

Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Dr. Peter Sieg

**Einfluss des Sicherheitsabstands bei der Tumorresektion auf das
rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben von Patienten mit Oropharynx-
und Mundhöhlenkarzinomen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –
vorgelegt von

Dr. med. Robert von Bialy
geb. Dalaker

aus Hamburg

Lübeck 2020

- 1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Samer Hakim**
- 2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Hoffmann**

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.12.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

I.	Inhaltsverzeichnis	
II.	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Einleitung und Fragestellung	5
1.1.	Epidemiologie des Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinoms	5
1.2.	TNM-Klassifikation und Staging	6
1.3.	Therapieoptionen beim Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom	12
1.4.	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	16
2.	Material und Methoden	17
2.1.	Untersuchungskollektiv	17
2.2.	Datenerhebung	18
2.3.	Statistische Auswertung	20
3.	Ergebnisse	24
3.1.	Demographische Daten	24
3.2.	Risikofaktoren	25
3.3.	Tumorspezifische Daten	26
3.4.	Therapie	27
3.5.	Ereignisraten	28
3.6.	Überlebens-Outcome	29
3.7.	Regressionsanalyse anhand des Fine-Gray-Modells	33
4.	Diskussion	38
5.	Zusammenfassung	49
III.	Literaturverzeichnis	52
IV.	Danksagungen	60
V.	Lebenslauf	61

II. Abkürzungsverzeichnis

CCI	Charlson- Komorbiditätsindex
CT	Computertomographie
DÖSAK	Deutsch- Österreichisch- Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich
DVT	Digitale Volumentomographie
END	Elektive Neck-Dissection
ENE	Extranodale Ausbreitung
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
M-Stadium	Metastasierung
MRT	Magnetresonanztomographie
N-Stadium	Nodalstatus
OR	Odds Ratio
PD1	Programmed cell death protein 1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRT	Primäre Radiotherapie
PSA	Panoramaschichtaufnahme
RCT	Radio-Chemotherapie
RKI	Robert Koch-Institut
RTOG	US Radiation Therapy Oncology Group
sHR	Subdistribution Hazard Ratio
T-Stadium	Tumorgroße
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Hinweis: Bei Personenbenennungen wie Arzt, Patient usw. wird in dieser Arbeit der einfachen Lesbarkeit halber stets die männliche Form verwendet. Selbstverständlich werden damit Frauen wie Männer gleichermaßen angesprochen.

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Epidemiologie des Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinoms

Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinome gehören zu den häufigen Krebserkrankungen weltweit. Laut des nationalen Krebsregisters erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland 9720 Männer (3,76%) und 4180 Frauen (1,8%) neu an einer Krebserkrankung im Bereich der Mundhöhle und des Rachens (1). Dies beinhaltet Tumore des Mundes, des Oro-, Naso- und Hypopharynx. Sie sind mit einem Anteil von 4-5% unter allen malignen Tumoren (2-4) die siebthäufigste Krebserkrankung und die neunthäufigste krebssbedingte Todesursache weltweit (5, 6). Über 90% dieser Tumore sind Plattenepithelkarzinome (4) und ein chronischer Nikotinbeziehungsweise Alkoholabusus sind Risikofaktoren für das Auftreten dieser Erkrankung (2, 5).

Das Risiko ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx zu entwickeln erhöht sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um eine Odds Ratio (OR) von 19,8 und bei Menschen mit Alkoholkonsum (>55 Getränke/ Woche) gegenüber ohne Alkoholkonsum um eine OR von 5,9 (6).

In Kombination von Rauchen und chronischem Alkoholkonsum ist das Erkrankungsrisiko sogar bis zu 30-fach erhöht (7, 8).

Obwohl sich in den letzten drei Jahrzehnten ein Rückgang der rauchenden Personen zeigte, stieg die Inzidenz der oropharyngealen Plattenepithelkarzinome nach kurzer Stagnation weiter an (9). Insbesondere waren hellhäutige Männer im mittleren Lebensabschnitt betroffen (2).

Dieser Anstieg ließ sich auf das meist durch oral-genitale Sexualkontakte übertragene humane Papillomavirus (HPV) zurückführen (5).

Laut Wienecke et al. zeigten verschiedene Risikofaktoren in der Lokalisation differierende Prädispositionsstellen für das Auftreten von Tumoren (10). Die HPV-Infektionen zeigen einen starken Zusammenhang mit der Entstehung von Karzinomen des Zungengrundes, des Oropharynx und der Tonsillen. Dagegen sind Rauchen und Alkoholkonsum für die anderen intraoralen Tumorlokalisationen hauptverantwortlich (10).

Eine Assoziation zwischen humanen Papillomaviren und dem Auftreten von oralen Plattenepithelkarzinomen konnte in 25% der Fälle nachgewiesen werden (11).

Ein Großteil der HPV-assoziierten Tumore werden durch HPV 16, einen HPV-Subtyp, verursacht (9, 12-14).

Laut des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten in Deutschland jährlich 6250 Frauen und circa 1600 Männer an HPV-bedingten Tumoren der Zervix, der Vagina oder der Vulva beziehungsweise des Penis sowie im Bereich von Anus und Oropharynx. Etwa 80% der sexuell aktiven Bevölkerung machen mindestens einmal im Leben eine HPV-Infektion durch (15).

In Ländern mit einer hohen HPV-Impfrate zeigt sich, dass durch Herdenimmunität die Inzidenzen von HPV-Infektionen sowie -Läsionen signifikant gesenkt werden können (16). Deutschland wies 2015 eine HPV-Impfquote unter den 17-Jährigen von 44,6% auf.

Das Robert Koch-Institut führt aktuell eine neue Prävalenzstudie bezüglich HPV durch, deren Ergebnisse Ende 2021 veröffentlicht werden sollen (17).

Der Erkrankungsgipfel der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome liegt bei Männern generell zwischen dem 55.-65. Lebensjahr und bei Frauen zwischen dem 50.-75. Lebensjahr (2, 3). Bei Männern ist der Oropharynx am häufigsten betroffen und bei Frauen primär die Lippe (1). Die Erkrankungsraten zeigen sich bei Männern seit 1990, außer für Oropharynxkarzinome, rückläufig. Dagegen sind sie bei Frauen vor allem für die Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome ansteigend (10). Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen für kleine Tumore (T1/T2) bei über 70% und können je nach Größe und Stadium bis auf circa 40% sinken (6). Eine Früherkennung ist daher für die Prognose sehr entscheidend.

Anfangs wachsen Tumore meist schmerzlos und unbemerkt, somit kommt es oft zu einer späten Konsultation eines Arztes (18-20).

1.2. TNM-Klassifikation und Staging

Das Staging der Kopf-Hals-Tumore erfolgt gemäß der Einteilung der „UICC-TNM Klassifikation für maligne Tumore“ (*Abbildung 1*). Diese beschreibt neben der Tumorgöße die Existenz regionaler Metastasen sowie eine Fernmetastasierung mit Organbefall.

Abbildung 1: TNM-Klassifikation der malignen Tumore, 8. Auflage, Lippe und Mundhöhle

TNM: Klinische Klassifikation

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0 Kein Anhalt für Primärtumor
Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung *oder* maximale Invasionstiefe von mehr als 10 mm
T4a *Lippe*: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase)
T4a *Mundhöhle*: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hypoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b *Lippe und Mundhöhle*: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Anmerkung

Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung des Tumors als T4a.

N Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht bestimmt werden
N0 Keine Regionären Lymphknotenmetastasen
N1 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2 Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung

Anmerkung

Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen.
In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

M Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

pTNM: Pathologische Klassifikation

Die pT- und pN-Kategorien entsprechen den T- und N-Kategorien.

- pN0** Selektive Neck-Dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-Dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten. Wenn die Größe ein Kriterium für die pN-Klassifikation ist, werden die Metastasen, nicht die Lymphknoten gemessen.
- pNX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
- pN0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1** Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
- pN2** Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
- pN2a** Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN2b** Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN2c** Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN3a** Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- pN3b** Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen *oder* bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Stadien – Lippen und Mundhöhle

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

Prognosefaktoren- Gitter für Tumoren der Lippen und Mundhöhle

Prognosefaktoren	Tumor-bezogen	Wirt-bezogen	Umwelt-bezogen
Essentielle	T-Kategorie, N-Kategorie, Extranodale Ausbreitung, Chirurgische Schnittränder	Allgemeinzustand Suchtmittel (Tabak, Arecanuss, Alkohol)	Dosis der Radiotherapie/ Chemotherapie
Zusätzliche	Tumorzusatz, Hypoxie	Alter, Komorbidität	Gesamte Behandlungszeit, Intervall zwischen chirurgischer Therapie bis zum Beginn der Strahlen-therapie
Neu und vielversprechend	EGFR-Expression, TP53-Mutation, Bcl-2, ERCC1	Schluckaktbezogene Lebensqualität, Gesamt-Lebensqualität	

Quelle: *Manual of Clinical Oncology*, 8th. ed. O`Sullivan B, Brierley J, D`Cruz A, Fey
Wiley-Blackwell Oxford 2015

Seit der achten Auflage der „UICC-TNM Klassifikation für maligne Tumore“ wird das T-Stadium der Tumorklassifikation nicht mehr nur aus der Tumorgroße bestimmt, sondern auch aus der Infiltrationstiefe des Tumors (22). Diese Änderung ist auf eine multizentrische Studie von Ebrahimi et al. zurückzuführen, bei der ein Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und zervikaler Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen wurde (23).

Des Weiteren wird in der neuen Auflage die extranodale Ausbreitung (ENE+) berücksichtigt, welche einen Einfluss auf das (N)-Stadium hat (24). Seit der Neueinteilung hat sich die Fallzahl von Stadium pN2b verringert und die Einführung von Stadium pN3b führt dazu, dass circa 53% der Tumore einem höheren Tumorstadium zugeordnet werden (25). In der Literatur wird der Anteil mit Kapseldurchbruch bei lymphknotenoperierten Patienten mit 2-30% beschrieben (2).

HPV-positive Oropharynxkarzinome werden ebenfalls als eine eigenständige Tumorentität mit besonderem Therapieansprechen und Staging anerkannt (26).

Obwohl es unter HPV-positiven Karzinomen häufiger zu einem vermehrten Lymphknotenbefall kommt, ist das Gesamtüberleben im Vergleich zu HPV-negativen Oropharynxkarzinomen verbessert (9). Der genaue Grund der verbesserten Strahlensensibilität sowie des Gesamtüberlebens ist zurzeit noch unklar und Bestandteil vieler aktueller Studien (9, 12, 27).

Zur vollständigen Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms gehören neben der klinischen und pathologischen Untersuchung des Befundes auch bildgebende Verfahren.

Eine Größeneinteilung des Tumors und eine Untersuchung der lokoregionären Ausbreitung, das heißt eine Bestimmung der T- und N-Kategorie, sollte durch eine Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder durch eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT untersucht werden (28-32).

Plattenepithelkarzinome metastasieren meist in die lokoregionären Lymphknoten am Hals und selten in entfernte Regionen wie zum Beispiel die Lungen (2).

CT und MRT sind in ihrer Aussagekraft gleichwertig, haben aber individuelle spezifische Vorteile. Die Durchführung einer CT ist deutlich schneller und eine Kortikalisarrosion lässt sich genauer abgrenzen. Eine MRT-Untersuchung hingegen

weist einen besseren Kontrast der Weichteile auf und zeigt eine höhere Detailerkennung mit weniger Artefakten (29).

Eine weitere bildgebende Untersuchungsmethode zum Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen ist die Sonographie.

Sie weist eine höhere Sensitivität und Spezifität als CT oder MRT auf, ist sehr gut in der Verlaufskontrolle, jedoch stark untersucherabhängig (33-35).

Die Treffsicherheit von CT, MRT und Sonographie zum Nachweis von zervikalen Lymphknotenmetastasen wird in der Literatur als annähernd gleichwertig beschrieben (36). Laut Deutsch- Österreichisch- Schweizerischem Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) wurden im untersuchten Kollektiv bei 21% der Patienten zum Staging der Lymphknoten- und Tumorausdehnung sowohl Sonographie, konventionelles Röntgen sowie Computertomographie herangezogen (2).

Letztendlich zeigen circa 20-40% der Patienten bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligem zervikalem Befund in der histopathologischen Begutachtung der intraoperativ entfernten Halslymphknoten trotzdem Tumormetastasen (3, 37).

Des Weiteren sollte eine Panoramaschichtaufnahme (PSA) oder eine digitale Volumentomographie (DVT) zur Beurteilung des Zahnstatus vor einer möglichen Strahlentherapie durchgeführt werden. Kariös zerstörte oder paradontal beeinträchtigte Zähne müssen vor einer Radiatio konservierend oder chirurgisch behandelt werden, um das Risiko einer Osteoradionekrose durch eine Strahlentherapie zu minimieren. Eine chirurgische Behandlung während und im Anschluss an eine Radiatio führt zu einem erhöhtem Auftreten von Komplikationen (38).

Neben einer chirurgischen und konservierenden Zahnsanierung mit Optimierung der Mundhygiene ist die Aushändigung einer Fluoridierungsschiene vor einer Strahlentherapie mit entsprechender Patienteninstruktion erforderlich. Diese fördert die Mineralisation der Zähne und soll bei vorhandener Bezahnung lebenslang täglich für mindestens fünf Minuten getragen werden (39).

Zum Nachweis einer möglichen Knocheninvasion sind PSA und DVT jedoch nicht ausreichend (40).

Die Inzidenz für die Entstehung von Zweittumoren liegt zwischen 4 und 30% (41). Daher sind eine Gastroskopie und die Sonographie des Abdomens sowie eine Bildgebung des Thorax ein weiterer fester Bestandteil des präoperativen Stagings. Da bei ansteigender T-Kategorie die Wahrscheinlichkeit eines Zweitkarzinoms in der Lunge steigt, wird eine CT-Thorax bei fortgeschrittenen Tumoren T3/T4 empfohlen (42).

Der histopathologische Nachweis ist für die Planung einer tumorspezifischen Therapie Pflicht.

Hier kann nun neben der Dignität und Entität auch das Grading des Tumors bestimmt werden. Etwa zwei Drittel aller Mundhöhlenkarzinome weisen ein Grading G2 auf (2). Je höher das Grading, desto schlechter ist die Prognose (37).

Nach Zusammenschau der erhobenen Befunde wird in zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentren jeder Patient in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt sowie ein patientenindividueller Behandlungsplan in Anlehnung an die aktuellen Leit- und Richtlinien erarbeitet.

Der Trend in der zukünftigen onkologischen Forschung tendiert zur individuellen Therapie unter zum Beispiel Berücksichtigung bestimmter Marker wie HPV oder „programmed cell death protein 1“ (PD-1).

Dies soll neben einer Verbesserung der Wirkung der Therapie sowie einer positiven Beeinflussung der Prognose mit einer Reduktion der Nebenwirkungen einhergehen (43).

1.3. Therapieoptionen beim Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom

Die Optionen einer kurativen Therapie beinhalten, abhängig von der Tumorgröße, lokoregionaler Ausbreitung und Metastasierung sowie von den allgemeinen Komorbiditäten eine:

1. alleinige chirurgische Therapie
2. primäre Radio-(Chemo)therapie (RCT)
3. chirurgische Therapie mit adjuvanter Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die Therapieentscheidung ist abhängig von Lokalisation und Größe des Primärtumors, dem prognostizierten Behandlungserfolg, dem Allgemeinzustand und Wünschen des Patienten sowie den funktionellen und ästhetischen Folgen (3). Bislang gibt es keine Evidenz für eine Überlegenheit der primär chirurgischen Therapie oder der initialen Radiatio beziehungsweise der Radio-Chemotherapie (44-47).

Die chirurgische Therapie sollte in der Regel die vollständige Entfernung des Tumors in Kombination mit einer Rekonstruktion beinhalten (48, 49) und ist bei operationsfähigen Patienten die zu bevorzugende Methode (3, 4).

Laut Stell et al. können jedoch 15% der Patienten bei Erstbehandlung aufgrund der Tumorgröße oder -lokalisierung, beziehungsweise Infiltration von wichtigen Strukturen nicht operativ behandelt werden (50).

Hier wird meist eine Kombination aus Radiatio und Chemotherapie angewendet. Dies soll neben einer Lebenszeitverlängerung das Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität haben (2, 51).

Für die chirurgische Therapie der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome gelten international anerkannte Kriterien für die Klassifizierung der Sicherheitsabstände bei der Tumorsektion. Häufig werden die Richtlinien des „UK Royal College of Pathologists“ eingehalten.

Diese definieren einen Sicherheitsabstand geringer als 1mm zwischen der histologisch nachweisbaren Tumorgrenze und dem Resektionsrand als „positiven“ Schnitttrand (R1) (3, 52-54).

Ein Abstand von 1-5mm wird als „knapper“ („close margin“) (Rcm) und >5mm als „sicherer“ Schnittrand (R0) bezeichnet (3, 48, 55-57).

Die Resektionstechnik ist von Befund und Operateur abhängig. Eine nicht vollständige (R0-) Resektion, das heißt das Vorhandensein von Dysplasien sowie Atypien im Randbereich führen zu einer signifikanten Prognoseverschlechterung durch negative Beeinflussung des lokalen Rezidivverhaltens (3, 48, 58-61).

Erfolgt in diesen Fällen eine erfolgreiche vollständige Nachresektion oder adjuvante Strahlentherapie mit einer effektiven Gesamtdosis von mindestens 60 Gray führt dies wiederum zu einer verbesserten Prognose sowie lokalen Tumorkontrolle (3, 51, 58, 62-64).

Intraoperativ werden Tumorgrenzen durch Inspektion und Palpation festgelegt. Durch Anwendung einer intraoperativen Schnellschnittdiagnostik kann eine kontrollierte Tumorsektion unter Struktur- und Funktionserhalt sowie eine Absicherung des R0-Status erfolgen (48).

Byers et al. zeigten, dass 67% der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome allein durch das Geschick und die Beurteilung der Operateure adäquat entfernt werden konnten. Bei 10% war eine vollständige Resektion trotz Anwendung des Schnellschnittverfahrens nicht möglich (65).

Auch während der Schnellschnittdiagnostik negativ befundete Ränder können sich im Verlauf bei genauerer Untersuchung noch als positiv herausstellen (66).

Die Beschreibung eines knappen Resektionsrandes lässt sich aber nur nach der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung feststellen (4).

Hier ist jedoch eine genaue Kommunikation zwischen Operateur und untersuchendem Pathologen sowie eine standardisierte exakte Markierung der anatomischen Landmarken notwendig (2).

In der Schnellschnittdiagnostik werden zwei Techniken der Entnahme unterschieden. Eine Möglichkeit besteht darin, dass der Pathologe die Resektionsränder am entfernten Tumor selbst bestimmt („specimen-driven margin“). Eine andere Möglichkeit besteht in der Entnahme der Schnittränder im Operationssaal aus dem Tumorbett („defect-driven margin“). Einzelne Studien zeigen, dass die patientengezielte Entnahme der Resektionsränder ein höheres Risiko birgt, Tumorresiduen nicht zu erkennen (67, 68).

Die empfohlene Dicke des entnommenen Schnittrandes wird mit circa 1cm angegeben. Hierbei spielt die Schrumpfung des Gewebes nach Resektion eine wichtige Rolle. Sie ist unmittelbar nach der Entfernung am größten, beträgt nach Fixierung der Probe circa 40-50% und ist je nach Gewebeart unterschiedlich (4).

In einer Studie von Robbins et al. wurde gezeigt, dass die intraoperative Schnellschnittdiagnostik in ihrer Aussagekraft exakt, aber teuer ist (48, 69).

Du et al. berichten von einer Genauigkeit von 97% (83% Sensitivität und 98% Spezifität) (70).

Auch die Verarbeitung der Schnellschnitte variiert abhängig vom untersuchenden Pathologen. Einige Wissenschaftler untersuchen direkt das komplette eingesandte Material auf Tumorresiduen. Andere behalten einen Teil zur Herstellung permanenter formalin-fixierter paraffin-eingebetteter Schnitte mit der Möglichkeit einer genaueren Untersuchung. Hierdurch können wichtige Informationen für die Operation vorenthalten werden (71).

Laut einer Umfrage unter US-amerikanischen Operateuren der Kopf-Hals-Region gibt es keinen festgelegten Standard für die Entnahme und Einteilung der Resektionsränder (72). Diese Aussage wird durch die Studie von Black et al. gestützt. Sie haben festgestellt, dass ein Großteil der Chirurgen kleine insuffizient markierte Schnittrandfragmente einsenden, was den Pathologen die genaue Beurteilung und Zuordnung erschwert (61).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass durch die Bestimmung der Resektionsränder am Tumorbett der eigentliche Randstatus unterschätzt wird. Anhand der entnommenen Proben kann keine genaue Aussage bezüglich des Abstands des Tumors zum Rand gegeben werden. Somit werden zum Beispiel „close margins“ als R0 klassifiziert (48, 67, 73). Das Vorhandensein von Tumorresiduen am Resektionsrand sowie in der unmittelbaren Umgebung sollten getrennt betrachtet werden (74).

Yamada et al. konnten zeigen, dass kleinere Resektionsränder zu signifikant größeren Rezidivraten führen (74, 75) und sieht einen Resektionsrand von 5mm als Standard vor. Andere Studien werten einen 3mm Rand als ausreichend (49, 64, 76).

In den Leitlinien hat man sich darauf geeinigt, einen Abstand von $\geq 5\text{mm}$ als R0-Resektion zu definieren (57, 77).

Wie die Literatur zeigt, gibt es aktuell kein standardisiertes Vorgehen bezüglich der Stratifizierung der Resektionsränder sowie der folgenden möglichen adjuvanten Therapie (4, 51, 57, 74, 78).

Auch kleinere Sicherheitsabstände oder randbildende Tumorresektate bei freien Schnellschnitten werden durch einige Operateure als R0 bezeichnet und dementsprechend behandelt (R0_{ss}) (58, 66, 74).

Ebenso werden die Kriterien für eine Rcm-Resektion durch unterschiedliche Behandler verschieden definiert.

Dies resultiert nicht nur in uneinheitlichen adjuvanten Therapien, sondern auch in einer erschwerten Vergleichbarkeit verschiedener Studien.

Mindestens genauso wichtig wie die Festlegung der Kriterien für einen knappen Resektionsrand ist die Implementierung einer gezielten und regelrechten Therapie bei Patienten mit einer „close margin“ Resektion (49).

1.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es:

1. das Patientenkollektiv mit einem diagnostizierten Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom zwischen Januar 1992 und 31. März 2019 histopathologisch anhand der internen Tumordatenbank zu erfassen.
2. den Einfluss stratifizierter Sicherheitsabstände bei der Tumorresektion auf das 5-Jahres Gesamt-, tumorspezifische und rezidivfreie Überleben, mit besonderer Betrachtung einer R0_{SS}-Resektion, zu untersuchen.

Hieraus lassen sich folgende Hypothesen formulieren, die es im Rahmen dieser Studie zu untersuchen gilt:

H0: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen stratifizierten Sicherheitsabständen bei der Tumorresektion (R0, Rcm, R<1, R0_{SS}, R1) und den Überlebens-Outcomes „Gesamtüberleben“, „Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomfreies Überleben“ sowie „Rezidivfreies Überleben“.

H1: Es gibt einen Zusammenhang zwischen stratifizierten Sicherheitsabständen bei der Tumorresektion (R0, Rcm, R<1, R0_{SS}, R1) und den Überlebens-Outcomes „Gesamtüberleben“, „Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomfreies Überleben“ sowie „Rezidivfreies Überleben“.

2. Material und Methoden

Für die vorliegende Studie wurden die histopathologischen Befunde aller Patienten der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck von Januar 1992 bis zum 31. März 2019, die an einem neu aufgetretenen Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom erkrankt waren, erfasst. Der Resektionsrand wurde anhand des vorliegenden Studiendesigns stratifiziert neu definiert und mit dem ursprünglich festgelegten Resektionsrand (R-Status) verglichen.

Die Studie mit dem Aktenzeichen 16-272A wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Lübeck genehmigt und in Kongruenz zur Helsinki-Deklaration durchgeführt.

2.1. Untersuchungskollektiv

Für die Studie wurden alle Tumorpatienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx, die von Januar 1992 bis zum 31. März 2019 in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durch eine primäre Resektion mit oder ohne anschließende Radiotherapie behandelt wurden, untersucht. Personen, bei denen der Tumor primär durch eine Radio-(Chemo)therapie behandelt und erst im Verlauf reseziert wurde, waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die eine primäre Strahlentherapie erhalten haben, wurden zum vollständigen Vergleich inkludiert. Auch Personen mit einem Carcinoma in situ, unbekanntem Resektionsrand beziehungsweise ohne jegliche Therapie wurden nicht in die vorliegende Studie einbezogen.

Alle einbezogenen Patienten erhielten eine primäre Operation oder Strahlentherapie mit kurativem Ansatz.

Die Operationen wurden durch die Operateure der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck nach hauseigenem Standard durchgeführt. Die Entnahme der intraoperativen Schnittränder erfolgte in der „defect-driven margin“ Methode und die histopathologische Aufarbeitung sowie Begutachtung der Schnellschnitte und des

eigentlichen Tumorpräparates in der Klinik für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck in Anlehnung an die aktuellen Richtlinien.

In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv als ein Tumor gleicher histopathologischer Entität und Dignität in lokoregionärer Nachbarschaft zum ursprünglichen Primärtumor, der innerhalb von fünf Jahren zum Erstereignis aufgetreten war, definiert.

Patienten mit einem Zweittumor der Mundhöhle, das heißt einem Tumor im Bereich des Ersttumors mit Auftreten sechs Jahre nach dem Ersttumor oder einem Tumor in nicht unmittelbar angrenzender Nachbarschaft zum Primärkarzinom wurden für die Studie zugelassen und als gesonderte Fälle betrachtet.

Für alle in die Studie einbezogenen Patienten existierten demographischen Daten, bekannte Risikofaktoren, klinische Tumorparameter sowie Behandlungsentscheidungen von der Diagnosestellung bis zur Nachsorge.

Die Patienten wurden erstmals sechs Wochen nach stationärer Entlassung beziehungsweise sechs Wochen nach Abschluss der letzten adjuvanten Strahlentherapie im Rahmen der Tumornachsorge auf ein Rezidiv beziehungsweise eine Metastasierung untersucht. Die weitere Nachsorge erfolgte in den folgenden zwei Jahren alle drei Monate und im Anschluss halbjährlich für weitere drei Jahre. Die Tumornachsorge endete durch den Nachweis einer fünf Jahre andauernden Remission oder Tod.

Wurde bei einem Patienten ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung nachgewiesen, erfolgte eine Nachsorge für weitere fünf Jahre.

Für diese Studie endete das „Follow- Up“ am 31. März 2019. Die statistische Analyse wurde direkt im Anschluss durchgeführt.

2.2. Datenerhebung

In der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck werden alle histopathologischen Befunde der Tumorkranken seit Januar 1992 in entsprechenden Ordnern nach Namen sortiert gelagert. Zusätzlich existiert eine Tabelle, in der neben den Personendaten mit

möglichem Todeszeitpunkt auch sämtliche tumorspezifische Daten wie TNM-Status, Operationszeitpunkt, Diagnosezeitpunkt und viele weitere mehr vermerkt werden. Diese Daten wurden bis zum 31. März 2019 durch eine ausschließlich dafür angestellte Person erhoben und in die Tabelle eingepflegt. Todeszeiten und -ursachen konnten durch die Hausärzte oder Angehörigen erfragt und durch das bundeslandspezifische Krebsregister bestätigt werden. Bei den Todesursachen wurde unterschieden, ob ein Tumorprogress, die Tumor- Therapie oder aber auch nicht tumorbedingte Komorbiditäten zum Tod geführt haben. Falls ein Tumorprogress außerhalb der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie festgestellt wurde, konnten der Diagnosezeitpunkt, die klinischen sowie histopathologischen Aspekte durch Kontaktherstellung mit dem Patienten beziehungsweise dem Behandler erfragt werden.

Zu diesen Tumorkranken gibt es archivierte beziehungsweise digitalisierte Akten, unter anderem mit Informationen über die unterschiedlichen stationären Aufenthalte, Operationen sowie die entsprechenden Arztbriefe.

Der nächste Schritt bestand nun darin, die jeweiligen histopathologischen Befunde der einzelnen Tumorkranken durchzulesen und neu zu bewerten.

Die erhobenen Resektionsränder wurden anhand der folgenden Klassifizierung neu eingeteilt und in einer Tabelle vermerkt.

R ₀	Sicherer histologischer R0-Status, das heißt Sicherheitsabstand $\geq 5\text{mm}$
R _{cm}	Knapper Resektionsrand („close margin“), das heißt Sicherheitsabstand 1-4mm
R _{<1}	Sicherheitsabstand $< 1\text{mm}$, aber Tumor im Hauptpräparat <u>nicht</u> randbildend
R _{0SS}	Tumor im Hauptpräparat mindestens an einer Stelle randbildend, jedoch im Schnellschnitt tumorfrei
R ₁	Resektionsränder des Hauptpräparats und Schnellschnitte tumorbefallen

Das Vorhandensein einer schweren Epitheldysplasie oder eines Carcinoma in situ am Resektionsrand wurden ebenfalls als R1 bezeichnet.

Zusätzlich erfolgte eine neue Beurteilung im Hinblick auf die aktuellste TNM-Klassifikation (21), da die bereits vorhandene Tabelle nur die jeweils zum Diagnosezeitpunkt aktuelle Klassifikation berücksichtigte.

In der erstellten Tabelle wurden neben den personenspezifischen Daten die neu bestimmte sowie die alte T- und N-Klassifikation, der neue und alte R-Status, der Diagnose- und Operationszeitpunkt, der mögliche Todeszeitpunkt- und -ursache sowie der Zeitpunkt des Auftretens einer Metastase oder eines lokoregionären Rezidivs festgehalten.

Die Überlebenszeitmodelle berechneten sich ab dem Zeitpunkt der Diagnose bis zum Auftreten des entsprechenden Ereignisses. Bei „Gesamtüberleben“ war das Ereignis „Tod“ unabhängig von der Ursache. Im Gegensatz dazu wurde beim Parameter „Tod durch Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom“ der Endpunkt durch den tumorbedingten Tod innerhalb von fünf Jahren definiert. Da der Beobachtungszeitraum auf fünf Jahre postoperativ begrenzt war, wurde ein Nichtauftreten eines Ereignisses innerhalb dieser Zeitspanne als zensiert betrachtet.

Wie schon weiter oben beschrieben definierte sich der Endpunkt beim Parameter „Rezidivwahrscheinlichkeit“ als der Zeitpunkt, bei dem ein lokales Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosefeststellung auftrat. Für die Berechnung des „Rezidivfreien Überlebens“ wurde neben dem lokalen beziehungsweise regionalen Rezidiv zusätzlich das Auftreten einer Metastasierung bewertet. Es wurde jeweils der Zeitpunkt des ersten Auftretens des Ereignisses für die Berechnung herangezogen.

Die Überlebenschancen außer dem Ereignis „Gesamtüberleben“ wurden in einer konkurrierenden Risikoanalyse einbezogen.

Hierbei standen die Outcomes „Gesamtüberleben“ und „Tod durch Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom“ im Wettbewerb.

Genauso wie das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs mit dem rezidivfreien Überleben.

2.3. Statistische Auswertung

Die demographischen, klinischen und tumorspezifischen Daten wurden mittels Excel (Version 16.35) tabellarisiert.

Wir schätzten die Überlebenswahrscheinlichkeiten durch Anwendung des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie kumulative Inzidenzen. Der Kaplan-Meier-Schätzer gibt an,

bei wie vielen Patienten in der Studie bis zu einem bestimmten Zeitpunkt kein Endpunkt eingetreten ist (79).

Durch eine Cox-Regressions-Analyse konnten die Risikoverhältnisse („Hazard Ratios“) sowie die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle berechnet werden. Um wie oben beschrieben die Parameter einer konkurrierenden Risikoanalyse zu unterziehen, wurde die Methode von Fine und Gray et al. verwendet (80).

Hierdurch kann der Einfluss mehrerer Risikofaktoren (wie zum Beispiel Alter oder Rauchverhalten) für das primäre Ereignis (zum Beispiel Tod durch Mundhöhlenkrebs) ermittelt werden und ergibt für jeden einzelnen untersuchten Risikofaktor einen sogenannten „Subdistribution Hazard Ratio“ (sHR). Die stetige Variable Alter wurde mit einem Inkrement von einem Jahr angegeben.

Bei einem sHR = 1 besteht kein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und der kumulativen Inzidenz des Ereignisses. Dagegen bedeutet ein sHR >1, dass ein Anstieg des Risikofaktors mit einem höheren Risiko für das Eintreten des Ereignis und ein sHR <1 mit einem niedrigeren Risiko verbunden ist (79, 80).

Statistische Signifikanz wurde ab einem Wert $p < 0,05$ angenommen.

Der Resektionsrand wurde wie oben beschrieben in R0 (Sicherheitsabstand >5mm), Rcm (Sicherheitsabstand 1-4mm), R<1 (Sicherheitsabstand <1mm), R0_{ss} (Tumor im Resektat randbildend, im Schnellschnitt tumorfrei), R1 (Tumor randbildend) kategorisiert.

Alle Modelle beinhalteten die Variablen Alter zum Diagnosezeitpunkt, Geschlecht, Rauchverhalten, Alkoholanamnese, den aktuellen Charlson Komorbiditätsindex, Tumorgröße, Lymphknotenstatus sowie Resektionsränder.

Der Komorbiditätsindex nach Charlson wurde als Indikator für den allgemeinen Gesundheitszustand der einzelnen Patienten angesehen. Er ist ein statistischer Wert zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität eines Patienten anhand von prognostisch relevanten Nebendiagnosen. Für eine relevante Nebendiagnose, wie zum Beispiel Herzinfarkt, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit und viele weitere mehr, bekommt der Patient eine bestimmte Anzahl an Punkten, deren Summe letztendlich zur Abschätzung der 1-Jahres-Überlebensrate herangezogen wird. Je höher die Punktzahl, desto höher ist das Risiko unabhängig

von der Haupterkrankung innerhalb des nächsten Jahres zu versterben. Bei einem CCI >5 ist das Risiko fast 100% (81).

Abbildung 2 zeigt die relevanten Nebendiagnosen mit der jeweiligen gewichteten Punktzahl (82).

Die Normalverteilung der stetigen Variablen (Alter in Jahren) wurde graphisch und mittels „Kolmogorov-Smirnov-Test“ untersucht. Bei allen Werten konnte eine Normalverteilung ausgeschlossen werden.

Mit Hilfe der Schönfeld-Residuen untersuchte man, ob die Annahme proportionaler Hazards für die einzelnen Parameter erfüllt war.

Alle Analysen wurden mit SAS 9.04.01M6 durchgeführt.

Abbildung 2: Diagnosekriterien des Charlson Komorbiditätsindex mit Punktzahl und Jahresmortalität

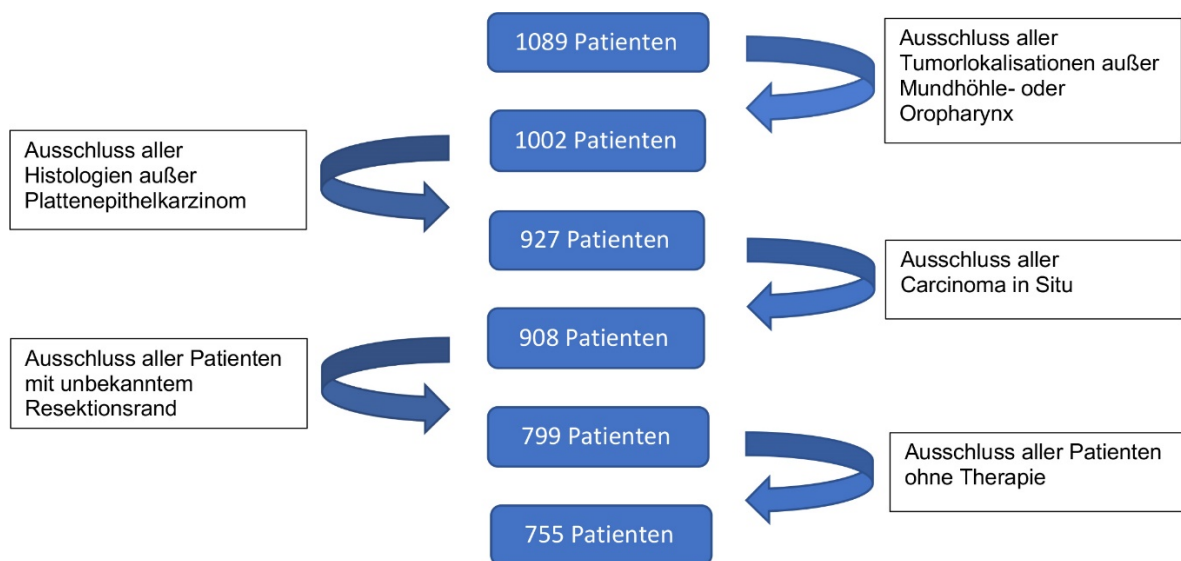
Der Charlson-Komorbiditäts-Index berücksichtigt die Summe relevanter Begleiterkrankung hinsichtlich der Lebenserwartung.	
Erkrankung	Bewertung
Herzinfarkt	1
Herzschwäche	1
Durchblutungsstörungen der Beine	1
Hirngefäßerkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Rheumatoide Weichteilerkrankungen (Kollagenose)	1
Magen-Zwölffingerdarmgeschwür	1
Leichte Lebererkrankung	1
Zuckerkrankheit (ohne Endorganschäden)	1
Halbseitenlähmung	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Zuckererkrankung mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Blutkrebs	2
Lymphdrüsenkrebs	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
Summe	
Punkte	Jahresmortalität in %
0 Punkte	12 %
1 - 2 Punkte	26 %
3 - 4 Punkte	52 %
> 5 Punkte	85 %
<i>Quelle: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, J Chronic Dis 1987;40:373-383</i>	

(81, 82)

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

Für die Studie wurden 755 Patienten der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck mit einem diagnostizierten Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom von Januar 1992 bis 31. März 2019 einbezogen. Die mediane Beobachtungszeit war unter den überlebenden Patienten 5,3 Jahre und die kumulative Beobachtungszeit 2869 Personen-Jahre.



Das Flowchart zeigt die Auswirkungen der Selektion auf die Personenanzahl des Kollektivs.

Von den 755 Personen erhielten 679 eine primäre Operation mit kurativem Ansatz und 76 eine primäre Strahlentherapie (*Tabelle 1*).

259 (34,3%) der primär operierten Patienten zeigten in der histopathologischen Begutachtung einen Sicherheitsabstand von mindestens 5mm, 183 (24,2%) waren im Bereich von 1-4mm, 44 (5,8%) Patienten hatten einen Sicherheitsabstand kleiner als 1mm und bei 141 (18,7%) Patienten konnten im endgültigen Tumorpräparat Tumorzellen am Rand, bei freien Schnellschnittträgern, festgestellt werden.

Bei 52 (6,9%) Patienten konnte eine vollständige Resektion nicht erzielt werden (R1).

Ergebnisse

Tabelle 1: Deskriptive Darstellung der demographischen Daten stratifiziert nach Sicherheitsabstand

Variablen	Gesamt (N=755)	≥5mm (N=259)	1-4mm (N=183)	<1mm (N=44)	R0SS (N=141)	R1 (N=52)	PRT (N=76)	P- Wert
Alter								0.0248
Mittelwert ± SD	62.3±12.4	62.4±12.6	62.7±11.3	61.9±12.9	59.5±12.5	63.0±13.0	65.6±12.8	
Min–Max	18.7–96.1	18.7–96.1	31.5–92.4	42.0–89.1	22.4–90.9	26.9–92.9	35.3–93.0	
Median (IQR)	61.8 (53.7–70.7)	61.9 (54.7–71.5)	62.5 (53.7–70.4)	58.6 (52.5–71.7)	59.0 (51.7–68.0)	62.1 (54.0–69.2)	65.7 (54.7–74.8)	
Geschlecht								0.1274
Männlich	484 (64.1)	152 (58.7)	113 (61.7)	31 (70.5)	100 (70.9)	36 (69.2)	52 (68.4)	
Weiblich	271 (35.9)	107 (41.3)	70 (38.3)	13 (29.5)	41 (29.1)	16 (30.8)	24 (31.6)	

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Das Durchschnittsalter lag bei 62,3 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 12,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste 96 Jahre alt. 484 (64,1%) Patienten waren männlich und 271 (35,9%) weiblich.

3.2. Risikofaktoren

592 Personen waren ehemalige oder aktive Raucher, 139 verneinten eine Raucher-Vergangenheit (Tabelle 2).

Tabelle 2: Deskriptive Darstellung der Risikofaktoren stratifiziert nach Sicherheitsabstand

Variablen	Gesamt (N=755)	≥5mm (N=259)	1-4mm (N=183)	<1mm (N=44)	R0SS (N=141)	R1 (N=52)	PRT (N=76)	P- Wert
Rauchen								0.0068
Fehlend	24 (3.2)	8 (3.1)	2 (1.1)	1 (2.3)	8 (5.7)	1 (1.9)	4 (5.3)	
Nichtraucher	139 (19.0)	67 (26.7)	30 (16.6)	5 (11.6)	21 (15.8)	8 (15.7)	8 (11.1)	
Ehemalige oder aktuelle Raucher	592 (81.0)	184 (73.3)	151 (83.4)	38 (88.4)	112 (84.2)	43 (84.3)	64 (88.9)	
Alkoholkonsum								0.0013
Fehlend	11 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.5)	2 (4.5)		1 (1.9)	5 (6.6)	
Kein oder moderater Alkoholkonsum	323 (43.4)	139 (54.1)	74 (40.7)	13 (31.0)	54 (38.3)	18 (35.3)	25 (35.2)	
Exzessiver Alkoholkonsum	421 (56.6)	118 (45.9)	108 (59.3)	29 (69.0)	87 (61.7)	33 (64.7)	46 (64.8)	
Charlson Komorbiditätsindex								0.1100
0	530 (70.2)	187 (72.2)	122 (66.7)	36 (81.8)	103 (73.0)	30 (57.7)	52 (68.4)	
≥1	225 (29.8)	72 (27.8)	61 (33.3)	8 (18.2)	38 (27.0)	22 (42.3)	24 (31.6)	

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Im Gegensatz dazu betrieben 421 (56,6%) Patienten zum Diagnosezeitpunkt exzessiven Alkoholkonsum und 323 (43,4%) wiesen in der Anamnese keinen oder nur einen moderaten Alkoholkonsum auf.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass ein exzessiver Alkoholkonsum signifikant mit kleineren Resektionsrändern oder sogar R1-Status zusammenhängt ($p=0,0013$). 530 Patienten hatten einen Charlson- Komorbiditätsindex (CCI) von 0, dagegen 225 Patienten von mindestens 1.

3.3. Tumorspezifische Daten

Tabelle 3 zeigt unter anderem die Tumorlokalisation bei den einzelnen Patienten. Der Mundboden (249 Patienten, 33,0%), die Zungenspitze (170 Patienten, 22,5%) und die Alveolarschleimhaut (122 Patienten, 18,3%) waren die drei häufigsten befallenen Regionen. Hier kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Sicherheitsabstand gezeigt werden ($p=0,0001$).

Tabelle 3: Deskriptive Darstellung der tumorspezifischen Daten stratifiziert nach Sicherheitsabstand

Variablen	Gesamt (N=755)	≥5mm (N=259)	1-4mm (N=183)	<1mm (N=44)	R0SS (N=141)	R1 (N=52)	PRT (N=76)	P- Wert
Tumorlokalisation								<.0001
Lippe	11 (1.5)	5 (1.9)	2 (1.1)		1 (0.7)	1 (1.9)	2 (2.6)	
Zungengrund	45 (6.0)	11 (4.2)	4 (2.2)	2 (4.5)	11 (7.8)	5 (9.6)	12 (15.8)	
Zungenspitze	170 (22.5)	78 (30.1)	50 (27.3)	6 (13.6)	21 (14.9)	3 (5.8)	12 (15.8)	
Mundschleimhaut	122 (16.2)	35 (13.5)	32 (17.5)	7 (15.9)	28 (19.9)	13 (25.0)	7 (9.2)	
Mundboden	249 (33.0)	79 (30.5)	67 (36.6)	19 (43.2)	52 (36.9)	12 (23.1)	20 (26.3)	
Gaumen	47 (6.2)	15 (5.8)	13 (7.1)	1 (2.3)	7 (5.0)	4 (7.7)	7 (9.2)	
Wange, Vestibulum, Retromolar	71 (9.4)	26 (10.0)	10 (5.5)	9 (20.5)	12 (8.5)	8 (15.4)	6 (7.9)	
Tonsille	24 (3.2)	7 (2.7)	4 (2.2)		7 (5.0)	2 (3.8)	4 (5.3)	
Oropharynx	13 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.5)		1 (0.7)	4 (7.7)	5 (6.6)	
Sonstige	3 (0.4)	1 (0.4)			1 (0.7)		1 (1.3)	
Tumorgröße								<.0001
T1	263 (34.8)	156 (60.2)	64 (35.0)	6 (13.6)	30 (21.3)	2 (3.8)	5 (6.6)	
T2	235 (31.1)	74 (28.6)	69 (37.7)	26 (59.1)	48 (34.0)	7 (13.5)	11 (14.5)	
T3	91 (12.1)	12 (4.6)	19 (10.4)	5 (11.4)	32 (22.7)	12 (23.1)	11 (14.5)	
T4	166 (22.0)	17 (6.6)	31 (16.9)	7 (15.9)	31 (22.0)	31 (59.6)	49 (64.5)	
Nodalstatus								<.0001
N0	455 (60.3)	204 (78.8)	120 (65.6)	22 (50.0)	72 (51.1)	21 (40.4)	16 (21.3)	
N1	82 (10.9)	22 (8.5)	18 (9.8)	7 (15.9)	24 (17.0)	7 (13.5)	4 (5.3)	
N2a/b	120 (15.9)	25 (9.7)	34 (18.6)	6 (13.6)	29 (20.6)	9 (17.3)	17 (22.7)	
N2c/N3	97 (12.9)	8 (3.1)	11 (6.0)	9 (20.5)	16 (11.3)	15 (28.8)	38 (50.7)	
Metastasierung								0.0042
Nein	739 (97.9)	256 (98.8)	179 (97.8)	43 (97.7)	141 (100)	50 (96.2)	70 (92.1)	
Ja	16 (2.1)	3 (1.2)	4 (2.2)	1 (2.3)		2 (3.8)	6 (7.9)	
Pathologisches Grading								0.0422
Fehlend	4 (0.5)	1 (0.4)			1 (0.7)		2 (2.6)	
Gut	60 (8.0)	28 (10.9)	17 (9.3)	1 (2.3)	6 (4.3)	2 (3.8)	6 (8.1)	
Mäßig	512 (68.2)	182 (70.5)	126 (68.9)	28 (63.6)	97 (69.3)	31 (59.6)	48 (64.9)	
Schlecht	179 (23.8)	48 (18.6)	40 (21.9)	15 (34.1)	37 (26.4)	19 (36.5)	20 (27.0)	

Signifikanzniveau: $p<0,05$

Die aufgrund ihrer Lokalisation schwerer zu resezierenden Tumore wie zum Beispiel Oropharynx- und Tonsillenkarzinome wiesen stärkere Tendenzen zu befallenen oder nur knappen Resektionsrändern auf.

Am häufigsten wurden Tumore als T1 klassifiziert (N=263, 34,8%), gefolgt von T2 (N=235, 31,1%) und T4 (N=166, 22%). Zur besseren Beurteilbarkeit wurden T4a und T4b zur Kategorie T4 zusammengefasst. Die meisten R1-Resektionen wiesen Patienten mit einem T4-Stadium auf (N=31, 59,6%) die wenigsten bei pT1 (N=2, 3,8%). Auch wurde bei T4 am häufigsten (N= 49, 64,5%) eine primäre Strahlentherapie durchgeführt. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und einem knappen oder befallenen Resektionsrand gezeigt werden ($p < 0,001$).

455 Patienten (60,3%) hatten klinisch oder in der histopathologischen Begutachtung einen Nodalstatus N0. 82 Patienten (10,9%) hatten einen N1-Status, 120 (15,9%) einen N2a- oder N2b-Status und 97 (12,9%) einen N2c oder N3 Nodalstatus.

Ein höherer Nodalstatus war vermehrt mit einer R1-Resektion oder einer primären Radiotherapie vergesellschaftet ($p < 0,001$).

16 (2,1%) der 755 Patienten wiesen Fernmetastasen auf und bei einem Großteil der Personen (N=512, 68,2%) konnte in der histopathologischen Begutachtung ein Karzinom mit dem Grading G1 nachgewiesen werden.

3.4. Therapie

430 (57,0%) Patienten erhielten eine alleinige Operation und 249 (33,0%) im Anschluss eine adjuvante Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie. Es konnte gezeigt werden, dass bei Tumoren, die nach Resektion eine adjuvante Nachbehandlung benötigten, ein größeres Risiko für eine knappe oder sogar R1-Resektion besteht ($p < 0,001$). 321 Patienten (42,5%) erhielten eine Strahlentherapie und davon 167 (22,1) eine begleitende Chemotherapie.

Bei 648 Personen (85,5%) wurde eine elektive Neck-Dissection (END) durchgeführt und 361 Patienten (47,8%) erhielten ein freies Transplantat zur Rekonstruktion und Defektdeckung (Tabelle 4).

Ergebnisse

Tabelle 4: Deskriptive Darstellung der Therapie stratifiziert nach Sicherheitsabstand

Variablen	Gesamt (N=755)	≥5mm (N=259)	1-4mm (N=183)	<1mm (N=44)	R0SS (N=141)	R1 (N=52)	PRT (N=76)	P- Wert
Therapie								<.0001
Alleinige Operation	430 (57.0)	199 (76.8)	113 (61.7)	26 (59.1)	75 (53.2)	17 (32.7)		
Adjuvante R(C)T	249 (33.0)	60 (23.2)	70 (38.3)	18 (40.9)	66 (46.8)	35 (67.3)		
Tumorresektion								<.0001
Ja	679 (89.9)	259 (100)	183 (100)	44 (100)	141 (100)	52 (100)		
Neck Dissektion								<.0001
END-	107 (14.2)	17 (6.6)	7 (3.8)	1 (2.3)	5 (3.5)	2 (3.8)	75 (98.7)	
END+	648 (85.8)	242 (93.4)	176 (96.2)	43 (97.7)	136 (96.5)	50 (96.2)	1 (1.3)	
Rekonstruktion mit freiem Transplantat								<.0001
Nein	394 (52.2)	161 (62.2)	75 (41.0)	13 (29.5)	48 (34.0)	21 (40.4)	76 (100)	
Ja	361 (47.8)	98 (37.8)	108 (59.0)	31 (70.5)	93 (66.0)	31 (59.6)		
Bestrahlung								<.0001
Nein	434 (57.5)	199 (76.8)	113 (61.7)	26 (59.1)	75 (53.2)	17 (32.7)		
Ja	321 (42.5)	60 (23.2)	70 (38.3)	18 (40.9)	66 (46.8)	35 (67.3)	76 (100)	
Chemotherapie								<.0001
Nein	588 (77.9)	230 (88.8)	152 (83.1)	35 (79.5)	106 (75.2)	30 (57.7)	35 (46.1)	
Ja	167 (22.1)	29 (11.2)	31 (16.9)	9 (20.5)	35 (24.8)	22 (42.3)	41 (53.9)	

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.5. Ereignisraten

324 Patienten (42,9%) starben im Zeitraum der 5-jährigen postoperativen Nachsorge, davon 171 (23,6%) an Folgen der Tumorerkrankung. Die restlichen Personen starben an anderen Erkrankungen wie zum Beispiel kardiopulmonalen Geschehen, Tumorprogress von Zweitkarzinomen und weiteren. Bei 30 Patienten war die Todesursache unbekannt.

176 Personen entwickelten in den fünf postoperativen Jahren ein Lokalrezidiv, vermehrt Patienten mit schlechteren Sicherheitsabständen oder bei Zustand nach R1-Resektion. Es traten bei 38,5% (N= 20) der R1-Resektionen Rezidive auf, im Vergleich dazu bei nur 13,5% (N=35) der R0-Resektionen.

13,9% der Patienten (N=105) entwickelten Lymphknotenmetastasen im Rahmen des 5-Jahre Follow- Ups und 199 Personen (26,4%) lokoregionäre Rezidive. Auch hier zeigten knappe oder befallene Resektionsränder höhere Tendenzen zur zervikalen oder lokoregionären Rezidivbildung.

93 Probanden (12,3%) hatten oder entwickelten im Rahmen der 5-jährigen Tumornachsorge Fernmetastasen. 28,8% (N=15) der R1-Resektionen und im Vergleich dazu nur 12,3% (N=93) der R0-Resektionen (Tabelle 5).

Ergebnisse

Tabelle 5: Deskriptive Darstellung spezifischer Endpunkte stratifiziert nach Sicherheitsabstand

Variablen	Gesamt (N=755)	≥5mm (N=259)	1-4mm (N=183)	<1mm (N=44)	R0SS (N=141)	R1 (N=52)	PRT (N=76)
Tod							
Überleben	431 (57.1)	201 (77.6)	114 (62.3)	16 (36.4)	69 (48.9)	10 (19.2)	21 (27.6)
Tod	324 (42.9)	58 (22.4)	69 (37.7)	28 (63.6)	72 (51.1)	42 (80.8)	55 (72.4)
Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom-spezifisches Überleben							
Unbekannte Todesursache	30 (4.0)	10 (3.9)	2 (1.1)	3 (6.8)	4 (2.8)	8 (15.4)	3 (3.9)
Überleben	431 (59.4)	201 (80.7)	114 (63.0)	16 (39.0)	69 (50.4)	10 (22.7)	21 (28.8)
Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom-spezifischer Tod	171 (23.6)	23 (9.2)	31 (17.1)	16 (39.0)	43 (31.4)	23 (52.3)	35 (47.9)
Andere Todesursachen	123 (17.0)	25 (10.0)	36 (19.9)	9 (22.0)	25 (18.2)	11 (25.0)	17 (23.3)
Lokalrezidive							
Nein	579 (76.7)	224 (86.5)	150 (82.0)	31 (70.5)	91 (64.5)	32 (61.5)	51 (67.1)
Ja	176 (23.3)	35 (13.5)	33 (18.0)	13 (29.5)	50 (35.5)	20 (38.5)	25 (32.9)
Zervikale Rezidive							
Nein	650 (86.1)	241 (93.1)	168 (91.8)	37 (84.1)	111 (78.7)	40 (76.9)	53 (69.7)
Ja	105 (13.9)	18 (6.9)	15 (8.2)	7 (15.9)	30 (21.3)	12 (23.1)	23 (30.3)
Lokoregionäre Rezidive							
Nein	556 (73.6)	218 (84.2)	145 (79.2)	29 (65.9)	87 (61.7)	30 (57.7)	47 (61.8)
Ja	199 (26.4)	41 (15.8)	38 (20.8)	15 (34.1)	54 (38.3)	22 (42.3)	29 (38.2)
Metastasierung							
Nein	662 (87.7)	249 (96.1)	162 (88.5)	33 (75.0)	116 (82.3)	37 (71.2)	65 (85.5)
Ja	93 (12.3)	10 (3.9)	21 (11.5)	11 (25.0)	25 (17.7)	15 (28.8)	11 (14.5)

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

3.6. Überlebens-Outcome

Anhand von Kaplan-Meier Kurven wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der ersten fünf postoperativen Jahre dargestellt (*Abbildung 3*) und durch kumulative Inzidenzfunktionen die Wahrscheinlichkeiten für die Ereignisse „Tod durch Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom“ (*Abbildung 4*) sowie „Rezidivwahrscheinlichkeit“ (*Abbildung 5*).

Bei der Analyse wurden die nicht-adjustierten Parameter der Ereignisse sowie die Sicherheitsabstände einbezogen.

Die Ereigniszeiten lassen sich auch in *Tabelle 6* einsehen.

Für die unterschiedlichen Sicherheitsabstände beziehungsweise Resektionsränder (R0, Rcm, R<1, R0ss, R1) und PRT werden jeweils eine eigene Überlebens- sowie Ereigniskurve angezeigt.

Abbildung 3: Gesamtüberleben stratifiziert nach Resektionsrand

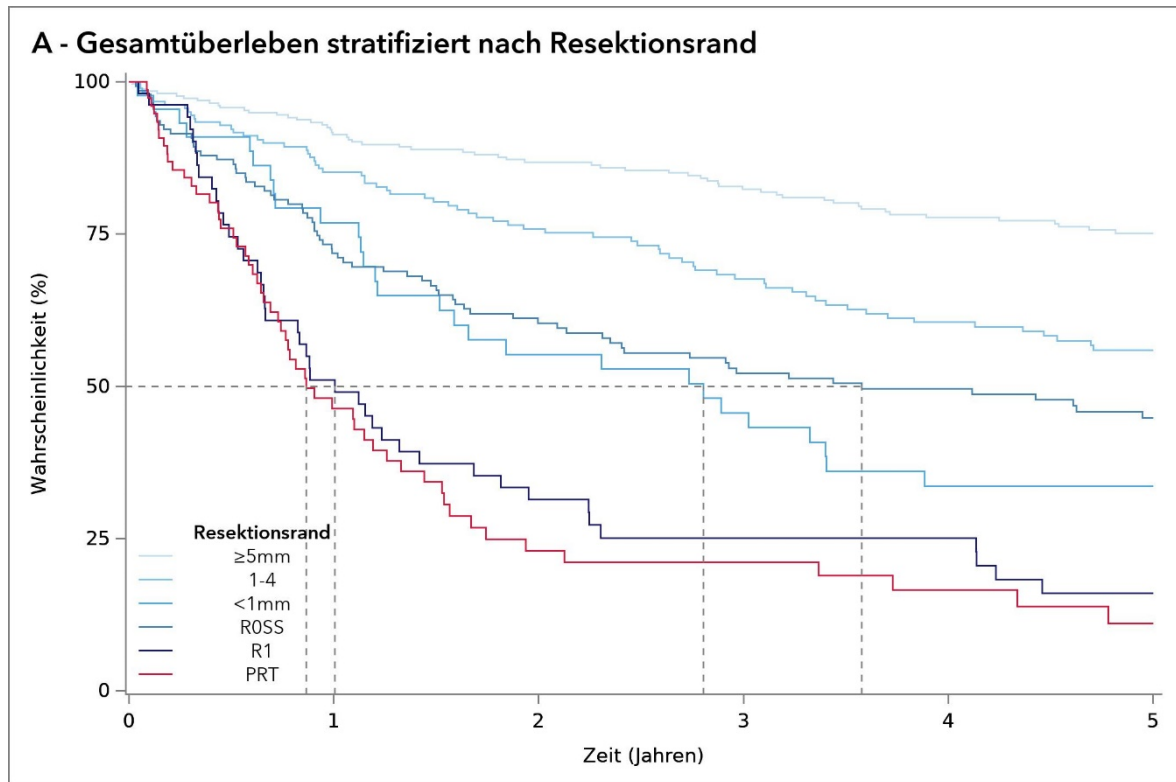


Abbildung 4: Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom stratifiziert nach Resektionsrand

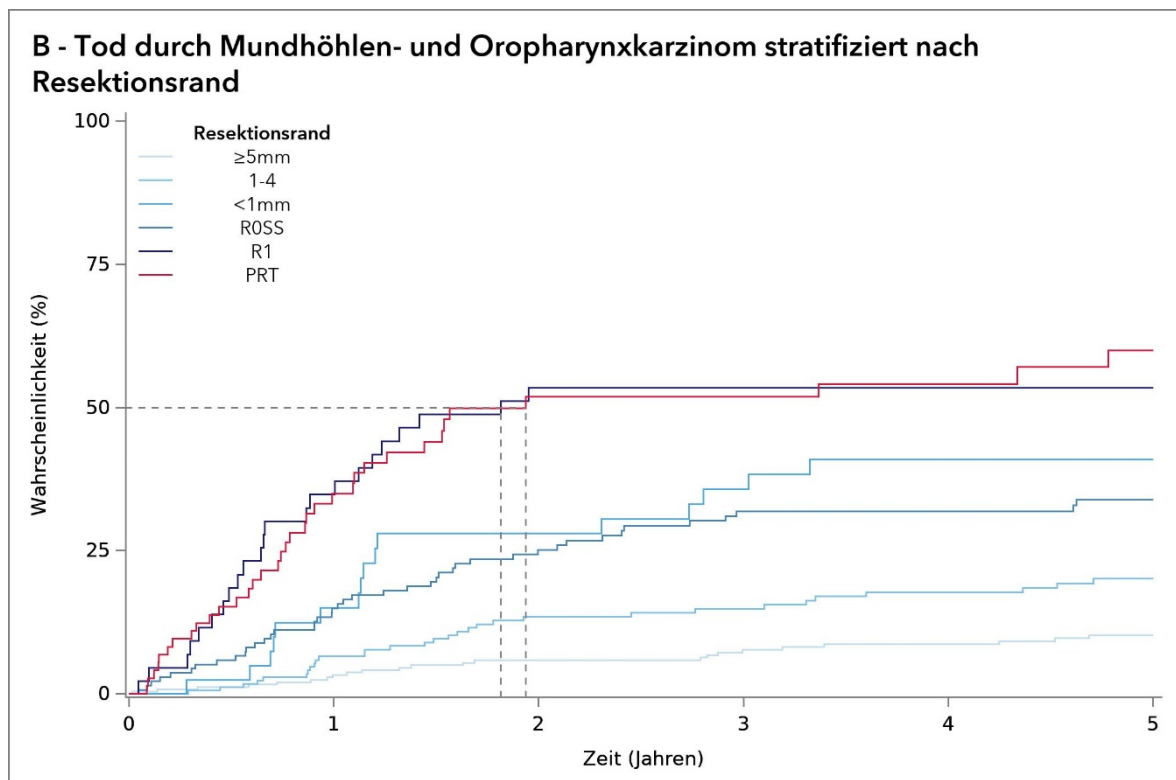
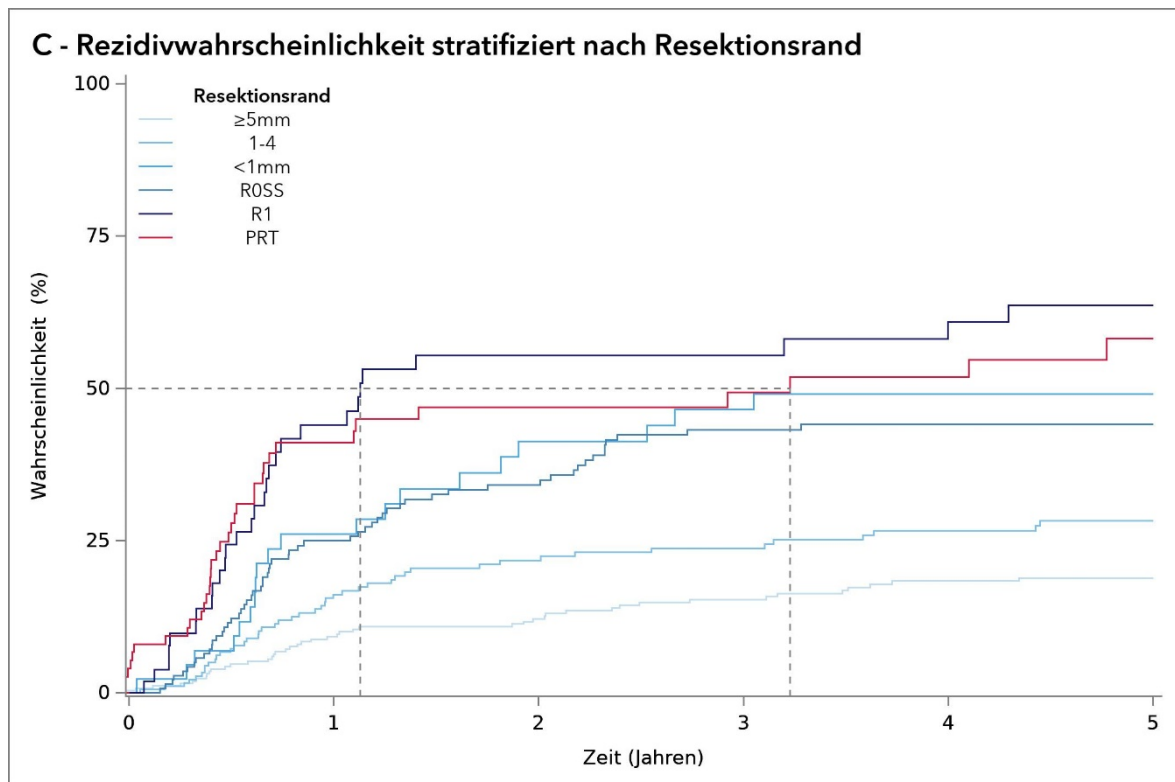


Abbildung 5: Rezidivwahrscheinlichkeit stratifiziert nach Resektionsrand



Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer R0-Resektion war nach fünf Jahren 75,2%. 58 der 259 Personen mit R0-Resektionen starben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Diese Wahrscheinlichkeit fiel mit knapper werdenden Sicherheitsabständen und noch enthaltenem Tumorrest auf 16%. Bei einer primären Strahlentherapie betrug die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren 11,1%. Hier starben 55 der 76 beobachteten Patienten innerhalb von fünf Jahren. Bei einer R1-Resektion beziehungsweise primärer Strahlentherapie war die 1-Jahres-Überlebensrate 50% und stieg mit vergrößertem Resektionsrand signifikant an.

Die Wahrscheinlichkeit durch den Mundhöhlen- oder Oropharynxkrebs nach fünf Jahren zu sterben war im Median 10,3% und stieg auch hier mit verschlechtertem Resektionsrand stark an. Bei einer R1-Resektion war die 5-Jahres-Überlebensrate 46,6%. Bei Sicherheitsabständen zwischen 1-4mm war die Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren zu sterben mit 20,1% doppelt so hoch wie bei einer R0- Resektion.

Tabelle 6: Ereignisraten „Gesamtüberleben“, „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ und „Rezidivwahrscheinlichkeit“

	Gesamtüberleben		Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom		Rezidivwahrscheinlichkeit		P-value
	Event/Total	Ereigniswahrscheinlichkeit (95% CI)C/I	Event/Total	Ereigniswahrscheinlichkeit (95% CI)C/I	Event/Total	Ereigniswahrscheinlichkeit (95% CI)C/I	
Resektionsrand							<.0001G
≥5mm	58/259	5 yrs: 75.2 (69.8-81.0%)	23/249	5 yrs: 10.3 (6.9-15.2%)	44/259	5 yrs: 18.9 (14.4-24.7%)	
1-4	69/183	5 yrs: 56.0 (48.5-64.5%)	31/181	5 yrs: 20.1 (14.6-27.6%)	46/183	5 yrs: 28.2 (22.0-36.2%)	
<1mm	28/44	5 yrs: 33.6 (22.0-51.5%)	16/41	5 yrs: 40.9 (27.8-60.1%)	20/44	5 yrs: 49.1 (35.6-67.7%)	
ROSS	72/141	5 yrs: 44.8 (36.9-54.5%)	43/137	5 yrs: 33.9 (26.5-43.4%)	58/141	5 yrs: 44.0 (36.2-53.5%)	
R1	42/52	5 yrs: 16.0 (8.3-30.8%)	23/44	5 yrs: 53.4 (40.2-71.1%)	29/52	5 yrs: 63.6 (50.4-80.3%)	
PRT	55/76	5 yrs: 11.1 (4.8-25.3%)	35/73	5 yrs: 59.9 (47.6-75.5%)	35/75	5 yrs: 58.2 (45.6-74.3%)	

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

Ähnliches zeigt sich bei dem Ereignis „Rezidivwahrscheinlichkeit“. Patienten, die eine primäre Radiatio erhielten, hatten nach circa drei Jahren eine 50%ige Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln. Bei einer R1-Resektion sogar schon nach einem Jahr (29 von 52 Patienten).

Dagegen lag die Rezidivwahrscheinlichkeit in der Kohorte mit einer R0-Resektion nach fünf Jahren bei 18,9%.

3.7. Regressionsanalyse anhand des Fine-Gray-Modells

Um den Einfluss mehrerer Variablen auf die Ereignisse „Überleben“, „Tod durch Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom“, „Rezidivwahrscheinlichkeit“ sowie „Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv“ zu untersuchen wurde das Regressionsmodell von Fine und Gray angewandt (*Tabelle 7*).

Beim Gesamtüberleben zeigte sich, dass das Risiko innerhalb der ersten fünf Jahre nach Tumordiagnose zu versterben pro Lebensjahr um 3% stieg. Diese Erkenntnis war mit einem p -Wert $< 0,01$ signifikant.

Es zeigten sich im Hinblick auf die vier untersuchten Ereignisformen Tendenzen, dass Frauen ein geringeres Risiko haben innerhalb der fünf Jahre im Allgemeinen (HR 0,85) oder durch den Tumor (0,89) zu versterben beziehungsweise ein Rezidiv zu entwickeln (0,98).

Eine erhöhte Morbidität zeigte ein 31% höheres Risiko in den ersten fünf Jahren zu versterben (HR 1,31; $p = 0,03$).

Der Faktor „Rauchen“ steigerte das Risiko in den ersten fünf Jahren zu versterben um 31% (HR 1,31), senkte dieses jedoch für die Ereignisse „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ (HR 0,93), „Rezidivwahrscheinlichkeit“ (HR 0,67) und „Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv“ (HR 0,83).

Im Gegensatz dazu zeigten sich Tendenzen, dass ein exzessiver Alkoholkonsum das Risiko in allen vier untersuchten Ereignissen steigerte ($p = 0,18$).

Es zeigte sich ein starker signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und dem Gesamtüberleben. Bei einem Tumor mit der Tumorformel T2 war das Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit einem T1-Tumor 2,05-fach erhöht, bei einem T3-Tumor sogar 3,49-fach ($p < 0,01$).

In Bezug auf das Ereignis „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ steigerte sich das Risiko im Vergleich eines T1 mit einem T4 Tumor um 296% ($p <$

0,01). Ähnliche Zusammenhänge zeigten sich für die „Rezidivwahrscheinlichkeit“ sowie die „Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv“.

Ein Nodalstatus N2c oder N3 im Vergleich zum Status N0 steigerte das allgemeine Sterberisiko um das 3,27-fache ($p < 0,01$), das tumorspezifische Sterberisiko um das 2,74-fache ($p < 0,01$) und die Wahrscheinlichkeit innerhalb der fünf Jahre ein Rezidiv zu entwickeln um den Faktor 2,36 ($p < 0,01$).

Eine Metastasierung zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten allgemeinen (HR 2,14; $p = 0,01$) und tumorspezifischen (HR 3,46; $p < 0,01$) Sterberisiko.

Im Gegensatz dazu verringerte eine Strahlentherapie das Risiko für das Auftreten aller vier Ereignisformen um circa 40-50%.

Bei Betrachtung einer R0-Resektion als Referenz, zeigten knappere Sicherheitsabstände signifikant höhere Sterberisiken.

Ein Sicherheitsabstand zwischen 1-4mm steigerte das Risiko innerhalb von fünf Jahren zu versterben um 49% ($p = 0,04$), ein Resektionsrand $< 1\text{mm}$ sogar um 168% ($p < 0,01$). Patienten, bei denen eine in sano Resektion nicht erzielt werden konnte, hatten ein 3,24-fach höheres Sterberisiko.

Dies war für das Ereignis „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynkarzinom“ mit einem Hazard Ratio von 3,78 noch höher ($p < 0,01$).

Eine R <1 -Resektion steigerte das Risiko für ein Rezidiv um das 2,54-fache ($p < 0,01$). Bei einer R0_{SS}-Resektion war das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv um 215% erhöht ($p < 0,01$).

Auch eine primäre Radiatio verschlechterte die Prognose bei allen vier Ereignissen deutlich (HR 2,51 – HR 4,38; $p < 0,01$).

Tabelle 7: Analyse der Ereignisraten mit dem Fine-Gray-Modell

Variablen	Merkmale	HR for OS	p-Wert	HR for OCSS	p-Wert	HR for DFS	p-Wert	HR for LocR	p-Wert
Alter		1.03 (1.01 - 1.04)	<.01						
Geschlecht	Männlich	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
	Weiblich	0.85 (0.64 - 1.11)	0.23	0.89 (0.58 - 1.38)	0.61	0.98 (0.7 - 1.37)	0.91	0.85 (0.65 - 1.12)	0.26
Charlson Komorbiditätsindex	0	Ref.							
	≥1	1.31 (1.03 - 1.68)	0.03						
Rauchen	Nichtraucher	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
	Ehemalige oder aktuelle Raucher	1.31 (0.88 - 1.94)	0.19	0.93 (0.53 - 1.66)	0.81	0.67 (0.44 - 1.01)	0.05	0.83 (0.58 - 1.19)	0.32
Alkoholkonsum	Kein oder moderater	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
	Exzessiver Alkoholkonsum	1.18 (0.89 - 1.55)	0.24	1.31 (0.87 - 1.96)	0.19	1.33 (0.93 - 1.89)	0.11	1.21 (0.91 - 1.6)	0.18
Tumorgroße	T1	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
	T2	2.05 (1.42 - 2.96)	<.01	2.03 (1.12 - 3.66)	0.02	1.44 (0.96 - 2.16)	0.08	2.13 (1.5 - 3.02)	<.01
	T3	3.49 (2.24 - 5.44)	<.01	3.03 (1.52 - 6.06)	<.01	1.84 (1.1 - 3.07)	0.02	3.36 (2.16 - 5.23)	<.01
	T4	3.17 (2.1 - 4.79)	<.01	3.96 (2.13 - 7.37)	<.01	1.98 (1.25 - 3.13)	<.01	4.15 (2.79 - 6.17)	<.01
Nodalstatus	N0	Ref.		Ref.		Ref.			
	N1	1.59 (1.06 - 2.37)	0.02	2.18 (1.19 - 3.97)	0.01	1.62 (0.99 - 2.66)	0.06		
	N2a/b	2.15 (1.52 - 3.05)	<.01	1.97 (1.21 - 3.19)	<.01	1.8 (1.16 - 2.78)	<.01		
	N2c/N3	3.27 (2.22 - 4.82)	<.01	2.74 (1.59 - 4.73)	<.01	2.36 (1.49 - 3.76)	<.01		
Metastasierung	Nein	Ref.		Ref.					
	Ja	2.14 (1.19 - 3.86)	0.01	3.46 (1.86 - 6.43)	<.01				
Bestrahlung	Nein	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
	Ja	0.51 (0.38 - 0.68)	<.01	0.61 (0.4 - 0.91)	0.02	0.66 (0.46 - 0.94)	0.02	0.51 (0.38 - 0.68)	<.01
Resektionsränder	≥5mm	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
	1-4	1.49 (1.03 - 2.16)	0.04	1.41 (0.79 - 2.51)	0.25	1.41 (0.91 - 2.19)	0.12	1.5 (1.04 - 2.15)	0.03
	<1mm	2.68 (1.64 - 4.37)	<.01	2.95 (1.49 - 5.84)	<.01	2.54 (1.45 - 4.46)	<.01	2.21 (1.32 - 3.68)	<.01
	R0SS	2.04 (1.4 - 2.99)	<.01	2.19 (1.26 - 3.82)	<.01	2.17 (1.42 - 3.3)	<.01	2.41 (1.69 - 3.46)	<.01
	R1	3.24 (2.05 - 5.11)	<.01	3.78 (1.91 - 7.49)	<.01	3.34 (1.9 - 5.87)	<.01	3.15 (1.95 - 5.09)	<.01
	PRT	3.06 (1.91 - 4.9)	<.01	3.52 (1.84 - 6.73)	<.01	2.51 (1.4 - 4.52)	<.01	4.38 (2.73 - 7.04)	<.01

Signifikanzniveau: $p < 0,05$

4. Diskussion

Die vollständige Entfernung beziehungsweise Ablation des Tumors ist das primäre Ziel in der Tumorthherapie. Dieses lässt sich in der Therapie von Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinomen durch eine Tumorsektion gegebenenfalls in Kombination mit einer adjuvanten Radio- (Chemo)therapie oder durch eine primäre Radio-Chemotherapie erreichen.

Die primäre Resektion stellt bei operationsfähigen Patienten den Goldstandard dar. Bei den prognosebeeinflussenden Faktoren wie Tumorstaging, Grading, Resektionsrand, Lymphgefäß- und Perineuralinvasion sowie Lymphknotenbefall ist der Resektionsrand weitgehend durch den Behandler beeinflussbar (4, 51).

Im Gesicht und in der Mundhöhle hat man sich in den Leitlinien darauf geeinigt, einen Abstand von $\geq 5\text{mm}$ als R0-Resektion zu betrachten (57, 77).

Im Alltag werden aber auch knappere sowie befallene Resektionsränder, bei freien Schnellschnitträndern, als R0-Resektion klassifiziert und dementsprechend behandelt (58, 66, 74). Generell ist hier bislang kein standardisiertes Vorgehen bezüglich der Stratifizierung der Resektionsränder sowie der folgenden möglichen adjuvanten Therapie implementiert (4, 51, 57, 74, 78).

Ziel dieser Studie war es, das Gesamt- und tumorspezifische Überleben sowie die Rezidivwahrscheinlichkeit, abhängig von stratifizierten Sicherheitsabständen, an einer prospektiv beobachteten Kohorte retrospektiv zu analysieren.

Hierfür wurde erstmals der Einfluss von intraoperativ erhobenen tumorfreien Schnellschnitten, bei im Resektat randbildendem Tumor (R0_{ss}), in die stratifizierte Klassifikation integriert und in einer multivariaten sowie adjustierten Analyse untersucht.

Bei allen Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom, die in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck behandelt wurden, waren die Daten prospektiv in einem speziellen Tumor-Register tabellarisiert. In vielen anderen Studien, die sich mit ähnlicher Thematik beschäftigen, wurden die Daten retrospektiv erhoben. Prospektive Datenauswertungen zeigen eine Stärke darin, dass bestimmte

Ergebnisse vollständig sowie exakt den Anforderungen der Untersuchung entsprechen. Somit wird die Wertigkeit der vorliegenden Studie verstärkt (83).

Die in die Studie einbezogenen Personen waren dem Protokoll nach in Tumorresektion, Schnellschnittpräsentation sowie histopathologischer Begutachtung homogen. Die Operateure handelten nach einer klinikinternen Standardvorgehensweise, wodurch die Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte zusätzlich gegeben war.

Zudem wurde die Studie an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv von 755 Personen durchgeführt. Dies resultiert in einer starken Power mit entsprechend guter Aussagekraft. Woolgar et al. hatten in einer ähnlichen Studie beispielsweise eine Anzahl von 301 Patienten und Kurita et al. 148 Patienten (57, 78). Auch bei weiteren Erhebungen war die Anzahl der untersuchten Personen deutlich geringer (54, 66, 84, 85).

Da der Resektionsrand mit vielen anderen Variablen, die alleinstehend bereits einen Einfluss auf das Gesamt- und tumorspezifische Überleben haben, zusammenhängt, war die Anwendung eines adjustierten multivariaten Analysemodells notwendig um die komplexen Interaktionen zwischen dem Sicherheitsabstand und dem Gesamtüberleben aufzuzeigen (74).

Aufgrund der geringen Fallzahlen war dies in anderen vergleichenden Studien aus statistischen Gründen nicht möglich (78).

Die demographische Verteilung des Patientenkollektivs mit einem medianen Alter von 62 Jahren und circa 64% (N=484) männlichen Personen ähnelt anderen Publikationen bezüglich Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen (4, 57, 60, 74, 78, 86, 87).

Es zeigten sich Tendenzen, dass ein weibliches Geschlecht geringere Risiken hat, innerhalb von fünf Jahren generell oder aufgrund des Tumors zu versterben oder ein Rezidiv zu entwickeln. Das heißt Frauen zeigen höhere Überlebensraten im Vergleich zu Männern.

Diese Erkenntnisse waren auch Ergebnis weiterer Studien (2, 10). Eine Erklärung besteht darin, dass bei Frauen generell niedrigere Tumorstadien sowie höhere Differenzierungsgrade im Vergleich zu den Männern erhoben werden. Die

Unterschiede in den Differenzierungsgraden lassen sich durch eine häufig frühere Diagnosestellung sowie den möglichen Einfluss von biologischen Faktoren erklären.

Der geringere Anteil an Frauen mit starkem Alkoholkonsum im Vergleich zu alkoholkonsumierenden Männern hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (88).

Auch ist die Häufigkeit von HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen unter Frauen höher, dagegen überwiegen beim männlichen Geschlecht die mit Rauchen und Tabak assoziierten Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome.

Da HPV-positive Tumore generell ein besseres Ansprechen auf adjuvante Therapien aufweisen, kann die verbesserte Lebenserwartung auch dadurch erklärt werden (10).

81% der Patienten gaben an ehemals geraucht zu haben oder aktuell zu rauchen und 57% des Kollektivs betrieben exzessiven Alkoholkonsum. Beide Faktoren stehen in signifikantem Zusammenhang mit der Entstehung von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen.

Binahmed et al. zeigen in ihrer Studie ähnliche Häufigkeiten (74).

Interessant ist der Aspekt, dass Rauchen und/oder Alkoholkonsum das allgemeine 5-Jahres Sterberisiko erhöhten, aber alleinig der exzessive Konsum von Alkohol eine Tendenz für erhöhte Risiken bezüglich der Ereignisse „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ sowie „Rezidivwahrscheinlichkeit“ hatte.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Rauchern Tendenzen für erniedrigte Risiken innerhalb von fünf Jahren an den Folgen des Tumors zu sterben (HR 0,93, $p=0,81$) sowie ein Rezidiv zu entwickeln (HR 0,67; $p=0,05$).

Im Gegensatz dazu zeigten Ang et al. in ihrer Studie, dass Rauchen das generelle Sterberisiko nach Resektion eines Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom erhöht.

Allgemein bekannt ist die Tatsache, dass sowohl Rauchen als auch Alkoholkonsum mit einem erhöhten Risiko für beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen. Diese stellen laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die häufigste Todesursache dar (82). Pelucchi et al. zeigten in ihrer Studie, dass sich durch eine Reduktion des Alkoholkonsums auf die durch den „European Code Against Cancer“ empfohlene Menge (20 g/Tag bei Männern, 10 g/Tag bei Frauen),

circa 90% der mit Alkohol assoziierten Tumore und Krebstode beim männlichen und circa 50% beim weiblichen Geschlecht vermeiden ließe (88).

Zudem sind Alkoholkonsum und Rauchen Faktoren, die die Entstehung weiterer Karzinome begünstigen. Somit könnte ein erhöhtes allgemeines Sterberisiko erklärt werden.

Eine weitere Besonderheit der vorliegenden Studie im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen ist die Verwendung des Charlson Komorbiditätsindex. Hierdurch kann eine genauere Aussage bezüglich des Allgemeinzustandes und Morbidität der Patienten getroffen sowie der spezifische Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht werden. Ein erhöhter Index steigerte das Risiko signifikant, innerhalb von fünf Jahren nach Tumordiagnose zu versterben.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation sowie dem Sicherheitsabstand. In Bereichen, die schwieriger zu reseziieren sind wie beispielweise Oropharynx oder Tonsille, ist das Risiko *in situ* verbliebender Tumorresiduen größer, als in besser zu erreichenden Lokalisationen (51, 57).

Möglicherweise ist nicht alleinig eine eingeschränkte Resektabilität ursächlich für eine schlechtere Prognose, sondern auch generell eine spätere Tumorentdeckung durch den Patienten beziehungsweise durch den behandelnden Arzt oder Zahnarzt. Dies führt dazu, dass Mundschleimhautveränderungen in diesen schlecht einzusehenden Regionen lange unbemerkt bleiben und somit in ihrer Größe und Differenzierung bei Erstdiagnose oft weiter fortgeschritten sind (18).

Oropharynxkarzinome sind zu einem Viertel HPV-assoziiert und kommen häufig bei Patienten vor, die nicht dem „klassischen“ Risikoprofil entsprechen (11).

Der HPV-Status sowie die Assoziation eines möglicherweise positiven Status mit dem Auftreten von Tumoren ist vielen Patienten sowie Behandlern vor der Diagnose eines Karzinoms nicht bekannt (89).

HPV-assoziierte Tumore des Oropharynx zeigen bei Erstdiagnose häufig ein höheres T- sowie N-Stadium, liegen oft in den oben beschriebenen schlecht einsehbaren Regionen und sind hierdurch oftmals mit einer R1-Resektion

verbunden. Positiverweise zeigt sich bei Patienten mit diesen Tumoren, die meist deutlich strahlensensibler auf eine adjuvante Radiotherapie reagieren, trotz schlechterer Resektabilität, eine erhöhte Gesamtüberlebensrate (9, 10).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf, dass ein höheres T-Stadium mit einem erhöhten Risiko für *in situ* belassene Tumorreste assoziiert ist. Im Gesamtkollektiv lag die R1-Resektionsrate bei einem T1-Tumor bei 0,8%, wohingegen bei Vorliegen eines T3-Stadiums diese bei 13,2% war.

Woolgar et al. zeigten in ihrer Studie von 2005 ähnliche Tendenzen. Hier lag die R1-Häufigkeit nach Tumorresektion bei T1-Tumoren bei 7% und bei T3-Tumoren bei 35% (57).

Je größer das T-Stadium, desto signifikant höher war bei der aktuellen Studie das Risiko innerhalb von fünf Jahren nach Tumordiagnose generell oder aufgrund des Tumors zu versterben, beziehungsweise ein Rezidiv zu entwickeln.

Bei einem T2-Stadium war die Hazard Ratio bei 2,05 für das Gesamtüberleben und 3,49 für ein T3-Stadium im Vergleich zu einem T1-Tumor. Auch die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöhte sich bei einem T2-Stadium um 44% und bei T4 um den Faktor 1,98. Das Risiko ein lokoregionäres Rezidiv zu entwickeln steigerte sich bei T4 gegenüber T1 sogar um eine Hazard Ratio von 4,15.

Auch Kurita et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein Tumor der Größe T4 bei Patienten mit einer R0-Resektion, das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln erhöht (HR 4,57). Dies wurde auf eine generell aggressivere Histologie mit schlechterer Prognose zurückgeführt (78). Weitere Studien unterstützen diese Aussage (74).

Die Existenz von mit Tumorzellen befallenen Lymphknoten steht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko von nicht in sano resezierten Tumoren in Zusammenhang. 39,6 % aller Patienten wiesen mindestens einen positiv befallenen Lymphknoten auf.

In der vorliegenden Studie zeigten 15,8% aller Tumore mit einem Nodalstatus N2c oder N3 in der histopathologischen Begutachtung befallene Resektionsränder, dagegen nur 8,5% der Tumore mit einem Nodalstatus N1 und 4,6% bei einem Status N0.

Diese Erkenntnis spiegelt sich in anderen wissenschaftlichen Arbeiten wider und zeigt die höhere Tumoraggressivität beim Vorhandensein positiver Lymphknoten

(57, 74, 84). Bei der Studie von Woolgar et al. hatten unter den Patienten mit einer R1-Resektion 32% einen Lymphknotenstatus N2/N3, 30% einen Status N1 sowie 16% einen N0-Status.

In der vorliegenden Studie wurden 34,3% der Resektionsränder als R0-, 24,2% als Rcm- und 6,9% als R1-Resektion klassifiziert.

Kurita et al. hatten in ihrer Studie deutlich höhere Fallzahlen für Patienten mit einer R0-Resektion (69,9%) aber ähnliche Werte für eine Rcm- und R1-Resektion (78).

Binahmed et al. erhoben bei 14,6% der Patienten einen R1-Status (74).

In anderen Studien variieren die Zahlen zwischen 1-22% (60, 84, 85, 90, 91) für eine R1-Resektion.

Es gibt bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen vermehrt R1-Resektionen. Andere Tumore der Kopf-Hals-Region beziehungsweise in anderen Körperregionen weisen deutlich weniger R1-Resektionen auf (57, 90).

Dies kann sowohl durch die komplexe Anatomie mit vielen wichtigen Strukturen als auch durch die erschwerte Resezierbarkeit in der Mundhöhle erklärt werden.

Je größer der Defekt, desto schwieriger ist eine operative Rekonstruktion. Zudem steigt das Risiko funktioneller und ästhetischer Einschränkungen mit größerer Resektionshöhle.

Somit ist behandlerseitig zwar eine möglichst großzügige Resektion eines Tumors anzustreben, jedoch unter enger Berücksichtigung des Erhalts wichtiger Strukturen (51, 86).

Durch die heutige Verwendung von 3D-Technologie lassen sich Resektionen sowie insbesondere Rekonstruktionen verbessern und erleichtern. Die stetige Optimierung von Operationstechniken hilft möglichst sichere Rekonstruktionsergebnisse zu erzielen (92).

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv zu entwickeln war bei einer in sano Resektion 18,9%, bei Rcm 28,2% sowie 63,6% bei einem R1-Status. Vergleichende Werte zeigten sich sowohl bei Kurita et al. mit 9% für R0, 20% für Rcm, 56% für eine R1-Resektion sowie auch bei Chen et al. (51, 78).

Viele Untersucher fassten eine Rcm- und eine R1 Resektion zusammen, andere wiederum trennten diese für ihre Analysen voneinander. Dies macht einen Vergleich schwieriger und verdeutlicht die Notwendigkeit einer prognoserelevanten einheitlichen Definition (75).

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ein Rcm-Status, das heißt tumorfreie Sicherheitsabstände von 1-4mm, das Risiko innerhalb von fünf Jahren zu versterben im Vergleich zu einem Sicherheitsabstand >5mm um circa 50% (HR 1,49) erhöht. Auch die Ereignisse „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ (59%, HR 1,41) sowie die „Rezidivwahrscheinlichkeit“ (59%, HR 1,41) treten vermehrt ein.

Ähnliche Trends zeigten weitere wissenschaftliche Arbeiten (51, 58, 78).

Im Gegensatz dazu erhielten Nason et al. in ihrer Studie vergleichbare Überlebens- und Rezidivraten bei Resektionsrändern sowohl >5mm als auch 3-4mm (93).

Gokavarapu et al. und Binahmend et al. fanden keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben oder die Rezidivrate zwischen einer „close margin“-Resektion und einer R0-Resektion (4, 74).

Diese Diskrepanzen können auf die unterschiedlichen Fallzahlen der Kohorten zurückzuführen sein sowie auf uneinheitliche Definitionen der Resektionsränder in den jeweiligen Studien.

Ein weiteres Problem besteht im Vorhandensein von epithelialen Dysplasien im Randbereich. Während in einigen Studien ein Resektionsrand mit enthaltenen Dysplasien als R0 bezeichnet wurde, klassifizierten wiederum andere dies als einen positiven Rand (58, 60, 74, 94).

In der vorliegenden Studie wurden alleinig hochgradig epitheliale Dysplasien im Resektionsrand als R1-Resektion gewertet.

Diese in der Wissenschaft unterschiedliche Ansicht bezüglich der Bewertung epithelialer Dysplasien ist ein Aspekt, der auch in einer Studie von Meier et al. untersucht und bestätigt wurde (72).

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten bedarf es in Zukunft der Implementierung einer standardisierten Einteilung (78).

Bei 44 Patienten wurde in der endgültigen histopathologischen Begutachtung ein Resektionsrand <1mm festgestellt. Im Gegensatz dazu war der Tumor im Resektat bei 141 Patienten randbildend mit freien Schnellschnittsrändern.

Ein Sicherheitsabstand <1mm senkte die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 33,6 % und steigerte das Sterberisiko um den Faktor 2,68. Zudem wurde das

tumorspezifische Überleben (59,1 %) bei einer R1-Resektion im Vergleich zu einer R0-Resektion um den Faktor 2,95 gesenkt.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit reduzierte sich um 44,8% und auch die Hazard Ratios waren für die Ereignisse „Gesamtüberleben“, „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ sowie „Rezidivwahrscheinlichkeit“ mit Werten um die zwei geringer aber um circa 50% höher als eine Rcm-Resektion.

Bei R1-Resektionen liegen für alle drei Ereignisse Hazard Ratios >3 vor.

Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Studien (60, 71, 74, 84-86, 90, 91, 95).

Die unterschiedlichen Ereignisraten zwischen Tumoren mit einem Sicherheitsabstand R<1- und R0_{SS} lassen sich am ehesten durch die geringe Fallzahl für Patienten mit einer R1-Resektion erklären.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine R0_{SS}-Resektion einen signifikant negativen Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensraten hat.

Viele Operateure und Pathologen stufen eine R0_{SS}-Resektion als R0 ein. Sie gehen davon aus, dass bei tumorfreien Schnellschnitten auch das komplette Karzinom entfernt wurde (96).

Hier besteht das Problem, je nach Art der Schnellschnittentnahme, wiederum in der eindeutigen Zuordnung von Schnellschnitt zum Resektat. Zudem besteht das Risiko mit den Schnellschnitten nicht alle Ränder, besonders in den tieferen Regionen, abzudecken (74). Somit könnten Tumorresiduen übersehen werden (67, 87).

Spiro et al. sowie Cooley et al. zeigten in ihren Publikationen, dass sich 2-10% der intraoperativ als frei gewerteten Schnellschnitte nach genauerer Untersuchung im Verlauf als tumorbefallen darstellen (66, 71).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass anhand der entnommenen Schnellschnitte keine eindeutige Aussage über den Resektionsabstand gemacht werden kann.

Bei Entnahme der Schnittränder in der „defect-driven margin“ Methode variiert die Breite der entnommenen Ränder sowohl stark operateurabhängig als auch innerhalb der einzelnen Proben während einer Operation.

Zudem kann durch die verändertere Aufarbeitung und Fixierung der Schnellschnitte im Vergleich zum eigentlichen Tumorresektat, aber auch durch die schon weiter oben beschriebene, bei den Schnellschnitten noch stärker ausgeprägte

Gewebsschrumpfung, keine eindeutige Aussage zum Resektionsabstand getroffen werden (74).

In weiteren Studien gilt es zu überprüfen ob die „specimen-driven margin“- der „defect-driven margin“ Methode vorzuziehen ist sowie eine Standardisierung zu implementieren.

Laut Woolgar et al. ist ein Sicherheitsabstand <1mm immer ein R1-Status, da Zellverbände in geringdifferenzierten Tumoren circa 1mm auseinanderliegen und es somit sein kann, dass einzelne Tumorresiduen nicht im Schnitt getroffen wurden. Auch Tumorzell-Satelliten, vaskuläre und neurogene Infiltration stellen ein Problem dar. Hier ist meist ein Resektionsrand von 4-5 mm notwendig (57).

Durch die Definition einer R0-Resektion ist eine adjuvante Nachbehandlung nicht indiziert, es sei denn, weitere Faktoren wie beispielsweise ein höheres Tumorstadium oder Lymphknotenbefall kommen hinzu.

Somit muss ein Umdenken im Umgang mit R0_{SS}-Resektionen stattfinden. Da eine Nachresektion bei meist schon aufwendig rekonstruierten Defekten nicht immer problemlos möglich ist, wäre eine adjuvante Strahlentherapie mit gegebenenfalls Chemotherapie das Mittel der Wahl.

Kovacs et al. untersuchten in ihrer Arbeit den Einfluss postoperativer Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit Zustand nach R1-Resektion. Sie kamen zu der Erkenntnis, dass eine Nachresektion das Gesamtüberleben nicht verbessert. Eine adjuvante Radio-(Chemo)therapie hingegen hat einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (58, 75).

Chen et al. wiederum halten multiple Nachresektion für sinnvoll, wenn die genaue Tumorlokalisation am Rand bekannt ist (51, 78).

Auch in der vorliegenden Studie verbesserte eine Strahlentherapie signifikant das 5-Jahres-Gesamtüberleben (HR 0,51), das „Mundhöhlen- und Oropharynxspezifische Überleben“ (HR 0,61)“ sowie das „Rezidivfreie Überleben“ (HR 0,66).

Kurita et al. unterstützen durch ihre Studie die These eines positiven Einflusses einer adjuvanten Strahlentherapie auf das rezidivfreie Überleben (HR 0,34) (78).

Wong et al. empfehlen in ihrer Studie, dass der Cut-Off für eine adjuvante Strahlentherapie bei zwei Millimetern Resektionsrand festzulegen ist (64).

Dagegen empfehlen Chen et al. und Gokavarapu et al. bei einer Rcm-Resektion ohne Vorhandensein weiterer Risikofaktoren die regelmäßige Tumornachsorge einer adjuvanten Strahlentherapie vorzuziehen (4, 51).

Eine prospektive, randomisiert kontrollierte Studie der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) empfiehlt eine Radio-Chemotherapie bei einem Resektionsrand <5mm bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx (97, 98).

Dagegen unterstützt die „US Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) die Auffassung, eine Radio-Chemotherapie nur bei einem Resektionsrand R1 durchzuführen (99, 100).

Auch wenn in unserer Studie eine primäre Radio-(Chemo)therapie mit signifikant niedrigeren Überlebenszeiten sowie mit erhöhten Risiken für das Eintreten aller drei Ereignisse einherging, muss berücksichtigt werden, dass sie meist nur bei multimorbiden, älteren aber auch bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen, nicht resektablen Karzinom angewandt wurde.

Jedoch zeigen sich Tendenzen, dass eine primäre Resektion mit gegebenenfalls adjuvanter Strahlentherapie, mit oder ohne Chemotherapie die besten Ergebnisse liefert (56).

Ein limitierender Faktor dieser Studie war, dass die histopathologischen Befunde nach der jeweils zum Erhebungszeitpunkt aktuellen TNM-Klassifikation befundet und in das entsprechende Register notiert wurden.

Das heißt Parameter, die aktuell eine wichtige Aussagekraft haben wie beispielsweise die Infiltrationstiefe wurden oft nicht erhoben. Auch ein Lymphknotenkapseldurchbruch hatte keinen so starken Einfluss auf die adjuvante Therapie wie heute.

Obwohl bei der Datenauswertung und Durchsicht aller Histopathologien eine Aktualisierung auf die aktuelle TNM-Klassifikation stattgefunden hatte, fehlten bei einigen Befunden die dazu notwendigen Angaben. Eine retrospektive Analyse und der Vergleich dieser Werte haben somit immer ein Bias. Um diesen Fehler zu

korrigieren ist für folgende Studien gegebenenfalls eine erneute Aufarbeitung der pathologischen Schnitte mit Reklassifizierung der Befunde auf die aktuelle TNM-Klassifikation notwendig.

Die Stratifizierung der Sicherheitsabstände ist besonders für kleinere Tumore mit einem T1- beziehungsweise T2-Stadium sinnvoll, da Tumore mit einem T3- oder T4-Status standardgemäß mit einer Radiotherapie behandelt werden, unabhängig vom Resektionsrand. Aber auch bei höheren Tumorstadien stellt es eine Entscheidungshilfe dar, ob eine adjuvante Chemotherapie mit der Strahlentherapie kombiniert werden sollte.

Ein weiterer einschränkender Faktor war die niedrige Anzahl der Personen mit einer R<1-Resektion im Vergleich zu den anderen stratifizierten Resektionsrändern. Eine multivariate Analyse war möglich, wäre bei noch höheren Fallzahlen aber aussagekräftiger.

Ein weiteres Problem waren zum Teil nicht gut beschriftete und strukturierte Schnellschnitte, die eine genaue Zuordnung zum entsprechenden Rand in der retrospektiven Betrachtung erschwerten. Hier waren die handschriftlichen Notizen oder Rücksprachen, wenn möglich, mit den einzelnen Operateuren hilfreich. Nichtsdestotrotz ist eine Verbesserung in der Markierung der Schnellschnitte und die Präsentation zum Pathologen ein weiteres Ziel (61).

5. Zusammenfassung

Tumore der Mundhöhle und des Oropharynx sind mit einem Anteil von 4-5% die siebthäufigste Krebserkrankung unter allen malignen Tumoren und die neunthäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit. Über 90% dieser Tumore sind Plattenepithelkarzinome, häufig verursacht durch Rauchen oder chronischen Alkoholkonsum.

Auch das durch oral-genitale Sexualkontakte übertragene humane Papillomavirus (HPV) hat heutzutage eine zunehmende Bedeutung.

Das Staging der Kopf-Hals-Tumore erfolgt gemäß der Einteilung der „UICC-TNM Klassifikation für maligne Tumore“, die mit der 8. Auflage nun auch die Infiltrationstiefe sowie eine extranodale Lymphknotenausbreitung berücksichtigt und Tumore mit einem positiven HPV-Status gesondert betrachtet.

Neben der Tumorgröße gibt es noch weitere prognoserelevante Faktoren wie Grading, Residual-Status, die Lymphbahninvasion sowie die perineurale beziehungsweise perinodale Tumorausbreitung.

Obwohl der Sicherheitsabstand einer der wichtigsten Variablen zur Entscheidung einer möglichen adjuvanten Therapie ist, wird er doch von einigen Parametern beeinflusst:

1. Ungenauigkeit bei der Resektion und Markierung
2. Ungenauigkeit bei der Messung
3. Schrumpfung des Gewebes mit Unterschieden bei den verschiedenen Gewebearten

Weltweit gibt es keine standardisierte Klassifizierung von Sicherheitsabständen und auch der Umgang mit Dysplasien und Carcinoma in situ im Randbereich ist uneinheitlich.

Ziel dieser Studie war es, die Überlebens-Outcomes „Gesamtüberleben“, „Mundhöhlen- und Oropharynxspezifisches Überleben“ sowie „Rezidivwahrscheinlichkeit“, abhängig von stratifizierten Sicherheitsabständen, an einer prospektiv beobachteten Kohorte retrospektiv zu analysieren.

Hierfür wurde erstmals der Einfluss von intraoperativ erhobenen tumorfreien Schnellschnitten, bei im Resektat randbildendem Tumor (R0_{ss}), in die stratifizierte

Klassifikation integriert und in einer multivariaten sowie adjustierten Analyse untersucht.

Für die Studie wurden 755 Patienten der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck mit einem diagnostizierten Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom von Januar 1992 bis 31. März 2019 einbezogen. Die erhobenen Daten wurden prospektiv in einer speziellen abteilungsinternen Tumordatenbank erfasst und statistisch analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich das Risiko in Bezug auf das Ereignis „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ in der vorliegenden Studie im Vergleich eines T1- mit einem T4-Tumor um 296% ($p < 0,01$) steigerte. Ähnliche Zusammenhänge lassen sich für die „Rezidivwahrscheinlichkeit“ sowie die „Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv“ erkennen.

Ein Rcm-Status erhöhte das Risiko innerhalb von fünf Jahren zu versterben im Vergleich zu einer R0-Resektion um circa 50% (HR 1,49).

Auch die Ereignisse „Tod durch Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom“ (59%, HR 1,41) sowie die „Rezidivwahrscheinlichkeit“ (59%, HR 1,41) treten vermehrt ein.

Generell lässt sich festhalten, dass je größer der Sicherheitsabstand gewählt wird, desto besser stellen sich sowohl das Gesamtüberleben als auch das tumorspezifische Überleben dar. Ein durch Schnellschnitt-Diagnostik festgelegter R-Status (R0_{SS}) zeigte eine vergleichbar schlechtere Prognose als die „close margin“ Resektion und sollte daher möglichst vermieden werden beziehungsweise zu einer Eskalation der adjuvanten Therapie führen.

Es ist dringend notwendig eine weltweit standardisierte Einteilung der Resektionsränder mit exakten Angaben der tumorfreien Abschnitte durch den Pathologen einzuführen.

Auch im Umgang mit epithelialen Dysplasien sollte ein Konsens gefunden werden. Bei Vorhandensein von Tumorresiduen am Resektionsrand, einhergehend mit tumorfreien Sicherheitsabständen, kann je nach Allgemeinzustand des Patienten eine adjuvante Nachbehandlung das Outcome signifikant verbessern und sollte somit frühzeitig in Erwägung gezogen werden.

Weiterhin müssen präventive Maßnahmen gefördert werden sowie eine verstärkte Aufklärung und Sensibilisierung der Patienten und der behandelnden Ärzte sowie Zahnärzte stattfinden.

Im Rahmen der Primärprävention sollten Risikofaktoren für die Tumorentstehung beispielsweise durch Nichtraucher-Kampagnen oder Erhöhung der Tabakbeziehungsweise Alkoholsteuer weiter gesenkt werden.

Die Verbesserung der Sekundärprävention von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen beinhaltet noch genauere Untersuchungen durch die behandelnden Ärzte und Zahnärzte mit dem Ziel einer frühzeitigeren Diagnosesicherung.

Durch den Einsatz und Hilfe neuer Technologien, wie der 3D-Technologie, kann eine Tumorsektion und vor allem die notwendige Rekonstruktion maßgeblich vereinfacht sowie die Möglichkeit symmetrisch ästhetische Ergebnisse zu erzielen, verbessert werden.

Die unterschiedlichen Studien bezüglich der Klassifizierung der postoperativen Resektionsränder bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen zeigen, dass die Notwendigkeit eines gemeinsamen Standards erkannt wurde.

Dies hat nicht nur das Ziel einer verbesserten Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien, sondern insbesondere die signifikante Verbesserung des Outcomes der Patienten mit einem diagnostizierten Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom, durch Anpassung der Kriterien für eine adjuvante postoperative Therapie.

III. Literaturverzeichnis

1. Krebsregisterdaten Zf. Krebs gesamt [Web page]. 12.12.2019 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html].
2. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. [Results of the DOSAK tumor register]. Mund Kiefer Gesichtschir. 2000;4 Suppl 1:S216-25.
3. AWMF. S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie. September 2012.
4. Gokavarapu S, Chander R, Parvataneni N, Puthamakula S. Close margins in oral cancers: implication of close margin status in recurrence and survival of pT1N0 and pT2N0 oral cancers. Int J Surg Oncol. 2014;2014:545372.
5. Bosetti C, Carioli G, Santucci C, Bertuccio P, Gallus S, Garavello W, et al. Global Trends in Oral and Pharyngeal Cancer Incidence and Mortality. Int J Cancer. 2020.
6. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(48):829-35.
7. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, Levi F, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. Br J Cancer. 2002;87(11):1227-9.
8. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Control. 2002;13(10):957-64.
9. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2014;50(5):380-6.
10. Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. Der Onkologe. 2019;25(3):190-200.
11. Wikipedia. Kopf-Hals-Karzinom: Wikipedia; 02.08.2019 [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Kopf-Hals-Karzinom>].
12. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010;363(1):24-35.
13. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1772-83.
14. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99(23):1801-10.

15. Milde-Busch DA. Humane Papillomviren [Webpage]. Robert Koch Institut; [updated 28.06.2018. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber HPV.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPV.html).
16. Weymuller EA, Jr. Clinical staging and operative reporting for multi-institutional trials in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 1997;19(8):650-8.
17. Institut R-K. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV- Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren: RKI; 2018 [28. Juni 2018 / Nr. 26:[Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?_blob=publicationFile.
18. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J*. 2000;188(5):262-5.
19. Jones TM, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland NJ. Waiting times during the management of head and neck tumours. *J Laryngol Otol*. 2002;116(4):275-9.
20. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res*. 2002;81(3):192-7.
21. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017. p. p.
22. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*. 2018;472(4):519-31.
23. International Consortium for Outcome Research in H, Neck C, Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen TC, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1138-48.
24. Lydiatt W, O'Sullivan B, Patel S. Major Changes in Head and Neck Staging for 2018. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:505-14.
25. Chegini S, Mitsimponas K, Shakib K. A review of recent advances in histopathological assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(1):9-13.
26. Agarwal JP, Kane S, Ghosh-Laskar S, Pilar A, Manik V, Oza N, et al. Extranodal extension in resected oral cavity squamous cell carcinoma: more to it than meets the eye. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1130-6.
27. Perri F, Longo F, Caponigro F, Sandomenico F, Guida A, Della Vittoria Scarpato G, et al. Management of HPV-Related Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Pitfalls and Caveat. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4).
28. Kaanders JH, Hordijk GJ, Dutch Cooperative H, Neck Oncology G. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol*. 2002;63(3):299-307.

29. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23(1):43-9.
30. McGurk M. Effective head and neck cancer management: a consensus document. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(3):163.
31. Vidiri A, Guerrisi A, Pellini R, Manciocco V, Covello R, Mattioni O, et al. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:73.
32. Vidiri A, Ruscito P, Pichi B, Pellini R, Covello R, Sperduti I, et al. Oral cavity and base of the tongue tumors. Correlation between clinical, MRI and pathological staging of primary tumor. *J Exp Clin Cancer Res.* 2007;26(4):575-82.
33. Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Voss PJ, Holzle F, Wolff KD, Schulze D. Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(6):753-9.
34. Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P, Karstoft J, Krogdahl A. Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging. *Acta Radiol.* 2005;46(5):492-6.
35. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(1):45-50.
36. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knecht P, Marres HA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(5):1027-32.
37. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck.* 2002;24(3):258-61.
38. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015;6(2):160-6.
39. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Luckel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol.* 2006;7(4):326-35.
40. Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(5):454-7.
41. Lippman SM, Spitz M, Trizna Z, Benner SE, Hong WK. Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer.* 1994;74(9 Suppl):2719-25.
42. Andrie J, Scharfetter VH, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol.* 2009;123(8):885-8.

43. Hoffmann TK. [Oncologic treatment concepts for head and neck cancer : Important results from the world's largest cancer congress, 2019]. HNO. 2019;67(12):896-7.
44. Bahadur S, Thakar A, Mohanti BK, Lal P. Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. J Laryngol Otol. 2002;116(1):29-32.
45. Edwards DM, Johnson NW. Treatment of upper aerodigestive tract cancers in England and its effect on survival. Br J Cancer. 1999;81(2):323-9.
46. Barzan L, Talamini R, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Franchin G. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with surgery and radiotherapy. J Laryngol Otol. 2002;116(1):24-8.
47. MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, Gilbert RW, Birt D, Davidson J. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):65-71.
48. Thomas Robbins K, Triantafyllou A, Suarez C, Lopez F, Hunt JL, Strojan P, et al. Surgical margins in head and neck cancer: Intra- and postoperative considerations. Auris Nasus Larynx. 2019;46(1):10-7.
49. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143(6):555-60.
50. Stell PM. Survival times in end-stage head and neck cancer. Eur J Surg Oncol. 1989;15(5):407-10.
51. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2012;48(7):623-8.
52. McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, Hamill R, McNeil E, Hammersley N, et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. Br J Oral Maxillofac Surg. 2003;41(4):224-31.
53. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wal JE, van der Waal I. 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. 2002;31(1):11-5.
54. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJ, Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. Oral Oncol. 2002;38(5):500-3.
55. Licitra L, Locati LD, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. Ann Oncol. 2003;14(3):367-72.
56. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39(1):137-48.

57. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol.* 2005;41(10):1034-43.
58. Kovacs AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(5):447-53.
59. Hicks WL, Jr., Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck.* 1997;19(5):400-5.
60. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.* 1990;160(4):410-4.
61. Black C, Marotti J, Zarovnaya E, Paydarfar J. Critical evaluation of frozen section margins in head and neck cancer resections. *Cancer.* 2006;107(12):2792-800.
62. Bailey JS, Blanchaert RH, Jr., Ord RA. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(9):1007-10; discussion 11.
63. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(1):17-21.
64. Wong LS, McMahon J, Devine J, McLellan D, Thompson E, Farrow A, et al. Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(2):102-8.
65. Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1978;136(4):525-8.
66. Spiro RH, Guillaumondegui O, Jr., Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck.* 1999;21(5):408-13.
67. Amit M, Na'ara S, Leider-Trejo L, Akrish S, Cohen JT, Billan S, et al. Improving the rate of negative margins after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: A prospective randomized controlled study. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1803-9.
68. Varvares MA, Poti S, Kenyon B, Christopher K, Walker RJ. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. *Laryngoscope.* 2015;125(10):2298-307.
69. Layfield EM, Schmidt RL, Esebua M, Layfield LJ. Frozen Section Evaluation of Margin Status in Primary Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck: A Correlation Study of Frozen Section and Final Diagnoses. *Head Neck Pathol.* 2018;12(2):175-80.
70. Du E, Ow TJ, Lo YT, Gersten A, Schiff BA, Tassler AB, et al. Refining the utility and role of Frozen section in head and neck squamous cell carcinoma resection. *Laryngoscope.* 2016;126(8):1768-75.
71. Cooley ML, Hoffman HT, Robinson RA. Discrepancies in frozen section mucosal margin tissue in laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2002;24(3):262-7.

72. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. 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*. 2005;27(11):952-8.
73. Tasche KK, Buchakjian MR, Pagedar NA, Sperry SM. Definition of "Close Margin" in Oral Cancer Surgery and Association of Margin Distance With Local Recurrence Rate. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(12):1166-72.
74. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*. 2007;43(8):780-4.
75. Yamada S, Kurita H, Shimane T, Kamata T, Uehara S, Tanaka H, et al. Estimation of the width of free margin with a significant impact on local recurrence in surgical resection of oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(2):147-52.
76. Dik EA, Willems SM, Ipenburg NA, Adriaansens SO, Rosenberg AJ, van Es RJ. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence: margins of 3 mm as safe as 5 mm. *Oral Oncol*. 2014;50(6):611-5.
77. Helliwell T WJ. Standards and minimum datasets for reporting common cancers. Dataset for histopathology reporting of mucosal malignancies of the oral cavity. In: Pathologists TRCo, editor. Standards and datasets for reporting cancers. 1 ed 2013.
78. Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, Xiao T, Kamata T, Koike T, et al. Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010;46(11):814-7.
79. Müller-Waldeck R. Competing Risks – woran stirbt der Patient? *ärztliches-journal* 2018 [Available from: http://www.aerztliches-journal.de/fileadmin/user_upload/news/medizin/Studien_verstehen/4_CompetingRisks.pdf.
80. Zhang X, Zhang MJ, Fine J. A proportional hazards regression model for the subdistribution with right-censored and left-truncated competing risks data. *Stat Med*. 2011;30(16):1933-51.
81. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
82. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
83. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c214-7.
84. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32(1):30-4.
85. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1978;1(2):107-11.

86. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, Lam KY, Ho CM, Chow TL, et al. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg*. 2000;180(2):139-43.
87. Varvares MA, Walker RJ, Chiosea S. Does a specimen-based margin analysis of early tongue cancer better predict local control? *Laryngoscope*. 2016;126(11):2426-7.
88. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer*. 2011;63(7):983-90.
89. Henkel PDDK-O. HPV-bedingter Mund- und Rachenkrebs (Chancen der Früherkennung in der Facharztpraxis) [Available from: <https://sgdu-mbh.de/dateien/concile/Prevo-Check-Booklet.Facharzt.pdf>.
90. Jones AS. Prognosis in mouth cancer: tumour factors. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994;30B(1):8-15.
91. Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE, Scott C, Laramore GE, et al. Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope*. 1993;103(1 Pt 1):64-8.
92. Hakim SG, Tehrany AS, Wendlandt R, Jacobsen HC, Trenkle T, Sieg P. The impact of harvest length and detachment of the interosseous membrane on donor-site morbidity following free fibula flap surgery-a biomechanical experimental study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(11):1939-42.
93. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sandor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(5):625-9.
94. Upile T, Fisher C, Jerjes W, El Maaytah M, Searle A, Archer D, et al. The uncertainty of the surgical margin in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2007;43(4):321-6.
95. Ravasz LA, Slootweg PJ, Hordijk GJ, Smit F, van der Tweel I. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 1991;19(7):314-8.
96. Bulbul MG, Tarabichi O, Sethi RK, Parikh AS, Varvares MA. Does Clearance of Positive Margins Improve Local Control in Oral Cavity Cancer? A Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(2):235-44.
97. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
98. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-50.
99. Ch'ng S, Corbett-Burns S, Stanton N, Gao K, Shannon K, Clifford A, et al. Close margin alone does not warrant postoperative adjuvant radiotherapy in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2013;119(13):2427-37.

100. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.

IV. Danksagungen

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Dr. Samer Hakim, für die vielen Stunden, die er sich mit mir zusammengesetzt hat, um die Arbeit zu besprechen und konstruktiv voran zu bringen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Dr. Peter Sieg für die tolle Unterstützung und die Möglichkeit, an seinem Institut meine Dissertation zu schreiben.

Ebenfalls gilt mein herzlicher Dank Herrn Ubai Alsharif für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonders zu erwähnen ist meine Frau Dr. Lea von Bialy, die mich nun auch bei meinem zweiten Studium und dieser Promotion tatkräftig unterstützt und gefördert hat.

Lieben Dank auch an meine Familie, dass sie immer für mich da ist.

V. Lebenslauf

Dr. Robert von Bialy, geb. Dalaker

*17.05.1988



Hochschulbildung

04/2008 –05/2014	Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
10/2014 – 10/2018	Studium der Zahnmedizin am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Promotion

Juli 2014	„Assoziationen zwischen legalem und illegalem Substanzgebrauch zur körperlichen Leistungssteigerung und Schmerzmittelkonsum im Kollektiv der IRONMAN-Triathleten“ (Note: Magna cum laude)
-----------	--

Beruflicher Werdegang

Seit November 2014	Weiterbildung zum Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Lübeck
--------------------	--

Publikationen

11/2013	Associations between physical and cognitive doping: a cross-sectional study in 2.997 triathletes.
10/2016	Analgetics use in competitive triathletes: its relationship to doping and on predicting its usage.