

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

**Die Einschätzung des Resektionsrandes von  
Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Rachens aus  
Sicht des Chirurgen und ihr prognostischer Einfluss**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Konstantin Leonhard Baumüller

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Philipp Baumeister

Mitberichterstatter Prof. Dr. med. Hjalmar Hagedorn

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Christian Welz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	<u>1</u>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1. Plattenepithelkarzinome in der Kopf- und Halsregion.....	5
1.1.1. Definition .....	5
1.1.2. Epidemiologie .....	5
1.1.3. Ätiologie.....	6
1.1.3.1. <i>Tabak und Alkoholkonsum</i> .....	6
1.1.3.2. <i>Virale Infektionen</i> .....	11
1.2. Therapie.....	13
1.2.1. Diagnostik und Stadienbestimmung .....	13
1.2.2. Therapieempfehlung.....	14
1.2.2.1. <i>Chirurgische Therapie</i> .....	15
1.2.2.2. <i>Adjuvante Therapie</i> .....	16
1.3. Bedeutung der Resektionsränder .....	16
1.3.1. R0 oder close margin .....	16
1.3.2. Pathologische Befunderhebung.....	17
1.3.3. Bedeutung der Einschätzung des Resektionsstatus hinsichtlich der Empfehlung einer adjuvanten Therapie.....	18
1.4. Prognose und Nachsorge.....	18
1.5. Fragestellung und Ziel.....	19
<b>2. Patienten und Methode</b>	<b>21</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	21
2.1.1. Auswahl des Patientenkollektivs und DRG Abfrage .....	21
2.2. Methodik der Datenerhebung .....	22
2.2.1. Erstellung der Datenbank .....	23
2.2.1.1. <i>Patientendaten</i> .....	23
2.2.1.2. <i>Anamnese</i> .....	23
2.2.1.3. <i>Stadienbestimmung</i> .....	24
2.2.1.4. <i>Chirurgischer Eingriff</i> .....	24
2.2.1.5. <i>Gewebeentnahme zur Schnellschnittuntersuchung</i> .....	24
2.2.1.6. <i>Intraoperative Einschätzung der Resektionsränder durch den Chirurgen</i> ...	24
2.2.1.7. <i>Pathologischer Befund</i> .....	25

2.2.1.8.	<i>Prognosefaktoren und adjuvante Therapie</i> .....	26
2.2.1.9.	<i>Nachsorge</i> .....	26
2.3.	Methodik der statistischen Auswertung.....	27
2.3.1.	Demografische Daten zur Tumorerkrankung.....	27
2.3.2.	Prüfung auf Abweichungen von der Normalverteilung.....	27
2.3.3.	Univariate Auswertung.....	28
2.3.4.	Multivariate Auswertung.....	29
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
3.1.	Demographie.....	31
3.2.	Risikofaktoren.....	32
3.3.	Tumorresektion.....	33
3.3.1.	Intraoperative Einschätzung durch den operierenden Chirurgen.....	33
3.4.	Histopathologische Untersuchung und abschließender Befund.....	34
3.4.1.	Resektionsränder und deren geringster Abstand zum Tumorrand.....	34
3.5.	Übereinstimmungen zwischen chirurgischer Einschätzung (cR-Status) und dem pathologischen Befund (pR-Status).....	35
3.6.	Stadieneinteilung.....	36
3.7.	Adjuvante Therapie.....	36
3.8.	Krankheitsverlauf.....	38
3.8.1.	Lokale Tumorkontrolle (LC).....	38
3.8.2.	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	41
3.8.3.	Gesamtüberleben (OS).....	43
3.9.	Unerwartet schlechter Krankheitsverlauf bei RR $\geq 5$ mm.....	44
3.10.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	46
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>47</b>
4.1.	Der Resektionsrand.....	47
4.2.	Diskussion der Methoden.....	47
4.2.1.	Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	47
4.2.2.	Tumorlokalisierung.....	48
4.2.3.	Einschätzung der Tumorresektion durch den Chirurgen.....	49
4.2.4.	Kategorisierung der Resektionsränder durch die Pathologie.....	50
4.2.5.	Unterschiede zwischen chirurgischer Einschätzung und pathologischem Befund.....	51
4.2.6.	Nachsorge der Patienten.....	52
4.3.	Diskussion der Ergebnisse.....	53
4.3.1.	Demographie.....	53

4.3.2.	Risikofaktoren .....	53
4.3.3.	Einfluss des Tumorstadiums .....	54
4.3.3.1.	<i>Tumorgröße</i> .....	54
4.3.3.2.	<i>Einfluss weiterer Tumoreigenschaften</i> .....	55
4.3.4.	Einfluss der Tumorränder .....	55
4.3.4.1.	<i>Auswertung der Resektionsränder</i> .....	56
4.3.4.2.	<i>Einschätzung Chirurg vs. Befund Pathologe</i> .....	56
4.3.4.3.	<i>Gewebeschwund als Grund für einen geringen Resektionsrand</i> .....	58
4.3.5.	Schnellschnitte und Nachresektionen.....	58
4.3.5.1.	<i>Schnellschnittuntersuchung</i> .....	58
4.3.5.2.	<i>Nachresektion</i> .....	60
4.3.6.	Weitere Tumorcharakteristika .....	60
4.3.7.	Therapieerfolg.....	61
4.3.8.	Ursachen für den unerwartet schlechten Krankheitsverlauf der Gruppe ≥5mm Resektionsrand .....	62
4.3.8.1.	<i>Tumorlokalisation in der Mundhöhle</i> .....	62
4.3.8.2.	<i>Perineurale Infiltration</i> .....	63
4.3.8.3.	<i>Invasionstiefe</i> .....	63
4.3.8.4.	<i>Ausbleiben einer adjuvanten Therapie</i> .....	64
4.3.9.	Adjuvante Therapie und PNI als signifikant prognostische Faktoren .....	64
4.3.9.1.	<i>Signifikanter Einfluss der adjuvanten Therapie auf das DFS</i> .....	64
4.3.9.2.	<i>Signifikanter Einfluss der Perineuraleinfiltration auf das OS</i> .....	65
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>Tabellen und Abbildungen</b> .....	<b>69</b>
6.1.	Tabellen .....	69
6.2.	Abbildungen .....	74
6.2.1.	KM-Kurven zu Disease Free Survival (DFS).....	74
6.2.2.	KM-Kurven zu Overall Survival (OS) .....	76
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>87</b>
8.1.	Abkürzungsverzeichnis .....	87
8.2.	Danksagung .....	88
8.3.	Affidavit .....	89
8.4.	Publikation aus dieser Arbeit .....	90



# 1. Einleitung

## 1.1. Plattenepithelkarzinome in der Kopf- und Halsregion

### 1.1.1. Definition

Die Beschreibung von Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches („Head and Neck Squamous Cell Carcinoma“-HNSCC) basiert auf der anatomisch-topografischen Einteilung. Hierbei handelt es sich um bösartige Tumore, die von den Epithelzellen in Nase und Nasennebenhöhlen, Mundhöhle, Pharynx, Larynx oder den Kopfspeicheldrüsen ausgehen. Zu 87% sind dies Plattenepithelkarzinome. Die übrigen 13% verteilen sich auf Adenokarzinome (etwa 4%), Lymphome und Sarkome (Kaatsch *et al.*, 2019).

**Da in dieser Arbeit nur Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, sowie des Oro- und Hypopharynx betrachtet werden, fokussieren sich die folgend einleitenden Beschreibungen auf Tumore dieser Lokalisationen.**

### 1.1.2. Epidemiologie

Karzinome der Mundhöhle und des Pharynx zeigten nach Schätzungen der WHO im Jahr 2018 weltweit eine Inzidenz von 888 000 Fällen, mit einer Mortalität von 453.000. Tumore der Kopf- und Halsregion waren weltweit bei Männern an fünfter Stelle der Tumorneuerkrankungen und bei Frauen an 12. Stelle (Wild *et al.*, 2020).

Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2016 laut Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) und der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“ (GEKID) 13.900 Patienten an einem bösartigen Tumor der Mundhöhle und des Rachens (Kaatsch *et al.*, 2019). Neben bösartigen Tumoren des Nasopharynx, der Lippe und der Kopfspeicheldrüsen, beinhalteten diese Daten auch die für diese Studie relevanten Oro- und Hypopharynxkarzinome.

2016 erkrankten 9720 Männer, mit einer rohen Inzidenzrate von 24/100.000 Menschen, und 4.180 Frauen, mit einer rohen Inzidenzrate von 10/100.000 an einem Mundhöhlen- bzw. Rachenkarzinom. Männer wurden häufiger und im Mittel drei Jahre früher krank als Frauen (Männer mit 63 Jahren, Frauen mit 66 Jahren). Der prozentuale Anteil an allen Krebsneuerkrankungen lag für Männer damit bei 3,8% und für Frauen bei 1,8% (Abb. 1.1). 2016 gab es bei den Männern 4.070 Sterbefälle bei einer Sterberate von 10/100.000. Die Mortalität der Frauen lag bei 1.387 Sterbefällen und einer Sterberate von 3,3/100.000 (Kaatsch *et al.*, 2019).

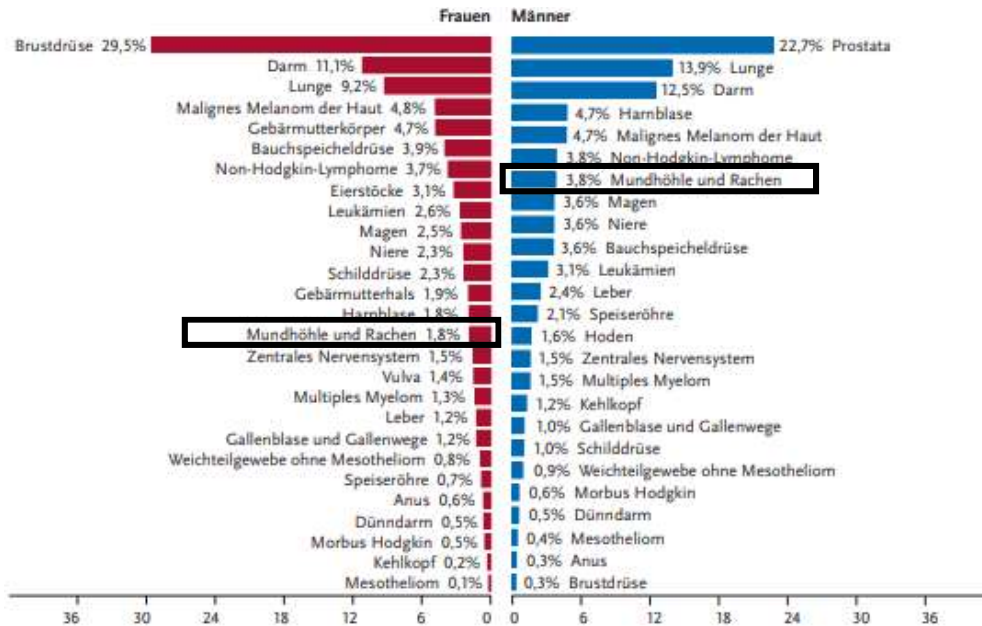


Abb.1.1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [Krebs in Deutschland, 2019 (Kaatsch *et al.*, 2019)]

### 1.1.3. Ätiologie

Nach aktuell wissenschaftlichem Stand stellen zum einen der inhalative Tabakkonsum und zum anderen der Alkoholabusus die Hauptursachen für Karzinome der Mundhöhle und des Oro- und Hypopharynx dar (Dissanayaka *et al.*, 2012; Jakobsen *et al.*, 2019; Rivera, 2015; Wild *et al.*, 2020). Virusinfektionen, darunter insbesondere das Humane-Papilloma-Virus (HPV), gelten als ursächlich für eine Untergruppe von Karzinomen im Oropharynx (Taberna *et al.*, 2017; Tumban, 2019). Ebenso spielen sowohl Mundhygiene als auch Zahngesundheit bei der Entstehung von Tumoren der Mundhöhle eine beeinflussende Rolle (Rosenquist, 2005).

#### 1.1.3.1. Tabak und Alkoholkonsum

Tabak und Alkoholkonsum werden für die Mehrzahl der HNSCC verantwortlich gemacht (Johnson, 2001; Wild *et al.*, 2020).

##### 1.1.3.1.1. Rauchen

Das Rauchen von Zigaretten gilt als der signifikanteste Risikofaktor für die Entstehung eines Karzinoms der Mundhöhle und des Oro- bzw. Hypopharynx. Die „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) beschreibt in ihrem aktuellen Bericht das Rauchen als Ursache von 80% der Karzinome in Mundhöhle und Rachen (Wild *et al.*, 2020), wobei Mundrachen und Schlund gleichermaßen betroffen sind.



In Westeuropa ist der inhalative Tabakkonsum die gebräuchlichste Form. Das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms steigt dabei mit dem Zeitraum des Rauchens und der Zahl der täglich konsumierten Zigaretten in Jahren (Wild *et al.*, 2020).

Der Tabakrauch besteht aus einer komplexen Mischung verschiedener Chemikalien, davon sind rund 60 als karzinogen einzustufen, da sie das Erbgut schädigen und zu somatischen Mutationen führen (Alexandrov *et al.*, 2016). Hervorzuheben sind polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, tabakspezifische Nitrosamine, Aldehyde, sowie Metalle. Besonders das Benzo[a]pyren wurde als ein Hauptkarzinogen der tabakassoziierten Karzinogenese identifiziert (Hecht *et al.*, 2014). Nach metabolischer Aktivierung reagiert es mit der DNA, worauf eine Schädigungen bzw. Veränderungen des Erbgutes entsteht. Bei insuffizienter Reparatur der Zelle kann dies im nächsten Replikationszyklus zu vererbaren Veränderungen (Mutationen) führen. Über einen längeren Zeitraum kann dies wiederum zu einer Funktionssteigerung von Onkogenen bzw. zu einer Abnahme oder dem Verlust an funktionierenden Tumorsuppressorgenen führen. Die betroffenen Schleimhautzellen erfahren in diesen Fällen einen Proliferations- und/oder Überlebensvorteil gegenüber ihren gesunden Nachbarzellen, was zur Folge hat, dass ganze Schleimhautareale von den Nachkommen der genetisch veränderten Zellen besiedelt werden. Durch Akkumulation weiterer Mutationen kommt es in der Regel innerhalb mehrerer Jahrzehnte zur vollständigen malignen Transformation der Schleimhautzellen und zur Entstehung eines invasiven Karzinoms (Braakhuis *et al.*, 2004).

Vermehrte Aufmerksamkeit und Aufklärung über die Folgen des Rauchens reduzierten während der vergangenen Jahrzehnte die Anzahl der durch Tabakkonsum hervorgerufenen Tumore, darunter auch Karzinome der Mundhöhle (Pan *et al.*, 2018).

#### 1.1.3.1.2. Alkohol

Die IARC unterscheidet zwischen dem reinen Ethanol und den alkoholischen Getränken (Wild *et al.*, 2020). Pflaum *et al.* untersuchten in ihrer Studie 18 potenziell toxische Bestandteile alkoholischer Getränke (unter anderem Acetaldehyd, Acrylamide, Arsen, Cadmium, Ethanol, Blei) auf deren Karzinogenität. Das höchste Risiko zeigte sich dabei für das reine Ethanol (Pflaum *et al.*, 2016). Ab einem Ethanolkonsum von mehr als 40g/d bei Männern und mehr als 20g/d bei Frauen konnte eine Zunahme unterschiedlich alkoholassoziierter Organschäden und Folgeerkrankungen festgestellt werden, darunter auch Karzinome der Mundhöhle und des Rachens (Seitz, 2000).

Ein isoliert starker Alkoholkonsum erhöht das Risiko an einem Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes zu erkranken um das 5fache (Rodriguez *et al.*, 2004). Obwohl der Alkoholkonsum im Vergleich zu Tabakrauch bei der Karzinogenese eine untergeordnete Rolle

spielt, ist es die Kombination beider Genussmittel, die das Risiko für HNSCC multiplikativ erhöht (Hashibe *et al.*, 2009; Kaatsch *et al.*, 2019; Pezzuto *et al.*, 2015).

Für die Entstehung von HNSCC sind speziell die Abbauprodukte des Ethanol verantwortlich. Hervorzuheben ist dabei die genotoxische Substanz Acetaldehyd, die bei dem enzymatischen Abbau von Alkohol entsteht. Acetaldehyd ist sehr reaktionsfreudig und bindet leicht an die DNA. Diese Bindung kann zu multiplen Schäden führen, darunter zählen Doppelstrangbrüche, ein Überschreiten der DNA-Reparaturkapazität dieser Schäden oder chromosomale Neuordnung. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch Acetaldehyd das Tumorsuppressorgen p53 geschädigt wird, mit der Folge eines gestörten Zellzyklus und fehlender Apoptose dieser geschädigten Zellen (Garaycochea *et al.*, 2018).

Ethanol spielt in der Kopf-Hals-Karzinogenese eine große Rolle als Induktor der Gruppe CYP 450 Monooxydasen. Viele Inhaltsstoffe des Tabakrauchs, unter anderem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine oder Metalle wie Blei oder Cadmium, sind chemisch reaktionsträge. Sie reagieren nicht mit der DNA, sondern es bedarf einer Aktivierung durch zelluläre Enzyme, größtenteils durch Cytochrom-P-450-abhängige Monooxygenasen. Ethanol fördert somit die metabolische Aktivierung der oben genannten Substanzen, welche erst im Anschluss an diesen Prozess die DNA schädigen, Mutationen fördern und so zur Karzinogenese beitragen (Freissmuth, 2017).

Des Weiteren wirkt Ethanol als Lösungsmittel für Tabakkarzinogene. Squier *et al.* stellten 1986 fest, dass in Anwesenheit von Nikotin schon bei geringerer Alkoholkonzentration eine Erhöhung der Permeabilität von Schleimhautzellen des Mundbodens auftrat im Gegensatz zu Zellen der buccalen Schleimhaut (Squier *et al.*, 1986). In einer *in vitro* durchgeführten Studie von Carvalho *et al.* konnte nun ein signifikanter Effekt auf Schleimhautzellen der Mundhöhle gezeigt werden. Durch die Interaktion von Ethanol mit den Lipiden der Zellmembran kommt es zu einer Änderung der Lipidkonformität und die Permeabilität der Zellmembran wird erhöht (Carvalho *et al.*, 2020).

#### 1.1.3.1.3. Feldkanzerisierung

Laut Daten der IARC liegt das 5-Jahres-Überleben von HNSCC bei 40-50% und zeigt eine bekanntermaßen hohe Rezidivrate (Wild *et al.*, 2020). Eine Ursache für das häufige Auftreten von lokoregionären Rezidiven und/oder Zweitkarzinomen ist die sogenannte Feldkanzerisierung (Slaughter *et al.*, 1953). 2004 haben Braakhuis *et al.* das von Slaughter *et al.* erstbeschriebene Phänomen der Feldkanzerisierung auf genetischer Ebene untersucht. Sie konnten darstellen wie durch initiale, inaktivierende Mutationen beider Allele des p53-Tumorsuppressorgens zunächst ein Fleck in den entsprechenden Schleimhautzellen entsteht, der sich im weiteren Verlauf zu einem Feld ausdehnt, aus dem dann schließlich ein invasives Karzinom entspringt (Abb. 1.2).

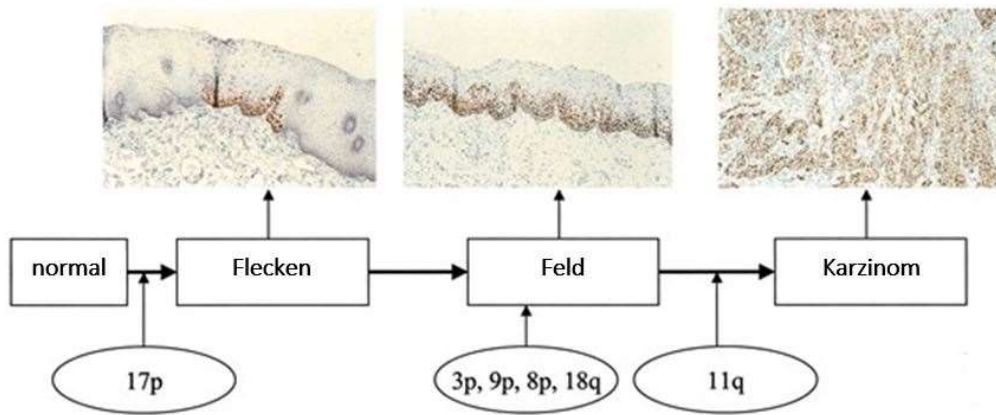


Abb.1.2: Histopathologische Darstellung der schrittweisen Karzinogenese, modifiziert nach Braakhuis *et al.* (Braakhuis *et al.*, 2003).

Abbildung 1.2 veranschaulicht den Prozess der Feldkanzerisierung auf histopathologischer Ebene. Zunächst kommt es zu einer Deletion des kurzen Armes 17p des Chromosoms 17, der das p53-Gen trägt. Infolge einer inaktivierenden Mutation des anderen p53-Gens erhält die betroffene Zelle und alle Tochterzellen einen Überlebensvorteil gegenüber den benachbarten Schleimhautzellen. Es entsteht zunächst ein Fleck, dann ein Schleimhautareal, das aus diesen genetisch alterierten Zellen besteht. Durch Expansion dieser Zellen und Akkumulation weiterer onkogener Mutationen entsteht in der Folge ein Feld, das bereits eine Vielzahl genetisch unterschiedlicher, bereits prämaligen veränderter Schleimhautzellen enthält (Abb. 1.3) (Braakhuis *et al.*, 2003; Weinberg, 2014).

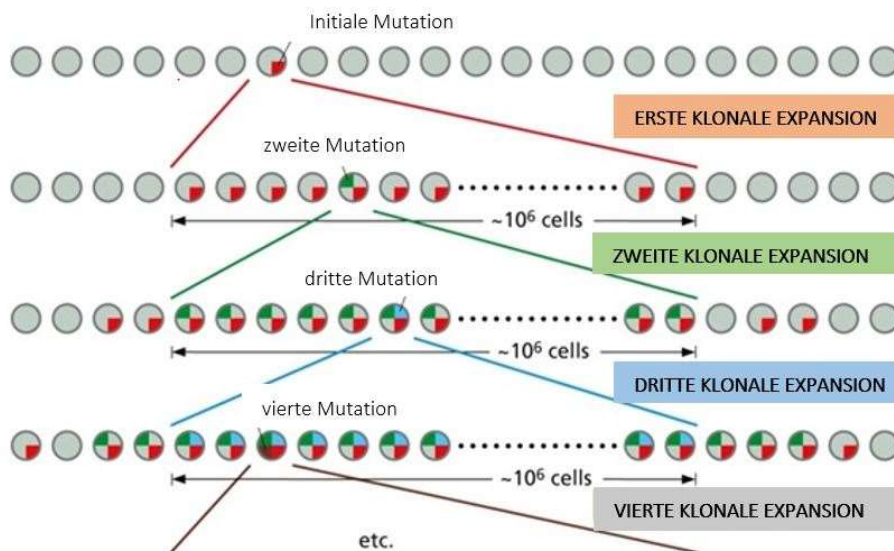


Abb.1.3: Klonale Expansion (graue Kreise: gesunde Schleimhautzellen; farbige Steilstücke der Kreise: einzelne Mutationen aus: Robert A. Weinberg, *The Biology of Cancer* (Weinberg, 2014)

Schließlich kommt es zur vollständig malignen Transformation eines Klon und zur klinischen Manifestation eines Plattenepithelkarzinoms. Infolge chronischer Exposition nahezu der gesamten Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes durch die genannten chemischen Karzinogenen, entstehen multilokuläre prä-maligne Felder (Weinberg, 2014).

Abbildung 1.4 illustriert die Konsequenzen der Feldkanzerisierung für die chirurgische Resektion von HNSCC. Auch wenn das Karzinom (dunkelblaue Zellen) makro- und mikroskopisch *in sano* reseziert wurde, führt die Resektion durch das ursprüngliche Feld aus prä-neoplastischen Schleimhautzellen (linke Bildhälfte). Aus dem verbleibenden Feld kann im Verlauf ein weiteres Karzinom entstehen, das sich klinisch als Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom darstellt. Das prä-neoplastische Feld am rechten Bildrand wurde von der Resektion gänzlich unberührt gelassen. Entwickelt sich hier im Verlauf ein Karzinom, spricht man von einem Zweitkarzinom. Darüber hinaus kann aus vom Primärkarzinom stammenden, migrierten Tumorzellen ein Lokalrezidiv entstehen (Bildmitte) (Leemans *et al.*, 2011).

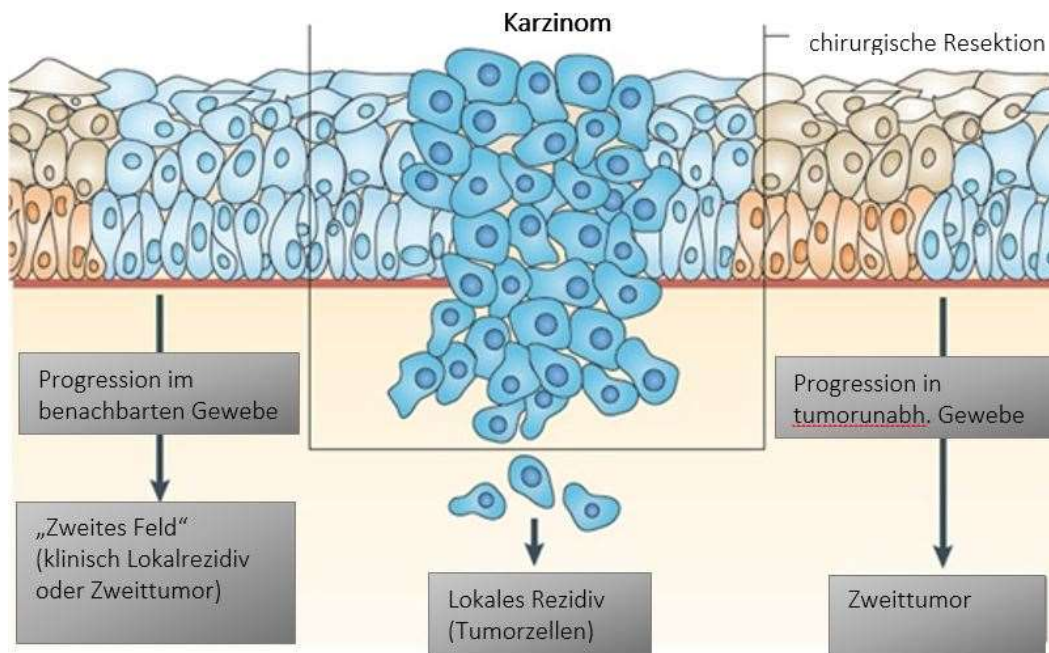


Abb.1.4: Konsequenzen der Feldkanzerisierung für die chirurgische Resektion von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (hellblaue Zellen: prä-neoplastische Zellen; dunkelblaue Zellen: Karzinomzellen; modifiziert nach Leemans *et al.* (Leemans *et al.*, 2011)

### 1.1.3.2. Virale Infektionen

#### 1.1.3.2.1. *Humanes-Papilloma-Virus (HPV)*

HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome des Mundrachens (Oropharynx) gelten mittlerweile als eigenständige Entität der HNSCC und werden für die steigende Inzidenzrate dieser Tumore in vielen Teilen der Welt verantwortlich gemacht (Mallen-St Clair *et al.*, 2016; Wild *et al.*, 2020). HPV-assoziierte Karzinome unterscheiden sich in ihren Tumoreigenschaften in vielerlei Hinsicht von ihrem Pendant, dem „klassischen“ tabak- und alkoholinduzierten Plattenepithelkarzinom. HPV-assoziierte Karzinome treten bei vergleichsweise jüngeren Patienten auf. Infolgedessen und aufgrund eines in aller Regel deutlich geringeren Alkohol- und Tabakkonsums befinden sich die Patienten oftmals in einem wesentlich besseren Allgemeinzustand (Mallen-St Clair *et al.*, 2016).

Die „Union for international Cancer Control“ (UICC) und das „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) haben in der aktuellen 8. Ausgabe ihres Staging-Systems ein separates Staging für HPV-positive Plattenepithelkarzinome des Oropharynx eingeführt. Seither wird als Diagnosekriterium ein p16-Status gefordert, da er zwei vollkommen getrennte Tumorentitäten voneinander unterscheidet (Shah *et al.*, 2018).

Das HPV ist in der Lage Plattenepithelzellen zu immortalisieren, indem es den Zellzyklus verändert (Tornesello *et al.*, 2014). Die Subtypen 16, 18, 31 und 33 gehören zu den bekanntesten „high risk“ Arten des Virus und gelten neben weiteren als potentiell karzinogen. In Bezug auf Tumore des oberen Aerodigestivtraktes ist der HPV16 Subtyp mit einer Prävalenz von 90% der bedeutendste (Kim, 2016; Wild *et al.*, 2020).

HPV sind DNA-Viren, deren Genom in drei Regionen aufgeteilt ist, in dessen mittlerem Teil sechs Gene für die Codierung der Erbinformation enthalten sind (Abb.1.5). Bei einer Infektion mit dem HP-Virus wird die virale DNA letztlich in das Genom der Wirtszelle integriert. Die Gene E6 und E7 spielen bei der karzinogenen Wirkung eine zentrale Rolle, weil sie maßgeblich auf den Zellzyklus der Wirtszelle Einfluss nehmen (Taberna *et al.*, 2017; Tornesello *et al.*, 2014).

Da die virale DNA keine eigenen Replikationsenzyme codiert, ist das Virus für seine eigene Vermehrung auf sich permanent teilende Wirtszellen angewiesen. In der Wirtszelle bindet das von E6 codierte Onkoprotein das p53-Tumorsuppressorprotein und induziert dessen proteolytischen Abbau. Dasselbe geschieht für das Retinoblastoma-Tumorsuppressorprotein (pRb), das vom viralen E7-Onkoprotein gebunden wird. Somit wird zum einen die Apoptose der Wirtszelle verhindert, zum anderen wird das schnelle Fortschreiten des Zellzyklus und damit die Zellteilung induziert. In erster Linie das Gen E6, in geringerem Maß auch E7, sind zudem in der Lage die normal supprimierte Telomerase der Wirtszelle (human telomerase reverse

transcriptase - TERT) zu aktivieren, wodurch die Wirtszelle in die Lage versetzt wird, sich unbegrenzt zu teilen. Durch die Wirkung der Gene E6 und E7 kommt es zu einer ungehemmten Zellteilung und zu einer Entartung der befallenen Zellen (Taberna *et al.*, 2017; Tumban, 2019).

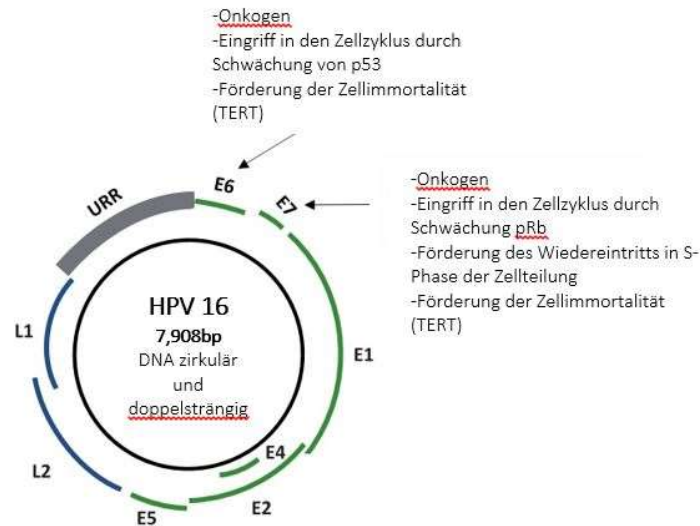


Abb.1.5: HPV 16 Gen mit den Loci E6 und E7 als verantwortliche Gene für eine Entartung des Zellwachstums (Taberna *et al.*, 2017)

Die Überlebensraten selbst bei fortgeschrittenen HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen sind bedeutend besser im Vergleich zu den noxenassoziierten Oropharynxkarzinomen (Mallen-St Clair *et al.*, 2016; Tumban, 2019).

Viele der HPV-positiven Patienten sind Niemals-Raucher mit einem moderaten Alkoholkonsum, was die Schleimhautbelastung durch exogene Noxen reduziert und die Gefahr einer Feldkanzerisierung und somit das Auftreten von lokalen Rezidiven oder Zweittumoren verringert (siehe 1.1.4.1.3. – Feldkanzerisierung). In der CT-Bildgebung sind die HPV-assoziierten Tumore aufgrund gut definierter Ränder besser vom umliegenden Gewebe abzugrenzen, womit sich die Wahrscheinlichkeit einer *resectio in sano* erhöht (Cantrell *et al.*, 2013).

HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome sprechen auffallend gut auf eine Strahlentherapie an. Dies erklärt sich aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften, die sie deutlich von den noxenassoziierten Oropharynxkarzinomen unterscheiden. Es zeigte sich, dass die Zahl an genetischen Mutationen bei HPV-assoziierten Tumoren deutlich geringer ist als bei nicht-HPV-assoziierten Tumoren. Die viralen Onkoproteine E6 und E7 führen nicht zu einem generellen Funktionsverlust von p53 und pRb, sondern lediglich zu einer Funktionseinschränkung durch proteolytischen Abbau dieser Tumorsuppressoren. In HPV-negativen Tumoren findet sich hingegen sehr oft ein dysfunktionelles p53 infolge der Mutation des p53-Gens (Taberna *et al.*, 2017). Ebenfalls konnte



festgestellt werden, dass eine Bestrahlung zu einer Aktivierung von p53 Wildtypen führt, wodurch die Apoptose *post radiationem* gefördert wird (Kimple *et al.*, 2013).

Zudem ist bei HPV-positiven Tumorzellen die DNA-Reparaturkapazität von Doppelstrangbrüchen vermindert, wodurch ein nicht unerhebliches Verbleiben in der G2-Phase der Zellteilung beschrieben wird und somit den positiven Effekt einer Bestrahlung zusätzlich beeinflussen kann. All diese Faktoren erhöhen den Erfolg einer Therapie bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen (Rieckmann *et al.*, 2013; Weaver *et al.*, 2015).

#### 1.1.3.2.2. EBV

Mit weltweit 78.000 neuen Fällen pro Jahr stellt vor allem in Asien das Nasopharynxkarzinom neben dem Magenkarzinom mit 84.000 Fällen das häufigste EBV-assoziierte Malignom dar (Cohen *et al.*, 2011; Tsao *et al.*, 2015). Die Durchseuchung mit dem Epstein-Barr-Virus in der Bevölkerung liegt bei 90%. Eine Infektion mit dem Virus erfolgt in Form einer Tröpfcheninfektion von einem Menschen zum nächsten beim Austausch von EBV-infizierten B-Lymphozyten im Mukus der Mundschleimhaut („kissing-disease“)(Tsao *et al.*, 2015). Das Epstein-Barr-Virus wird mit der Entstehung diverser Tumoren und Lymphomen assoziiert. Es wird angenommen, dass virale Onkoproteine auf die zelluläre Genexpression Einfluss nehmen und die Tumorentstehung fördern (Wei *et al.*, 2005).

## 1.2. Therapie

### 1.2.1. Diagnostik und Stadienbestimmung

Nach klinischer Untersuchung und Erhebung eines HNO-Status werden in der Bildgebung (meist Computertomografie) Aussagen zur Tumorgröße (T), regionalem Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) getroffen (Anhang Tab.1.1). Das klinische cT-Stadium ergibt sich aus der klinischen Untersuchung, bestehend aus Inspektion und Panendoskopie, und der Bildgebung. Das pathologische pT-Stadium wird nach der Resektion des Tumors entsprechend seiner Ausdehnung im Schleimhautniveau und der Invasionstiefe bzw. Infiltration benachbarter Strukturen bestimmt. Das Stadium T4a und T4b ist den Tumoren vorbehalten, die bereits umliegende Gewebe und Organe eindeutig infiltriert haben. Die Stadieneinteilung der Lymphknotenmetastasen richtet sich nach Anzahl und Größe der Lymphknotenmetastasen und wird von N1-3b klassifiziert. Klinisch besonders relevant sind dabei Seitenlokalisation und die extranodale Extension (ENE). Diese Stadieneinteilung gilt für die „klassischen“ noxenassoziierten HNSCC (Shah *et al.*, 2018). Da sich das HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom vom „klassischen“ noxenassoziierten Oropharynxkarzinom unterscheidet, wurde eine eigene Stadieneinteilung für diese Tumoren in

der letzten Ausgabe der TNM-Klassifikation eingeführt. Es erfolgt eine Anpassung des N-Status, wonach Anzahl, Größe und Lokalisation in die Klassifikation eingehen (Anhang Tab.1.2)(Shah *et al.*, 2018).

Die diagnostische Panendoskopie von Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf, Ösophagus und Trachea vervollständigt die Untersuchungen zur Stadieneinteilung und sichert durch Biopsie die Diagnose. Panendoskopie und Bildgebung dienen ebenfalls dem Ausschluss von synchronen Zweitkarzinomen, vor allem im oberen Aerodigestivtrakt, in Lunge und Leber. Durch eine histopathologische Untersuchung der Biopsien wird eine Aussage zu Dignität, Entität und dem Grad der Zelldifferenzierung erreicht (Pache *et al.*, 2014).

### 1.2.2. Therapieempfehlung

Die Entscheidung über die Therapieempfehlung wird interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz getroffen.

Zunächst wird die Indikation für eine primär kurative oder eine palliative Therapie gestellt. Die deutsche Krebsgesellschaft empfiehlt in ihrer aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 2020 bei kurativem Therapieansatz des Mundhöhlenkarzinoms weiterhin die Operation, ggf. in Kombination mit einer sofortigen Rekonstruktion (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Zu erwähnen ist, dass es in Deutschland für die in dieser Arbeit aufgenommenen Tumorlokalisationen lediglich zur Therapie des Mundhöhlenkarzinoms eine Leitlinie gibt. Hinsichtlich der Therapie der Karzinome der übrigen Lokalisationen orientiert man sich in der Regel an den Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ der USA (National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Nach primär operativer Resektion, der Einschätzung der Resektionsränder durch den Chirurgen und dem abschließenden Befund des Pathologen über Tumorstadium und Resektionserfolg, wird über die weitere adjuvante Therapie entschieden. Diese kann aus einer Strahlentherapie bestehen oder einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie. Im Falle von inoperablen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen kann eine primäre Radiochemotherapie in kurativer Intention erfolgen. Bei klinisch evidenter Fernmetastasierung, und einer somit in aller Regel nicht mehr als heilbar einzustufenden Tumorerkrankung, sollten chirurgische Maßnahmen nur zum Zwecke der Symptomkontrolle erfolgen. In diesen Situationen stehen strahlen- und systemtherapeutische Maßnahmen an erster Stelle (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Ziele eines operativen Eingriffes sind die prognostisch relevante und vollständige Tumorentfernung, sowie der Erhalt der Funktionalität und Lebensqualität. Intraoperativ wird Gewebe an den Resektionsrändern entnommen und zur Schnellschnittdiagnostik eingeschickt.



Die Mitteilung des Schnellschnitt- (SS-) Ergebnisses ist bedeutsam für die Entscheidung des Chirurgen über das weitere Procedere intraoperativ und wegweisend für die fortgesetzte Therapie des Patienten. Der Resektions- (R-) Status scheint zunehmend an Bedeutung für das Gesamtüberleben (OS) zu verlieren, wird aber bei der Entscheidung über eine postoperative adjuvante Therapie weiterhin berücksichtigt (Hinni *et al.*, 2013).

#### 1.2.2.1. Chirurgische Therapie

Im Jahr 1976 beschrieben Jesse & Sugarbaker, dass der wichtigste Faktor für das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen eine vollständige Resektion des Primärtumors sei (Jesse *et al.*, 1976). Im Zeitalter einer multimodalen Therapie hat der Resektionsstatus (R-Status) zwar einen geringeren Einfluss auf die Überlebensraten (Argiris *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2019; Loganadane *et al.*, 2019), bei der Entscheidung über eine postoperative adjuvante Therapie ist der R-Status jedoch weiterhin ausschlaggebend. Die Resektion von Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens erweist sich als besonders herausfordernd. Zum einen besteht die räumliche Nähe zu lebensnotwendigen Strukturen und ein räumlich limitiertes Operationsfeld für den Chirurgen, zum anderen der Wunsch nach Funktionserhalt. Die Einhaltung großer Sicherheitsabstände ist daher schwierig, was sich darin widerspiegelt, dass oft die basalen Resektionsränder - dort wo das Karzinom an Gefäße, Nerven, Drüsen und/oder Knochen grenzt - als zu gering erachtet werden (Woolgar *et al.*, 2005).

Diverse chirurgische Verfahren stehen dem Operateur zur Verfügung. Neben dem klassischen chirurgischen Vorgehen mit Skalpell und Schere gibt es andere Verfahren wie die CO<sub>2</sub>-Laserresektion, Hoch-/Radiofrequenzresektion oder roboterassistierte Chirurgie (TORS – Transoral Robotic Surgery). Bei klinisch positivem N-Status (cN+) werden regelhaft die Lymphknoten in den Abflussgebieten des Tumors entfernt. Bei ausgedehnten Tumoren (T3/4) und als Einzelfallentscheidung bei kleineren Tumoren (T1/2) mit negativem N-Status (cN-), wird eine elektive Lymphadenektomie meist in derselben Sitzung durchgeführt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021).

Um intraoperativ die Resektionsränder besser einschätzen zu können, verlassen sich die Chirurgen vornehmlich auf die intraoperative Schnellschnittuntersuchung. Dazu werden Randschnitte aus dem Tumorbett und auf Mukosaebene entnommen, und dem Pathologen zur Gefrierschnittuntersuchung vorgelegt. Bisher fehlt ein Konsens darüber, ob das Gewebe für den Schnellschnitt vom Tumorsektat oder dem verbleibenden Tumorbett stammen soll (Baddour *et al.*, 2016). Das Schnellschnittgewebe gibt Aufschluss über die Vollständigkeit der Tumorsektion. Nach Aufarbeitung des Resektates durch den Pathologen werden häufig die tiefen/basalen Abstände der Resektionsränder im endgültigen histopathologischen Befund als zu gering

befundet. Dies liegt daran, dass eine Resektion in der Tiefe schwieriger ist als auf Schleimhautebene (Woolgar *et al.*, 2005).

Auf Grundlage der Schnellschnittuntersuchung ergibt sich für den operierenden Chirurgen seine Einschätzung zur Tumorfreiheit des Resektionsrandes. Diese Einschätzung ist besonders relevant, da der Chirurg die Tumorausdehnung *in vivo* inspizieren und beurteilen kann. In einer Studie der *American Head and Neck Society* bestätigten 90% der 476 teilnehmenden Chirurgen, dass sie den abschließenden postoperativen Resektionsstatus als R0 angesehen haben, wenn intraoperativ keine Tumordinfiltration in den Schnellschnitten zu erkennen war. Sie schlossen dabei auch Fälle ein, in denen eine Nachresektion nötig war, um einen negativen Resektionsrand zu erreichen (Meier *et al.*, 2005).

#### 1.2.2.2. Adjuvante Therapie

Für einen multimodalen Therapieansatz ist die adjuvante Therapie (AT) in Form einer Strahlentherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) ein fester Bestandteil. Neben der chirurgischen Resektion des Tumors bildet die Radiotherapie eine zweite Säule bezüglich der kurativen Therapie von Tumoren des Aerodigestivtraktes. Im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards wird eine Empfehlung für eine adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie ausgesprochen. Ausschlaggebend dabei ist das postoperative T- und N-Stadium, der Resektionsstatus und ein extranodales Tumorwachstum. In besonderen Fällen werden weitere Faktoren wie eine Lymph- und Blutgefäßinvasion, der Grad der Zelldifferenzierung und auch ein perineurales Wachstum bei der Entscheidung über die Art der adjuvanten Therapie berücksichtigt.

Der Einfluss der AT auf den Therapieerfolg der Patienten mit HNSCC im Aerodigestivtrakt ist signifikant. Durch eine adjuvante Therapie wird die Rezidivrate gesenkt (Bernier *et al.*, 2005; Bernier *et al.*, 2004; Garzino-Demo *et al.*, 2016).

In Ergänzung der Strahlentherapie mit einem Chemotherapeutikum ist ein klarer Überlebensvorteil bewiesen (Pignon *et al.*, 2000). Meist wird mit einer Dosis von 55-65Gy das Tumorgebiet und das Lymphabflussareal bestrahlt. Chemotherapeutika sind platinhaltige Substanzen (Cisplatin oder Carboplatin), 5-Fluoruracil oder Taxane (Doxetacel oder Paclitacel).

### 1.3. Bedeutung der Resektionsränder

#### 1.3.1. R0 oder close margin

Die Resektion maligner Tumore erfolgt mit einem Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe. Der Abstand des Resektionsrandes (RR) zum Tumor (R-Status) ist, trotz über die Jahre abnehmender

Wertigkeit, ein wichtiger prognostischer Faktor, der das therapeutische Procedere und die Überlebenschancen des Patienten beeinflusst (Alicandri-Ciuffelli *et al.*, 2013).

Die meisten Kopf-Hals-Chirurgen halten einen mikroskopisch tumorfreien Resektionsrand von mehr als 5mm als ausreichend (Tab.1.3). Die spärlich hierzu bestehende Literatur unterscheidet meist zwischen negativen (RR >5mm), „close“ (RR 1-5mm) und positiven (RR <1mm) Resektionsrändern. Auf eine genaue Festlegung, welche Kriterien einen ausreichenden RR ausmachen, konnte man sich bis heute nicht einigen und dies ist Thema anhaltender Diskussionen. Ein solcher Richtwert als Entscheidungshilfe würde auch die Einheitlichkeit von Studien fördern.

R-Status	Definition
R0	Kein Resttumor – Resektionsrand >5mm
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R1	Mikroskopischer Resttumor oder Resektionsrand <1mm
R2	Makroskopischer Resttumor

Tab.1.3 R-Klassifikation (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021)

Binahmed *et al.* untersuchten in ihrer Studie das Outcome von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit des R-Status. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei einem „close margin“ das Gesamtüberleben (OS) nicht signifikant beeinträchtigt war. Ein positiver Resektionsrand hingegen reduzierte die 5-Jahres-Überlebensrate auf 38% und war somit ein entscheidender Prädiktor für das OS der Patienten (Binahmed *et al.*, 2007).

### 1.3.2. Pathologische Befunderhebung

Durch die Pathologie erfolgt die histologische Untersuchung des Schnellschnittgewebes und des Resektionspräparates. In Zusammenschau dieser Befunde ergibt sich daraus der endgültige Resektionsstatus. Beurteilt werden darüber hinaus Tumorentität, Tumorgroße, Differenzierungsgrad (G1-3), Perineuralscheideninvasion (Pn0 vs. Pn1) sowie eine Invasion der Lymph (L0 vs. L1)- und Blutgefäße (V0 vs. V1).

Um die Ränder bestmöglich beurteilen zu können, wird eine multidisziplinäre/multiinstitutionelle Standardisierung der Abläufe zur Aufarbeitung der RR sowie eine engere Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Pathologen empfohlen (Hinni *et al.*, 2013; Ravasz *et al.*, 1991). Eine Berücksichtigung des intraoperativen Befundes durch den Chirurgen findet bei der Befundung durch den Pathologen nicht statt. Regelmäßig wird lediglich ein Aufstecken des Resektionspräparates auf Kork zur Orientierung für den Pathologen durchgeführt. In der Literatur wird dieses sogenannte „margin mapping“ ebenfalls empfohlen. Dabei handelt es sich um eine möglichst detaillierte Kennzeichnung des Tumorsektates durch den Chirurgen. Kennzeichnungen in verschiedenen Farben, Fadenlängen etc. markieren Details wie lateral, medial,

anterior, posterior, basal oder superficial und ermöglichen es dem Chirurgen Hinweise, beispielsweise zu Besonderheiten der jeweiligen Resektion, zu geben. Diese Markierungen sollen dem Pathologen helfen eine Vorstellung zur dreidimensionalen Ausrichtung des Resektates im Patienten zu erhalten (Hinni *et al.*, 2013). Das beschriebene Verfahren wird sowohl bei en-bloc, als auch bei Teilresektionen im Rahmen von Laser- oder TORS-Resektionen empfohlen.

### 1.3.3. Bedeutung der Einschätzung des Resektionsstatus hinsichtlich der Empfehlung einer adjuvanten Therapie

Liao *et al.* haben in zwei Arbeiten aus dem Jahr 2008 den Therapieerfolg bei Mundhöhlenkarzinomen hinsichtlich der Resektionsränder untersucht und dabei zeigen können, wie wichtig eine vollständige pathologische Untersuchung dieser Ränder ist. Eine zufriedenstellende lokale Tumorkontrolle war bei adäquatem Resektionsrand (R0) entschieden höher. Des Weiteren erkannten sie, dass ein Resektionsrand von weniger als 5mm einen unabhängigen Prognosefaktor für eine schlechte lokale Tumorkontrolle darstellte und folglich in diesen Fällen eine adjuvante RT angebracht sei (Liao *et al.*, 2008; Liao *et al.*, 2008).

Alicandri-Ciufelli *et al.* stellten dar, dass die Prognose von Patienten mit einem HNSCC und „close“ versus negativem Rand nach adjuvanter Strahlentherapie (RT) nicht deutlich schlechter war. Das krankheitsfreie Intervall (Disease free survival – DFS) wird durch eine adjuvante Therapie gerade bei einem knappen RR wesentlich verbessert, weshalb eine Entscheidung dagegen überlegt sein muss (Alicandri-Ciufelli *et al.*, 2013).

Diese Studien konnten die hohe Bedeutung der Einschätzung des Resektionsstatus hervorheben: Ein geringer Resektionsrand erhöhe das Risiko eines Lokalrezidives, verringere die Prognose hinsichtlich des Überlebens und mache eine adjuvante Therapie (AT) nötig. Eine AT hat demzufolge einen positiven Einfluss besonders auf die lokale Tumorkontrolle, ist aber mit Nebenwirkungen der Therapie und hohen sozioökonomischen Kosten verbunden.

## 1.4. Prognose und Nachsorge

Trotz vieler Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Prognose der HNSCC seit Jahrzehnten unverändert schlecht. Die meisten Karzinome der Kopf- und Halsregion werden spät diagnostiziert und weisen bereits ein fortgeschrittenes Stadium auf. Bei circa einem Fünftel der Patienten mit einem klassisch noxenassoziierten HNSCC kommt es zu einem lokalen Tumorrezidiv (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Das höchste Risiko eines lokoregionären Rezidives (LRR) bei oralen Plattenepithelkarzinomen besteht in den ersten zwei Jahren nach Therapieende (Brands *et al.*, 2019). Davon zu trennen sind die HPV-assoziierten Oropharynxkarzinome. Das Auftreten

von Lokalrezidiven nach AT wird seltener beobachtet. Die lokale Tumorkontrolle liegt einer aktuellen Studie von Contrera *et al.* zufolge bei 92% (Contrera *et al.*, 2020).

Es wird empfohlen, die Patienten in Nachsorgeprogramme aufzunehmen. Die aktuelle Leitlinie zu Mundhöhlenkarzinomen macht bisher keinen Unterschied zwischen den HPV positiven und negativen Karzinomen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Es wird empfohlen alle Patienten in Nachsorgeprogramme aufzunehmen. Dazu sollten sich die Patienten in der Regel über 5 Jahre regelmäßig in der Nachsorgesprechstunde vorstellen, damit sie sowohl klinisch wie bildgebend überwacht werden können (Boysen *et al.*, 1992; Wolff *et al.*, 2012).

## 1.5. Fragestellung und Ziel

Inwieweit eine vollständige Tumorsektion für das klinische Outcome bei Karzinomen der Mundhöhle oder des Rachens bedeutsam ist, wird bereits seit mehr als 40 Jahren diskutiert. Uneinig ist man sich dabei allerdings über das Ausmaß des tumorfreien Resektionsrandes. Häufig differiert die Einschätzung des Resektionsrandes durch den Chirurgen mit dem Befund des Pathologen. Die Frage ist, ob sich daraus ein Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ergibt oder ob andere Risikofaktoren signifikanteren Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und Überleben haben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich zwischen der Einschätzung des Resektionsrandes durch den Chirurgen und dem abschließenden Befund des Tumorsektates durch den Pathologen. Zu diesem Zweck wurden die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von diesen beiden Faktoren untersucht. Des Weiteren wurden Zusammenhänge von R-Status und anderen Risikofaktoren an Hand des Therapieerfolges analysiert und untersucht, inwieweit ein Richtwert bezüglich eines adäquaten tumorfreien Resektionsrandes zu definieren wäre.



## 2. Patienten und Methode

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 396 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2003 bis November 2015 einer chirurgischen Resektion eines Schleimhaut-Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oro- oder Hypopharynx unterzogen haben. Ausgewertet wurden Akten in digitaler und Papierform, sowie Daten des Münchner Tumorregisters.

### 2.1. Patientenkollektiv

Die Auswahl der Patienten erfolgte zuerst mit Hilfe des Medizinischen Controllings der Universitätsklinik Großhadern. Die Abfrage ergab eine ungefilterte Liste mit 11495 Patientenfällen, die in dem Zeitraum von Januar 2003 bis November 2015 nach ICD-10 mit C01 bis C10 an sowohl Klinik als auch Poliklinik behandelt wurden (Anhang Tab.2.1).

#### 2.1.1. Auswahl des Patientenkollektivs und DRG Abfrage

Es erfolgte eine Limitierung auf ausgewählte ICD-10 Codierungen, ausgeschlossen wurden:

- 1) Karzinome der Lippen (C00), des Zahnfleisches (C03) und der Speicheldrüsen (C07/08).
- 2) Plattenepithelkarzinome der Nase und Nasennebenhöhlen (C30/31), da eine en bloc-Resektion und damit eine mit den anderen Karzinomen vergleichbare Beurteilung des Resektionsrandes in aller Regel nicht möglich war.
- 3) Plattenepithelkarzinome des Nasopharynx (C11), die aufgrund ihrer kaum erreichbaren Lokalisation und ihrer Strahlensensitivität in aller Regel nicht chirurgisch behandelt werden.
- 4) Larynxkarzinome (C32), da sie oftmals im Vergleich zu Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynxkarzinomen verhältnismäßig klein sind. Larynxkarzinome werden früh symptomatisch, meist in Form von Heiserkeit, und sind somit schlecht mit den anderen Lokalisationen vergleichbar. Häufig handelt es sich um glottische Larynxkarzinome deren Vergleichbarkeit mit den Pharynxkarzinomen eingeschränkt ist, da die Glottisregion kaum Lymphgefäße enthält und folglich eine lymphatische Metastasierung nur selten auftritt. Aus diesem Grund werden hier allgemein deutlich knappere Resektionsränder als 5mm für ausreichend angesehen (Ansarin *et al.*, 2009; Deutsche Krebsgesellschaft, 2019).

Die Ausgabe der Statistikabteilung des Medizinischen Controllings enthielt zahlreiche Mehrfachnennungen derselben Patienten aufgrund von wiederholten Aufnahmen auf Station oder in der Ambulanz. Durch Filterung nach Diagnosedatum war es möglich die Datenmenge

einzuschränken und die Liste von 11495 auf 577 Fälle, die für diese Studie initial relevant waren, zu reduzieren und mit der Datensammlung zu beginnen. Im Verlauf der Studie wurde diese Datenbank mit bereits erhobenen Daten der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München zusammengeführt.

Fälle in denen keine eindeutige Aussage des operierenden HNO-Arzt es zur makroskopischen Einschätzung des intraoperativen Resektionsergebnisses vorlag bzw. Fälle, deren histopathologische Befunde nicht vollständig waren oder keine Nachsorge dokumentiert war, wurden von der Studie ausgeschlossen (siehe dazu 2.2. – Einschlusskriterien). Für die Dauer der Nachsorge waren 5 Jahre vereinbart, es wurde jedoch keine Mindestdauer festgelegt. Schließlich ergab sich eine Patientenkohorte von n=396 Fällen, die in die statistische Auswertung eingingen.

## 2.2. Methodik der Datenerhebung

Zuerst erfolgte die Abfrage der digitalen Patientenakten. Digital nicht angelegte Akten konnten über das Zentralarchiv der Klinik in Papierform eingesehen werden. Fehlende Daten zu Nachsorge, Rezidiven, Sterbedaten und Todesursachen konnten über das Tumorregister München eingesehen und ergänzt werden.

Informationen zu Staging- und Therapiedaten konnten sowohl aus den Empfehlungen des Tumorboards als auch den Arztbriefen entnommen werden. Details zu Resektion und Tumorrändern ließen sich in den OP-Berichten und histologischen Befunden herausfinden. Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde in der jeweiligen ambulanten Akte oder über das Tumorregister München erfasst.

Insgesamt wurden 381 Präparate durch das Pathologische Institut der LMU München untersucht. Zu 15 Präparaten konnte retrospektiv kein eindeutig histologischer Befund zugeordnet werden, wodurch diese nicht in die weiteren Analysen mit eingingen.

Die folgenden Kriterien wurden für die Aufnahme in die Datenanalyse festgelegt:

Einschlusskriterien:

- 1) HNSCC der Mundhöhle, des Oro- oder Hypopharynx
- 2) Erstdiagnose und Operation zwischen Januar 2003 und November 2015
- 3) Patientenalter über 18 Jahren
- 4) unbehandeltes HNSCC
- 5) Operation und pathologische Untersuchung der Resektate an der Universitätsklinik der LMU München
- 6) OP-Bericht mit Details zum operativen Vorgehen



- 7) chirurgische Einschätzung zu intraoperativem cR-Status
- 8) Histopathologischer Befund zum postoperativen R-Status
- 9) Dokumentation der Tumorränder
- 10) kurativer Therapieansatz
- 11) ggf. Informationen zur adjuvanten Therapie
- 12) dokumentierte Nachsorge (idealerweise 5 Jahre)

Ausschlusskriterien:

- 1) Alter <18 Jahre
- 2) Es wurde lediglich eine Screening Untersuchung durchgeführt
- 3) Tumorverdacht wurde nicht bestätigt
- 4) palliative Therapie
- 5) Operation in einem anderen Krankenhaus
- 6) lediglich Nachresektion oder adjuvante Therapie an der Universitätsklinik der LMU München
- 7) Carcinoma in situ

### 2.2.1. Erstellung der Datenbank

Mit dem Programm MS Excel 2013 wurde eine tabellarische Datenbank erstellt. Die Tab.2.2 im Anhang zeigt alle erhobenen Parameter, die für diese Studie definiert wurden.

#### 2.2.1.1. Patientendaten

Um alle Patienten in den verschiedenen elektronischen Registern und dem Archiv für die Datenerhebung zu finden, wurden zunächst Name und Geburtsdatum in die Datenbank aufgenommen und anschließend jeder Patient mit dem Alter bei Diagnosestellung notiert. Vor Beginn der statistischen Analyse wurden die Daten anonymisiert und Fallnummern vergeben. Für die Berechnung der rezidivfreien bzw. Überlebenszeit wurde das OP-Datum als Beginn der Therapie definiert und festgehalten.

#### 2.2.1.2. Anamnese

Bei der Aufnahme war jeder Patient von einem HNO Arzt untersucht und eine Anamnese erstellt worden. Begleitende Risikofaktoren wie Alkohol- und Nikotinabusus und der Allgemeinzustand der Patienten nach ASA (*American Society of Anaesthesiologists*)- Klassifikation wurden dokumentiert.

#### 2.2.1.3. Stadienbestimmung

Alle Patienten wurden nach der Tumor-Node-Metastasis-(TNM)-Klassifikation der siebten Auflage der UICC zu HNSCC (Anhang Tab.1.1) eingeteilt. Die Datenerhebung fand vor 2017 statt. Zu diesem Zeitpunkt galt das HPV-positive Oropharynxkarzinom noch nicht als eigenständige Entität. Der p16-Status wurde, soweit erhoben, in der vorliegenden Arbeit festgehalten. Dokumentiert wurde die durch den Pathologen (p) beschriebene Tumorgröße (pT-Status), Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (pN-Status), Fernmetastasierung (M-Status) und der Differenzierungsgrad der Tumorzellen (G-Status). Ebenso wurde die Lokalisation der Tumore aufgenommen. Oft befanden sich Hypopharynxkarziome bei Diagnosestellung bereits in einem so weit fortgeschrittenen Stadium, dass die Lokalisation nicht eindeutig zu klären war. So kam es zu Mehrfachnennungen (C10 und C13).

#### 2.2.1.4. Chirurgischer Eingriff

Es wurden die Ergebnisse von Schnellschnittuntersuchungen, des Tumorresektates sowie der OP-Bericht des Chirurgen analysiert. Das Resektionsverfahren, eine uni- oder bilaterale zervikale Lymphadenektomie (Neck dissection) und eine mögliche Nachresektion in derselben oder einer zweizeitigen Operation wurden dokumentiert. Besonderer Wert wurde auf die Beschreibung des intraoperativ getroffenen Resektionsergebnisses durch den Chirurgen gelegt.

#### 2.2.1.5. Gewebeentnahme zur Schnellschnittuntersuchung

Es wurde festgehalten ob (0) **kein** Gewebe, (1) Gewebe aus dem Tumorbett, (2) Gewebe vom Resektat oder (3) Gewebe aus Tumorbett und Resektat zur Schnellschnitt (SS)-Untersuchung entnommen und wie viele Gewebeproben in die Pathologie gegeben wurden. Dabei hat man sich auf die Ergebnisse der initialen Schnellschnittuntersuchungen beschränkt, die intraoperativ sofort nach Tumorresektion zur Untersuchung gelangten. Ergebnisse späterer Schnellschnitte im Rahmen von Nachresektionen wurden nicht berücksichtigt. Als tumorfreie oder negative Resektionsränder wurden der Nachweis von sowohl normalen als auch gering, mäßig oder hochgradig dysplastischen Plattenepithelien definiert, sowie Weichteilgewebe ohne Tumordinfiltration der basalen Resektionsränder. Carcinoma in situ, invasives Wachstum und Infiltration des Gewebes durch Krebszellen wurde als positiv definiert.

#### 2.2.1.6. Intraoperative Einschätzung der Resektionsränder durch den Chirurgen

Die Einschätzung des Chirurgen, ob eine *in sano* Resektion erfolgte oder nicht, beruhte auf seiner eigenen Einschätzung, basierend auf den Ergebnissen der Schnellschnittdiagnostik. Unterschiedliche hypothetische Szenarien wurden klassifiziert:

1. Es wurde kein Gewebe zur Schnellschnittuntersuchung eingeschickt.
  - 1.1. Der Chirurg war sich sicher eine vollständige Resektion erreicht zu haben. Wenn sich diese Annahme nach der histopathologischen Befundung bestätigte, wurde die Situation als chirurgisch R0 (cR0) bezeichnet.
  - 1.2. Der Chirurg war sich sicher eine vollständige Resektion erreicht zu haben, was sich jedoch nach histologischer Aufarbeitung des Resektates nicht bestätigen ließ. Erfolgte in dieser Situation keine weitere Resektion, wurde dies als cR1 bezeichnet. Erfolgte eine erneute Resektion im Rahmen einer zweiten Operation, wurde dies als Nachresektion (NR) bezeichnet.
  - 1.3. Der Chirurg erkannte intraoperativ, dass eine vollständige Resektion des Tumors nicht möglich war. Wenn sich dies durch den histopathologischen Befund bestätigte, wurde die Situation als cR1 bezeichnet.
2. Es wurden eine oder mehrere Gewebeproben zur intraoperativen Schnellschnittuntersuchung eingeschickt.
  - 2.1. Erwies(en) sich diese Gewebeprobe(n) in der Schnellschnittuntersuchung als tumorfrei, wurde dies als cR0 bezeichnet.
  - 2.2. Erwies(en) sich eine oder mehrere Gewebeprobe(n) in der Schnellschnittuntersuchung als tumorinfiltriert und erfolgte daraufhin eine erneute Resektion im Rahmen derselben oder während einer zweiter Operation, wurde dies als NR klassifiziert. Erfolgte keine weitere Resektion, wurde die als cR1 klassifiziert.

#### 2.2.1.7. Pathologischer Befund

Es wurden die abschließenden Befunde der Pathologie zu den Tumorpräparaten dokumentiert. In die Analyse wurden nur die Befunde eingeschlossen, deren eindeutige Aussage zum Resektionsstatus getroffen werden konnte. Von der Analyse ausgeschlossen wurden alle Befunde mit Einschränkungen, wie zum Beispiel, dass nur dann von einer R0-Resektion ausgegangen werden könnte, sofern die zur Schnellschnittuntersuchung eingeschickten Gewebeproben allen Resektionsrändern entsprächen.

Alle Informationen zur histopathologischen Schnellschnittuntersuchung wurden in die Datenbank eingegeben. Das Ergebnis der SS-Proben wurde als tumorinfiltriert/positiv oder tumorfrei/negativ definiert.

Zu jedem Patienten wurde eine millimetergenaue Skalierung mit Angabe der tumorfreien Randbreite von <1mm, 1mm, 2mm, 3mm, 4mm, 5mm bis >5mm angelegt. Die geringst gemessene Randbreite wurde als R-Status festgehalten (R0  $\geq$ 5mm; close margin 1mm-4mm; R1 <1mm). Es handelte sich dabei um eine Klassifizierung des R-Status, die nur für die vorliegende

Studie eingeführt wurde. Durch den Pathologen notierte Aussagen zur Lokalisation des geringst gemessenen Abstandes im Tumorbett wurden im Rahmen dieser Studie notiert. Hieraus wurden der „geringste basale Abstand“ (aus der Tiefe des Tumorbettes) und der „geringste laterale Abstand“ (auf Schleimhautebene) definiert.

Die abschließende Einschätzung des Pathologen wurde mit pR0 oder pR1 dokumentiert. Abweichungen des pathologischen Resektionsstatus (pR) verglichen zur chirurgischen Einschätzung (cR) wurde mit ja oder nein festgehalten.

#### 2.2.1.8. Prognosefaktoren und adjuvante Therapie

Nicht in allen Fällen waren Daten zum p16-Status, zu einer Invasion von Lymph- und Blutgefäßen, zu einer Perineuralscheideninvasion (Pn0 vs. Pn1) oder einer extranodalen Extension der Lymphknotenmetastasierung (ENE+ vs. ENE-) zu erheben, da eine routinemäßige Untersuchung dieser Faktoren erst im Verlauf der letzten Jahre eingeführt wurde. So wird eine immunhistochemische Färbung von p16 beispielsweise erst seit 2010 routinemäßig durch die Pathologie durchgeführt.

Eine adjuvante Therapie in Form einer solitären Strahlen- oder kombinierten Strahlenchemotherapie, sowie Strahlendosis und ggf. angewandtes Chemotherapeutikum wurden ebenfalls dokumentiert.

#### 2.2.1.9. Nachsorge

Die lokale Tumorkontrolle (engl. local control - LC) wurde als Zeitraum bezeichnet zwischen der Tumorresektion und dem Auftreten entweder eines lokalen Rezidivs oder des Todes. Ein lokales Rezidiv wurde definiert als das Wiederauftreten eines HNSCC an der Resektionsstelle zu jedem Zeitpunkt.

Das krankheitsfreie Überleben (engl. disease free survival - DFS) wurde als Zeitraum benannt zwischen Operationsdatum des Primärtumors und dem Diagnosedatum jeder Art von Rezidiv (lokal und/oder regional und/oder Fernmetastasen), eines Zweitkarzinoms oder des Todeszeitpunktes. Als Zweittumore wurden alle HNSCC klassifiziert, die an einer anderen Lokalisation mehr als zwei Jahre nach Erstmanifestation des Primärtumors auftraten (metachrones Zweitkarzinom). Patienten, die ein bei Diagnose synchrones Zweitkarzinom aufwiesen wurden ausgeschlossen.

Das Gesamtüberleben (engl. Overall Survival – OS) wurde definiert als Zeitraum zwischen chirurgischer Resektion des Primärtumors und dem Tod des Patienten, unabhängig von den Umständen. Patienten, die nicht verstorben waren, wurden bis zum letzten wahrgenommenen Nachsorgetermin dokumentiert, jedoch maximal 5 Jahre. Für den Zeitraum des DFS und OS wurde die Dokumentation in Monaten festgelegt.

## 2.3. Methodik der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 23 genutzt. Die Daten aus MS Excel 2013 wurden anonymisiert und in SPSS übertragen.

Die im weiteren Verlauf genannten Ergebnisse wurden in absoluten Zahlen, Mittelwerten und Prozentangaben aufgeführt. Die grafischen Darstellungen der Ergebnisse und Tabellen wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2013 erstellt. Die Abbildungen und Kaplan-Meier-Kurven wurden aus dem Programm IBM SPSS Statistics 23 übernommen.

Zur Beurteilung des p-Wertes wurde ein berechneter Wert auf seine Signifikanz geprüft. Dazu legte man ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  fest.

### 2.3.1. Demografische Daten zur Tumorerkrankung

Zu Beginn der Auswertung wurde mit einer deskriptiven Statistik der demografischen Daten und Tumoreigenschaften begonnen. Dabei konnten sowohl kategoriale (z.B. Altersgruppe, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholabusus) als auch metrische Daten (z.B. Tumordicke, Überlebenszeit) analysiert werden. Mit Hilfe dieser Auswertung ließen sich die gewünschten Zielgrößen kontrollieren und es konnten erste wesentlich allgemeingültige Erkenntnisse für die weiterführend statistische Auswertung gewonnen werden. Diese ersten Schritte in der Auswertung dienten der Zusammenfassung der erhobenen Daten. Im Weiteren wurde die Häufigkeitsverteilungen ausgewählter Variablen in Kreuztabellen einander gegenübergestellt (z.B. Geschlecht und Alkoholabusus; Tumorlokalisierung und T-Status). Wichtige Grundlagen über die Zusammenhänge zwischen demografischen Daten, Tumorerkrankungen und deren Verlauf wurden in diesem Schritt untersucht. Aufgrund der angesprochenen Analysen ließen sich gezielt Zusammenhänge bestätigen oder als Fehlannahmen verwerfen. Zum Nachweis der Normalverteilungen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test gearbeitet. Mit diesem statistischen Verfahren konnte die Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen getestet und anhand von Stichproben geprüft werden, ob zwei Variablen die gleiche Verteilung aufwiesen oder eine Variable einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgte (Sachs *et al.*, 2006).

### 2.3.2. Prüfung auf Abweichungen von der Normalverteilung

Alle normalverteilten Parameter wurden anschließend einem einfachen oder doppelten t-Test beziehungsweise bei mehr als zwei Variablen einer Varianzanalyse unterzogen. Mit dem t-Test konnte anhand des Mittelwertes einer ausgewählten Stichprobe geprüft werden, ob der Mittelwert sich von der zu erwartenden Normalverteilung unterschied, oder ob es Abweichungen nach oben oder unten gab (Rönz *et al.*, 1994; Voß, 2000).

Alle nicht normalverteilten Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U oder dem Kruskal-Wallis-Test untersucht. Dabei handelte es sich um Alternativen zum t-Test, um Variablen, die nicht annähernd normalverteilt waren, auf Signifikanz der Übereinstimmung zu prüfen. Hierbei konnte es sich um sowohl unverbundene (U-Test) als auch verbundene/gepaarte Verteilungen (Mann-Whitney-Test) handeln.

Im Rahmen der Varianzanalyse wurde der Vergleich von mehr als zwei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test auf Abweichungen zur Normalverteilung geprüft.

Nominal oder ordinal skalierte Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Dieser Test diente zur Prüfung der Art und Weise einer Verteilung bestimmter Variablen, ob Merkmale voneinander abhängig waren und ob Stichproben einer homogenen Grundgesamtheit entstammten (Rinne, 2003; Rönz *et al.*, 1994).

### 2.3.3. Univariate Auswertung

Für die univariaten Auswertungen der Tumorkontrolle, des DFS (krankheitsfreies Intervall) und des OS (Gesamtüberlebenszeit) mit einem gezielten Parameter wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test durchgeführt. Auch Kaplan-Meier-Schätzer genannt, dient dieser Test dem Schätzen der Wahrscheinlichkeit, dass ein fest definiertes Ereignis innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls eintritt. Dabei kann es sich um einen Erfolg (Heilung) oder einen Misserfolg (Rezidiv/Zweitkarzinom bzw. Tod) handeln. In der vorliegenden Studie wurde das Auftreten eines Rezidivs/Zweitkarzinoms oder der Tod eines Patienten als Ereignis definiert (Zwiener *et al.*, 2011). Patienten, die nicht weiter zur Nachsorge erschienen, unterlagen der Zensur. Sie wurden mit dem letzten in der Akte notierten Datum zensiert. In Verbindung mit dem Log-Rank-Test wurden die Überlebensraten von zwei oder mehr Parametern getestet. Mit diesem Test konnten mehrere univariate Faktoren als signifikante Faktoren auf das Outcome erkannt werden, unter anderem Faktoren wie Tumorlokalisation, Resektionsergebnis oder adjuvante Therapie.

#### 2.3.4. Multivariate Auswertung

Zwei oder mehr univariat signifikante Variablen wurden anschließend einer multivariaten Testung (Cox-Regression) unterzogen. Auch bei diesem Test handelt es sich um eine Schätzung des Einflusses, diesmal von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit (Zwiener *et al.*, 2011). Es wurde der Einfluss bis zum Ereignis (z.B. Rezidiv oder Tod) getestet.





### 3. Ergebnisse

Eigenschaften	Patientenzahl (%)		Eigenschaften	Patientenzahl (%)	
<b>Geschlecht</b>			<b>N-Klassifikation a)</b>		
Weiblich	115	(29,0)	pN0	152	(40,2)
Männlich	281	(71,0)	pN1	56	(14,8)
Summe	396		pN2a	29	(7,7)
<b>Allgemeinzustand, ASA</b>			pN2b	81	(21,4)
Gesund	20	(5,1)	pN2c	56	(14,8)
Leichte Allgemeinkrankheit	185	(47,0)	pN3	4	(1,1)
Schwere Allgemeinkrankheit	186	(47,2)	Summe	378	
Schwerkrank mit ständiger Lebensbedrohung	3	(0,8)	<b>p16-Status</b>		
Summe	394		Positiv	70	(41,4)
<b>Nikotinabusus</b>			Negativ	99	(58,6)
Niemals	89	(22,8)	Summe	169	
Ehemals	82	(21,0)	<b>Lymphgefäßinvasion</b>		
Gegenwärtig	220	(56,3)	L0	144	(65,5)
Summe	391		L1	76	(34,5)
<b>Alkoholabusus</b>			Summe	220	
Ja	194	(51,7)	<b>Blutgefäßinvasion</b>		
Nein	181	(48,3)	V0	198	(91,7)
Summe	391		V1	18	(8,3)
<b>Tumoranamnese</b>			Summe	180	
Erstkarzinom	316	(89,3)	<b>Perineuralinvasion</b>		
Rezidiv/ Zweitkarzinom	38	(10,7)	Pn0	112	(67,5)
Summe	354		Pn1	54	(32,5)
<b>Tumorlokalisation</b>			Summe	166	
Mundhöhle	129	(32,6)	<b>ENE</b>		
Oropharynx	217	(54,8)	ENE-negativ	75	(60,5)
Hypopharynx	50	(12,6)	ENE-positiv	49	(39,5)
Summe	396		Summe	124	
<b>T-Klassifikation a)</b>			<b>Tumordifferenzierung</b>		
pT1	103	(26,2)	G1	26	(6,6)
pT2	163	(41,5)	G2	147	(37,3)
pT3	101	(25,7)	G3	221	(56,1)
pT4a	26	(6,6)	Summe	394	
Summe	393				

a) UICC Staging (7<sup>th</sup> edition)  
Keine Differenzierung HPV +/-

Tab.3.1 Demographische Daten und Tumoreigenschaften

#### 3.1. Demographie

Alle Patienten wurden zwischen November 2003 und November 2015 bei Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms operiert. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei  $60,33 \pm 10,41$  Lebensjahren (Abb.3.1 Seite 28). Für Männer bei  $59,98 \pm 9,9$  Jahren und für Frauen bei  $61,19 \pm 11,65$  Jahren. 50% der p16 positiven und 43% der p16 negativen Patienten waren jünger als 60 Jahre.

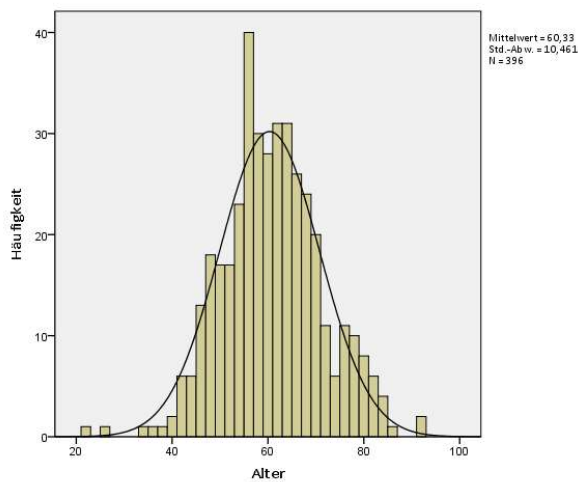


Abb.3.1 Histogramm zur Altersverteilung

### 3.2. Risikofaktoren

Hervorzuheben sind die Patienten, deren Tumor auf den Biomarker p16 untersucht wurden. Von den 70 p16-positiven Tumorpatienten waren 31 (45,6%) Niemalsraucher, 23 ehemals Raucher (33,8%) und nur 14 gegenwärtige Raucher (20,5%). Zu zwei Patienten fehlten Angaben. 46% der p16 positiv und 28% der p16 negativen Patienten wurden als ASA 1 und ASA 2 eingestuft. Von den 96 p16-negativen Tumorpatienten waren 5 (5,2%) Niemalsraucher, 26 ehemals Raucher (27%) und 65 gegenwärtige Raucher (67,7%). Zu drei Patienten konnten keine Angaben gefunden werden. Unter den gegenwärtigen und ehemals Rauchern waren es 60,5% der Patienten, die einen übermäßigen Alkoholkonsum (definiert als >40g Ethanol/d bei Männern und >20g Ethanol/d bei Frauen) angaben. Unter den 89 Niemalsrauchern waren 11 Patienten (12,3%), die einen erhöhten Alkoholkonsum aufwiesen. (Tab.3.1 und Abb.3.2).

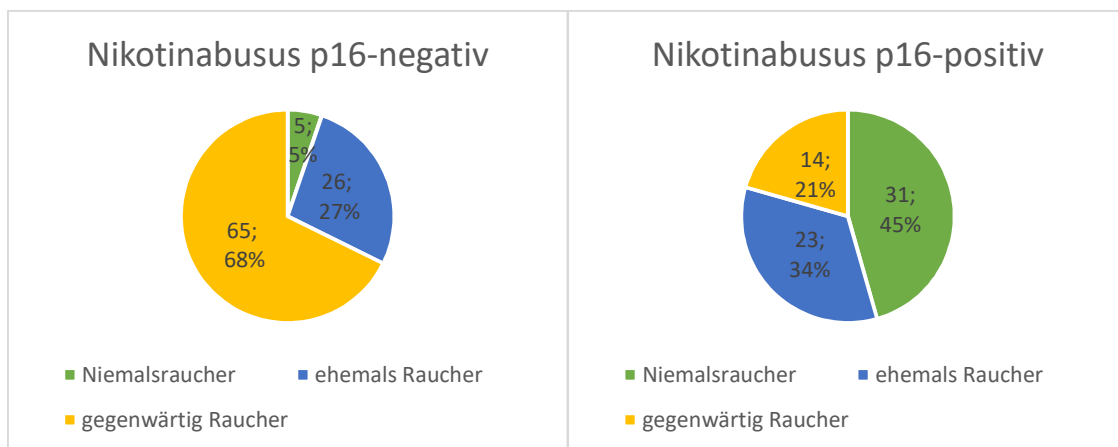


Abb.3.2/3.3 Tortendiagramme: Nikotinabusus bei p16-negativen und p16-positiven Patienten

### 3.3. Tumorresektion

#### 3.3.1. Intraoperative Einschätzung durch den operierenden Chirurgen

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit kurativem Ansatz operiert. Hierbei handelte es sich entweder um konventionell offen chirurgische Verfahren oder transorale mikrochirurgische Laserresektionen.

Zu 390 Patienten lagen alle für eine Auswertung nötigen Daten vor. In 6 Fällen lagen Schnellschnittergebnisse vor, ohne dass durch den Chirurgen eine Gewebeentnahme dokumentiert wurde. Diese Fälle wurden in der Studie nicht gewertet.

Es wurde bei 318 Eingriffen (80,3%) eine oder mehrere Gewebeprobe(n) zur intraoperativen Schnellschnittuntersuchung eingeschickt. Es handelte sich bei 283 Proben um Entnahmen aus dem Tumorbett, bei 24 Proben um vollständig resezierte Tumore und bei 11 Proben um Tumore inklusive entnommener Resektionsrändern (Tab.3.2). Bei 72 Operationen erfolgte keine SS-Diagnostik.

Gewebe f. Schnellschnitt	Patientenzahl (%)	
kein Gewebe	72	(18,4)
Gewebe aus Tumorbett	283	(72,5)
vollst. resezierter Tumor	24	(6,1)
Tumor + RR	11	(2,8)
Summe	390	(97,7)

Tab.3.2 Gewebe für Schnellschnittuntersuchung

Bei 233 von 318 Schnellschnittpräparaten (73,3%) waren alle untersuchten Gewebeprobe(n) intraoperativ negativ (Tab.3.3). Entsprechend den unter 2.2.1.6. beschriebenen Szenarien wurden diese Resektate als chirurgisch tumorfreies Resektionsergebnis (cR0) klassifiziert. 85 Gewebeprobe(n) (26,7%) waren in der Schnellschnittdiagnostik intraoperativ positiv (Tab.3.3).

Eigenschaften	Patientenzahl (%)		Eigenschaften	Patientenzahl (%)	
<b>SS-Gewebeprobe</b>			<b>Abschl. Beurteilung Pathol.</b>		
Negativ	233	(73,3)	pR0	188	(57)
Positiv	85	(26,7)	pR1	142	(43)
Summe	318		Summe	330	
<b>Nachresektion einzeitig</b>			<b>Lymphadenektomie</b>		
nein	240	(61,5)	keine	30	(7,6)
ja	150	(38,5)	ipsilateral	95	(24)
Summe	390		bilateral	271	(68,4)
<b>Nachresektion zweizeitig</b>			Summe	396	
nein	340	(87)			
ja	51	(13)			
Summe	391				

Tab.3.3 Häufigkeiten: Ergebnisse Chirurgischer Eingriff

In 68 von diesen Fällen erfolgte in derselben Operation bzw. zeitlich versetzt eine Nachresektion (NR) und es wurde als Nachresektion klassifiziert. In 17 Fällen kam es zu keiner NR und es wurde als chirurgisch nicht tumorfreies Resektionsergebnis (cR1) klassifiziert (Anhang Tab. 3.4).

Tab.3.4 siehe Anhang

	Patientenzahl (%)	NR
<b>R0</b>	37 (51)	einzeitig
<b>R1</b>	29 (40)	7
<b>Patho ohne SS</b>	6 (9)	zweizeitig
<b>Gesamt</b>	72 (100)	6

Tab.3.5 Häufigkeiten Resektion ohne SS inkl. Zahl der durchgeführten NR

Es wurde in 72 Fällen kein Gewebe zur Schnellschnittdiagnostik in die Pathologie geschickt (Tab.3.2). Sowohl intraoperativ als auch bei histopathologischer Untersuchung zeigte sich in 6 Fällen, dass eine vollständige Resektion nicht möglich war. Entsprechend wurden diese Fälle als cR1 klassifiziert.

37 der 72 Fälle wurden durch den Chirurgen als vollständig tumorfrei eingeschätzt und durch den Pathologen (pR0) bestätigt. Es erfolgte die Klassifizierung (siehe Szenarien 2.2.1.6.) als chirurgisch tumorfreier Resektionsrand (cR0) (Tab.3.5).

29 Resektionsränder wurden nach histopathologischer Untersuchung als tumorinfiltriert (pR1) angegeben. In 13 von diesen 29 R1-Fällen wurde durch den Chirurgen eine NR durchgeführt und auch so klassifiziert. 16 Fälle wurden nicht nachreseziert und als cR1 klassifiziert (Tab.3.5).

Von allen 396 in die Studie aufgenommenen Patienten fand bei 95 Patienten (24%) eine ipsilaterale Lymphadenektomie statt, bei 271 Patienten (68,4%) eine bilaterale Lymphadenektomie und bei 30 Patienten (7,5%) keine Lymphadenektomie (Tab.3.3).

### 3.4. Histopathologische Untersuchung und abschließender Befund

#### 3.4.1. Resektionsränder und deren geringster Abstand zum Tumorrang

Zu 329 von 396 Präparaten erfolgte eine eindeutige Befundung durch die Pathologen (p). 186 dieser 329 Resektate wurden abschließend als pR0 und 143 Resektate als pR1 klassifiziert.

Im Gegensatz dazu war bei 67 von 396 Fällen keine eindeutige Äußerung durch die Pathologen bezüglich eines R-Status zu recherchieren, weshalb diese Fälle nicht weiter berücksichtigt wurden.

Tab.3.6 und Abb.3.3 zeigen Häufigkeit der einzeln gemessenen Resektionsranddicken.

	Lateral Rand (%)		Basaler Rand (%)		Geringster Abstand (%)	
≥5mm	53	(11,2)	42	(10,3)	21	(3,9)
4mm-1mm	109	(33,1)	125	(38,9)	109	(30,4)
<1mm	204	(55,7)	172	(50,7)	250	(65,6)
Keine Angaben	30		57		15	
Gesamt	366		338		381	

Tab.3.6 Vertlg geringster Resektionsrand lateral (Schleimhautniveau)/basal/allg.

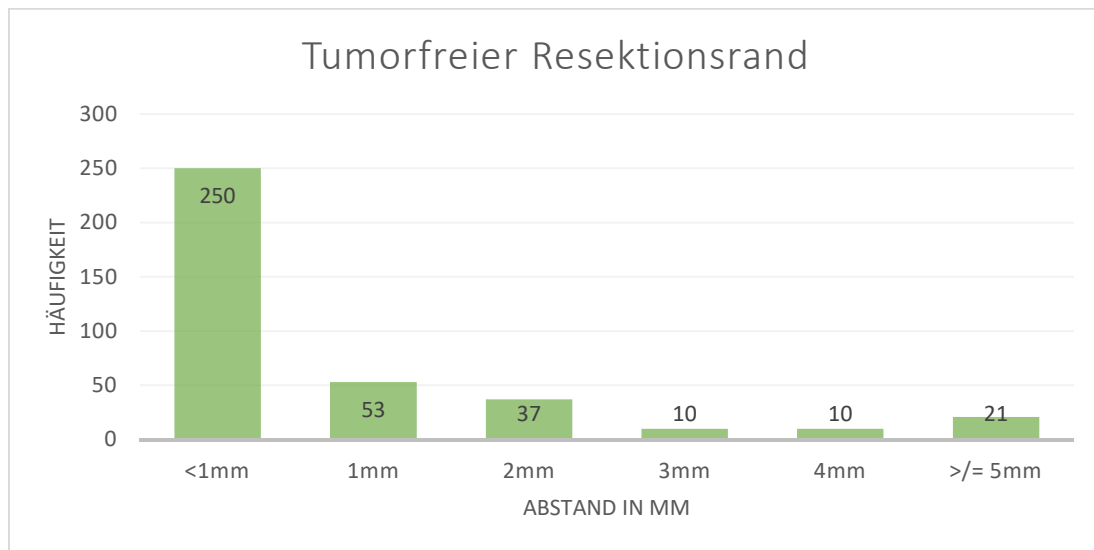


Abb.3.4 Diagramm zur Darstellung des allgemein geringsten Abstandes von Tumorzellen zum Resektionsrand

### 3.5. Übereinstimmungen zwischen chirurgischer Einschätzung (cR-Status) und dem pathologischen Befund (pR-Status)

Bei 260 Patienten lag sowohl eine chirurgische Einschätzung als auch ein abschließend pathologischer Befund vor. Hierbei wurden alle cR1 eingeschätzten Tumorresektate auch als pR1 bestätigt.

In 30,2% dieser Fälle stimmten die Aussagen zwischen Chirurg und Pathologe nicht überein. Diese waren chirurgisch als cR0 eingeschätzt worden und stellten sich abschließend durch den Pathologen als pR1 heraus. Von 235 als chirurgisch (c-) R0 angesehenen Resektionen wurden abschließend 164 (69,8%) als pathologisch (p-) R0 bestätigt, jedoch 71 (30,2%) als pR1 befundet. In allen 71 pR1 Fällen wurden Gewebeproben zur Schnellschnittuntersuchung entnommen. Die intraoperative Gefrierschnittuntersuchung ergab ein negatives Ergebnis, welches sich auch durch eine Paraffineinbettung nicht änderte.

Diese 71 Resektate zeigten einen geringsten basalen Abstand zum Tumor (Tumorbett) von 1mm bis 5mm. Der geringste laterale Abstand (Schleimhautebene) lag bei 53 Fällen unter 1mm, bei 17 Fällen bei 1mm bis 5mm und in einem Fall >5mm.

Die Übereinstimmung zwischen der chirurgischen Einschätzung und dem abschließenden pathologischen Befund war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.6. Stadieneinteilung

Da eine weitere Unterteilung der Stadienbestimmung zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen erst 2018 eingeführt wurde, fand dies bei der vorliegenden Arbeit mit Daten aus den Jahren 2003 – 2015 keine Berücksichtigung. Alle Fälle wurden nach der bis 2015 üblichen TNM-Klassifikation eingeteilt.

Die Tumorstadieneinteilung nach UICC-TNM Klassifikation verteilte sich nach histologischer Aufarbeitung der Präparate auf 103 Patienten (26,2%) mit einer Tumorausbreitung (T-Stage) T1, 163 Patienten (41,5%) T2, 101 Patienten (25,7%) T3 und 26 Patienten (6,6%) T4 (siehe Tab.3.7).

In Bezug auf den Lymphknotenstatus (N-Stage) wurden 152 Patienten (40,2%) N0 klassifiziert, 56 Patienten (14,8%) N1, 166 Patienten (43%) N2. Davon 29 Patienten (7,7%/17,4%) N2a, 81 Patienten (21,4%/48,7%) N2b und 56 Patienten (14,8%/33,7%) N2c. 4 Patienten (2%) wurden N3 klassifiziert.

Ein extrakapsuläres Wachstum der metastasierten Lymphknoten war nur in 124 Fällen untersucht worden. 49 (39,5%) dieser Resektate zeigten ein extrakapsuläres Wachstum (Tab.3.1). Fernmetastasen (M1) wurden bei 8 Patienten dokumentiert (3,3%) (Anhang Tab.3.7).

Die Tumordifferenzierung zeigte bei 26 Patienten (6,6%) eine hohe Zelldifferenzierung (G1), bei 147 (37,3%) eine mäßige Differenzierung (G2) und bei 221 Patienten (56,1%) eine geringe Differenzierung (G3) (Tab.3.1).

Eine Infiltration von Lymphgefäßen (L-Status) wurde bei 76 Patienten (34%) angegeben, eine Gefäßinvasion (V-Status) bei 18 Patienten (8,3%) und eine Perineuralinfiltration (Pn-Status) bei 54 Patienten (32,5%) (Tab.3.1).

### 3.7. Adjuvante Therapie

281 der 396 in der Studie untersuchten Patienten (70,9%) wurden adjuvant weiterbehandelt. Von diesen wurden 137 (48,8%) postoperativ bestrahlt und 144 (51,2%) erhielten eine Radiochemotherapie. Bei 103 Patienten (26%) wurde keine adjuvant Therapie durchgeführt. Zu 12 Patienten fehlten die Angaben.

172 (64,6%) der 266 T1-2 klassifizierten Fälle und 109 (85,8%) der 127 T3-4 klassifizierten Fälle wurden einer adjuvanten Therapie zugeführt ( $p < 0,001$ ). Bei einem Lymphknotenbefall  $\leq pN2b$  erhielten 219 der 318 Fälle (68,8 %) und bei  $> pN2c$  erhielten 57 der 60 Fälle (95%) eine adjuvante Therapie (Tab.3.8 und 3.9). In der Gruppe pN0 ( $n=152$ ) erhielten 75 Patienten eine adjuvante Therapie. Hiervon wurden 62,6% der Patienten bestrahlt und 37,4% erhielten eine Radiochemotherapie (RCT). In der Gruppe pN1-2b ( $n=166$ ) wurden 144 adjuvant therapiert. Hiervon wurden 40,2% bestrahlt und 59,8% erhielten eine RCT. In der Gruppe pN2c-3 ( $n=60$ ) wurden 47,3% bestrahlt und 52,6% erhielten eine RCT.

		pT-Status Gruppen	
		pT1-2	pT3-4
Adjuvante Therapie	nein	88	14
	ja	173	108

Tab.3.8 Kreuztabelle zu adjuvanten Therapie je nach Tumorgroße

		pN-Status Gruppen		
		pN0	pN1, pN2a pN2b	pN2c pN3
Therapieart	RT	47	58	27
	RCT	28	86	30

Tab.3.9 Kreuztabelle zu Art der adjuvanten Therapie je nach Lymphknotenbefall

108 (73,8%) pR1 klassifizierte Fälle und 124 (69,3%) pR0 Fälle wurden postoperativ adjuvant therapiert. Betrachtet man diese Zahlen in Bezug auf den geringsten Abstand zum Tumor, ergibt sich folgendes: anschließend adjuvant therapiert wurden 10 (47%) der Patienten mit einem RR  $\geq 5$ mm, 72 (66%) der Patienten mit einem RR  $\geq 1$ mm-4mm und 192 (79%) der Patienten mit einem RR  $< 1$ mm (Tab.3.10).

Der Allgemeinzustand der Patienten (ASA Klassifikation) hatte hierbei keinen Einfluss auf die Wahl der adjuvanten Therapie (Chemo- oder Strahlentherapie).

		Resektionsranddicke			
		$< 1$ mm	1mm & 2mm	3mm & 4mm	5mm & >5mm
Adjuvante Therapie	nein	50	27	9	11
	ja	192	61	11	10

Tab.3.10 Kreuztabelle zu adjuvanter Therapie je nach Resektionsranddicke

### 3.8. Krankheitsverlauf

Die mittlere lokale Kontrolle (LC) lag bei 8,3 Jahren (95% Konfidenzintervall [KI] 7,8-8,8). Zu einem Rezidiv kam es bei 149 (37,6%) von 388 Patienten – zu 8 Patienten fehlten Nachsorgedaten. Hiervon wurden 70 Lokalrezidive (48,3%) beobachtet. Außerdem wurden 15 Rezidive regionaler Lymphknoten (10,3%), 33 entfernte Lymphknotenmetastasen (22,8%) und 27 Zweittumore (18,6%) dokumentiert. Bei 4 Fällen fehlten Angaben zur Art des Rezidivs (Tab.3.11).

<b>Rezidiv</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>		<b>Rezidivform</b>	<b>Patientenzahl (%)</b>	
nein	239	(60,4)	Lokalrezidiv	70	(48,3)
ja	149	(37,6)	regionale LK	15	(10,3)
<i>Summe</i>	<i>388</i>	<i>(98,0)</i>	entfernte LK	33	(22,8)
Fehlend	8	(2,0)	Zweittumor	27	(18,6)
			<i>Summe</i>	<i>145</i>	<i>(100,0)</i>

Tab.3.11 Häufigkeit Auftreten und Form eines Rezidivs

Das mittlere krankheitsfreie Überleben (DFS) lag bei 6,1 Jahren (95% KI 5.5-6.6 Jahren). 149 Patienten (37,6%) der 396 in die Studie aufgenommenen Patienten verstarben während der Nachversorgung. Hierbei war die Todesursache in 104 (26,3%) Fällen tumorassoziiert. Das mittlere Gesamtüberleben (OS) lag bei 6,3 Jahren (95% KI 5.8-6.8 Jahre).

Die Tabellen 3.12.1 bis 3.12.3 zeigen die Analysen zur lokalen Tumorkontrolle (LC), dem krankheitsfreien Überleben (DFS) und dem Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von den resektionsrelevanten Faktoren. Diese Tabellen enthalten die Ergebnisse der uni- und multivariaten Statistik zur Einschätzung durch den Chirurgen, dem finalen pathologischen Befund, dem geringsten lateralen und basalen Abstand zum Tumor, bzw. dem allgemein geringsten Abstand zum Tumor. Des Weiteren enthalten die Tabellen alle klinischen Faktoren, welche die LC, das DFS und OS beeinflussten.

#### 3.8.1. Lokale Tumorkontrolle (LC)

Die Einschätzung des Tumorrandes durch den Chirurgen zeigte sich als der einzige resektionsrelevante Faktor, der die lokale Tumorkontrolle beeinflusste ( $p=0,011$ ) (Tab.3.12.1). Im Gegensatz zu den cR1 Resektaten (6,1 Jahre) war die lokale Tumorkontrolle bei cR0 Resektionen signifikant länger (8,2 Jahre).

Es konnte kein Unterschied nachgewiesen werden zwischen pR0 und pR1 Resektionen nach pathologischer Analyse. Die Tumorkontrolle für einen Resektionsrand im Gesunden zeigte keine Unterschiede.



Eine adjuvante Therapie (durchgeführt vs. nicht durchgeführt) war in der multivariaten Analyse der signifikanteste Parameter ( $p=0,001$ ). Eine perineurale Invasion durch die Tumorzellen erschien ebenfalls signifikant für die lokale Tumorkontrolle ( $p=0,007$ ) (Tab.3.12.1).

	Mittelwert, Jahre (95% KI)	Univariat (log-rank) P Wert	Multivariat (Cox Regr.) P Wert
<b>Chirurgische Einschätzung RR [c]</b>			
cR0 vs. cR1	8.2 (7.7-8.7) vs. 6.1 (4.4-7.7)	<b>.011232</b>	.626935
cR0 vs. NR	8.2 (7.7-8.7) vs. 8.0 (6.9-9.0)	.204032	
NR vs. cR1	8.0 (6.9-9.0) vs. 6.1 (4.4-7.7)	.170898	
<b>Abschließender patholog. Befund</b>			
R0 vs. R1	8.4 (7.6-9.1) vs. 7.6 (7.0-8.2)	.456775	...
<b>Geringster lateraler Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	6.5 (5.0-8.0) vs. 8.1 (7.5-8.8)	.112902	
>5mm vs. 1mm-5mm	6.5 (5.0-8.0) vs. 8.5 (7.6-9.4)	.058315	
1mm-5mm vs. <1mm	8.5 (7.6-9.4) vs. 8.1 (7.5-8.8)	.795146	...
<b>Geringster basaler Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	6.8 (5.4-8.3) vs. 8.3 (7.5-9.0)	.606741	
>5mm vs. 1mm-5mm	6.8 (5.4-8.3) vs. 7.9 (7.1-8.7)	.644654	
1mm-5mm vs. <1mm	7.9 (7.1-8.7) vs. 8.3 (7.5-9.0)	.973221	
<b>Allseits geringster Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	7.7 (5.6-9.7) vs. 8.3 (7.9-8.8)	.809224	
>5mm vs. 1mm-5mm	7.7 (5.6-9.7) vs. 8.0 (7.1-8.8)	.924540	
1mm-5mm vs. <1mm	8.0 (7.1-8.8) vs. 8.3 (7.9-8.8)	.748891	...
<b>Tumoranamnese</b>			
Erstmanifestation vs. Zweittumor/ Rezidiv	8.5 (7.9-9.0) vs. 5.5 (4.1-7.0)	<b>.000370</b>	.610904
<b>Lokalisation</b>			
Oropharynx vs. Mundhöhle	8.7 (8.0-9.39) vs. 7.1 (6.3-8.0)	<b>.006997</b>	.389842
Hypopharynx vs. Mundhöhle	7.6 (6.7-8.5) vs. 7.1 (6.3-8.0)	<b>.041267</b>	
<b>Perineurale Invasion</b>			
Pn0 vs. Pn1	6.2 (5.7-6.7) vs. 4.8 (3.8-5.7)	<b>.007992</b>	<b>.006812</b>
<b>Adjuvante Therapie</b>			
Ja vs. nein	8.9 (7.8-8.8) vs. 6.1 (5.2-7.0)	<b>.000011</b>	<b>.000031</b>

Zahlen in fett u. kursiv sollen eine statistische Signifikanz andeuten.

Tab.3.12.1 Faktoren die die lokale Tumorkontrolle beeinflussen

	Mittelwert, Jahre (95% KI)	Univariat (log-rank) P Wert	Multivariat (Cox Regr) P Wert
<b>Chirurgische Einschätzung RR [c]</b>			
cR0 vs. cR1	6.0 (5.4-6.7) vs. 4.3 (1.5-6.2)	.059705	...
cR0 vs. NR	6.0 (5.4-6.7) vs. 5.9 (4.8-7.0)	.483308	
NR vs. cR1	5.9 (4.8-7.0) vs. 4.3 (1.5-6.2)	.208451	
<b>Abschließender patholog. Befund</b>			
RO vs. R1	6.1 (5.5-6.8) vs. 5.6 (4.8-6.5)	<b>.043762</b>	.633374
<b>Geringster lateraler Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	4.9 (3.4-6.3) vs. 5.2 (4.6-5.9)	.483544	.055928
>5mm vs. 1mm-5mm	4.9 (3.4-6.3) vs. 7.0 (6.1-8.0)	<b>.027021</b>	
1mm-5mm vs. <1mm	7.0 (6.1-8.0) vs. 5.2 (4.6-5.9)	<b>.044273</b>	
<b>Geringster basaler Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	5.0 (3.5-6.5) vs. 5.9 (5.1-6.7)	.620786	
>5mm vs. 1mm-5mm	5.0 (3.5-6.5) vs. 6.4 (5.5-7.3)	.349801	
1mm-5mm vs. <1mm	6.4 (5.5-7.3) vs. 5.9 (5.1-6.7)	.461432	
<b>Allseits geringster Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	3.8 (1.5-6.2) vs. 5.8 (5.1-6.5)	.288062	.086676
>5mm vs. 1mm-5mm	3.8 (1.5-6.2) vs. 6.7 (5.8-7.6)	<b>.045059</b>	
1mm-5mm vs. <1mm	6.7 (5.8-7.6) vs. 5.8 (5.1-6.5)	.099879	-
<b>Tumoranamnese</b>			
Erstmanif. vs. Zweittumor/Rezidiv	6.2 (5.6-6.7) vs. 3.5 (2.1-4.9)	<b>.000246</b>	.361883
<b>Lokalisation</b>			
Oropharynx vs. Mundhöhle	6.7 (5.9-7.5) vs. 4.9 (4.1-5.8)	<b>.008474</b>	.6098925
<b>p16</b>			
positiv vs. negativ	7.1 (6.1-8.0) vs. 3.2 (2.8-3.7)	<b>.001849</b>	.179465
<b>pT Klassifikation</b>			
pT1-2 vs. pT3-4	6.0 (5.5-6.6) vs. 5.0 (4.0-6.0)	<b>.010045</b>	.831274
<b>pN Klassifikation</b>			
pN0-pN2b vs. pN2c-pN3	6.6 (6.0-7.2) vs. 3.5 (2.5-4.6)	<b>.000149</b>	.060147
<b>Lymphovaskuläre Invasion</b>			
L0 vs. L1	5.8 (5.1-6.4) vs. 3.8 (3.1-4.6)	<b>.033214</b>	.949184
<b>Perineurale Invasion</b>			
Pn0 vs. Pn1	4.8 (4.1-5.6) vs. 3.3 (2.4-4.2)	<b>.001935</b>	.066315
<b>Adjuvante Therapie</b>			
Ja vs. nein	6.5 (5.9-7.2) vs. 4.6 (3.7-5.5)	<b>.004590</b>	<b>.026597</b>

Zahlen in fett u. kursiv sollen eine statistische Signifikanz andeuten.

Tab.3.12.2 Faktoren die das krankheitsfreie Überleben beeinflussen

### 3.8.2. Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Betrachtet man das krankheitsfreie Überleben, so waren der abschließende pathologische Befund, der geringste laterale Abstand und der generell geringste Abstand zum Tumor signifikante resektionsrelevante Faktoren. Wichtig zu erwähnen ist, dass das DFS bei Resektionen mit einem tumorfreien Rand >5mm auf Mukosaebene vergleichbar war mit dem DFS in Fällen mit einem Abstand <1mm. Beide Gruppen zeigten ein signifikant kürzeres DFS verglichen mit Resektionen von tumorfreiem Rand von 1mm bis 5mm (Tab.3.12.2).

Einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hatten zudem Tumoreigenschaften, wie der p16-Status, sowie eine Invasion des Perineuriums.

Ebenso war das DFS bei Patienten mit einem pT3- oder pT4a-Karzinom kürzer (5 Jahre) und Rezidive häufiger (48%) als bei Patienten mit einem pT1- oder pT2-Karzinom (6 Jahre und 33%) ( $p=0,010$ ). So verhielt es sich auch bei Patienten mit einem N-Stadium pN2c & pN3 (3,5 Jahre und 56% zu 6,6 Jahren und 33%) (Anhang Abb.3.7 und Abb.3.8). Soweit aus den Unterlagen ersichtlich, handelte es sich bevorzugt um Lokalrezidive und Fernmetastasen, nicht um regionale Rezidive. Bei Perineuralscheideninvasion kam es durchschnittlich nach 3,3 Jahren zu einem Rezidiv; ohne Nachweis einer Perineuralinvasion lag das DFS bei 4,8 Jahren ( $p=0,002$ ) (Anhang Abb.3.6). Handelte es sich um p16-negative Karzinome, war auch hier das krankheitsfreie Überleben kürzer und Rezidive häufiger ( $p=0,002$ ) (Anhang Abb.3.5). Im Schnitt kam es bei p16 negativen Tumoren nach 3,2 Jahren zu einem Rezidiv, während Rezidive bei p16-positive Tumore erst nach etwa 7 Jahren auftraten.

Die einzige multivariat signifikante Variable, die einen eindeutigen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hatte, war auch in diesem Fall die adjuvante Therapie ( $p=0,026$ ; 95%-KI: 0,108-0,86) (Tab.3.12.2 und Anhang Abb.3.9).

	Mittelwert, Jahre (95% KI)	Univariat (log-rank) P Wert	Multivariate (Cox Regr.) P Wert
<b>Chirurgische Einschätzung RR [c]</b>			
cR0 vs. cR1	6.6 (6.0-7.2) vs. 3.2 (2.0-4.5)	<b>.000019</b>	.482926
cR0 vs. NR	6.6 (6.0-7.2) vs. 5.8 (4.8-6.8)	.062854	
NR vs. cR1	5.8 (4.8-6.8) vs. 3.2 (2.0-4.5)	<b>.012361</b>	
<b>Abschließender patholog. Befund</b>			
RO vs. R1	6.3 (5.7-7.0) vs. 6.1 (5.3-6.9)	.074371	...
<b>Geringster lateraler Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	5.0 (3.6-6.3) vs. 5.7 (5.1-6.4)	.532978	.061929
>5mm vs. 1mm-5mm	5.0 (3.6-6.3) vs. 7.1 (6.1-8.1)	<b>.040649</b>	
1mm-5 mm vs. <1mm	7.1 (6.1-8.1) vs. 5.7 (5.1-6.4)	<b>.030649</b>	
<b>Geringster basaler Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	4.7 (3.5-6.0) vs. 6.2 (5.4-7.0)	.283597	...
>5mm vs. 1mm-5mm	4.7 (3.5-6.0) vs. 6.3 (5.4-7.1)	.225952	
1mm-5mm vs. <1mm	6.3 (5.4-7.1) vs. 6.2 (5.4-7.0)	.747008	...
<b>Allseits geringster Abstand</b>			
>5mm vs. <1mm	4.9 (2.7-7.2) vs. 6.0 (5.4-6.6)	.750359	
>5mm vs. 1mm-5mm	4.9 (2.7-7.2) vs. 6.5 (5.6-7.4)	.376494	
1mm-5mm vs. <1mm	6.5 (5.6-7.4) vs. 6.0 (5.4-6.6)	.222141	
<b>Tumoranamnese</b>			
Erstmanif. vs. Zweittumor/Rezidiv	6.3 (5.7-6.8) vs. 4.2 (2.8-5.6)	<b>.006555</b>	.149853
<b>Lokalisation</b>			
Oropharynx vs. Mundhöhle	6.9 (6.2-7.6) vs. 5.5 (4.7-6.4)	<b>.037558</b>	.305869
<b>p16</b>			
positiv vs. negativ	7.3 (6.4-8.2) vs. 3.7 (3.2-4.2)	<b>.002973</b>	.182595
<b>ASA Klassifikation</b>			
ASA 1 vs. ASA 3	8.1 (6.6-9.6) vs. 5.1 (4.4-5.8)	<b>.010220</b>	.181880
ASA 1 vs. ASA 4	8.1 (6.6-9.6) vs. 1.0 (0.0-2.1)	<b>.000972</b>	
ASA 2 vs. ASA 3	6.8 (6.0-7.5) vs. 5.1 (4.4-5.8)	<b>.013194</b>	
ASA 2 vs. ASA 4	6.8 (6.0-7.5) vs. 1.0 (0.0-2.1)	<b>.000977</b>	
ASA 3 vs. ASA 4	5.1 (4.4-5.8) vs. 1.0 (0.0-2.1)	<b>.026450</b>	
<b>Nikotinabusus</b>			
Niemals vs. gegenwärtig	6.7 (5.8-7.6) vs. 5.7 (5.0-6.3)	<b>.011910</b>	.141849
Früher vs. gegenwärtig	6.3 (5.3-7.4) vs. 5.7 (5.0-6.3)	<b>.048837</b>	
<b>pT Klassifikation</b>			
pT1-2 vs. pT3-4	6.5 (6.0-7.1) vs. 5.3 (4.4-6.3)	<b>.019665</b>	.152022
<b>pN Klassifikation</b>			
pN0-pN2b vs. pN2c-pN3	6.8 (6.2-7.4) vs. 3.6 (2.7-4.5)	<b>.000002</b>	.112600
<b>Perineurale Invasion</b>			
Pn0 vs. Pn1	5.4 (4.1-6.0) vs. 3.1 (2.3-3.9)	<b>.000009</b>	<b>.001335</b>

Zahlen in fett u. kursiv sollen eine statistische Signifikanz andeuten.

Tab.3.12.3 Faktoren die das Gesamtüberleben beeinflussen

### 3.8.3. Gesamtüberleben (OS)

Betrachtet man die cR1 Fälle so sieht man, dass sowohl cR0 als auch nachresezierte Fälle ein längeres Gesamtüberleben zeigten (Tab.3.12.3). Dabei wird ersichtlich, dass das OS der Fälle mit einem tumorfreien Rand >5mm vergleichbar war mit Fällen eines Randes <1mm; beide Gruppen waren signifikant schlechter als die Gruppe mit einem tumorfreien Rand von 1mm bis 5mm. Ebenfalls signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten ein Nikotinabusus und die ASA-Klassifikation, sowie die Tumorcharakteristika nach T- und N-Klassifikation, der p16-Status und eine perineurale Invasion.

Patienten in einer guten körperlichen Verfassung und ohne chronische Erkrankungen zeigten ein höheres Überleben ( $p < 0,001$ ). ASA 1 klassifizierte Patienten überlebten durchschnittlich acht Jahre, während das Gesamtüberleben bei ASA 4 Patienten bei einem Jahr lag (Anhang Abb.3.10). Patienten mit einem gegenwärtigen Nikotinabusus hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (5,7 Jahre) im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (Ehemals Raucher 6,1 Jahre und Niemalsraucher 6,7 Jahre;  $p = 0,048/p = 0,012$ ; Anhang Abb.3.11). Größere Tumore pT3 und pT4 hatten ein kürzeres OS von 5,3 Jahren im Vergleich zu kleineren Tumoren pT1 und pT2 mit 6,5 Jahren ( $p = 0,02$ ; Anhang Abb.3.12). Ein Lymphknotenbefall pN2c-pN3 hatte in der univariaten Auswertung ein deutlich schlechteres OS von nur 3,6 Jahren im Vergleich zu 6,8 Jahren bei pN0-pN2b ( $p < 0,001$ ; Anhang Abb.3.13). Betrachtet man die Ergebnisse zu dem Nachweis des p16-Status konnte man bei negativer p16-Analyse ein Gesamtüberleben von 3,7 Jahren beobachten, während bei p16-positiv Befunden das Gesamtüberleben bei 7,3 Jahren lag ( $p = 0,003$ ; Anhang Abb.3.14). Bei histopathologischem Nachweis einer perineuralen Invasion (Pn1) lag das OS bei 3,1 Jahren im Vergleich zu 5,4 Jahren bei Pn0 ( $p < 0,001$ ; Abb.3.15) (Tab.3.12.3).

Die perineurale Invasion blieb der einzig signifikante Faktor der multivariaten Analyse ( $p = 0,001$ ; 95%-KI:1,845 – 11,704) (Tab.3.12.3 und Abb.3.15).

### 3.9. Unerwartet schlechter Krankheitsverlauf bei RR $\geq 5$ mm

Auffällig war, dass wider Erwarten in der Gruppe mit einem minimalen Resektionsrand  $>5$ mm kein Überlebensvorteil zu erkennen war. Hier waren die Ergebnisse schlechter als in der Gruppe mit einem minimalen Resektionsrand von 1mm-5mm.

Dieses unerwartete Ergebnis wurde näher untersucht. Unabhängig der Lokalisation des geringsten RR ist auf den KM-Kurven zu erkennen, dass die Gruppe  $>5$ mm schlechtere Ergebnisse in Bezug auf Rezidivrate und Gesamtüberleben zeigen als die Gruppe zwischen 1mm-5mm RR (Abb.3.16–DFS und Abb.3.17–OS).

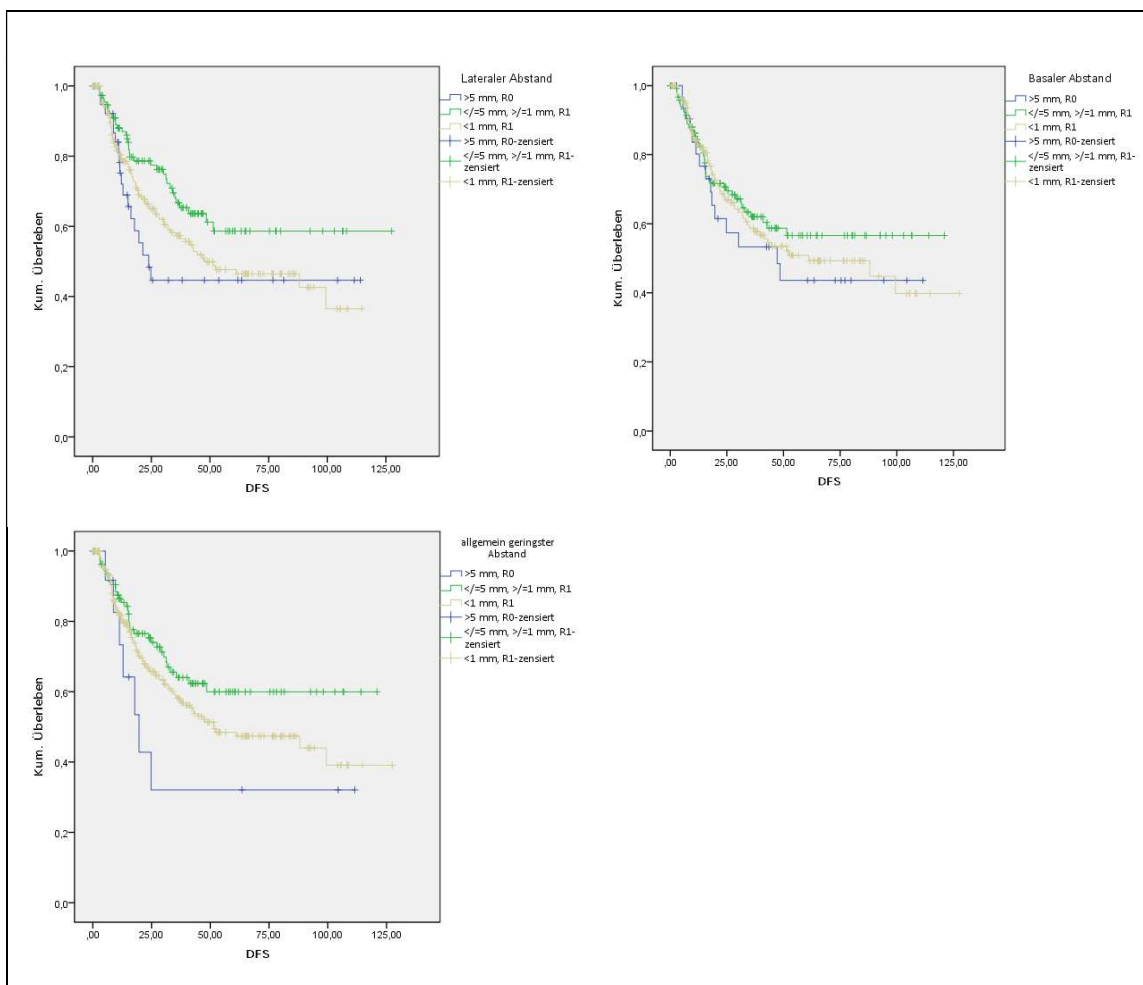


Abb.3.16 DFS (in Monaten) in Abh. vom Abstand des RR

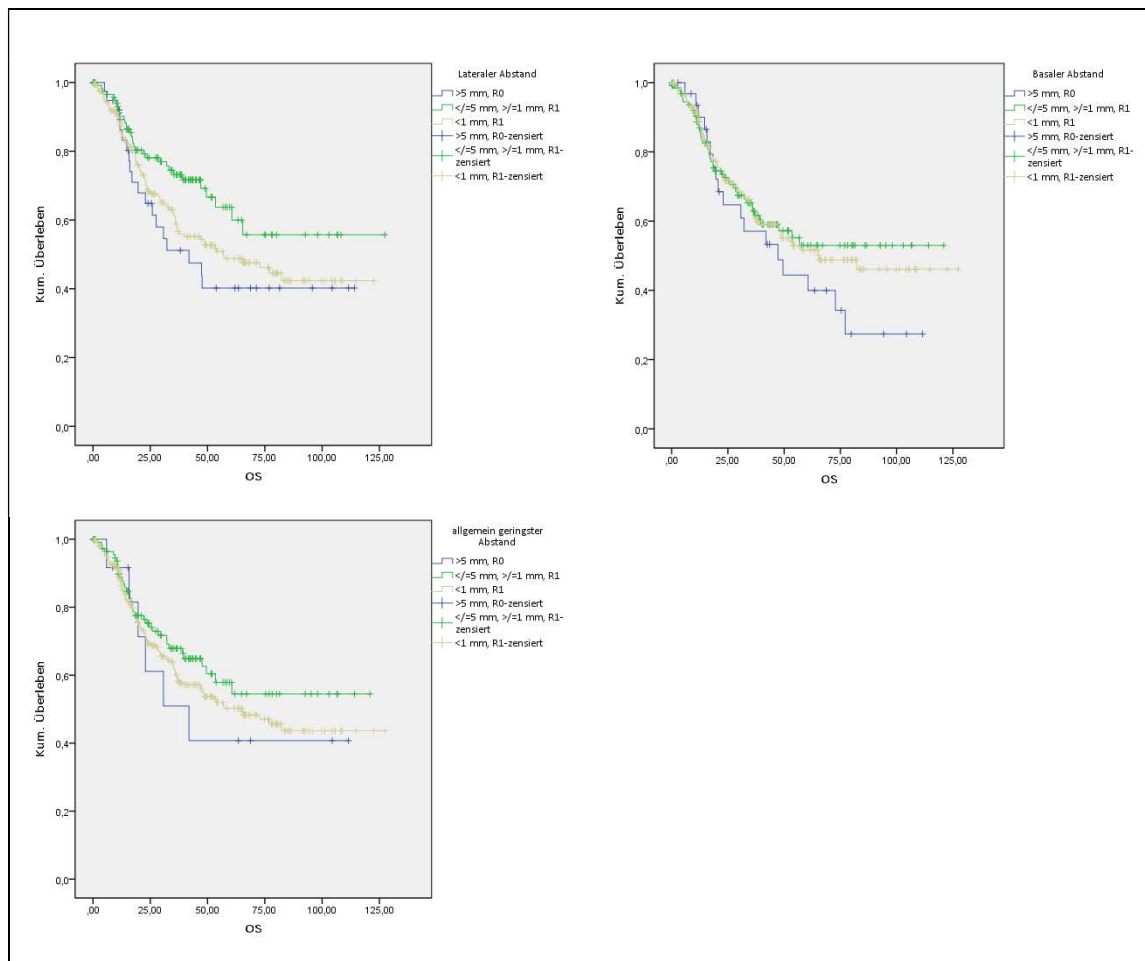


Abb.3.17 OS (in Monaten) in Abh. vom Abstand des RR

12 Patienten (57,1%) überlebten rezidivfrei. Ein Patient verstarb rezidivfrei innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Es handelte sich um einen schlecht differenzierten T3 Oropharynx-tumor bei einem Patienten, der gegenwärtiger Raucher war und aufgrund seiner Vorerkrankungen als ASA 3 eingestuft worden war. Hingegen überlebte ein Patient den Beobachtungszeitraum bei sogar aufgetretenem Rezidiv. Hierbei handelte es sich um ein gut differenziertes T1 Mundhöhlen-karzinom ohne LK-Befall, nach adjuvanter Bestrahlung eines Niemalsrauchers mit mildem Vorerkrankungsprofil ASA 2.

7 Patienten der 21 Patienten (33,3%) hatten ein Rezidiv und verstarben. Diese Gruppe bestand aus 4 Männern und 3 Frauen, davon waren 5 Patienten über 60 Jahre alt. 4 Patienten hatten milde Vorerkrankung und 3 Patienten ein schwereres Vorerkrankungsprofil, 4 Patienten waren Niemalsraucher und 2 Patienten gegenwärtige Raucher. Die Tumorlokalisation war bei 5 Patienten die Mundhöhle und bei 2 Patienten der Oropharynx. Die Tumorklassifikation beschränkte sich in dieser Gruppe auf 4 T1 und 3 T2 Tumore, davon war bei einem Patienten eine Lymphknotenmetastasierung beschrieben.

5 Patienten erhielten keine adjuvante Therapie, 2 Patienten erhielten eine Bestrahlung. Tabelle 3.13 veranschaulicht die Analyse dieser 21 Fälle mit einem RR  $\geq$ 5mm.

		Rezidiv	
		ja	nein
Tod	ja	<u>7</u> 2 <60/ <b>5&gt;60</b> ; 4 mnl/ 3 wbl 4 ASA 2: 3 ASA3 4 niemals: 1 ehemals: 2 gegenwärtig 1/7 zus. Resektion 4 pT1: 3 pT2 6 pN0: 1 pN2c [N2c Mundh.] 1/3 Pn1 1 G1: 3 G2: 3 G3 <b>5 Mundhöhle: 2 Oropharynx</b> 3 ipsilaterale: 3 bilaterale ND 2 Radiatio: 5 keine adj. Thrp	<u>1</u> <60 (55) mnl ASA 3 gegenwärtiger Raucher SS negativ pT3 pN0 M0 Pn1 G3 Oropharynx Radiatio 64Gy
	nein	<u>1</u> <60 (63) mnl ASA 2 Niemalsraucher <b>kein Schnellschnitt</b> zus. Resektion pT1 pN0 M0 G1 Mundhöhle ipsilaterale ND RCT 61,2 Gy	<u>12</u>

Tab.3.13 Variablenverteilung in der Gruppe  $\geq$ 5mm Resektionsrand

### 3.10. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Einschätzung des Resektionsrandes durch den Chirurgen, basierend auf dem intraoperativen Situs und den Ergebnissen der Schnellschnittuntersuchung, zeigte sich von signifikanter Bedeutung für die Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Es ließ sich in der Arbeit ein deutlicher Zusammenhang zwischen Tumorätiologie und bestimmten Noxen nachweisen. Dabei zeigten sich Tabakrauch und Alkoholkonsum als relevante Faktoren. Von entscheidender Bedeutung bezüglich Oropharynxkarzinomen erwies sich eine Infektion mit HP-Viren. Sowohl eine adjuvante Therapie als auch eine perineurale Infiltration ließen sich als prognostisch bedeutsame Variablen nachweisen. Die Untersuchung der verschiedenen Resektionsranddicken konnte keine signifikanten Ergebnisse liefern. Wider Erwarten ergab sich eine schlechtere Tumorkontrolle (LC) und ein schlechteres Gesamtüberleben (OS) bei Resektionsrändern mit einer Dicke  $>$ 5mm gesundem Gewebe gegenüber Rändern mit einer Dicke von 1mm-5mm.



## 4. Diskussion

### 4.1. Der Resektionsrand

Der Resektionsrand (RR) besitzt für die Therapie von bösartigen Tumoren einen großen Stellenwert. Der kurative Ansatz der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen besteht in einer vollständigen Resektion des Karzinoms mit in der Regel anschließend adjuvanter Therapie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Pache *et al.*, 2014). Durch eine Tumorsektion mit ausreichendem Resektionsrand *in sano* hat der Chirurg entscheidenden Einfluss auf das weitere Outcome der Patienten, wobei die Einschätzung des Resektionsrandes intraoperativ bereits den weiteren Verlauf bestimmt. Diese Einschätzung erfolgt unter noch anatomisch korrekten Bedingungen, während alle anschließenden Untersuchungen an verändertem Gewebe in der Pathologie durchgeführt werden. Der Chirurg ist der Einzige, der *in situ* das Karzinom und sein Wachstum begutachten kann und mit seinem Schnitt das Outcome maßgeblich beeinflusst. Daher sollte dies im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht werden.

### 4.2. Diskussion der Methoden

#### 4.2.1. Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierten Patienten wurden alle an der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert. Es handelte sich um histologisch gesicherte Karzinome des Aerodigestivtraktes, die primär kurativ behandelt worden waren. Als Schwerpunktzentrum für Tumore der Kopf- und Halsregion fand in den meisten Fällen Stadieneinteilung, Operation und adjuvante Therapie einschließlich Nachsorge an der Universitätsklinik statt.

Die vorliegende Arbeit umfasst 396 Fälle. Dies entspricht den Zahlen ähnlicher Studien zu Resektionsrändern bei HNSCC, darunter Arbeiten von Garzino-Demo *et al.* mit 245 Patienten (Garzino-Demo *et al.*, 2006) Brandwein-Gensler *et al.* mit 292 Patienten (Brandwein-Gensler *et al.*, 2005), Loree *et al.* mit 398 Patienten (Loree *et al.*, 1990) oder Chen *et al.* mit 270 Patienten (Chen *et al.*, 1987). In anderen Studien zu Tumorrändern bei HNSCC fanden sich deutlich kleinere Patientenkollektive. So enthielten Arbeiten bei Weijers *et al.* nur 68 Patienten (Weijers *et al.*, 2004), bei de Visscher *et al.* 72 Patienten (de Visscher *et al.*, 2002) oder bei El-Husseiny 110 Patienten (El-Husseiny *et al.*, 2000).

89,6% der Patienten hatten einen Primärtumor. Da hypothetisiert wurde, dass auch bei Patienten mit einem Sekundärtumor oder Rezidiv die Beurteilung des Resektionsrandes als prognostischer Faktor relevant sein könnte, wurde der negative Einfluss auf DFS und OS in Kauf genommen und

es wurden diese Fälle eingeschlossen. Ihr Anteil am Gesamtkollektiv lag bei 10,4% und führte in der vorliegenden Arbeit zum Auftreten eines inhomogenen Kollektives. Ein hieraus möglicher negativer Effekt auf die Überlebensdaten muss in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden.

Eine Metaanalyse von Goodwin beschreibt eine 5-Jahres Überlebensrate von 39% bei chirurgischer Therapie von locoregionären Rezidiven eines Larynx-, Pharynx- oder Mundhöhlenkarzinoms. Entschied man sich für eine Operation des Rezidivs, lag die Komplikationsrate bei 39-53%; von denen 3-5% letal endeten (Goodwin, 2000). Das Tumorstadium des Rezidivs hatte im Rahmen dieser Operationen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate (Agra *et al.*, 2003). Deshalb wurden unter anderem in den Arbeiten von Kumar *et al.* und Haughey *et al.* Zweitkarzinome und Rezidive ausgeschlossen und es wurden nur unbehandelte Patienten in Studien zu Resektionsrändern inkludiert (Haughey *et al.*, 2011; Kumar *et al.*, 2015).

Da ein Teil der ausgewählten Patienten aus der Peripherie an die Universitätsklinik der LMU München überwiesen worden waren, fand häufig eine Weiterversorgung und Nachkontrolle heimatnah statt. So fehlten gelegentlich Details zur Nachsorge (Follow-up) in der Patientenakte sowie dem Tumorregister, weshalb diese Patienten in vorliegender Studie nicht berücksichtigt werden konnten. Durch diesen Mangel an relevanten Daten entstand eine erhebliche Drop-out Quote.

Ein engerer Austausch zwischen Klinik und niedergelassenen Onkologen und deren Datenübermittlung an das Tumorregister wären für ein optimales Follow-up anzustreben. Das Tumorregister München arbeitet stetig an einer besseren Vernetzung niedergelassener Ärzte, um einen guten Austausch von Daten und Informationen zu ermöglichen (Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung). Auf diese Weise könnten zum einen eine lückenlose Dokumentation der Nachsorge und zum anderen Einträge in das Tumorregister erfolgen und parallel bestmöglich für Studienzwecke genutzt werden. Diese Empfehlung unterstreicht die Notwendigkeit einer Präsenzerhöhung von Patienten in den Nachsorgesprechstunden und somit konsequentem Ausbau des Tumorregisters.

#### 4.2.2. Tumorlokalisation

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Eine Inspektion von Patienten sowie der Präparate erfolgte nicht. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich nach ICD Codierung der behandelnden Ärzte sowie an Hand von Angaben aus Arztbriefen und Tumorregister.

Wie in der Arbeit von Belcher *et al.* erfolgte die Einteilung in Mundhöhlenkarzinome, Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome. Diese Klassifikation beruhte auf der Differenzierung nach ICD 10 und Aussagen zu Tumorentstehung und -biologie von Belcher *et al.* (Belcher *et al.*, 2014).

Das Fallkollektiv der vorliegenden Studie verteilte sich auf 129 (32%) Tumore der Mundhöhle, 217 (55%) Tumore des Oropharynx (HPV-negativ und -positiv) und 50 (13%) Tumore des Hypopharynx (Siehe Abb.3.3). Der Schwerpunkt der vorliegenden Studie lag auf der Resektionsranddicke und der daraus folgenden Frage nach einer prognostischen Relevanz derselben, weshalb man beschloss bei der groben Einteilung von drei Tumorlokalisationen zu bleiben. So waren angemessene und für die statistische Analyse verwertbare Kohortengrößen möglich. Viele Autoren schließen wesentlich mehr Lokalisationen in ihre Studie ein. So findet in deren Artikeln vermehrt eine Kategorisierung in weitere Sublokalisationen statt (Batsakis, 1999; Garzino-Demo *et al.*, 2006; Liao *et al.*, 2008; Loree *et al.*, 1990). Dieses Ziel konnte in der vorliegenden Arbeit bei zu geringen Fallzahlen nicht erfüllt werden.

Bei den Oropharynxkarzinomen wurde nicht differenziert zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen. Ihre unterschiedliche Entität ist eine Erkenntnis, die erst im Staging-Manual der UICC 2018 eingeführt wurde (Shah *et al.*, 2018) und bei einer abschließenden Datenerhebung bis 2015 nur teilweise als „p16-Färbung positiv“ oder „p16-Färbung negativ“ vermerkt war. Durch ein besseres Outcome von Patienten mit einem HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom ist es denkbar, dass die Ergebnisse zu den Überlebensdaten fälschlich günstig beeinflusst wurden. Eine Subtraktion oder weitere Differenzierung der HPV-assoziierten und noxenassoziierten Oropharynxkarzinome konnte aufgrund der fehlenden Daten nicht durchgeführt werden und kann zu einer Verzerrung gewisser Ergebnisse geführt haben.

Die Tumorbiologie und Ätiologie von Hypopharynxkarzinomen ähnelt anderen HNSCC, weshalb man sich entschloss, trotz tumorassoziierter Einflüsse auf das Outcome, diese in die Studie aufzunehmen. Etwa 80% der Hypopharynxkarzinome neigen dazu erst in fortgeschrittenem Stadium klinisch auffällig zu werden, was einen großen Einfluss auf Tumorklassifizierung, Therapie und Outcome der Patienten zur Folge hat (Belcher *et al.*, 2014; Jakobsen *et al.*, 2019; Pracy *et al.*, 2016).

#### 4.2.3. Einschätzung der Tumorresektion durch den Chirurgen

Den bisherigen Empfehlungen und klinischen Erfahrungen folgend, wird eine Tumorexzision *in situ* bei einem tastbaren Rand von 10mm angenommen. Das histologisch untersuchte Präparat sollte einen Rand von 3-5mm aufweisen (Bailey *et al.*, 2001; Weijers *et al.*, 2002).

Nach der Resektion des Tumors findet eine erste Einschätzung des Resektionserfolges durch den Operateur selbst statt. Der Eindruck des Operateurs bei der Exzision des Tumors, der Inspektion

des resezierten Exzidates und der Resektionsränder *in situ* lassen eine erste Beurteilung über Resektionserfolg und weiterführend therapeutisches Procedere zu. In der vorliegenden Studie war dies aus den OP-Berichten ersichtlich und wurde als chirurgischer (c) R-Status dokumentiert, um diese Daten bei der Auswertung mit den Befunden der Pathologie (p) zu vergleichen.

Die intraoperativ entnommenen Proben aus den Tumorrändern wurden zur Schnellschnittanalyse (SS) geschickt. Diese Ergebnisse waren in den pathologischen Befunden dokumentiert, um die chirurgische Einschätzung subjektiv zu beurteilen. Zwar konnte in zwei Studien keine prognostische Relevanz nachgewiesen werden, aber intraoperativ sind die SS bedeutsam für eine Entscheidungsfindung des Chirurgen, ob weitere Nachresektionen an bestimmten Stellen des Tumorbettes erfolgen müssen (DiNardo *et al.*, 2000; Ribeiro *et al.*, 2003). Schnellschnitte helfen eine erfolgreiche R0-Resektion zu erreichen. So kann zielgerecht reseziert und auf diese Weise sowohl anatomische Struktur als auch Funktion erhalten werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021).

Das Hauptpräparat wird von den Chirurgen auf Kork gesteckt und zur besseren Orientierung farblich markiert. Das ermöglicht eine exakte Bearbeitung des Präparates durch den Pathologen. Das „margin mapping“ wird in der Literatur wiederholt als wichtiger Schritt zur Aufarbeitung eines Präparates genannt (Hinni *et al.*, 2013; Hinni *et al.*, 2013). Es gilt als entscheidender Schritt für eine korrekte Orientierung des Pathologen zur Untersuchung der Präparate. Diese von Hinni *et al.* beschriebene Vorgehensweise konnte auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden.

#### 4.2.4. Kategorisierung der Resektionsränder durch die Pathologie

Die pathologische Analyse des Resektates ist für das chirurgische Vorgehen und die adjuvante Therapie von entscheidender Bedeutung. Durch den Pathologen erfolgt eine Aussage zum Tumorstadium, dem chirurgischen Resektionserfolg und der Invasion von Begleitstrukturen und ist damit von hoher Relevanz für die vorliegende Arbeit.

Für die Einteilung der Resektionsränder (RR) wurde der pathologische Befund des Hauptpräparates gewertet. Dokumentiert wurde der geringste tumorfreie Rand, unabhängig des abschließend durch den Pathologen genannten R-Status. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Dicke des Tumorrandes möglichst differenziert zu beurteilen und zu analysieren. Dazu wurden sieben Gruppen gebildet, abhängig von der Dicke in Millimeter des tumorfreien Randes. Die Auswertung der Daten zeigte, dass für eine signifikante Analyse die Fallzahlen dieser Untergruppen zu gering ausfielen. Im weiteren Verlauf wurden deshalb zur Differenzierung von chirurgischer versus pathologischer Einschätzung der Resektionsergebnisse drei Gruppen

definiert: tumorfreier Resektionsrand von <1mm, tumorfreier Rand von 1mm-5mm und tumorfreier Rand von >5mm.

Eine so ausführliche Kategorisierung und Unterteilung nach Millimetern, wie sie diese Arbeit beschreibt, findet sich lediglich in einer weiteren Studie von Liao *et al.* Dort wurden ebenfalls die Ränder nach Millimetern sortiert und jede Gruppe für sich bezüglich krankheitsfreiem Intervall und Gesamtüberleben mit anderen Faktoren verglichen (Liao *et al.*, 2008). Bei ausreichenden Fallzahlen ermöglicht dies eine bessere Einschätzung des Resektionsrandes als prognostischem Faktor. Das gleiche Ziel wurde auch in der vorliegenden Studie angestrebt, konnte aber keine signifikanten Ergebnisse liefern.

In der Literatur finden sich Unterteilungen nach adäquaten/inadäquaten (Brandwein-Gensler *et al.*, 2005), negativen/positiven (Garzino-Demo *et al.*, 2006; Loree *et al.*, 1990) oder tumorfreien/nicht tumorfreien Rändern (El-Husseiny *et al.*, 2000; Pimenta Amaral *et al.*, 2004). Die Gruppe der positiven Tumorränder wurde gelegentlich weiter nach den pathologischen Befunden unterteilt. Darunter ließ sich eine close margin Kategorie finden. Diese beschränkte sich allerdings lediglich darauf, ob Tumorränder größer oder kleiner waren als ein bestimmter Grenzwert (meist 5mm) (Brandwein-Gensler *et al.*, 2005; Chen *et al.*, 1987; Garzino-Demo *et al.*, 2006; Loree *et al.*, 1990; Sutton *et al.*, 2003).

#### 4.2.5. Unterschiede zwischen chirurgischer Einschätzung und pathologischem Befund

Gewebeproben zur Schnellschnittuntersuchung und zusätzliche Resektionen, deren Lokalisation im Tumorbett nicht eindeutig dokumentiert waren, stellten eine Fehlerquelle bei der Analyse der Daten dar. Gewebeproben aus der Tiefe des Tumorbettes (basal) wurden häufiger in der Schnellschnittuntersuchung als inadäquat befundet als Proben aus der Schleimhaut, was sich mit Daten in der Literatur deckte (Woolgar *et al.*, 2005). Deshalb entschied man sich in der vorliegenden Studie neben der Dokumentation des allgemein minimalen Abstandes auch eine Differenzierung zwischen dem minimalen lateralen und dem minimalen basalen Abstand festzuhalten. Derart ließen sich zusätzliche Details zum chirurgischen Erfolg mit berücksichtigen.

Um möglichst detaillierte Aussagen zum abschließenden pR-Status geben zu können wurden in der vorliegenden Studie weitere Daten zu den Schnellschnittgewebeproben, zusätzlichen Resektionen und zweizeitigen Nachresektionen einzeln dokumentiert (siehe Abschnitt 2.2.1.6). Auf diese Weise sollte ein Vergleich zwischen der chirurgischen Einschätzung und der abschließenden Einschätzung des Pathologen möglich werden.

#### 4.2.6. Nachsorge der Patienten

Tumorpatienten der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde werden nach Möglichkeit in der Tumorsprechstunde der Abteilung regelmäßig gesehen. Im ersten Jahr finden Kontrollen alle 4-6 Wochen, im zweiten Jahr alle 3 Monate, ab dem dritten Jahr halbjährlich statt. Aus der elektronischen Patientenakte und/oder dem Tumorregister München ließ sich dies gut nachvollziehen. Patienten, die nicht mehr erschienen oder bei einem niedergelassenen Onkologen weiterversorgt wurden, wurden mit einer Zensur der Daten ab der letzten Kontrolle eines Patienten in der HNO-Ambulanz der LMU dokumentiert. Aussagen zum Überleben beziehungsweise einem möglichen Rezidiv konnten so zum Teil nicht ermittelt werden. Fälle ohne ausreichend langes Follow-up wurden bei der Auswertung der Überlebensdaten zensiert. Für den Vergleich der chirurgischen Einschätzung gegenüber dem abschließenden Befund des Pathologen ließen sich diese Daten jedoch nutzen, weshalb auch Patienten, die weniger als fünf Jahre zur Nachsorge erschienen, mit in die Auswertung einfließen.

In den Artikeln von de Visscher *et al.* oder Weijers *et al.* wird ein Minimum von zwei oder fünf Jahren Nachsorgedauer angesetzt (de Visscher *et al.*, 2002; Weijers *et al.*, 2004). In 75% der Fälle kommt es innerhalb der ersten zwei Jahre zu einem Rezidiv und in weiteren 11% der Fälle im dritten Jahr (Boysen *et al.*, 1992). Deshalb einigte man sich in der vorliegenden Studie zur Beurteilung von LC, DFS und OS auf einen Cut-off Wert bei zwei und fünf Jahren. Bei der Berechnung des krankheitsfreien Intervalls lag der Drop-out bei 62 Patienten in den ersten zwei Jahren und weitere 67 über fünf Jahre, da die Nachsorge nicht vollständig oder auswärts durchgeführt worden war. Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens erfolgte eine Zensur bei 75 Patienten in den ersten zwei Jahren und bei 87 Patienten innerhalb von fünf Jahren. Die insgesamt große Patientenzahl (n=396) der Studie ermöglichte dennoch eine repräsentative Überlebenszeitanalyse.

### 4.3. Diskussion der Ergebnisse

#### 4.3.1. Demographie

In Deutschland lag im Jahr 2016 die Inzidenz von Tumoren der Mundhöhle und des Rachens bei 13.900 Fällen, davon waren 9.720 (70%) Männer und 4.180 (30%) Frauen (Kaatsch *et al.*, 2019). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit 281 (71%) Männern und 115 (29%) Frauen bestätigten diese Inzidenzraten. In der Literatur wird üblicherweise eine Geschlechtsverteilung von 3:1 bei Tumoren des Aerodigestivtraktes beschrieben. In der vorliegenden Studie lag die Verteilung bei einem Verhältnis von 2,5:1, was einen leichten Rückgang der Inzidenz bei Männern widerspiegelt. Diese Aussage findet sich auch im aktuellen Bericht des RKI zur Epidemiologie von Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (Kaatsch *et al.*, 2019). Die Angaben aus der Literatur zeigten sich sehr unterschiedlich. Einige Arbeiten sprachen von einem Inzidenzverhältnis Männer zu Frauen von 3:2 (Loree *et al.*, 1990) bis hin zu 4:1 (El-Husseiny *et al.*, 2000). Der Report der WHO zur weltweiten Krebsentwicklung bestätigte jedoch ein Verhältnis von 3:1 von Männern zu Frauen (Wild *et al.*, 2020).

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei  $60,33 \pm 10,41$  Jahren. Für Männer bei  $59,98 \pm 9,9$  Jahren und für Frauen bei  $61,19 \pm 11,65$  Jahren. Diese Angaben lagen etwas unter denen des Robert-Koch-Institutes. Dort wurde das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2016 mit 63 für Männer und 66 Jahren für Frauen angegeben (Kaatsch *et al.*, 2019). Im Tumorregister München fanden sich ähnliche Zahlen. Dort war für das Jahr 2016 für Männer ein mittleres Alter von 63,5 und für Frauen von 65,2 Jahren vermerkt. Die vorstehenden Zahlen repräsentieren plausibel die Inzidenz bei HNSCC in Deutschland und bestätigten sich in der vorliegenden Arbeit. Andere Arbeiten dokumentierten andere Mittelwerte für das Erkrankungsalter. Liao *et al.* gaben in ihrer Studie ein mittleres Alter von 49 Jahren an (Liao *et al.*, 2008) während de Visscher *et al.* ein mittleres Alter von 67 beschrieben (de Visscher *et al.*, 2002). Zu beachten sind dabei regionale Unterschiede in der Zusammensetzung der Bevölkerung, ein regional abweichender Genussmittelkonsum sowie mögliche Abweichung je nach untersuchter Tumorentität.

#### 4.3.2. Risikofaktoren

In der vorliegenden Studie waren 220 (56%) gegenwärtige und 82 (21%) ehemals Raucher, die an einem HNSCC erkrankten. Dazu war bei 194 Patienten (57,1%) ein zusätzlicher Alkoholabusus beschrieben (Tab.3.1). Diese Ergebnisse decken sich mit der Datenlage zur Ätiologie von HNSCC (Kaatsch *et al.*, 2019; Wild *et al.*, 2020).

Wissenschaftlich werden sowohl Tabakrauch als auch der additive Effekt von Alkohol für die Pathogenese von HNSCC verantwortlich gemacht und in der Literatur anhaltend beschrieben.

Viele Autoren, unter anderem Dobrossy und Johnson, nennen den Einfluss von Tabak und die synergistische Wirkung von exzessivem Alkoholgenuss als ätiologische Faktoren für die Entstehung von Karzinomen der Mund- und Halsregion (Döbróssy, 2005; Johnson, 2001). So auch die Fachartikel der IARC und der aktuelle Report der WHO zu Tumoren des Kopfes und Halses, die diesen Zusammenhang bestätigen (IARC Monographs Vol 89, 2007; IARC Monographs Vol 96, 2010; Wild *et al.*, 2020).

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass HPV-assoziierte Tumore in der Mehrzahl bei Niemals-Rauchern auftraten. Nur 20,4% der Patienten waren Raucher. Bei dieser Krebsart handelt es sich um eine eigene Entität, die sich auch in einem veränderten Risikoprofil darstellt. Das größte Risiko für eine Infektion mit diesem anogenital anzutreffenden Virus ist vorrangig Oralsex, und stellt einen eigenständigen Risikofaktor dar (Kim, 2016; Mallen-St Clair *et al.*, 2016). Aktuellere Untersuchungen konnten eine Beteiligung am Wachstumsprogress von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen durch Zigarettenrauch beweisen. Nikotinabusus kann somit als additiver Risikofaktor auch bei p16-positiven Oropharynxkarzinomen angesehen werden (Tumban, 2019).

Ein Rückgang der Inzidenz von HNSSC war aus den gewonnenen epidemiologischen Daten dieser Studie nicht festzustellen. Die Zahlen sind über die letzten 10 Jahre nahezu unverändert. Die Zahlen weiblicher Raucher und die Inzidenz der Karzinome unter Frauen stiegen sogar an. Diese Entwicklung lässt sich mit einem zunehmenden und langjährigen Nikotinabusus auch unter Frauen erklären (Belcher *et al.*, 2014). Hinzu kommt eine zunehmende Inzidenz von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen, die auch in die vorliegende Studie eingeschlossen waren, bei einem gleichzeitigen Rückgang der nicht HPV-assoziierten Oropharynxkarzinome (Leinmüller, 2012; Tumban, 2019).

### 4.3.3. Einfluss des Tumorstadiums

#### 4.3.3.1. Tumorgroße

Die Tumorgroße erwies sich nicht als signifikanter Parameter für ein schlechtes Resektionsergebnis. pT3- 4a Karzinome wurden in 51,5% der Fälle durch den Pathologen als pR1 klassifiziert, während es für pT1-2 Karzinome 41,2% waren ( $p=0,51$ ). Die chirurgische Einschätzung der Resektionsränder basierte überwiegend auf der Schnellschnittuntersuchung der aus dem Tumorbett entnommenen Gewebeproben und zeigte keinen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $p=0,509$ ). Demzufolge spiegelte ein schlechteres DFS (eingeschlossen waren dabei regionale und/oder ferne Rezidive) bei pR1 klassifizierten Tumoren vermutlich die Tatsache wider, dass eine lokale Tumorkontrolle durch Operation bei größeren Tumoren nur



unzureichend erreicht werden kann. Diese Tumore sind schlechter resezierbar, neigen häufiger zu Lokalrezidiven und metastasieren häufiger. In der Literatur werden Tumorgöße und ein erhöhtes lokales Rezidivrisiko wiederholt in Verbindung gebracht (Scholl *et al.*, 1986; Sutton *et al.*, 2003). Ebenso werden eine Zunahme der LK-Metastasen (Maddox, 1984; Woolgar *et al.*, 2006) und eine Verschlechterung der Überlebenschancen beschrieben (Maddox, 1984; Platz *et al.*, 1983).

In der vorliegenden Studie stieg mit zunehmender Tumorgöße und Lymphknotenbefall die Zahl der Resektionsränder <1mm (Anhang Abb. 3.18). Daraus ist zu folgern, dass die T- und N-Stadien Einfluss auf das Resektionsergebnis hatten. Diese Ergebnisse sind mit der bisherigen Literatur kongruent. Darin ist man sich einig, dass das T-Stadium eines Tumors Einfluss auf die Resektion und das Erreichen von tumorfreien Rändern hat (Loree *et al.*, 1990; Sutton *et al.*, 2003; Weijers *et al.*, 2004; Woolgar *et al.*, 2006). Eine direkte Proportionalität des Randes mit dem T-Stadium wie bei Loree *et al.* beschrieben (Loree *et al.*, 1990) konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich, dass die Tumorgöße das chirurgische Ergebnis der Resektion negativ beeinflusste.

#### 4.3.3.2. Einfluss weiterer Tumoreigenschaften

Sutton *et al.* beschreiben in ihrer Arbeit den Zusammenhang zwischen einem inadäquaten Resektionsrand und einem aggressiven Tumorwachstum. Sie machen für einen knappen RR weniger einen chirurgischen Misserfolg verantwortlich, als ein aggressives Tumorverhalten (Sutton *et al.*, 2003). Diese Aussage stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Hier wurden in der Subgruppe mit weniger als einem Millimeter Resektionsrand überdurchschnittlich viele gering differenzierte (G3) Tumore nachgewiesen (Anhang Tab.3.15). Auch eine Feldkanzerisierung mit in der Umgebung des Tumors anzutreffenden prämaligen Zellen ist denkbar. Diese sind makroskopisch vom Operateur nicht zu erkennen, eine genetische Veränderung der umliegenden Zellen hat aber bereits stattgefunden und führt im weiteren Verlauf zum Auftreten von Rezidiven (Braakhuis *et al.*, 2003).

#### 4.3.4. Einfluss der Tumorränder

Der abschließende pathologische Befund der Resektionsränder unterscheidet nur zwischen R0, der Resektionsrand ist tumorfrei, und R1, Tumorzellen reichen bis an den Resektionsrand heran. Ein close margin, entsprechend einem RR zwischen 1mm-5mm Dicke, ist kein definiertes pathologisches Merkmal und wird im Befund des Pathologen nicht erwähnt. Nicht tumorfreie Resektionsränder stellen jedoch ein erhöhtes Rezidivrisiko dar und sind eine Ursache erhöhter Mortalität bei HNSCC (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Wolff *et al.*, 2012).

#### 4.3.4.1. Auswertung der Resektionsränder

Der RR ist bereits als prognostischer Faktor bekannt (Hinni *et al.*, 2013), wird allerdings in seiner Wertigkeit kontrovers diskutiert. Während die einen das DFS und OS deutlich beeinflusst sehen und einen breiten RR fordern (Gil *et al.*, 2009; Hinni *et al.*, 2013), gibt es andere, die gerade in niedrigen Stadien dem prognostischen Wert dieses Parameters weniger Beachtung schenken und größeren Wert auf Tumorbiologie und die konsequente Durchführung einer adjuvanten Therapie legen (Brandwein-Gensler *et al.*, 2010; Brandwein-Gensler *et al.*, 2005; Sutton *et al.*, 2003). Baddour *et al.* und andere Autoren empfehlen einen Resektionsrand von 5mm als universell anzuerkennende R0 Resektion, auch wenn der Autor zur Diskussion stellt, dass es schwierig ist, einen validen Nachweis über einen optimalen Resektionsrand zu liefern (Baddour *et al.*, 2016). Hinni *et al.* beschreiben einen RR von 1mm-5mm als „close margin“. Ist der Resektionsrand <1mm, gilt er als unzureichend (Hinni *et al.*, 2013). Auch andere Studien unterscheiden zwischen einem adäquaten Resektionsrand und einem so genannten „close margin“, welcher als RR unter 5mm definiert wird (Alicandri-Ciuffelli *et al.*, 2013). Studien, die zwischen Resektionsrändern >5mm und <5mm unterschieden haben, konnten darstellen, dass sich lokale Rezidivrate (LRR) und 5-Jahres-Überleben (5JÜ) deutlich voneinander unterschieden (Chen *et al.*, 1987). Bei Loree *et al.* zeigte sich bei Rändern >5mm ein LRR von 18% und ein 5JÜ von 60%. Ränder <5mm ein LRR von 30% und 5JÜ von 52% (Loree *et al.*, 1990).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten dies nicht in gleichem Maße bestätigen. Dies lag an einer sehr kleinen Gruppe mit RR  $\geq$ 5mm (21 Fälle), die ein überraschend schlechtes Therapieergebnis aufwies. Nur 3,9% aller dokumentierten Resektate zeigten einen Rand >5mm im Gegensatz dazu wurde bei 65,6% der Resektate an mindestens einer Stelle ein RR <1mm nachgewiesen. Die Auswertung der Gruppe mit einem RR von 1mm-5mm ergab signifikant bessere Ergebnisse bezüglich eines längeren krankheitsfreien Intervalls sowie eines längeren Gesamtüberlebens, verglichen mit den Gruppen mit einem RR >5mm beziehungsweise <1mm (Tab.3.12.2 und 3.12.3).

#### 4.3.4.2. Einschätzung Chirurg vs. Befund Pathologe

Die Einschätzung des Chirurgen intraoperativ und nach Schnellschnittuntersuchung (cR-Status), sowie der abschließende pathologische Befund (pR-Status) ergeben bedeutsame Aussagen für das weitere therapeutische Procedere. Sie sollten weitestgehend übereinstimmen. Die Meinung von Chirurg und Pathologe sollten in der Einschätzung der Resektionsränder übereinstimmen, um ein optimales Ergebnis für den Patienten zu ermöglichen. Hinni *et al.* haben versucht das Therapieschema von Karzinomen im Kopf- und Hals-Bereich zu verbessern. Sie empfehlen eine

exakte und standardisierte Aussage zu Umgang und Einordnung von Resektionsrändern und verfolgen ein ähnliches Ziel wie die vorliegende Studie (Hinni *et al.*, 2013).

In der Betrachtung der 235 als chirurgisch (c)R0 beurteilten Resektionen fiel auf, dass abschließend 71 (30,2%) als pathologisch (p)R1 befundet wurden und keine Übereinstimmung bestand. Der geringste Abstand zum Tumor lag in 62 dieser 71 Fälle bei <1mm (87,3%) und in 9 von 71 Fällen bei 1mm-5mm (12,7%). Eine erklärbare Ursache, weshalb Differenzen zwischen chirurgischer und pathologischer Einschätzung vorlagen, ließ sich nicht beweisen. In allen pR1 Fällen wurden Gewebeproben zur Schnellschnittuntersuchung entnommen. Es ist anzunehmen, dass der Tumorrandbefund pR1 auf dem Resektionsrand des Hauptpräparates basierte, der in diesen Fällen als unzureichend gewertet wurde, und das Schnellschnittergebnis, welches intraoperativ „tumorfrei“ ergab, nicht berücksichtigt wurde.

Weitere Einflussfaktoren wie Schrumpfung des Präparates (Cheng *et al.*, 2008; Mistry *et al.*, 2005), Fehler bei der Orientierung des Resektates auf Kork (Hinni *et al.*, 2013) und unterschiedliche Interpretation der beteiligten Ärzte (Meier *et al.*, 2005) könnten ebenfalls für diese Unterschiede verantwortlich sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte dargestellt werden, dass einzig die Einschätzung des Resektionsrandes durch den Chirurgen der entscheidende Parameter im Rahmen des operativen Settings war, der die lokale Tumorkontrolle (LC) beeinflusste (Tab.3.12.1). In einer Studie von Hinni *et al.* konnte beobachtet werden, dass nicht bei allen durch die Pathologen befundenen Resektionsränder <5mm zwangsläufig das Outcome deutlich schlechter sein musste. Das Überleben manch resezierter Patienten war besser als das Überleben anderer mit gleichem Resektionsstatus. Aus diesen Ergebnissen folgerten die Autoren, dass je optimaler die chirurgische Resektion und die intraoperativ chirurgische Einschätzung erfolgte, umso besser das Outcome bei weniger adäquatem Resektionsrand ausfiel (Hinni *et al.*, 2013).

Bei 197 Resektaten der vorliegenden Studie lag ein eindeutiger pathologischer Befund zu einem Resektionsstatus vor. Diese waren intraoperativ durch Schnellschnittuntersuchungen als negativ beurteilt worden. Die Befundung durch den Pathologen (versus Einschätzung durch den Chirurgen) hatte keinen Einfluss auf das OS. Die pR1 befundeten Fälle rezidierten allerdings häufiger ( $p=0,010$ ). Somit hatte das abschließende Ergebnis der pathologischen Untersuchung (pR-Status) signifikanten Einfluss auf das DFS.

Die Befunderhebung des Resektionsstatus durch die Pathologen (pR) war über den Beobachtungszeitraum von 12 Jahren der vorliegenden Studie nicht einheitlich. Dieses Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist bedeutsam und reflektiert das von Hinni *et al.* thematisierte Fehlen einer einheitlich gültigen Definition zu einem adäquaten Resektionsrand (Hinni *et al.*, 2013; Hinni *et al.*, 2013).

Es zeigt zudem, dass die operierende Fachdisziplin gemeinsam mit der Pathologie eine einheitliche und für beide Seiten gültige Definition zur Einschätzung und Befundung der Resektionsränder erarbeiten sollte. Der intraoperative Befund des Chirurgen muss dabei ebenso gewertet werden wie der abschließende Befund des Paraffinschnittes durch den Pathologen. Konkrete Definitionen könnten die weiterführenden Entscheidungen der behandelnden HNO-Ärzte erleichtern und so den Krankheitsverlauf signifikant beeinflussen.

#### 4.3.4.3. Gewebeschwund als Grund für einen geringen Resektionsrand

Ebenso muss berücksichtigt werden, dass nur 3,9% aller resezierten Karzinome allseits einen Resektionsrand von >5mm aufwiesen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Resektate (65,6%) ergab sich zumindest an einer Seite ein RR von <1mm.

Geht man davon aus, dass der Chirurg befähigt war den Abstand *in situ* korrekt zu schätzen, so lässt sich dieses Resultat eventuell durch die Annahme von Gewebeschwund erklären (Mistry *et al.*, 2005). Bereits nach Exzision zieht sich die Schleimhaut aufgrund der Gewebeelastizität in Richtung Resektat zurück. Die Erfahrung lehrt, dass sofort nach Exzision im Bereich der Mukosa ein Gewebeschwund beobachtet wird. Wird beispielsweise ein Karzinom des weichen Gaumens medial entfernt, so retrahieren medial des Karzinoms gelegene Mukosaanteile umgehend in Richtung des Tumors. Ebenso kann eine Mittellinienverschiebung des verbliebenen weichen Gaumens beobachtet werden, wenn die Uvula auf die kontralaterale Seite gezogen wird. Die Differenz zwischen dem *in situ* erhobenen Resektionsrand durch den Chirurgen und dem späteren histopathologischen Befund ist ein häufig beobachtetes Phänomen (Cheng *et al.*, 2008; R.E. Johnson *et al.*, 1997; Mistry *et al.*, 2005). Die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag in Zusammenschau mit den oben genannten Artikeln lässt darauf schließen, dass eine Schleimhautschrumpfung das abschließende Ergebnis der Pathologie beeinflusst und für die geringe Zahl an Tumorrändern >1mm verantwortlich sein könnte. Bezüglich der intensiven Diskussion zu diesem Thema sollte betont werden, dass in der vorliegenden Studie der Gewebeschwund als Ursache hinsichtlich der abschließenden Erhebung des Resektionsstatus vermutet wird.

#### 4.3.5. Schnellschnitte und Nachresektionen

##### 4.3.5.1. Schnellschnittuntersuchung

Buchakjian *et al.* haben bei 406 Fällen Mundhöhlenkarzinome und das Auftreten von Lokalrezidiven untersucht. Sie konnten nachweisen, dass sowohl positive Schnellschnitte als auch positive Resektionsränder mit einem höheren Auftreten von Lokalrezidiven verbunden waren.

Auf deren Ergebnissen basierend wurde empfohlen, dass eine Schnellschnittuntersuchung zur besseren Einschätzung des Resektionsstatus wünschenswert wäre (Buchakjian *et al.*, 2016).

In der vorliegenden Studie wurde ähnliches beobachtet. Generell fand zu jeder Tumorresektion routinemäßig eine Gefrierschnittdiagnostik statt, mit deren Hilfe der Resektionsstatus intraoperativ überprüft wurde. Einen signifikanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle (LC) oder das krankheitsfreie Überleben (DFS) (Tab.3.12.1 und 3.12.2) konnten weder bei der generellen Durchführung einer Schnellschnittuntersuchung (ja vs. nein) noch beim Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung (positiv vs. negativ) herausgefunden werden. Demgegenüber waren die Schnellschnittergebnisse sehr wohl signifikant Einfluss nehmend auf das Gesamtüberleben (OS) (Tab.3.12.3). Patienten, deren Schnellschnitte aus den Resektionsrändern tumorfrei waren, überlebten im Schnitt 1,4 Jahre länger ( $p=0,004$ ).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der im Befund angegebene „geringste Abstand zum Tumor in Millimetern“ festgehalten und mit dem abschließenden in Zusammenschau aller Befunde erhobenen pR-Status durch den Pathologen verglichen. Es zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen diesen beiden Aussagen: Viele Resektate mit einem allgemein geringsten Abstand zum Tumor  $<5\text{mm}$ , zum Teil sogar  $<1\text{mm}$ , wurden abschließend durch den Pathologen mit pR0 beurteilt. Im Rahmen dieser Arbeit waren nur 3,9% der Hauptpräparate mit einem geringsten Abstand zum Tumor  $>5\text{mm}$  (R0) gefunden worden. Durch den Pathologen abschließend als pR0 befundet wurden jedoch 57% der Hauptpräparate. Das lässt vermuten, dass die Beurteilung der zusätzlich aus den Absetzungsrändern entnommenen Gewebeproben die abschließend pathologische Befundung maßgeblich beeinflussen könnte. Die vorliegende Studie gibt zu erkennen, dass eine zusätzliche Gewebeprobe zur Schnellschnittuntersuchung das Resektionsergebnis verbessern kann und weiterhin durchgeführt werden sollte. Hinni *et al.* empfehlen genau diese Vorgehensweise, um eine bestmögliche R0-Resektion bei jeder initialen Operation zu erhalten (Hinni *et al.*, 2013).

Ähnliche Ergebnisse beschrieben Brandwein-Gensler *et al.* Sie konnten keinen Einfluss des R-Status auf LC und OS erkennen. Ihre Empfehlung, basierend auf signifikanten Ergebnissen zu LC und OS bezüglich der Entscheidung zu einer adjuvanten Therapie, war eine Zusammenschau aus Resektionsergebnis (R-Status, Schnellschnittdiagnostik) und histopathologischen Parametern (infiltratives Tumorwachstum in Knochen, Nerven, Gefäße) (Brandwein-Gensler *et al.*, 2005). Im Gegensatz zu diesem Vorgehen steht ein Artikel von Sutton *et al.*, in dem die routinemäßige Entnahme von Gewebeproben zur Schnellschnittuntersuchung angezweifelt wird. Eine Kontrolle der vollständigen Tumorresektion wird aufgrund mangelnder Aussagekraft in deren Studie nicht empfohlen. In diesem Artikel wird in diesen Fällen ein inadäquater Resektionsrand mit auffällig aggressiven Tumoreigenschaften in Verbindung gebracht. Begründet durch signifikanten Einfluss

auf die LC und das DFS wird empfohlen, eine adjuvante Strahlentherapie vorzuziehen und auf weitere Resektionen zu verzichten (Sutton *et al.*, 2003).

#### 4.3.5.2. Nachresektion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass nach Erhalt des abschließenden pathologischen Befundes nur in 12% der Fälle eine Nachresektion stattfand. Diese war in 95,9% der Fälle bei sehr knappen Rändern ( $\leq 1\text{mm}$ ) durchgeführt worden. Ein signifikanter Unterschied bezüglich lokaler Tumorkontrolle und krankheitsfreiem Intervall konnte im Vergleich von Fällen mit cR1 und durchgeführter Nachresektion nicht dargestellt werden. Allerdings war das Gesamtüberleben durch Nachresektion im Vergleich zu cR1 signifikant verlängert (Tab.3.12.3).

Buchakjian *et al.* wiesen in ihrer Studie nach, dass ein Entfernen von positiven Resektionsbereichen im Tumorbett mit keiner Verbesserung des Outcomes assoziiert war. (Buchakjian *et al.*, 2016). Loree *et al.* empfehlen in ihrer Arbeit ganz auf eine Nachresektion zu verzichten und stattdessen früh und in therapeutischer Dosis eine Strahlentherapie zu beginnen (Loree *et al.*, 1990).

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse, führte eine Nachresektion durchaus zu einer Reduktion der Mortalität. Nachresezierte Patienten in der Gruppe mit einem Rand  $< 1\text{mm}$  zeigten ein besseres Überleben als Patienten ohne Nachresektion (64% vs. 58%) (Anhang Tab.3.14). Die Frage ob eine Radiatio ohne chirurgische Nachresektion, wie von Loree *et al.* angesprochen, das gleiche oder sogar ein besseres Ergebnis erbracht hätte, konnte im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht geklärt werden.

#### 4.3.6. Weitere Tumorcharakteristika

Die Infiltration in das perineurale Gewebe (Pn1) (Brandwein-Gensler *et al.*, 2005; Garzino-Demo *et al.*, 2006) oder die Tumorinvasion in Lymph- (L1) und Blutgefäße (V1) (Carrillo *et al.*, 2014; Woolgar *et al.*, 2005) haben sich als prognostisch ungünstige Faktoren erwiesen, wie auch ein extrakapsuläres Wachstum (ECE1) bei Lymphknotenmetastasen (Liao *et al.*, 2008; Sutton *et al.*, 2003).

Auffallend war ein gemeinsames Auftreten dieser Faktoren bei Resektionsgrenzen von  $< 1\text{mm}$ : L1 in 42,3% der Fälle, Pn1 in 36,1% der Fälle und ECE1 in 48% der Fälle. Im Bereich der Ränder mit 1mm-5mm ergaben sich deutlich geringere Zahlen: L1 23,1%, Pn1 23,9%, ECE1 20%. Je breiter der RR wurde, desto geringer wurde auch das Auftreten dieser Faktoren. Diese Erkenntnis lässt sich mit dem bereits diskutierten T- und N-Stadium in Verbindung bringen (siehe 4.3.3.1.): Es liegt nahe, dass ein kleinerer Tumor (niedrigeres T-Stadium) sich besser reseziieren lässt und weniger LK (niedrigeres N-Stadium) befällt. Entsprechend dieser Annahme ist die Zahl der infiltrierten

Lymphgefäße und Nerven sowie des extrakapsulären Wachstums der Lymphknotenmetastasen bei zunehmend dickeren tumorfreien Resektionsrändern geringer. In der vorliegenden Studie war kein signifikanter Zusammenhang dieser prognostischen Faktoren auf das Erreichen einer *resectio in sano* nachzuweisen.

Eine Korrelation zwischen einer R1-Resektion und der Aggressivität des Tumorwachstums bei Mundhöhlenkarzinomen wird in einer Studie von Sutton *et al.* postuliert. Ein positiver RR wurde signifikant häufiger bei aggressiven Tumoreigenschaften wie Grad der Differenzierung, perineuraler und vasculärer Infiltration beobachtet. Dies gibt Grund zur Annahme, dass weniger das Unterbleiben der chirurgisch einwandfreien Resektion ursächlich für einen positiven Resektionsrand ist, sondern vielmehr die vorliegenden Tumorbiologie beeinflusst inwieweit eine vollständige *resectio in sano* möglich ist (Sutton *et al.*, 2003).

#### 4.3.7. Therapieerfolg

Die Einschätzung des Chirurgen zu einer vollständigen oder unvollständigen Resektion (cR0 vs. cR1) war, unabhängig betrachtet, für die lokale Tumorkontrolle (LC) und das Gesamtüberleben (OS) von signifikanter Bedeutung, während die pathologische Befundung pR0 vs. pR1 nicht signifikant war. In der weiteren univariaten Analyse für das krankheitsfreie Überleben (DFS) war der abschließende pathologische Befund signifikant.

Eine reduzierte LC und DFS im Zusammenhang mit geringen RR wird viel diskutiert. In der Literatur scheint man sich größtenteils einig, dass eine Resektion <5mm RR die Prognose verschlechtert. Auf eine feste Definition eines adäquaten Resektionsrandes hat man sich allerdings bisher nicht einigen können. Die unabhängig betrachtete Aussagekraft eines positiven Resektionsrandes wird ebenfalls diskutiert und bezweifelt. In der Literatur werden Einflüsse durch nicht adäquate Resektionsränder auf die Rezidiv- und Überlebensraten wiederholt beschrieben, wobei die Korrelation aus geringem RR mit gleichzeitig ungünstigen Tumoreigenschaften/-biologien vielfach hervorgehoben wird; bei Garzino *et al.* OS 61.82% (pos. RR) zu 72.51% (neg. RR), bei Loree & Strong LRR 36% (pos. RR) zu 18% (neg. RR)/ OS 52% (pos. R) zu 60% (neg. RR); bei Sutton *et al.* LRR, 55% (<1mm), 33% (1mm-5mm) zu 12% (>5mm), OS 11% (<1mm), 47% (1mm-5mm) zu 78% (>5mm)(Garzino-Demo *et al.*, 2016; Loree *et al.*, 1990; Sutton *et al.*, 2003).

In der vorliegenden Studie ergab sich ein LRR (lokale Rezidivrate) von 41% (<1mm), 31% (1mm-4mm) und 38% (≥5mm) gegenüber: OS 42% (<1mm), 32% (1mm-4mm) und 38% (≥5mm) (Anhang Tab.3.16 und 3.17).

Neben einem adäquaten Resektionsrand beeinflusst eine Feldkanzerisierung als weiterer Faktor die lokale Tumorkontrolle (LC). Diese fördert Rezidive und verschlechtert die Prognose von noxenassozierten HNSCC. Trotz primärer Operation und adjuvanter Therapie des HNSCC kommt

es zu Rezidiven und Zweittumoren. Dieser Faktor beeinflusst unabhängig vom Resektionsergebnis und einem tumorfreien Resektionsrand das Outcome der Patienten (Braakhuis *et al.*, 2003; Sathiasekar *et al.*, 2017; Slaughter *et al.*, 1953).

Was bisher bei der Beurteilung des Therapieerfolges nicht beachtet wurde, war eine mögliche Verzerrung der Überlebensdaten durch Inclusion der HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome. Bestrahlte HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome haben eine geringere Rezidivrate verglichen zu Noxenassoziierten und verbessern auf diese Weise die Ergebnisse zum Outcome in der vorliegenden Studie (Taberna *et al.*, 2017; Tumban, 2019).

#### 4.3.8. Ursachen für den unerwartet schlechten Krankheitsverlauf der Gruppe $\geq 5\text{mm}$ Resektionsrand

Ein negativer Resektionsrand von mehr als fünf Millimetern gilt als prognostisch günstig (Binahmed *et al.*, 2007; Nason *et al.*, 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde deutlich, dass Resektionen mit einem Abstand von  $\geq 5\text{mm}$  das gleiche DFS und OS aufwiesen wie Resektionen mit einem Abstand  $< 1\text{mm}$  und ein signifikant schlechteres Ergebnis erzielten als Resektionen mit einem Abstand von  $1\text{mm}-4\text{mm}$  (siehe Abb.3.16 und Abb.3.17). Überdurchschnittlich viele Patienten verstarben (38%) oder erkrankten an den Folgen eines Rezidivs (38%). Wegen dieser überraschend schlechten Ergebnisse wurde beschlossen, diese Gruppe (RR  $\geq 5\text{mm}$ ) genauer zu untersuchen.

Auf der Suche nach möglichen Einflussfaktoren (Confounder) musste festgestellt werden, dass die meisten Variablen in der Gruppe  $\geq 5\text{mm}$  keineswegs ungünstig verteilt waren (siehe Tab.3.13). Im Gegenteil handelte es sich in dieser Gruppe um tendenziell kleinere Karzinome (82,9% pT1-2 ( $\geq 5\text{mm}$ ) und 67,5% ( $1\text{mm}-4\text{mm}$ );  $p=0,057$ ), ebenso wiesen sie eine geringe Lymphknotenbeteiligung auf (85,7% N0-N2b ( $\geq 5\text{mm}$ )). Auffällig war, dass 5 von 7 (71%) der Tumorresektate aus der Mundhöhle stammten ( $p<0,001$ ). Hinzu kam, dass es sich größtenteils um Niemalsraucher handelte in leicht- bis mittelgradig eingeschränktem Allgemeinzustand (ASA 2 und ASA 3), die protokollkonform therapiert worden waren (SS durchgeführt und pR0). Zwei Drittel der Patienten waren über 60 Jahre alt. Eine adjuvante Therapie war in dieser Gruppe aufgrund der pR0-Resektion seltener durchgeführt worden.

##### 4.3.8.1. Tumorlokalisation in der Mundhöhle

Sagheb *et al.* beschreiben in ihrer Studie zum Outcome bei T1 und T2 Tumoren einerseits die Tumorgöße und den zervikalen LK-Befall und andererseits den Differenzierungsgrad der Tumorzellen (G-Status) als prognostische Faktoren für eine aggressive Metastasierung bei Mundhöhlenkarzinomen (Sagheb *et al.*, 2016). Vergleichbar mit den Ergebnissen der



vorliegenden Arbeit lassen sich geringe Übereinstimmungen finden. Hierbei handelte es sich bezüglich der verstorbenen Patienten um vier pT1 und drei pT2 Tumore, in 88% ohne Lymphknotenbefall (6 pN0 und 1 pN2c) und mit auffälligem Differenzierungsgrad (44% G3). Bei Sagheb *et al.* waren nur 11% im G3 Stadium, 30% zeigten ein Rezidiv und das OS nach fünf Jahren lag bei 82%. In der vorliegenden Studie kam es bei 38% der Patienten mit einem RR  $\geq 5$ mm zu einem Rezidiv und das OS lag bei 62%.

Weijers *et al.* kamen in ihrer Studie mit 110 untersuchten Patienten zu der Erkenntnis, dass die Tumorlokalisation einen entscheidenden Einfluss auf das Rezidivrisiko hatte (Weijers *et al.*, 2004). Wie auch in der vorliegenden Studie erfolgten nach Möglichkeit Resektionen im Gesunden sowie eine Lymphadenektomie, da zervikale LK-Metastasen häufig als unauffällig beschrieben werden. In weiteren Artikeln untersuchten Hakeem *et al.* sowie Karpenko *et al.* das Outcome von Patienten mit einem T1 und T2 Tumor der Mundhöhle. In deutlichem Gegensatz zu den vorliegenden Daten stellt sich dort ein wesentlich besseres Outcome dar: DFS 70,5%; OS 91,7% (Hakeem *et al.*, 2013) und DFS 85%; OS 90% (Karpenko *et al.*, 2014). Diese Ergebnisse lassen erneut die Frage aufkommen, weshalb in der vorliegenden Studie die Gruppe  $\geq 5$ mm so schlecht abgeschnitten hat, obwohl sowohl Tumorgröße als auch der LK-Befall prognostisch relativ günstig verteilt waren.

Wie schon unter 4.3.6. aufgeführt beschrieben Sutton *et al.* in ihrer Studie ein besonders aggressives Tumorwachstum bei Mundhöhlenkarzinomen. Es kann angenommen werden, dass Parameter zur Tumorbiologie, die in der vorliegenden Studie nicht oder nur unvollständig berücksichtigt wurden, für das schlechte Outcome dieser Patientengruppe verantwortlich sein könnten (Sutton *et al.*, 2003).

#### 4.3.8.2. Perineurale Infiltration

Bei Mundhöhlenkarzinomen wurde häufiger eine Perineuralinvasion (PNI) festgestellt als bei den anderen untersuchten Tumorlokalisationen (59,3% im Vergleich zu 27,3%;  $p=0,001$ ). Dieser Faktor wird in der Literatur zunehmend als prognostisch ungünstiger Parameter für den Therapieerfolg angesehen und könnte ein Grund für das schlechte Gesamtüberleben sein. Auch in der vorliegenden Arbeit ließ sich dieser Wert als hoch signifikant ( $p=0,001$ ) für das Überleben der Patienten bestätigen. In der Gruppe  $\geq 5$ mm könnte sich das schlechte Abschneiden der Ergebnisse durch den hohen Anteil an Tumoren der Mundhöhle erklären (Chatzistefanou *et al.*, 2014).

#### 4.3.8.3. Invasionstiefe

In den letzten Jahren konnte beobachtet werden, dass die Invasionstiefe (DOI) einen hohen prognostischen Wert bei oralen Plattenepithelkarzinomen besitzt (Ebrahimi *et al.*, 2014). Dies

wurde auch bei den letzten Anpassungen der T-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle berücksichtigt (Lydiatt *et al.*, 2017). Die DOI wurde in der vorliegenden Studie noch nicht als Parameter berücksichtigt, weshalb sie ebenso die Ergebnisse der Gruppe >5mm beeinflusst haben könnte.

#### 4.3.8.4. Ausbleiben einer adjuvanten Therapie

In der Kohorte mit RR  $\geq$ 5mm wurde tendenziell seltener adjuvant weiter behandelt (61.0% ( $\geq$ 5mm) vs. 72.9% (1mm-4mm);  $p=0,79$ ). Nur 53,5% der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom wurden einer adjuvanten Therapie unterzogen, im Gegensatz zu 80,5% der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom und 93,9% der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom ( $p<0,001$ ). In Anbetracht der signifikanten Auswirkung der adjuvanten Therapie auf das DFS könnte das Fehlen derselben die wahrscheinlichste Erklärung sein für das schlechte DFS in der Gruppe mit Tumorrand >5mm. Der deutlich positive Effekt einer adjuvanten Therapie konnte sowohl in der vorliegenden Studie als auch in einem Artikel von Loganadane *et al.* dargestellt werden. Hier zeigte sich, dass 50% der Patienten die eine adjuvante Therapie ablehnten ein Rezidiv erlitten (Loganadane *et al.*, 2019).

Signifikante Aussagen sind nur bei entsprechend großer Fallzahl möglich. Unterteilt man alle 396 Fälle dieser Studie nur nach dem abschließenden Befund des Pathologen in zwei Gruppen pR0 versus pR1 und bewertet diese, so liegt das DFS (krankheitsfreies Intervall) für R0 resezierte HNSCC bei 69,7% und das OS (Gesamtüberleben) bei 70,2%. Dies stimmt mit den üblichen Überlebensdaten in der Literatur überein (Anhang Tab.3.18) (Garzino-Demo *et al.*, 2016; Kaatsch *et al.*, 2019; Loree *et al.*, 1990; Sutton *et al.*, 2003).

#### 4.3.9. Adjuvante Therapie und PNI als signifikant prognostische Faktoren

Sowohl die adjuvante Therapie als auch die perineurale Infiltration waren in der multivariaten Analyse hoch signifikant prognostische Parameter ohne Abhängigkeit von der Dicke der Resektionsränder.

##### 4.3.9.1. Signifikanter Einfluss der adjuvanten Therapie auf das DFS

In der Literatur werden die Vorteile einer adjuvanten Therapie (AT) gegenüber Schnellschnittdiagnostik, Nachresektion oder Neckdissection (ND) wiederholt hervorgehoben (Loree *et al.*, 1990; Sagheb *et al.*, 2016; Sutton *et al.*, 2003). Der Erfolg einer AT, gleich welcher Modalität, auf die LRR und das DFS konnten in der vorliegenden Studie bewiesen werden. Das DFS war nach AT in der univariaten Analyse (UVA) signifikant höher als ohne AT ( $p<0,05$ ). Im Cox-Regressionsmodell hatte ausschließlich diese Variable signifikanten Einfluss auf das DFS. Von allen pR1 klassifizierten Fällen sind 73% adjuvant weiter behandelt worden. Es ließ sich nicht vollständig

nachvollziehen, weshalb die übrigen 27% keine adjuvante Therapie erhielten. In der Regel wird nur bei N0 klassifizierte Karzinomen auf eine AT verzichtet.

Einen speziellen Vorteil zwischen einer Strahlentherapie (RT) oder einer kombinierten Strahlen-Chemo-Therapie (RCT) ließ sich nicht nachweisen ( $p=0,488$ ). Eine Verbesserung des DFS nach zervikaler Lymphadenektomie konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,83$ ). Ebenso wenig konnte eine Verbesserung für das Outcome bei fortgeschrittenen Tumoren durch eine kombinierte RCT, wie von Nien *et al.* und Licitra *et al.* beschrieben, in der vorliegenden Studie bestätigt werden (Licitra *et al.*, 2002; Nien *et al.*, 2015). 97% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor (N2c/ N3) erhielten eine AT.

HPV-assoziierten Oropharynxkarzinome wurden bei der Datenauswertung eingeschlossen und haben deshalb die Ergebnisse günstig beeinflusst. Aufgrund ihrer Ätiologie werden sie entscheidend durch eine AT in ihrem Verlauf verbessert (Lassen *et al.*, 2009; Taberna *et al.*, 2017), zumal eine Feldkanzerisierung fehlt, welche sich bei den klassisch noxenassoziierten Oropharynxkarzinomen negativ auf das DFS auswirkt (Braakhuis *et al.*, 2003).

Patienten mit einem knappen Resektionsrand sollen laut verschiedener Studien sogar mit adjuvanter Therapie ein schlechteres Outcome aufweisen im Vergleich zu RR im Gesunden ohne AT (Loree *et al.*, 1990; Sutton *et al.*, 2003; Woolgar *et al.*, 2006). Da in vorliegender Arbeit die kategorisierten RR-Untergruppen zu klein ausfielen, war eine Überprüfung dieser Behauptung nicht möglich. Eine AT senkt die Rezidivrate, sodass eine AT bei knappem Resektionsrand trotz schlechterer Ausgangssituation die Prognose verbessern sollte.

#### 4.3.9.2. Signifikanter Einfluss der Perineuraleinfiltration auf das OS

McMahon *et al.* legten in ihren Studien dar, dass der Resektionsstatus bei multivariater Analyse weder bezüglich eines Lokalrezidivs noch für das Überleben als Prognosefaktor ein signifikantes Ergebnis aufwies. Sie zeigten, dass eine Perineuralinfiltration (PNI) zum einen das Rezidivrisiko erhöhte und zum anderen Lymphknotenmetastasierung förderte (McMahon *et al.*, 2003). Seither rückt zunehmend die Infiltration von Nervenfasern durch Tumorzellen in den Fokus. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nachgewiesen werden. Bei univariater Auswertung war die LRR erhöht ( $p<0,05$ ) und eine PNI beeinflusste auch bei multivariater Auswertung das Gesamtüberleben (OS) signifikant (UVA  $p<0,05$ ; MVA  $p<0,05$ ).

Dieser Faktor, der mittlerweile bei der feingeweblichen Untersuchung routinemäßig geprüft wird, gewinnt zunehmend als negativer Prognosefaktor an Bedeutung. Tai *et al.* haben in ihrer Studie zu PNI mit 332 Patienten diese starke Korrelation als negativen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben gezeigt (Tai *et al.*, 2012). Für die vorliegende Arbeit besonders relevant

erscheint die Beobachtung von Sutton *et al.*, wonach im Rahmen von Resektionsrändern <5mm (Close Margin) vermehrt eine PNI dokumentiert wurde und laut Chatzistefanou *et al.* speziell für kleine Tumore ohne erkennbaren Befall der Halslymphknoten einen für LC und DFS relevant prognostisch wichtigen Parameter darstellt (Chatzistefanou *et al.*, 2014; Sutton *et al.*, 2003; Tai *et al.*, 2012). Yeh *et al.* sprechen einer PNI und Lymphgefäßinvasion (LVI) sogar einen höheren prädiktiven Wert zu als den konventionell anerkannten Parametern wie Tumorgröße und -differenzierung. Laut Yeh *et al.* könnte dies die Anzahl an übertherapierten bei gleichzeitig geringerer Anzahl untertherapierter Patienten verbessern (Yeh *et al.*, 2014).

Daher gilt diesem Parameter ein erhöhtes Interesse für die Prognose von HNSCC. Ob dieser Parameter andere Prognosefaktoren ablöst, wird sich zeigen. Eine PNI wurde allerdings erst in den letzten Jahren standartmäßig durch das Pathologische Institut der LMU München untersucht. Aus diesem Grund war dieser Faktor nicht für alle Fälle dokumentiert.

## 5. Zusammenfassung

Häufig unterschiedliche Aussagen zum Erfolg einer Tumorresektion (R0 oder R1) zwischen Chirurgen und Pathologen gaben Anlass zu der vorliegenden Studie. Dazu wurden in 396 Fällen die intraoperative Einschätzung des Chirurgen, basierend auf dem intraoperativen Situs und den Schnellschnittuntersuchungen, der abschließend pathologischen Befundung des Resektates gegenübergestellt. In Bezug auf diese beiden Beurteilungen erfolgte in vorliegender Studie eine detaillierte Klassifikation der Resektionsränder. Anschließend wurden die lokale Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Intervall sowie das Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

Die intraoperativ durch den Chirurgen getroffene Einschätzung des Resektionsrandes (cR) war von signifikanter Bedeutung für die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs wurde hingegen signifikant durch das abschließende Ergebnis der pathologischen Untersuchung beeinflusst. Die Ergebnisse zeigten weiter, dass eine adjuvante Therapie bei positiven Resektionsrändern zu einer wesentlichen Reduktion an Rezidiven führte. Bei einer Perineuralinfiltration fiel das Gesamtüberleben signifikant kürzer aus, weshalb dieser Faktor für Therapieentscheidungen künftig an Bedeutung gewinnen dürfte.

Unerwartet führten in vorliegender Studie Resektionsränder von >5mm Dicke in gesundem Gewebe zu keinem signifikanten Überlebensvorteil. Sowohl Tumorkontrolle als auch Gesamtüberleben waren schlechter als bei Rändern von 1mm-4mm Dicke. Eine intensive Analyse dieser Aussage ergab Hinweise, dass bei Tumoren der Mundhöhle möglicherweise andere negative Faktoren im Vordergrund stehen, wie beispielsweise die Tumorlokalisation oder die Invasionstiefe.

Die vorliegende Studie zeigt, wie bedeutsam eine einheitliche Definition des adäquaten Resektionsrandes wäre und betont die Notwendigkeit für eine Standardisierung des chirurgischen und pathologischen Ablaufs bei der Einschätzung der Tumorränder. Es wurde demonstriert, dass schon im selben Krankenhaus der Resektionsstatus und die Aussage über einen adäquaten Resektionsrand durch die Pathologie unterschiedlich beurteilt wurden. Die Gewebeentnahme und Untersuchung von Schnellschnittproben sollten beibehalten und so oft wie möglich durchgeführt werden, da die größtenteils auf der Schnellschnittuntersuchung basierende Einschätzung des Resektionsrandes durch den Chirurgen signifikante Bedeutung für die Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben hat.



## 6. Tabellen und Abbildungen

### 6.1. Tabellen

Tab.1.1 Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation für alle noxenassoziierten Kopf-Hals-Tumore (8. Auflage, 2017)

Noxenassoziiert Kopf-Hals-Tumore	
T-Status	Definition
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung; DOI <5 mm
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und DOI ≤10 mm oder Tumor ≤2 cm und DOI >5 mm ≤10 mm
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor jeder Größe mit DOI >10 mm
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen wie Knochen, Muskel, Halsweichteile, Haut etc., wenig bis mäßig extensive Ausbreitung
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen wie Knochen, Muskel, Halsweichteile, Haut etc., extensive Ausbreitung
N-Status	
N0	Keine Metastasen der regionalen Lymphknoten
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, kein kapselüberschreitendes Wachstum (ENE-)
N2	
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung; kein kapselüberschreitendes Wachstum
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, kein kapselüberschreitendes Wachstum
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung; kein kapselüberschreitendes Wachstum
N3	
N3a	Metastase in einem Lymphknoten mit mehr als 6 cm in größter Ausdehnung; kein kapselüberschreitendes Wachstum
N3b	Metastase in Lymphknoten jeglicher Anzahl und Größe; ipsi-, contra- oder bilateral, <u>mit</u> kapselüberschreitendem Wachstum (ENE+)
M-Status	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab.1.2 Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation für HPV-assoziierte Oropharynxtumore (8. Auflage, 2017)

HPV-assoziierte Oropharynxtumore	
T-Status	Definition
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen wie Knochen, Muskel, Halsweichteile, Haut etc., wenig bis mäßig extensive Ausbreitung
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen wie Knochen, Muskel, Halsweichteile, Haut etc., extensive Ausbreitung
N-Status	
N0	Keine Metastasen der regionalen Lymphknoten
N1	Eine oder mehrere Metastase(n) der ipsilateralen Lymphknoten mit einer Größe unter 6 cm
N2	Metastase(n) der kontra- oder bilateralen Lymphknoten, von denen alle eine Größe unter 6 cm haben
N3	jegliche Metastase(n) der Lymphknoten mit einer Größe über 6cm
M-Status	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab.1.3 siehe Kapitel 1.3.

Tab.2.1 ICD-10-GM Codes der eingeschlossenen Fälle

Codierung	Name
<b>C01</b>	Bösartige Neubildung des Zungengrundes
<b>C02</b>	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
C02.0	Zungenrücken
C02.1	Zungenrand
C02.2	Zungenunterfläche, Frenulum linguae, Vordere zwei Drittel der Zunge, Ventralfläche
C02.3	Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet; Beweglicher Zungenteil o.n.A. Mittleres Drittel der Zunge o.n.A.
C02.4	Zungentonsille
C02.8	Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend Bösartige Neubildung der Zunge, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C01-C02.4 klassifiziert werden kann
C02.9	Zunge, nicht näher bezeichnet
<b>C04</b>	Bösartige Neubildung des Mundbodens
C04.0	Vorderer Teil des Mundbodens Von vorn bis zum Prämolareckzahn-Übergang
C04.1	Seitlicher Teil des Mundbodens
C04.8	Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend
C04.9	Mundboden, nicht näher bezeichnet
<b>C05</b>	Bösartige Neubildung des Gaumens
C05.0	Harter Gaumen
C05.1	Weicher Gaumen
C05.2	Uvula
C05.8	Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend
C05.9	Gaumen, nicht näher bezeichnet
<b>C06</b>	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
C06.0	Wangenschleimhaut Mundschleimhaut o.n.A. Wange, innere
C06.1	Vestibulum oris Lippenumschlagsfalte (oben) (unten) Wangenumschlagsfalte (oben) (unten)
C06.2	Retromolarregion
C06.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend
C06.9	Mund, nicht näher bezeichnet Kleine Speicheldrüse, nicht näher bezeichnete Lokalisation Mundhöhle o.n.A.
<b>C09</b>	Bösartige Neubildung der Tonsille
<b>C10</b>	Bösartige Neubildung des Oropharynx
C10.0	Vallecula epiglottica
C10.1	Vorderfläche der Epiglottis Epiglottis, freier Rand [Margo] Plica(e) glosso-epiglottica(e)
C10.2	Seitenwand des Oropharynx
C10.3	Hinterwand des Oropharynx
C10.8	Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend Übergangsregion des Oropharynx
C10.9	Oropharynx, nicht näher bezeichnet
<b>C14</b>	Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisation der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx



Tab.2.2 Variablen der Datenbank

<b>Allgemein:</b>	
Geschlecht	[0, mnl/ 1, wbl]]
Geburtsdatum	tt.mm.jjjj
Alter	In Jahren
Altersgruppe	[1, <= 60/ 2> 60]
ASA	[1, gesund/ 2, milde systemische Erkrankung/3, schwere systemische Erkrankung/ 4, gegenwärtige lebensgef. Erkrankung]
Raucher	[0, niemals/ 1, jemals]
Tabakkonsum	[0, Nie geraucht/1, ehemals geraucht/ 2, gegenwärtig]
<b>Operatives Management:</b>	
OP Datum	tt.mm.jjjj
Tumorsublokation	[1, Mundhöhle/2, Oropharynx/ 3, Hypopharynx]
Chirurgisches Verfahren	
Tumoranamnese	[0, Primarius/ 1, Rezidiv oder Zweittumor]
p16 Status	[0, negativ/ 1, positiv]
Schnellschnittproben	[0, keine Probe/ 1, Gewebe aus dem Tumorrand/ 2, Tumorsektat/ 3, Tumor inkl. Randproben]
Zahl der SS-Gewebeproben	
<b>Vorgehen des Chirurg</b>	
Schnellschnittbefund	[0, negativ/ 1, positiv]
Lymphadenektomie	[0, keine/ 1, ipsilateral/ 2, bilateral]
Nachresektion gleiche OP	[0, nein/ 1, ja]
Nachresektion zweite OP	[0, nein/ 1, ja]
<b>Pathologischer Befund</b>	
geringster lateraler Tumorrand	<1 mm/ 1mm/ 2mm/ 3mm/ 4mm/ 5mm/ >5mm]
R-Status in Abh des geringsten lateralen Tumorrandes	[0, >5 mm, R0/1, </=5 mm, >/=1 mm, R1/2, <1 mm, R1]
Basaler Tumorrand	<1 mm/ 1mm/ 2mm/ 3mm/ 4mm/ 5mm/ >5mm]
R-Status in Abh. des geringsten basalen Tumorrandes	[0, >5 mm, R0/1, </=5 mm, >/=1 mm, R1/2, <1 mm, R1]
Tumorrand in mm	<1 mm/ 1mm/ 2mm/ 3mm/ 4mm/ 5mm/ >5mm]
R-Status in Abh. des generell geringsten Tumorrandes	[0, >5 mm, R0/1, </=5 mm, >/=1 mm, R1/2, <1 mm, R1]
Divergenter abschließender Befund (Paraffinschnitt)	[0, nein/ 1, ja]
Tumorrest	[0, nein/ 1, ja]
Abschließender R-Status laut pathologischem Befund	[0, R0/ 1, R1]
<b>Stadienbestimmung</b>	
pT-Status	[1, pT1/ 2, pT2/ 3, pT3/ 4, pT4a]
pT-Status Gruppe	[1, pT1-2/ 2, pT3-4]
pN -Status	[0, pN0/ 1, pN1/ 2, pN2a/ 3, pN2b/ 4, pN2c/ 5, pN3]
pN-Status Gruppe	[0, pN01/ 1, pN1, pN2a & pN2b/ 2, pN2c & pN3]
pN-Status	[0, pN0/ 1, pN+]
M -Status	[0, M0/ 1, M1]
Lymphovaskuläre Infiltration	[0, L0/ 1, L1]
Gefäßinfiltration	[0, V0/1, V1]
Perineurale Infiltration	[0, Pn0/ 1, Pn1]
Extrakapsuläres Wachstum	[0, nein/ 1, ja]
Entartungsgrad (G-Status)	[1, G1/ 2, G2/ 3, G3]
<b>Postoperatives Management</b>	
Adjuvant Therapie	[0, nein/ 1, ja]
Art der Therapie	[0, Keine/ 1, Bestrahlung/ 2, Radiochemotherapie]
Strahlendosis	Gry

## Fortsetzung Tab.2.2

Verlauf/ Follow-up	
Letzter Nachsorgetermin	tt.mm.jjjj
Rezidiv	[0, nein/ 1, ja]
Datum des Rezidives	mm.jjjj
Form des Rezidives	[1, Lokal/ 2, Regional/ 3, fern/ 4, Zweittumor]
Krankheitsfreies Intervall	In Monaten
Verstorben	[0, nein/ 1, ja]
Todeszeitpunkt	mm.jjjj
Todesursache	[0, andere Ursache/ 1, tumorassoziiert]
Gesamtüberleben	In Monaten

Tab.3.1 siehe Beginn Kapitel 3

Tab.3.2 und 3.3 siehe Kapitel 3.3.1.

Tab.3.4 Kreuztabelle zu der Zahl an durchgeführten Nachresektionen bei positivem Schnellschnitt

SS positiv	NR zweizeitig			
	nein	ja	Summe	
NR einzeitig	nein	17	6	23
	ja	53	9	62
Summe		70	15	85

Tab.3.6 siehe Kapitel 3.4.

Tab.3.7 Häufigkeiten pT- und pN-Status nach UICC und TNM Klassifikation.

UICC	TNM	Patienten (%)	ENE
<b>T1</b>	<b>T1</b>	103 (26,2)	
<b>T2</b>	<b>T2</b>	163 (41,5)	
<b>T3</b>	<b>T3</b>	101 (25,7)	
<b>T4</b>	<b>T4</b>	26 (6,6)	
T4a		26 (6,6)	
Summe		393 (100)	
<b>N0</b>	<b>N0</b>	152 (40,2)	
<b>N1</b>	<b>N1</b>	56 (14,8)	9 ENE+
<b>N2</b>	<b>N2</b>	166 (44)	
N2a		29 (7,7/17,4)	5 ENE+
N2b		81 (21,4/48,7)	25 ENE+
N2c		56 (14,8/ 33,7)	10 ENE+
<b>N3</b>	<b>N3</b>	4 (1)	
N3a		0 (0)	
N3b		4 (1)	
Summe		378 (100)	
<b>M0</b>	<b>M0</b>	234 (96,7)	
<b>M1</b>	<b>M1</b>	8 (3,3)	
Summe		242 (100)	

Tab.3.8 bis 3.10 siehe Kapitel 3.7.

Tab.3.11 und 3.12 siehe Kapitel 3.8.

Tab.3.13 siehe Kapitel 3.9.

Tab.3.14 Kreuztabelle: Patienten mit Resektionsrand $\leq$ 1mm, die nachreseziert wurden und verstorben sind

<1mm	Nachresektion		
	Nein	Ja	
Verstorben	Nein	150	30
	Ja	105	17

Tab.3.15 G3-Stadium sortiert nach Millimeter Randdicke

Randdicke (mm)	G3 Fälle (%)
<1mm	62%
1 mm	49%
2 mm	40%
3 mm	40%
4 mm	20%

Tab.3.16 Lokale Rezidivrate nach Abstand des Resektionsrandes

Gruppe geringster Abstand	LRR	
	nein	ja
<1mm	144	100
1 & 2mm	59	29
3 & 4mm	15	5
5 & >5mm	13	8

Tab.3.17 Gesamtüberleben nach Abstand des Resektionsrandes

Gruppe geringster Abstand	Gesamtüberleben	
	nein	ja
<1mm	146	104
1 & 2mm	59	31
3 & 4mm	16	4
5 & >5mm	13	8

Tab.3.18 Kreuztabelle: Rezidivfrei und noch am Leben im Verhältnis zu pos./neg. Resektionsrand

	DFS	OS
R1	76 (55,1%)	83 (58,5%)
R0	129 (69,7%)	132 (90,2%)

## 6.2. Abbildungen

Abb.1.1 siehe Kapitel 1.1.3.

Abb.1.2 bis 1.5 siehe Kapitel 1.1.4.

Abb.3.1 siehe Kapitel 3.1.

Abb.3.2 und 3.3 siehe Kapitel 3.2.

Abb.3.4 siehe Kapitel 3.4.

### 6.2.1. KM-Kurven zu Disease Free Survival (DFS)

Abbildungen zu Kapitel 3.8.2.

Abb.3.5 DFS (in Monaten) in Abhängigkeit vom p16 Status

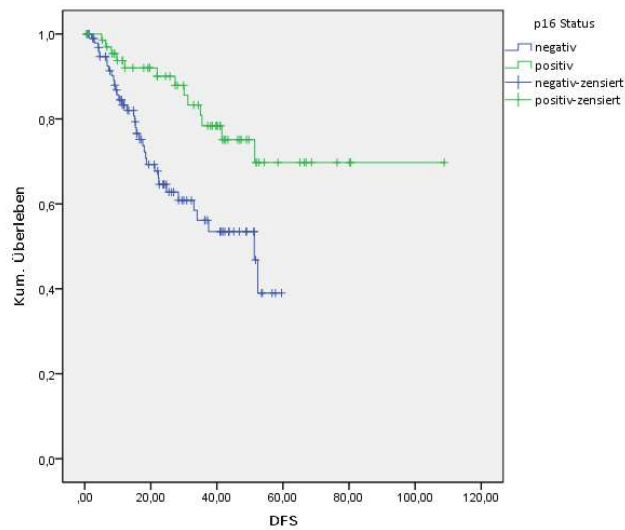


Abb.3.6 DFS (in Monaten) bei Perineuralinfiltration

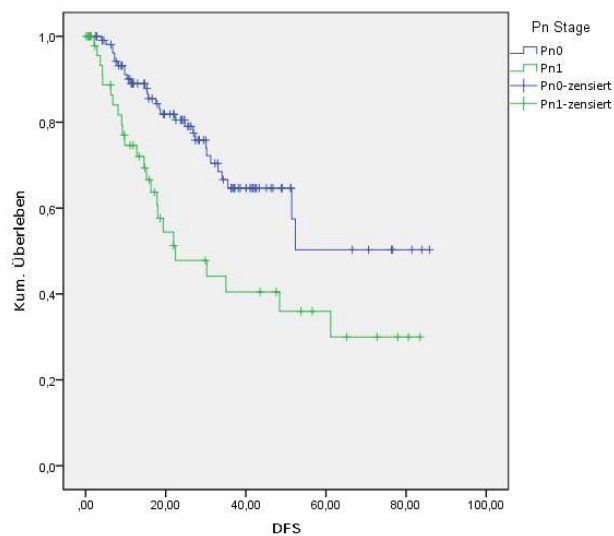


Abb. 3.7 DFS (in Monaten) bei T-Stadium

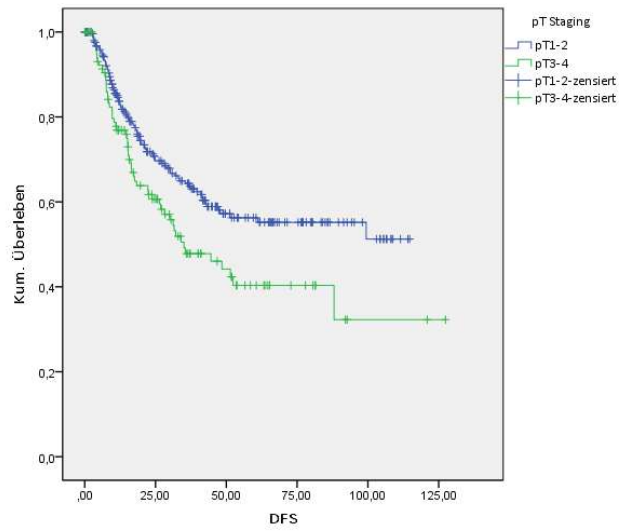


Abb.3.8 DFS (in Monaten) bei N-Stadium

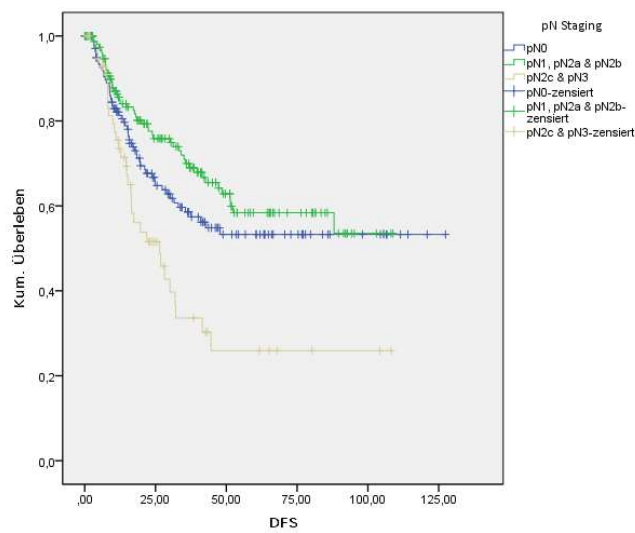
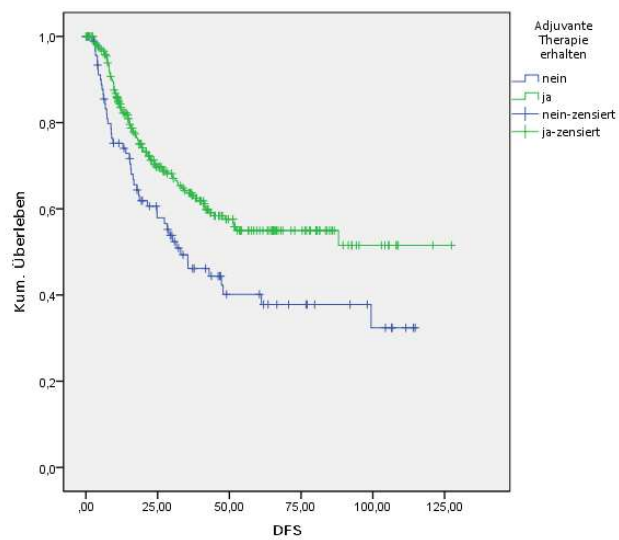


Abb.3.9 DFS (in Monaten) bei adjuvanter Therapie



## 6.2.2. KM-Kurven zu Overall Survival (OS)

Abbildungen zu Kapitel 3.8.3.

Abb.3.10 OS (in Monaten) in Abhängigkeit des ASA Status

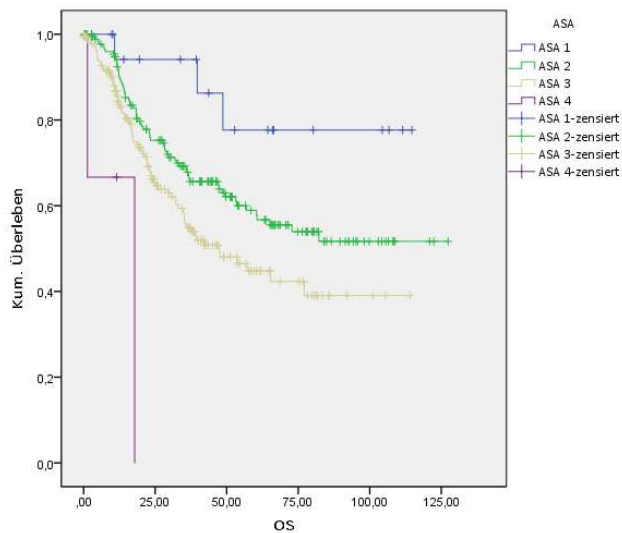


Abb.3.11 OS (in Monaten) bei Rauchern und Niemalsrauchern

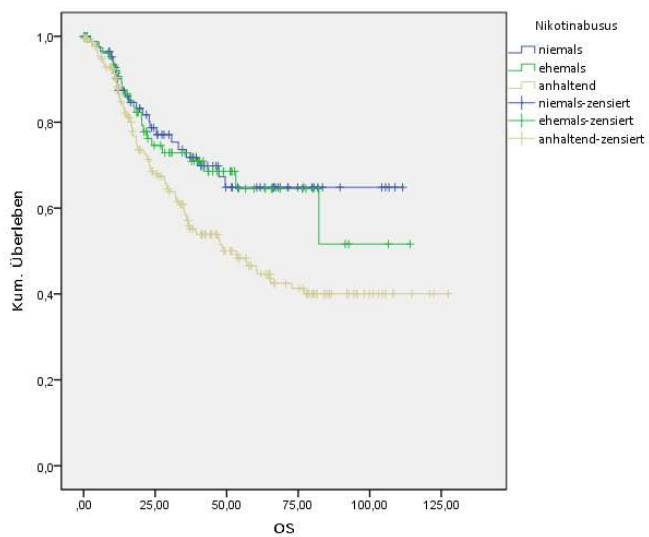


Abb.3.12 OS (in Monaten) je nach Tumorgröße

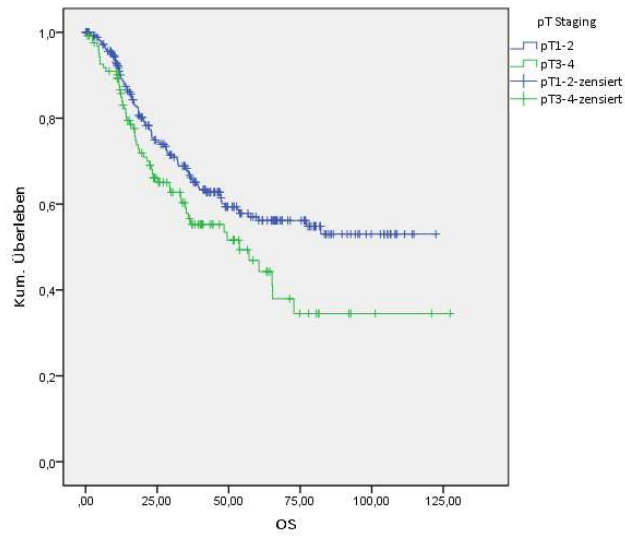


Abb.3.13 OS (in Monaten) je nach Ausmaß des Lymphknotenbefalls

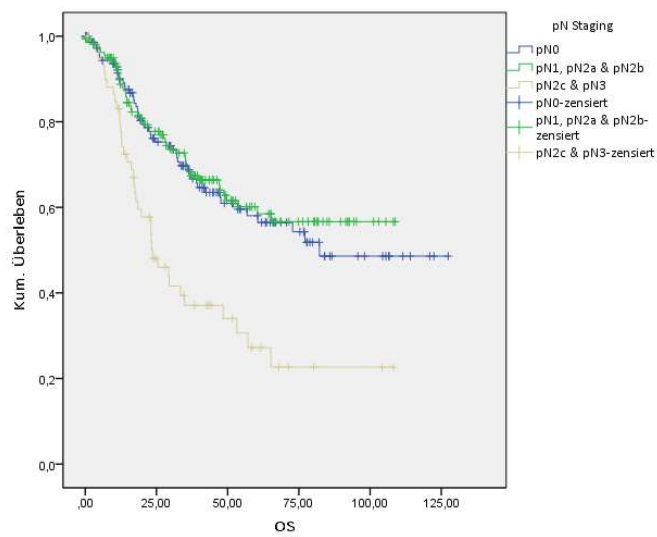


Abb.3.14 OS (in Monaten) in Abhängigkeit des p16 Status

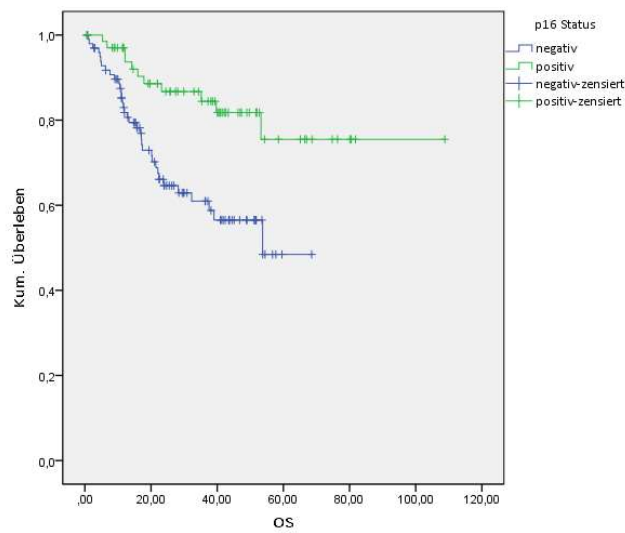


Abb.3.15 OS (in Monaten) bei Perineuralinfiltration

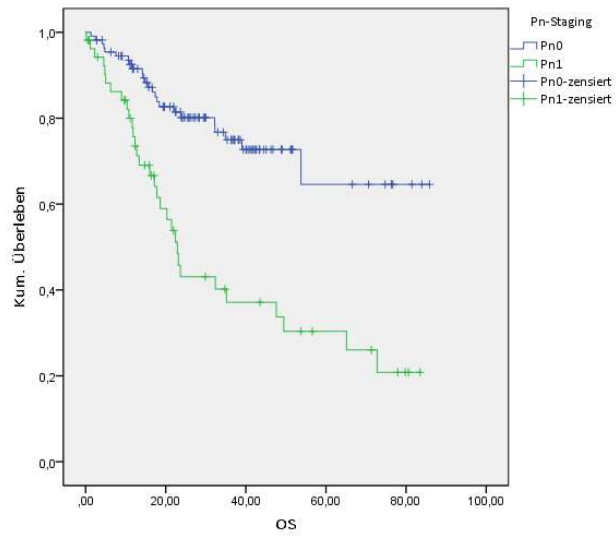
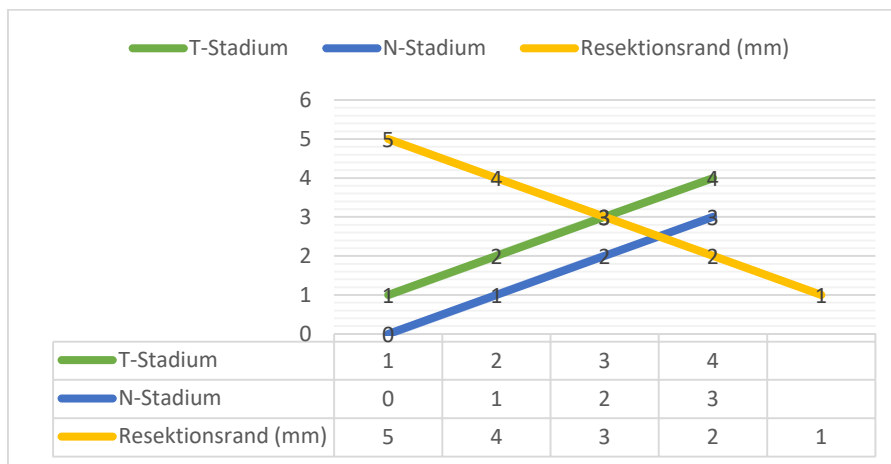


Abb.3.16 und 3.17 siehe Kapitel 3.9.

Abb.3.18 Skizze: Verhältnis von T- und N-Stage zu Resektionsrand





## 7. Literaturverzeichnis

- Agra, I. M., Carvalho, A. L., Pontes, E., Campos, O. D., Ulbrich, F. S., Magrin, J., & Kowalski, L. P. (2003). Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *129*(12), 1317-1321. doi:10.1001/archotol.129.12.1317
- Alexandrov, L. B., Ju, Y. S., Haase, K., Van Loo, P., Martincorena, I., Nik-Zainal, S., . . . Stratton, M. R. (2016). Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*, *354*(6312), 618-622. doi:10.1126/science.aag0299
- Alicandri-Ciuffelli, M., Bonali, M., Piccinini, A., Marra, L., Ghidini, A., Cunsolo, E. M., . . . Conte, P. F. (2013). Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *270*(10), 2603-2609. doi:10.1007/s00405-012-2317-8
- Ansarin, M., Santoro, L., Cattaneo, A., Massaro, M. A., Calabrese, L., Giugliano, G., . . . Chiesa, F. (2009). Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *135*(4), 385-390. doi:10.1001/archoto.2009.10
- Argiris, A., & Licitra, L. (2019). Editorial: Advances in the Systemic Therapy and Combined Modality Approaches for Head and Neck Cancer. *Front Oncol*, *9*, 1190. doi:10.3389/fonc.2019.01190
- Baddour, H. M., Jr., Magliocca, K. R., & Chen, A. Y. (2016). The importance of margins in head and neck cancer. *J Surg Oncol*, *113*(3), 248-255. doi:10.1002/jso.24134
- Bailey, J. S., Blanchaert, R. H., Jr., & Ord, R. A. (2001). Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg*, *59*(9), 1007-1010; discussion 1011. doi:10.1053/joms.2001.25826
- Batsakis, J. G. (1999). Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol*, *6*(3), 140-148.
- Belcher, R., Hayes, K., Fedewa, S., & Chen, A. Y. (2014). Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *Journal of Surgical Oncology*, *110*(5), 551-574. doi:10.1002/jso.23724
- Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., . . . Lefebvre, J. L. (2005). 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*, *27*(10), 843-850. doi:10.1002/hed.20279
- Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., . . . van Glabbeke, M. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, *350*(19), 1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641
- Binahmed, A., Nason, R. W., & Abdoh, A. A. (2007). The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*, *43*(8), 780-784. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.10.001
- Boysen, M., Lovdal, O., Tausjo, J., & Winther, F. (1992). The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*, *28*(2-3), 426-430.
- Braakhuis, B. J., Leemans, C. R., & Brakenhoff, R. H. (2004). A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. *J Oral Pathol Med*, *33*(6), 317-322. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.00225.x
- Braakhuis, B. J., Tabor, M. P., Kummer, J. A., Leemans, C. R., & Brakenhoff, R. H. (2003). A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, *63*(8), 1727-1730.
- Brands, M. T., Smeekens, E. A. J., Takes, R. P., Kaanders, J., Verbeek, A. L. M., Merks, M. A. W., & Geurts, S. M. E. (2019). Time patterns of recurrence and second primary tumors in a large

- cohort of patients treated for oral cavity cancer. *Cancer Med*, 8(12), 5810-5819. doi:10.1002/cam4.2124
- Brandwein-Gensler, M., Smith, R. V., Wang, B., Penner, C., Theilken, A., Broughel, D., . . . Negassa, A. (2010). Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 34(5), 676-688. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d95c37
- Brandwein-Gensler, M., Teixeira, M. S., Lewis, C. M., Lee, B., Rolnitzky, L., Hille, J. J., . . . Wang, B. Y. (2005). Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*, 29(2), 167-178.
- Buchakjian, M. R., Tasche, K. K., Robinson, R. A., Pagedar, N. A., & Sperry, S. M. (2016). Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142(12), 1191-1198. doi:10.1001/jamaoto.2016.2329
- Cantrell, S. C., Peck, B. W., Li, G., Wei, Q., Sturgis, E. M., & Ginsberg, L. E. (2013). Differences in imaging characteristics of HPV-positive and HPV-Negative oropharyngeal cancers: a blinded matched-pair analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(10), 2005-2009. doi:10.3174/ajnr.A3524
- Carrillo, J. F., Carrillo, L. C., Cano, A., Ramirez-Ortega, M. C., Chanona, J. G., Aviles, A., . . . Onate-Ocana, L. F. (2014). A Retrospective cohort study of prognostic factors in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Head & neck*. doi:10.1002/hed.23914
- Carvalho, L., Dos Santos, L., Bonnier, F., O'Callaghan, K., O'Sullivan, J., Flint, S., . . . Byrne, H. J. (2020). Can ethanol affect the cell structure? A dynamic molecular and Raman spectroscopy study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 30, 101675. doi:10.1016/j.pdpdt.2020.101675
- Chatzistefanou, I., Lubek, J., Markou, K., & Ord, R. A. (2014). The role of neck dissection and postoperative adjuvant radiotherapy in cN0 patients with PNI-positive squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol*, 50(8), 753-758. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.05.005>
- Chen, T. Y., Emrich, L. J., & Driscoll, D. L. (1987). The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13(6), 833-837.
- Cheng, A., Cox, D., & Schmidt, B. L. (2008). Oral squamous cell carcinoma margin discrepancy after resection and pathologic processing. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(3), 523-529. doi:10.1016/j.joms.2007.08.040
- Cohen, J. I., Fauci, A. S., Varmus, H., & Nabel, G. J. (2011). Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med*, 3(107), 107fs107. doi:10.1126/scitranslmed.3002878
- Contrera, K. J., Smile, T. D., Mahomva, C., Wei, W., Adelstein, D. J., Broughman, J. R., . . . Koyfman, S. A. (2020). Locoregional and distant recurrence for HPV-associated oropharyngeal cancer using AJCC 8 staging. *Oral Oncol*, 111, 105030. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.105030
- de Visscher, J. G., Gooris, P. J., Vermey, A., & Roodenburg, J. L. (2002). Surgical margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31(2), 154-157. doi:10.1054/ijom.2002.0232
- Deutsche Krebsgesellschaft, A., Deutsche Krebshilfe. (2019). Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. *Langversion 1.1*.
- Deutsche Krebsgesellschaft, A., Deutsche Krebshilfe. (2021). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.

- DiNardo, L. J., Lin, J., Karageorge, L. S., & Powers, C. N. (2000). Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*, *110*(10 Pt 1), 1773-1776. doi:10.1097/00005537-200010000-00039
- Dissanayaka, W. L., Pitiyage, G., Kumarasiri, P. V., Liyanage, R. L., Dias, K. D., & Tilakaratne, W. M. (2012). Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, *113*(4), 518-525. doi:10.1016/j.oooo.2011.11.001
- Döbrössy, L. (2005). Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer and Metastasis Reviews*, *24*(1), 9-17. doi:10.1007/s10555-005-5044-4
- Ebrahimi, A., Gil, Z., Amit, M., Yen, T. C., Liao, C. T., Chaturvedi, P., . . . Clark, J. R. (2014). Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, *140*(12), 1138-1148. doi:10.1001/jamaoto.2014.1548
- El-Husseiny, G., Kandil, A., Jamshed, A., Khafaga, Y., Saleem, M., Allam, A., . . . Flores, A. D. (2000). Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *38*(3), 193-199. doi:10.1054/bjom.1999.0235
- Freissmuth, M. (2017). *Chemische Karzinogenese*.
- Garaycoechea, J. I., Crossan, G. P., Langevin, F., Mulderrig, L., Louzada, S., Yang, F., . . . Patel, K. J. (2018). Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. *Nature*, *553*(7687), 171-177. doi:10.1038/nature25154
- Garzino-Demo, P., Dell'Acqua, A., Dalmaso, P., Fasolis, M., La Terra Maggiore, G. M., Ramieri, G., . . . Schena, M. (2006). Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, *34*(6), 344-350. doi:10.1016/j.jcms.2006.04.004
- Garzino-Demo, P., Zavattero, E., Franco, P., Fasolis, M., Tanteri, G., Mettus, A., . . . Ramieri, G. (2016). Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, *44*(9), 1414-1421. doi:10.1016/j.jcms.2016.06.007
- Gil, Z., & Fliss, D. M. (2009). Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J*, *11*(5), 296-300.
- Goodwin, W. J., Jr. (2000). Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*, *110*(3 Pt 2 Suppl 93), 1-18. doi:10.1097/00005537-200003001-00001
- Hakeem, A. H., Pradhan, S. A., Tubachi, J., & Kannan, R. (2013). Outcome of per oral wide excision of T1-2 N0 localized squamous cell cancer of the buccal mucosa--analysis of 156 cases. *Laryngoscope*, *123*(1), 177-180. doi:10.1002/lary.23707
- Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S. C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., . . . Boffetta, P. (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *18*(2), 541-550. doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0347
- Haughey, B. H., Hinni, M. L., Salassa, J. R., Hayden, R. E., Grant, D. G., Rich, J. T., . . . Krishna, M. (2011). Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head & neck*, *33*(12), 1683-1694. doi:10.1002/hed.21669
- Hecht, S. S., & Szabo, E. (2014). Fifty Years of Tobacco Carcinogenesis Research: From Mechanisms to Early Detection and Prevention of Lung Cancer. *Cancer Prevention Research*, *7*(1), 1-8. doi:10.1158/1940-6207.capr-13-0371
- Hinni, M. L., Ferlito, A., Brandwein-Gensler, M. S., Takes, R. P., Silver, C. E., Westra, W. H., . . . Barnes, L. (2013). Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head & neck*, *35*(9), 1362-1370. doi:10.1002/hed.23110
- Hinni, M. L., Zarka, M. A., & Hoxworth, J. M. (2013). Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope*, *123*(5), 1190-1198. doi:10.1002/lary.23900

- IARC Monographs Vol 89. (2007). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines.
- IARC Monographs Vol 96. (2010). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate.
- Jakobsen, K. K., Wingstrand, V. L., Jensen, J. S., Grønhøj, C., Jensen, D. H., Karnov, K., . . . von Buchwald, C. (2019). Incidence and survival of hypopharyngeal cancer: a Danish Nation-Wide Study from 1980 to 2014. *Acta Oncol*, 58(11), 1570-1576. doi:10.1080/0284186x.2019.1657585
- Jesse, R. H., & Sugarbaker, E. V. (1976). Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. *Am J Surg*, 132(4), 435-438.
- Johnson. (2001). Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*, 65(4), 328-339.
- Johnson, R. E., Sigman, J. D., Funk, G. F., Robinson, R. A., & Hoffman, H. T. (1997). Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head & neck*, 19(4), 281-286.
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Luttmann, S., Stegmaier, C., . . . Waldmann, A. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Retrieved from Berlin:
- Karpenko, A. V., Sibgatullin, R. R., Belova, E. N., Boiko, A. A., Zolotykh, V. G., & Roman, L. D. (2014). [Results of surgical treatment of oral cavity cancer T1-2N0M0]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 173(2), 52-56.
- Kim, S. M. (2016). Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 42(6), 327-336. doi:10.5125/jkaoms.2016.42.6.327
- Kimple, R. J., Smith, M. A., Blitzer, G. C., Torres, A. D., Martin, J. A., Yang, R. Z., . . . Harari, P. M. (2013). Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. *Cancer Res*, 73(15), 4791-4800. doi:10.1158/0008-5472.can-13-0587
- Kumar, B., Cipolla, M. J., Old, M. O., Brown, N. V., Kang, S. Y., Dziegielewski, P. T., . . . Teknos, T. N. (2015). Surgical management of oropharyngeal squamous cell carcinoma: Survival and functional outcomes. *Head & neck*. doi:10.1002/hed.24319
- Lassen, P., Eriksen, J. G., Hamilton-Dutoit, S., Tramm, T., Alsner, J., & Overgaard, J. (2009). Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*, 27(12), 1992-1998. doi:10.1200/jco.2008.20.2853
- Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, 11(1), 9-22. doi:10.1038/nrc2982
- Leinmüller, R. (2012). Oropharynxkarzinom: Patienten mit viraler Genese haben bessere Prognose. *Dtsch Arztebl International*, 109(24), A-1236-A-1236.
- Liao, C. T., Chang, J. T., Wang, H. M., Ng, S. H., Hsueh, C., Lee, L. Y., . . . Yen, T. C. (2008). Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol*, 15(3), 915-922. doi:10.1245/s10434-007-9761-5
- Liao, C. T., Huang, S. F., Chen, I. H., Chang, J. T., Wang, H. M., Ng, S. H., . . . Yen, T. C. (2008). When does skin excision allow the achievement of an adequate local control rate in patients with squamous cell carcinoma involving the buccal mucosa? *Ann Surg Oncol*, 15(8), 2187-2194. doi:10.1245/s10434-008-9980-4
- Licitra, L., Bernier, J., Grandi, C., Merlano, M., Bruzzi, P., & Lefebvre, J.-L. (2002). Cancer of the oropharynx. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 41(1), 107-122. doi:10.1016/S1040-8428(01)00129-9
- Liu, K., Zhang, X. X., Liu, M. B., Wang, J. L., Wu, W. M., Huang, D. L., . . . Ma, L. (2019). [Clinical study of postoperative adjuvant radiotherapy and postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 54(9), 662-669. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.09.004
- Loganadane, G., Kann, B. H., Park, H. S., Johnson, S. B., Mehra, S., Judson, B. L., . . . Husain, Z. A. (2019). Clinical Outcomes of Head and Neck Cancer Patients Who Undergo Resection,

- But Forgo Adjuvant Therapy. *Anticancer Res*, 39(9), 4885-4890. doi:10.21873/anticancer.13674
- Loree, T. R., & Strong, E. W. (1990). Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*, 160(4), 410-414.
- Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., . . . Shah, J. P. (2017). Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67(2), 122-137. doi:10.3322/caac.21389
- Maddox, W. A. (1984). Hayes Martin lecture. Vicissitudes of head and neck cancer. *Am J Surg*, 148(4), 428-432.
- Mallen-St Clair, J., Alani, M., Wang, M. B., & Srivatsan, E. S. (2016). Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta*, 1866(2), 141-150. doi:10.1016/j.bbcan.2016.07.005
- McMahon, J., O'Brien, C. J., Pathak, I., Hamill, R., McNeil, E., Hammersley, N., . . . Junor, E. (2003). Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 41(4), 224-231.
- Meier, J. D., Oliver, D. A., & Varvares, M. A. (2005). Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head & neck*, 27(11), 952-958. doi:10.1002/hed.20269
- Mistry, R. C., Qureshi, S. S., & Kumaran, C. (2005). Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol*, 91(2), 131-133. doi:10.1002/jso.20285
- Nason, R. W., Binahmed, A., Pathak, K. A., Abdoh, A. A., & Sandor, G. K. (2009). What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 107(5), 625-629. doi:10.1016/j.tripleo.2008.11.013
- National Comprehensive Cancer Network. (2020). Head and Neck Cancers (Version 1.2021). Retrieved from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
- Nien, H. H., Sturgis, E. M., Kies, M. S., El-Naggar, A. K., Morrison, W. H., Beadle, B. M., . . . Garden, A. S. (2015). Comparison of systemic therapies used concurrently with radiation for the treatment of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head & neck*. doi:10.1002/hed.24278
- Pache, C., Weiler, C., Ihrler, S., Pigorsch, S., Kolk, A., & Betz, C. (2014). Manual Kopf-Hals-Malignome
- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 5.
- Pan, C., Issaeva, N., & Yarbrough, W. G. (2018). HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers of the head & neck*, 3, 12-12. doi:10.1186/s41199-018-0039-3
- Pezzuto, F., Buonaguro, L., Caponigro, F., Ionna, F., Starita, N., Annunziata, C., . . . Tornesello, M. L. (2015). Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*, 89(3), 125-136. doi:10.1159/000381717
- Pflaum, T., Hausler, T., Baumung, C., Ackermann, S., Kuballa, T., Rehm, J., & Lachenmeier, D. W. (2016). Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Archives of Toxicology*, 90(10), 2349-2367. doi:10.1007/s00204-016-1770-3
- Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designe, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, 355(9208), 949-955.
- Pimenta Amaral, T. M., Da Silva Freire, A. R., Carvalho, A. L., Pinto, C. A., & Kowalski, L. P. (2004). Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous



- cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol*, 40(8), 780-786. doi:10.1016/j.oraloncology.2003.10.009
- Platz, H., Fries, R., Hudec, M., Min Tjoa, A., & Wagner, R. R. (1983). The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg*, 11(1), 3-12.
- Pracy, P., Loughran, S., Good, J., Parmar, S., & Goranova, R. (2016). Hypopharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, 130(S2), S104-s110. doi:10.1017/s0022215116000529
- Ravasz, L. A., Slootweg, P. J., Hordijk, G. J., Smit, F., & van der Tweel, I. (1991). The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, 19(7), 314-318.
- Ribeiro, N. F., Godden, D. R., Wilson, G. E., Butterworth, D. M., & Woodward, R. T. (2003). Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma? *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32(2), 152-158. doi:10.1054/ijom.2002.0262
- Rieckmann, T., Tribius, S., Grob, T. J., Meyer, F., Busch, C. J., Petersen, C., . . . Kriegs, M. (2013). HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol*, 107(2), 242-246. doi:10.1016/j.radonc.2013.03.013
- Rinne, H. (2003). *Taschenbuch der Statistik* (Vol. 3): Verlag Harri Deutsch.
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 11884-11894.
- Rodriguez, T., Altieri, A., Chatenoud, L., Gallus, S., Bosetti, C., Negri, E., . . . La Vecchia, C. (2004). Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol*, 40(2), 207-213. doi:10.1016/j.oraloncology.2003.08.014
- Rönz, B., & Strohe, H. G. (1994). *Lexikon Statistik*: Gabler Verlag.
- Rosenquist, K. (2005). Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl*(179), 1-66.
- Sachs, L., & Hedderich, J. (2006). *Angewandte Statistik. 12., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*: Springer, Berlin/ Heidelberg.
- Sagheb, K., Blatt, S., Rahimi-Nedjat, R. K., Eigenbrodt, S., Al-Nawas, B., & Walter, C. (2016). Cervical metastases behavior of T1-2 squamous cell cancer of the oral mucosa. *Clin Oral Investig*. doi:10.1007/s00784-016-1845-9
- Sathiasekar, A. C., Mathew, D. G., Jaish Lal, M. S., Arul Prakash, A. A., & Goma Kumar, K. U. (2017). Oral Field Cancerization and Its Clinical Implications in the Management in Potentially Malignant Disorders. *J Pharm Bioallied Sci*, 9(Suppl 1), S23-s25. doi:10.4103/jpbs.JPBS\_109\_17
- Scholl, P., Byers, R. M., Batsakis, J. G., Wolf, P., & Santini, H. (1986). Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*, 152(4), 354-360.
- Seitz, H. K. (2000). Wie viel Alkohol macht krank? Trägt Alkohol zur Gesundheit bei? *Dtsch Arztebl International*, 97, 1538-.
- Shah, J. P., & Montero, P. H. (2018). New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(4), 397-404. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.07.002>
- Slaughter, D. P., Southwick, H. W., & Smejkal, W. (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6(5), 963-968.
- Squier, C. A., Cox, P., & Hall, B. K. (1986). Enhanced penetration of nitrososornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol*, 15(5), 276-279. doi:10.1111/j.1600-0714.1986.tb00623.x
- Sutton, D. N., Brown, J. S., Rogers, S. N., Vaughan, E. D., & Woolgar, J. A. (2003). The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32(1), 30-34. doi:10.1054/ijom.2002.0313

- Taberna, M., Mena, M., Pavón, M. A., Alemany, L., Gillison, M. L., & Mesía, R. (2017). Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*, *28*(10), 2386-2398. doi:10.1093/annonc/mdx304
- Tai, S. K., Li, W. Y., Yang, M. H., Chang, S. Y., Chu, P. Y., Tsai, T. L., . . . Chang, P. M. (2012). Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*, *19*(6), 1995-2002. doi:10.1245/s10434-011-2182-5
- Tornesello, M. L., Perri, F., Buonaguro, L., Ionna, F., Buonaguro, F. M., & Caponigro, F. (2014). HPV-related oropharyngeal cancers: from pathogenesis to new therapeutic approaches. *Cancer Lett*, *351*(2), 198-205. doi:10.1016/j.canlet.2014.06.003
- Tsao, S., Tsang, C., To, K., & Lo, K. (2015). The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies. *The Journal of Pathology*, *235*(2), 323-333. doi:10.1002/path.4448
- Tumban, E. (2019). A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*, *11*(10). doi:10.3390/v11100922
- Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM) am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, B. u. E. I. d. L.-M.-U. L. M. Ziele des TRM. Retrieved from <https://www.tumorregister-muenchen.de/tasks.php>
- Voß, W. (2000). *Taschenbuch der Statistik* (1 ed.): Fachbuchverlag Leipzig.
- Weaver, A. N., Cooper, T. S., Rodriguez, M., Trummell, H. Q., Bonner, J. A., Rosenthal, E. L., & Yang, E. S. (2015). DNA double strand break repair defect and sensitivity to poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibition in human papillomavirus 16-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, *6*(29), 26995-27007. doi:10.18632/oncotarget.4863
- Wei, W. I., & Sham, J. S. (2005). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, *365*(9476), 2041-2054. doi:10.1016/s0140-6736(05)66698-6
- Weijers, M., Snow, G. B., Bezemer, D. P., van der Wal, J. E., & van der Waal, I. (2004). The status of the deep surgical margins in tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma and risk of local recurrence; an analysis of 68 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, *33*(2), 146-149. doi:10.1054/ijom.2002.0469
- Weijers, M., Snow, G. B., Bezemer, P. D., van der Wal, J. E., & van der Waal, I. (2002). The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. *J Oral Pathol Med*, *31*(1), 11-15. doi:10.1034/j.1600-0714.2002.310103.x
- Weinberg, R. A. (2014). *The Biology of Cancer* (Vol. Second Edition): Garland Science, Taylor & Francis Group.
- Wild, C., Weiderpass, E., & Stewart, B. (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention* (ISBN 978-92-832-0443-5). Retrieved from Lyon, France: Available from: <http://publications.iarc.fr/586>
- Wolff, K., Follmann, M., & Nast, A. (2012). Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms *Dtsch Arztebl Int.*, *109*, 829-835. doi:10.3238/arztebl.2012.0829
- Woolgar, J. A., Rogers, S., West, C. R., Errington, R. D., Brown, J. S., & Vaughan, E. D. (2006). Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol*, *35*(3), 257-265.
- Woolgar, J. A., & Triantafyllou, A. (2005). A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol*, *41*(10), 1034-1043. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.06.008
- Yeh, C. F., Li, W. Y., Yang, M. H., Chu, P. Y., Lu, Y. T., Wang, Y. F., . . . Tai, S. K. (2014). Neck observation is appropriate in T1-2, cN0 oral squamous cell carcinoma without perineural invasion or lymphovascular invasion. *Oral Oncol*, *50*(9), 857-862. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.06.002

Zwiener, I., Blettner, M., & Hommel, G. (2011). Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International*, *108*(10), 163-169. doi:10.3238/arztebl.2011.0163



## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

<b>AT</b>	<b>Adjuvante Therapie</b>
<b>ASA</b>	American Society of Anaesthesiologists
<b>CM</b>	Close Margin
<b>DFS</b>	Disease Free Survival (engl.) – krankheitsfreies Intervall
<b>DOI</b>	Depth of Invasion (engl.) - Invasionstiefe
<b>ENE</b>	Extranodale Extension
<b>ECE</b>	Extracapsuläre Extension
<b>FS</b>	Frozen Section (engl.) - Schnellschnitt
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>IARC</b>	International Agency for Research on cancer
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LC</b>	Local Control (engl.) – Lokale Kontrolle
<b>LRR</b>	Lokale Rezidivrate
<b>LMU</b>	Ludwig-Maximilians-Universität
<b>LVI</b>	Lympho-Vaskuläre-Invasion
<b>MKG</b>	Mund-Kiefer-Gesicht
<b>MVA</b>	Multivariate Analyse
<b>ND</b>	Neck Dissection/ Lymphadenektomie
<b>NR</b>	Nachresektion
<b>OS</b>	Overall Survival (engl.) - Gesamtüberlebe
<b>HNSCC</b>	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (engl.)
<b>PNI</b>	Perineuralinfiltration
<b>RCT</b>	Radio-Chemo-Therapie
<b>RR</b>	Resektionsrand
<b>RT</b>	Radiationtherapy (engl.) - Strahlentherapie
<b>TNM</b>	Tumor-Node-Metastasis
<b>TORS</b>	Trans-Oral-Robotic Surgery
<b>UICC</b>	Union for international Cancer Control
<b>UVA</b>	Univariate Analyse

## 8.2. Danksagung

Am Ende meiner Arbeit möchte ich meinen Dank all denjenigen ausdrücken, die mich in der Ausführung meiner Dissertation unterstützt haben.

Für seine anhaltende Unterstützung in allen Belangen sowie rasche Hilfe bei kurzfristig aufgetretenen Problemen während meiner Tätigkeit an dieser Arbeit richte ich meinen besonderen Dank an Herrn Professor Dr. med. Philipp Baumeister.





Herrn PD Dr. med. Christian Welz danke ich an dieser Stelle ganz besonders. Er hat mich von der Planung bis zur Fertigstellung meiner Arbeit betreut, mich geduldig unterstützt und dafür gesorgt, dass ich einen Arbeitsplatz im HNO Labor erhielt.

Ich danke dafür, dass ich die Möglichkeit erhielt zum einen die Räumlichkeiten und zum anderen die EDV im HNO- Labor der LMU München (Pettenkoferstraße) für meine Datenerhebung zu nutzen. Dort habe ich allzeit Unterstützung erfahren durch die Laborassistentin Frau Sabina Schwenk-Zieger, der ich an dieser Stelle vielmals danken möchte.

Für die anhaltende Förderung, sowohl finanziell als auch moralisch und die Bereitschaft meine Entscheidungen mit zu tragen, geht ein herzlicher Dank an meine Eltern Wolfgang und Sigrid Baumüller.

Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Frau Susanne, die über all die Jahre verständnisvoll, mir Zeit gebend, mit Rat und Tat zur Seite stand.

## 8.3. Affidavit

			
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>			

Baumüller, Konstantin Leonhard

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Die Einschätzung des Resektionsrandes von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Rachens aus Sicht des Chirurgen und ihr prognostischer Einfluss**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 14.11.2022

Ort, Datum

Konstantin Baumüller

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## 8.4. Publikation aus dieser Arbeit

Baumeister P., Baumüller K., Harréus U., Reiter M., Welz C.

**Evaluation of margins in head and neck squamous cell carcinoma from the surgeon's perspective**  
*Head & neck (2018)*