1180 patients with oral cavity primary cancer treated with definitive or adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther.*

- 2010;6(3):282-289. doi:10.4103/0973-1482.73360
156. Cannon RB, Sowder JC, Buchmann LO, Hunt JP, Hitchcock YJ, Lloyd S, Grossman KF, Monroe MM. Increasing use of nonsurgical therapy in advanced-stage oral cavity cancer: A population-based study. *Head Neck*. 2017;39(1):82-91. doi:10.1002/hed.24542
157. Iyer NG, Tan DSW, Tan VKM, Wang W, Hwang J, Tan NC, Sivanandan R, Tan HK, Lim WT, Ang MK, Wee J, Soo KC, Tan EH. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599-1607. doi:10.1002/cncr.29251
158. Soo KC, Tan EH, Wee J, Lim D, Tai BC, Khoo ML, Goh C, Leong SS, Tan T, Fong KW, Lu P, See A, Machin D. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: A randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005;93(3):279-286. doi:10.1038/sj.bjc.6602696
159. Rogers S, Barber B. Using PROMs to guide patients and practitioners through the head and neck cancer journey. *Patient Relat Outcome Meas*. 2017;Volume 8:133-142. doi:10.2147/prom.s129012
160. González-Ruiz I, Ramos-García P, Ruiz-Ávila I, González-Moles MÁ. Early Diagnosis of Oral Cancer: A Complex Polyhedral Problem with a Difficult Solution. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13). doi:10.3390/cancers15133270
161. Peacock ZS, Pogrel MA, Schmidt BL. Exploring the Reasons for Delay in Treatment of Oral Cancer. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(10):1346-1352. doi:10.14219/jada.archive.2008.0046
162. Mandrik O, Roitberg F, Lauby-Secretan B, Parak U, Ramadas K, Varenne B, Sankaranarayanan R, Carvalho AL. Perspective on oral cancer screening: Time for implementation research and beyond. *J Cancer Policy*. 2023;35(December 2022):2022-2024. doi:10.1016/j.jcpo.2022.100381
163. Knochelmann HM, Horton JD, Liu S, Armeson K, Kaczmar JM, Wyatt MM, Richardson MS, Lomeli SH, Xiong Y, Graboyes EM, Lentsch EJ, Hornig JD, Skoner

- J, Stalcup S, Spampinato M V., Garrett-Mayer E, O'Quinn EC, Timmers CD, Romeo MJ, Wrangle JM, Young MRI, Rubinstein MP, Day TA, Lo RS, Paulos CM, Neskey DM. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *Cell Reports Med.* 2021;2(10):100426. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100426
164. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, Rawal B, Chen YH, Catalano PS, Lako A, Ciantra Z, Weirather JL, Criscitiello S, Luoma A, Chau N, Lorch J, Kass JI, Annino D, Goguen L, Desai A, Ross B, Shah HJ, Jacene HA, Margalit DN, Tishler RB, Wucherpennig KW, Rodig SJ, Uppaluri R, Haddad RI. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1563. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2955
165. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, Hoeijmakers LL, Saw RPM, Lijnsvelt JM, Maher NG, Pulleman SM, Gonzalez M, Torres Acosta A, van Houdt WJ, Lo SN, Kuijpers AMJ, Spillane A, Klop WMC, Pennington TE, Zuur CL, Shannon KF, Seinstra BA, Rawson R V., Haanen JBAG, Ch'ng S, Naipal KAT, Stretch J, van Thienen J V., Rtshiladze MA, Wilgenhof S, Kapoor R, Meerveld-Eggink A, Grijpink-Ongering LG, van Akkooi ACJ, Reijers ILM, Gyorki DE, Grünhagen DJ, Speetjens FM, Vliek SB, Placzke J, Spain L, Stassen RC, Amini-Adle M, Lebbé C, Faries MB, Robert C, Ascierto PA, van Rijn R, van den Berkmortel FWPJ, Piersma D, van der Westhuizen A, Vreugdenhil G, Aarts MJB, Stevensen-den Boer MAM, Atkinson V, Khattak M, Andrews MC, van den Eertwegh AJM, Boers-Sonderen MJ, Hospers GAP, Carlino MS, de Groot JWB, Kapiteijn E, Suijkerbuijk KPM, Rutkowski P, Sandhu S, van der Veldt AAM, Long G V. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* Published online June 2, 2024:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2402604

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friedrich Mrosk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das onkologische Outcome von Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen und primärer Radiochemotherapie (englisch: The oncological outcome of patients with oral squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiotherapy)“ 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.org) 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

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Buchkapitel:

- 1) **Mrosk F**, Acker G, Lucia K, Vajkoczy P: Long-term outcome in Europe (chapter). In: Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future Perspectives. Springer, 2021

Originalarbeiten:

- 1) **Mrosk F**, Krom V, Doll C, Mödl L, Kreutzer K, Voß J, Rendenbach C, Heiland M, Koerdt S. *Prediction of nodal disease in oral squamous cell carcinoma of the tongue: histopathological risk assessment with the focus on depth of invasion*. Clinical Oral Investigations 2024, 28:466. doi: 10.1007/s00784-024-05863-4
- 2) Voß J, Freund L, Neumann F, Rubarth K, Kreutzer K, Sander S, Golembiewski E, **Mrosk F**, Doll C, Rendenbach C, Heiland M, Koerdt S. *Oncological Outcome of Node-Positive Oral Squamous Cell Carcinomas Treated With Selective and Comprehensive Neck Dissection*. BioMed Research International 2024, 1:9543897. doi: 10.1155/2024/9543897
- 3) **Mrosk F**, Absah M, Richter M, Sprünken E, Doll C, Kreutzer K, Rendenbach C, Beck M, Klinghammer K, Heiland M, Koerdt S. *The impact of time between surgery and adjuvant chemoradiotherapy in advanced oral cavity squamous cell carcinoma*. Front Oncol 2024, 14:1393910. doi: 10.3389/fonc.2024.1393910
- 4) Neumann F, Straub X, **Mrosk F**, Rubarth K, Wolfsberg J, Piwonski I, Doll C, Voss J, Heiland M, Kreutzer K, Koerdt S. *Resection status and margin control in intraoperative frozen sectioning analysis of oral squamous cell carcinoma*. Oral Maxillofac Surg 2024. doi: 10.1007/s10006-024-01238-x
- 5) **Mrosk F**, Doll C, Scheer J, Neumann F, Hofmann E, Kreutzer K, Voss J, Rubarth K, Beck M, Heiland M, Koerdt S. *Oncological Outcome in Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma After Refusal of Recommended Adjuvant Therapy*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2023, 149(11):1027-1033. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3111
- 6) Doll C, Bigus S, Hofmann E, **Mrosk F**, Steffen C, Thiele F, Voss J, Kreutzer K, Amthauer H, Heiland M, Koerdt S. *Sentinel lymph node biopsy in recurrent or secondary oral squamous cell carcinoma after previous neck dissection*. Oral Oncol 2023, 145106494. doi: 10.1016/j.oraloncology.2023.106494.

- 7) Doll C*, **Mrosk F***, Freund L, Neumann F, Kreutzer K, Voss J, Raguse JD, Beck M, Böhmer D, Rubarth K, Heiland M, Koerd S. *Management of the Contralateral Neck in Unilateral Node-Positive Oral Squamous Cell Carcinoma*. *Cancers* 2023, 15(4):1088. (* shared first authorship). doi: 10.3390/cancers15041088.
- 8) Lucia K, Acker G, **Mrosk F**, Beyaztas D, Vajkoczy P. *Longitudinal angiographic characterization of the efficacy of combined cerebral revascularization using minimally invasive encephalodurosynangiosis in patients with moyamoya angiopathy*. *Neurosurg Rev* 2022, 45(6):3689-3698. doi: 10.1007/s10143-022-01862-9.
- 9) Voss JO, Freund L, Neumann F, **Mrosk F**, Rubarth K, Kreutzer K, Doll C, Heiland M, Koerd S. *Prognostic value of lymph node involvement in oral squamous cell carcinoma*. *Clin Oral Investig* 2022, 26(11):6711-6720. doi: 10.1007/s00784-022-04630-7.
- 10) Doll C*, **Mrosk F***, Wuester J, Runge AS, Neumann F, Rubarth K, Heiland M, Kreutzer K, Voss J, Raguse JD, Koerd S. *Pattern of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the upper oral cavity – How to manage the neck*. *Oral Oncol* 2022,130:105898. (* shared first authorship). doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105898.
- 11) **Mrosk F**, Hecht N, Vajkoczy P. *Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke*. *J Neurosurg Sci* 2021, 65(3):249-258. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05103-6.

Kongressvorträge:

- 1) **Mrosk F** et al: Das onkologische Outcome von Patienten mit fortgeschrittenen oralen Plattenepithelkarzinomen nach Ablehnung einer empfohlenen adjuvanten Therapie: eine retrospektive, gematchte Beobachtungsstudie. DGMKG Jahrestagung 2024, Heidelberg.
- 2) **Mrosk F** et al: Der Einfluss der Zeit zwischen primärer Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen oralen Plattenepithelkarzinomen. 72. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie 2024, Bad Homburg.
- 3) **Mrosk F** et al: Die Prädiktion cervikaler Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Zungenkarzinomen. 72. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie 2024, Bad Homburg.

-
- 4) **Mrosk F** et al: Die Prämaxilla-Vomer-Platte (PMVP) zur prächirurgischen Einordnung der Kiefersegmente bei Patienten mit doppelseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. DGMKG Jahrestagung 2023, Hamburg.
 - 5) **Mrosk F** et al: Oncologic outcome in advanced oral squamous cell carcinoma after withdrawal from adjuvant therapy: a matched case-control study. AHNS 11th International Conference, 2023, Montreal.
 - 6) **Mrosk F** et al: Das Verhalten der Lymphknotenmetastasierung beim Plattenepithelkarzinom der oberen Mundhöhle. DGMKG Jahrestagung 2022, Dresden.
 - 7) **Mrosk F** et al: Klinische Aspekte des invasiven sklerosierenden Basalzellkarzinoms. DGMKG Jahrestagung 2017, Köln-Bonn
 - 8) **Mrosk F** et al: Die Rolle der Strahlentherapie beim Basalzellkarzinom der Orbitaregion. DGMKG Jahrestagung 2017, Köln-Bonn.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und Mentor Herrn PD. Dr. Dr. Steffen Koerdt für den allwährenden Support und die Unterstützung, welche weit über die Wissenschaft hinausgeht. Ich bin dankbar für unsere gemeinsame Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich meinem Zweitbetreuer Herrn PD. Dr. Dr. Christian Doll für die Unterstützung und die vielen konstruktiven Diskussionen und Anregungen danken.

Ich danke meiner Familie für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Freundin Victoria von ganzem Herzen danken. Diese Arbeit ist dir gewidmet.