

Metastasierungs- und Rezidivverhalten, sowie Überlebenszeitanalyse von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau – einem Krankenhaus im ehemaligen Uranabbaugebiet der Wismut AG

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Annemarie Viktoria Gerlach

aus

Rodewisch

Berichter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Marcus Gerressen
Prof. Dr. med. Andreas Prescher

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2025

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	1
1.2 Klinik, Früherkennung und Diagnostik.....	2
1.3 Therapie	3
2. Zielsetzung	7
3. Material und Methoden	8
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten.....	8
3.2 Methodik der Datenerhebung	9
3.3 Beobachtungsgrößen und Studienendpunkte	10
3.4 Klassifikation und Tumorstadien	11
3.4.1 TNM-Klassifikation	11
3.4.2 R-Status	13
3.4.3 Grading	13
3.4.4 Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion.....	13
3.4.5 Tumorstadien nach UICC-Kriterien.....	14
3.5 Bildgebende Verfahren	14
3.6 Biopsie und Histopathologie	16
3.7 Statistische Datenanalyse.....	17
4. Ergebnisse	18
4.1 Deskriptive Statistik zur Patientencharakteristik.....	18
4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristik.....	18
4.1.2 Risikofaktoren chronischer Tabak- und Alkoholabusus	20
4.1.3 Follow-up-Zeit	24
4.2 Deskriptive Statistik zur Tumorcharakteristik.....	25
4.2.1 Präkanzerosen, Tumor-assoziierte Plattenepithelveränderungen..	25
4.2.2 Tumorlokalisation, Differenzierung und Tumorstadien.....	27
4.3 Überleben	31
4.3.1 Deskriptive Statistik Überleben bzw. postoperativer Status	31
4.3.2 Überlebensraten.....	33
4.4 Zervikale Lymphknotenmetastasen	45
4.5 Fernmetastasen.....	49
4.6 Lokalrezidive.....	56
4.7 Zweitkarzinome	62
5. Diskussion	64
5.1 Patienten- und Tumorcharakteristik	64
5.2 Überleben.....	67

5.3	Zervikale Lymphknotenmetastasen	74
5.4	Fernmetastasen.....	78
5.5	Lokalrezidive.....	81
5.6	Zweitkarzinome	84
5.7	Zwickau in der Nähe eines ehemaligen Uranabbaugebietes der Wismut..	86
5.8	Gesundheitliche Auswirkungen des Uranabbaus im Wismut-Gebiet.....	89
5.9	Stärken und Schwächen dieser Studie	96
6.	Zusammenfassung	101
	Tabellenverzeichnis.....	
	Abbildungsverzeichnis.....	
	Literaturverzeichnis.....	
	Anhang	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
♂ / ♀	Männer(n) / Frauen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMWK	Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Karzinom
CGMH	Chang Gung Memorial Hospital
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
DOI	depth of invasion (Invasionstiefe)
ENE	extranodal extension (extranodales Wachstum)
ERR	Excess Relative Risk <u>oder</u> zusätzliches relatives Risiko
FM	Fernmetastasen
Gl.	Glandula (Speicheldrüse)
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
H.	Herde
Hals-LK-Stationen	Halslymphknotenstationen
HBK	Heinrich-Braun-Klinikum
HM	Hautmetastasen
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HPV 16	Humanes Papillomavirus 16
HR	Hazard Ratio
HWS	Halswirbelsäule
J.	Jahre
K.	Konsum
KI	Künstliche Intelligenz
KIS	Krankenhausinformationssystem
KM	Knochenmetastasen
N	Lymphknotenbefall
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastasen
LR	Lokalrezidiv
LWS	Lendenwirbelsäule
M	Fernmetastasen

MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
MM	Muskelmetastasen
MRT	Magnetresonanztomografie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
ND	Neck Dissection
OSCC	oral squamous cell carcinoma
OPG	Orthopantomogramm (Panoramaschichtaufnahme)
P.	Patientinnen und Patienten
PE-Ca	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
POJ	postoperatives Jahr
PUMA	Pooled Uranium Miner Analysis
py	Pack Years = Packungsjahre = Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen ($1 \triangleq 20$ Zigaretten) multipliziert mit Raucherjahren
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SAG Wismut	Sowjetische Aktiengesellschaft Wismut
SDAG Wismut	Sowjetisch-Deutsche Aktiengesellschaft Wismut
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
T	Primärtumor
UdSSR	Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken (ehemalige Sowjetunion)
UICC	Union internationale contre le cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
VK	Verlaufskontrolle
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WLM	Working Level Month(s)
Zweit-Ca	Zweitkarzinom

1. Einleitung

Das orale Plattenepithelkarzinom (orale PE-Ca, Oral squamous cell carcinoma, OSCC) ist ein maligner Tumor, der von den Epithelien der Mundschleimhaut ausgeht.

1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 15.000 Menschen an Mundhöhlen- und Rachenkrebs, wobei es sich in 87% dieser Fälle um Plattenepithelkarzinome handelt (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2023). Insgesamt steht im Hinblick auf Krebsneuerkrankungen der Mundhöhlen- und Rachenkrebs damit an siebter Stelle bei Männern und 15. Stelle bei Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2019). Weltweit beträgt die Inzidenz des oralen PE-Ca etwa 263.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Safi et al., 2017). Die schlechte Prognose des OSCC mit einer weltweiten Sterblichkeit von etwa 128.000 Todesfällen pro Jahr (Safi et al., 2017) ist vorwiegend auf die Rezidive mit invasivem lokalem Wachstum und Metastasierung zurückzuführen (González-García et al., 2009). Insgesamt wird ein „[weltweiter] Anstieg der Erkrankungshäufigkeit registriert“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 16), sodass eine frühzeitige Diagnostik und Therapie dieser Tumorerkrankung von großer Bedeutung sind, da das Mundhöhlenkarzinom an 15. Stelle der krebsbedingten Todesursachen weltweit steht (Sung et al., 2020).

„Haupttrisikofaktoren für das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms sind chronischer Tabak- und Alkoholabusus [...]. Bei chronischem Tabak- oder Alkoholabusus ist ein bis zu 6-fach, bei Kombination beider Risikofaktoren ein bis zu 30-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko vorhanden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 22). Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines oralen PE-Ca sind Kautabak (Critchley et al., 2003), eine einseitige Ernährung wie beispielsweise „übermäßiger Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 22) und genetisch prädisponierende Faktoren wie z.B. die reduzierte Genaktivität des Tabakkarzinogen-entgiftenden Enzyms UGT1A7 (Zheng et al., 2001), ein Polymorphismus im OGG1-DNA-Reparaturenzym (Elahi et al., 2002) oder die verminderte Expression von Nukleotidexzisions-Reparaturgenen (Cheng et al., 2002). Außerdem können mechanische Alterationen der Mundschleimhäute im Sinne einer Leukoplakie oder squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN) die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen begünstigen. Letztere werden unterschieden in niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige Neoplasien, welche mit steigendem Karzinomrisiko einhergehen, sodass eine komplette Exzision dieser Vorläuferläsionen empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Eine Infektion mit Humanen Papillomviren – insbesondere dem Hochrisiko-Typ HPV 16 – spielt zwar bei Oropharynxkarzinomen als Risikofaktor eine entscheidende Rolle, zeigt aber

„nur ein gering erhöhtes Erkrankungsrisiko für Mundhöhlenkarzinome [...], [da] die Prävalenz HPV-getriebener Tumoren in der Mundhöhle aufgrund der derzeitigen Studienlage auf unter 5% geschätzt [wird]“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 24). Dieser vergleichsweise geringe Anteil entspricht auch der praktischen Erfahrung in der Klinik für MKG-Chirurgie des Heinrich-Braun-Klinikums in Zwickau.

1.2 Klinik, Früherkennung und Diagnostik

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit der Begriff „Patient“ bzw. „Patienten“ verwendet. Dabei sind stets alle Geschlechter gleichermaßen gemeint. Ebenso verhält es sich für alle weiteren Personenbezeichnungen.

Das orale PE-Ca kann sich im Mundboden, Retromolarbereich, am Gaumen oder seitlichen Zungenrand manifestieren. Aber auch der Zungengrund, Zungenkörper, die Gingiva oder sonstige Regionen wie Alveolarfortsatz, Alveolarkamm oder Wangen- bzw. Lippenschleimhaut können betroffen sein. Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle präsentieren sich klinisch in Form von Gewebeüberschüssen, Gewebedefekten, Farbveränderungen, Verhärtungen, Ulzerationen bzw. leukoplakischen Auflagerungen der Mundschleimhaut (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Zu Beginn äußert sich das orale PE-Ca häufig als schmerzlose Schleimhautläsion mit unruhiger bis zerklüfteter Oberfläche, Fibrin-Belägen und Blutungsneigung. Je nach Tumorwachstum führt das Mundhöhlenkarzinom dann - je nach Lokalisation - zu Zahnlockerungen, Foetor ex ore, Halslymphknotenschwellungen, Schluck-, Kau- oder Sprechschwierigkeiten, Frakturen des Kieferknochens, Nervenläsionen mit Taubheitsgefühl oder Tumordurchbrüchen bis in die äußere Haut. Erst spät treten Schmerzen, Leistungsabfall, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) auf. Anhand dieser Symptome eine entsprechende Befundabklärung einzuleiten, ist u.a. deshalb von eminenter Wichtigkeit, da eine frühzeitig eingeleitete Diagnostik und Therapie die Prognose von Mundhöhlenkrebs deutlich verbessern (Pitiphat et al., 2002). Denn progredientes Tumorwachstum eines Mundhöhlenkarzinoms geht mit einem erhöhten Risiko für Metastasierung einher, welche primär lymphogen in die regionalen Halslymphknoten erfolgt, aber auch über hämatogene Streuung die inneren Organe wie die Lunge und Leber betreffen kann. Zudem ist ein infiltratives Wachstum in den Kieferknochen oder die Gesichtsteile möglich.

Das initiale Tumorwachstum präsentiert sich meist schmerzlos, sodass es häufig zu einer zeitlichen Verzögerung der Befundabklärung von einigen Wochen kommt (Pitiphat et al., 2002; Jones et al., 2002). Bis vor einigen Jahren gab es keine ausreichende Evidenz für effektive Screening-Programme zur Früherkennung von Kopf-Hals-Karzinomen (Kujan, 2002), sodass die Diagnoseverzögerung nicht selten zu besonders stark ausgeprägten Tumorbefunden führte. Inzwischen gibt es jedoch zunehmend Ansätze zur

Aufklärung und Früherkennung von Kopf-Hals-Tumoren wie beispielsweise die Kopf-Hals-Awareness-Week als etablierte Kampagne von der European Head and Neck Society (<https://makesensecampaign.eu/de/uber-die-kampagne/>, Zugriff am 09.03.2024), bei welcher jedes Jahr im September bzw. Oktober europaweit Veranstaltungen zur konkreten Aufklärung über Kopf-Hals-Karzinome stattfinden. Zudem gibt es Früherkennungsstrategien wie die Bürstenbiopsien als „einfach zu handhabende Technik in der zahnärztlichen Praxis“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 25) zur histologischen Untersuchung möglicher maligner Veränderungen der Mundschleimhaut.

Die definitive Gewebegewinnung zur histopathologischen Einordnung erfolgt jedoch als Inzisionsbiopsie mittels Skalpell, zumeist aus dem Randbereich des Tumors (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Als zahnärztliche Basisdiagnostik sollten zudem eine Erhebung des Zahnstatus und Panoramaschichtaufnahme des Kiefers angefertigt werden, insbesondere im Hinblick auf eine etwaige Strahlentherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Mittels Computertomografie der Kopf-Hals-Region erfolgt eine genaue Darstellung der lokalen Ausbreitung des oralen PE-Ca (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zum Tumor-Staging gehören zudem Thorax-CT, Abdomensonografie und ggf. Abdomen-CT, um die Ausbreitung und eine etwaige Metastasierung des Tumors zu eruieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Alternativ können bei spezifischen Fragestellungen oder Indikationen auch ein MRT der Kopf-Hals-Region oder ein PET-CT veranlasst werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Anhand des Histologiebefundes und der radiologischen Ergebnisse im Sinne eines Stagings kann der Tumor entsprechend der TNM-Klassifikation zugeordnet werden. Mithilfe dieser Informationen können statistische Prognosen abgeleitet und im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards „unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 42) individuelle Therapiepläne für die entsprechenden Patienten festgelegt werden.

1.3 Therapie

Je nach Allgemeinzustand der Patienten, Komorbiditäten und Tumorstadium sollte ein kurativer oder palliativer Ansatz der Tumorbehandlung verfolgt werden. Bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen mit geringem Risiko für eine Metastasierung sollte eine alleinige operative Tumorentfernung angestrebt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Diese beinhaltet neben der Primärtumorresektion zudem die Halslymphknoten-ausräumung (Neck Dissection) in den Lymphknotenleveln entsprechend der Robbins-Klassifikation (Robbins et al., 2002). Dabei werden – wie innerhalb der Tabelle 1 – beschrieben folgende Halslymphknotenstationen bzw. Lymphknotenlevel entschieden:

Tabelle 1: Definition der Lymphknotenlevel bzw. Halslymphknotenstationen nach Robbins

Level	Bezeichnung	anatomische Begrenzung
IA und IB	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
IIA und IIB	obere juguläre Lymphknotengruppe	ventral und dorsal der V. jugularis
III	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	untere juguläre Lymphknotengruppe	zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
VA und VB	hinteres Halsdreieck	zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

(aus Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 48; nach Robbins et al., 2002)

Die Neck Dissection kann entweder elektiv (prophylaktisch) oder bei klinischem Verdacht auf das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in kurativer Intention erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Weiterhin werden folgende Formen der Neck Dissection unterschieden: „Radikale Neck Dissection [mit] Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des N. accessorius, der V. jugularis und des M. sternocleidomastoideus, Modifizierte radikale Neck Dissection [mit] Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen, Selektive Neck Dissection [mit] Ausräumung von weniger Levels als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Ausräumung der Level I-III, [und] Erweiterte Neck Dissection [mit] Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 48).

Zudem gehören zur chirurgischen Therapie eine entsprechende Weichteilrekonstruktion mit lokaler Defektdeckung oder einem geeigneten mikrochirurgischen Transplantat, sowie – falls notwendig – eine knöcherne Rekonstruktion mit einem freien bzw. mikrochirurgischen Knochentransplantat. Bei fortgeschrittenen oralen Plattenepithelkarzinomen (T3 bzw. T4) mit entsprechend höherem Metastasierungsrisiko, knappen Sicherheitsabständen, positiven Resektionsrändern (R1 bzw. R2), perineuraler Invasion (Pn1), Gefäßinvasion (V0) oder Lymphknotenbefall (N > 0) sollte zusätzlich zur chirurgischen Resektion eine zeitnahe postoperative Therapie erfolgen. „Bei Vorliegen einer pN1 Kategorie eines pT1 oder pT2 Plattenepithelkarzinoms kann die Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie angeboten werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 63). Als zusätzliche postoperative Therapieoptionen in kurativer Intention stehen hierbei die adjuvante Bestrahlung, Radiochemotherapie oder Radioimmuntherapie zur Verfügung.

Die alleinige Chemotherapie wird beim Mundhöhlenkarzinom nur in palliativer Situation eingesetzt. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Rodgers Jr. et al., 1993)

Als alternative kurative Therapieoption steht auch eine konservative Behandlung mittels alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie zur Verfügung, wobei jedoch in bisherigen prospektiv randomisierten Multicenterstudien weder für frühe Tumorstadien noch für fortgeschrittenere Mundhöhlenkarzinome eine Überlegenheit der alleinigen Strahlentherapie gegenüber der Operation – noch andersherum – identifiziert werden konnte (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Neben der Kuration hat die Strahlentherapie zur Tumorreduktion auch ihr Einsatzgebiet in der palliativen Situation mit dem Ziel der tumorbedingten Leidenslinderung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Je nach Anwendungsziel und Gesamtsituation wird im Rahmen der Strahlentherapie die Gesamtdosis „in mehreren Einzeldosen entweder konventionell fraktioniert (1,8-2,0 Gy täglich, 5x/Woche), akzeleriert (>10 Gy/Woche) oder hyperfraktioniert (1,1-1,2 Gy, 2x täglich) verabreicht“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 59).

Im Vergleich zur alleinigen Radiatio zeigt die Kombination von Bestrahlung mit Chemotherapie beim Mundhöhlenkarzinom einen Überlebensvorteil von 17%, sodass diese zu bevorzugen ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 62). „Bei einer simultanen primären Radiochemotherapie sollte die Chemotherapie mit Cisplatin oder einer Cisplatinhaltigen Kombination erfolgen. [...] Alternativ zu einer Radiochemotherapie kann eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab durchgeführt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 61). Diese postoperative Therapie aus Kombination von Bestrahlung und dem Einsatz von Cetuximab wird als adjuvante Radioimmuntherapie beschrieben. Bei vorbestehender fortgeschrittener Niereninsuffizienz, nierenschädlicher Dauermedikation, schweren peripheren Neuropathien oder schweren Hörstörungen ist beispielweise eine platinhaltige Chemotherapie aufgrund der nephro-, neuro- und ototoxischen Eigenschaften von Cisplatin kontraindiziert (Dellas, 2017), sodass alternativ Cetuximab (ERBITUX®) als Immuntherapeutikum eingesetzt werden kann.

Ein Mundhöhlenkarzinom gilt in der Regel dann als unheilbar, wenn eine Resektion aufgrund der starken Tumorausdehnung nicht mehr möglich ist, eine Strahlentherapie keinen kurativen Effekt mehr erwarten lässt, der Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten für eine kurative Therapie zu stark reduziert ist oder Fernmetastasen vorhanden sind (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Patienten in einer solchen palliativen Situation mit einem noch guten Allgemeinzustand sollen eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab im Sinne einer palliativen Immunchemotherapie erhalten. Cetuximab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtet ist, für welchen u.a. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Appetitlosigkeit als häufige Nebenwirkungen beschrieben sind (Preiß et al., 2014). Seit über 10 Jahren wird die Kombination von Cetuximab mit einem

platinbasierten Chemotherapeutikum (Cisplatin) und zusätzlich 5-Fluoruracil als Standardtherapie bei Patienten in der palliativen Situation mit einem noch guten Allgemeinzustand durchgeführt, da die Studie EXTREME valide Daten bezüglich der Vorteile dieser Kombination lieferte (Vermorken et al., 2008). Auch bei einem Großteil der Patienten unserer Studie wurde beim Erreichen der palliativen Situation dieses Therapieregime angewendet. Bei palliativen Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kann jedoch auch eine Monotherapie mit Cisplatin oder Cetuximab erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Im Rahmen eines palliativen Behandlungskonzeptes soll „[n]ach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie mit Cetuximab [...] eine Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor gemäß Zulassungsstatus durchgeführt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 75). In diesem Zusammenhang kommt bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumorzellen der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA®) infrage, welches ein humanisierter monoklonaler Antikörper ist. Dieser Antikörper bindet an das Transmembranprotein Programmed death 1 Rezeptor (PD-1) auf den Immunzellen (v.a. T-Zellen und Pro-B-Zellen) und blockiert somit eine Interaktion zwischen PD-1 und seinem Liganden PD-L1 auf den Tumorzellen, sodass PD-L1 die Immunzellen nicht mehr in ihrer Funktion behindern kann und der Tumor somit für das Immunsystem sichtbar und angreifbar wird (Preiß et al., 2014). Pembrolizumab kann „als first line Monotherapie oder in Kombination mit Platin und 5-Fluoruracil eingesetzt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 74). Als häufigste Nebenwirkungen sind Diarrhö, Übelkeit, Juckreiz, Hautausschlag, Müdigkeit und Autoimmunreaktionen wie beispielsweise Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis und Nephritis beschrieben (Preiß et al., 2014).

Ein alternativer Checkpoint-Inhibitor zu Pembrolizumab mit Bedeutung für das orale PE-Ca ist der humanisierte monoklonale Anti-PD1-Antikörper Nivolumab. Dieser basiert auf dem gleichen Wirkprinzip wie Pembrolizumab und ist v.a. mit pulmonalen Nebenwirkungen (Husten, Atemwegsinfektionen, Pneumonitis) und Obstipation assoziiert (Preiß et al., 2014). Letztendlich wird eine individuelle Therapieentscheidung anhand der Einschätzung durch die behandelnden Ärzte, der Empfehlungen im interdisziplinären Tumorboard und in gemeinsamer Absprache mit dem Patienten bzw. der Patientin selbst getroffen.

2. Zielsetzung

Zwischen 1946 und 1990 wurden von der Wismut AG in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik etwa 216.350 Tonnen Uranerz abgebaut. Die Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Heinrich-Braun-Klinikums in Zwickau, welches in der Nähe dieses ehemaligen Uranabbaugebietes liegt, ist ein primäres Überweisungszentrum für Patienten mit Mundhöhlenkrebs aus dieser Region (Erzgebirge, Ostthüringen, Vogtland und Zwickau). In vielen Studien konnte der signifikante Einfluss der Radon-Exposition auf das Lungenkrebsrisiko gezeigt werden (Lubin et al., 1994; BEIR, 1999; Tomasek, 2008). Aber nur wenige Studien konnten eine signifikante Korrelation zwischen Radon und anderen Krebsarten – wie beispielsweise Mundhöhlenkarzinomen – nachweisen (Kreuzer et al., 2009; Darby et al., 1995). Ziel dieser Studie war es daher, die oralen Plattenepithelkarzinome von Patienten aus dieser potentiell strahlenbelasteten Region hinsichtlich ihrer Tumorbiologie näher zu betrachten.

In dieser Studie soll u.a. untersucht werden, ob die vorhandenen speziellen Umweltnoxen aufgrund des im Zwickauer Umland stattgehabten Uranabbaus einen Einfluss auf den Primärtumor, sowie die Entwicklung von Lokalrezidiven, regionären Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen ausüben. Außerdem soll analysiert und mit Daten aus internationaler Literatur verglichen werden, in welcher Art und Weise die Lokalrezidive bzw. Metastasen der oralen Plattenepithelkarzinome von Patienten aus dieser Umgebung mit folgenden Parametern assoziiert sind: Primärtumorlokalisation, Grading, Staging und Therapieverfahren (inkl. Sicherheitsabstand bei der Tumorresektion und adjuvanter Behandlung). Zusätzlich dazu soll eine Metastasierungs- und Infiltrationspräferenz in spezifische Lymphknoten, Organe oder sonstige anatomische Strukturen im Untersuchungskollektiv identifiziert werden. Ziel ist es, zu eruieren, inwiefern prognostische Parameter und Metastasierungswahrscheinlichkeiten für Mundhöhlenkarzinome aus internationalen Datenerhebungen mit unserem Kollektiv übereinstimmen und in welchen Punkten sie sich unterscheiden.

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zum Rezidiv- und Metastasierungsverhalten von oralen Plattenepithelkarzinomen können bei der zukünftigen Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Mundhöhlenkarzinom aus dieser speziellen Region berücksichtigt werden, um schlussendlich die Therapie, Tumornachsorge und Überlebensrate zu optimieren. Die Erkenntnisse aus dieser Datenanalyse bieten einen Anhaltspunkt und Anreiz für zukünftige größere multizentrische Studien, die den geographischen und beruflichen Einfluss des Abbaus radioaktiver Mineralien durch ionisierende Strahlenexposition auf die Tumorbiologie anderer Krebsarten als das Bronchialkarzinom genauer betrachten und Besonderheiten im Tumorverhalten offenbaren.

3. Material und Methoden

Die klinisch-retrospektive Studie zum Thema „Metastasierungs- und Rezidivverhalten, sowie Überlebenszeitanalyse einer Patientenkohorte mit oralem Plattenepithelkarzinom im Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau – einem Krankenhaus im ehemaligen Uranabbaugebiet der Wismut AG“ wurde in den Jahren 2020 und 2021 im Rahmen dieser Dissertation in Zusammenarbeit zwischen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) des Heinrich-Braun-Klinikums (HBK) Zwickau und der MKG der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen University durchgeführt.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

In Form einer retrospektiven Analyse erfolgte eine Datenerhebung von 142 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, die im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2019 in der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Heinrich-Braun-Klinikums (HBK) in Zwickau diagnostiziert und operativ behandelt wurden. Zu den Einschlusskriterien zählten ein orales PE-Ca mit erfolgtem Tumor-Mapping bzw. Primärtumor-Operation in der MKG-Klinik im HBK Zwickau im entsprechenden Zeitraum, eine suffiziente Dokumentation im Krankenhausinformationssystem (KIS), eine Tumor-Nachsorge im HBK nach Schema und ein Alter ≥ 18 Jahre.

Dementsprechend wurden folgende intraorale Tumore von der Datenerhebung ausgeschlossen: Plattenepithelpapillom, Adenokarzinom, Adenoidzystisches Karzinom, Mucoepidermoidkarzinom, Keratozystisch odontogener Tumor, Ameloblastom, Fibrom, Chondrosarkom, Osteosarkom, Lymphom, Hämangiom, Carcinoma in situ ohne nachfolgendes Plattenepithelkarzinom und primär extraorale Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. Auch reine Leuko- bzw. Erythroplakien, Plattenepithelhyperplasien oder chronisch bzw. akut entzündliche Veränderungen der Mundschleimhaut ohne nachfolgendes Plattenepithelkarzinom wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Zudem wurden Primärtumor-Operationen, die nicht im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2019 in der MKG des HBK erfolgten, ausgeklammert. In die Datenerhebung nicht aufgenommen wurden somit auch die Patientinnen und Patienten, deren orales PE-Ca beispielsweise durch die krankenhauserne Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (HNO) oder eine externe MKG eines anderen Krankenhauses (z.B. Klinikum Chemnitz, Unikliniken Jena, Leipzig und Dresden) primär operiert worden war. Weiterhin zählten zu den Ausschlusskriterien eine mangelhafte Dokumentation im KIS und ein Alter unter 18 Jahre.

Ein Stellungnahme zum Ausschluss ethischer Konflikte der Studie erhielten wir am 27.11.2020 durch die Ethik-Kommission der RWTH Aachen University. Diese versicherte uns, dass keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken gegen das Forschungsvorhaben vorliegen. Eine Einverständniserklärung der Patienten war der Ethik-

Kommission zufolge nicht erforderlich, da die Patientendaten lediglich retrospektiv gesammelt und in Form einer monozentrischen Studie anonymisiert statistisch aufbereitet wurden, sodass die Studie keinen Einfluss auf die Behandlung der entsprechenden Personen genommen hat. Zur Wahrung des Datenschutzes erfolgte eine Anonymisierung über eine Patienten-ID (Patient 1, ..., Patient 142).

3.2 Methodik der Datenerhebung

Es handelt sich um eine monozentrische Studie an einem Schwerpunktversorger-Krankenhaus am Standort Zwickau. Über die analogen OP-Bücher der Jahre 2013 bis 2019 wurden zunächst die Patienten extrahiert, welche prinzipiell für die Studie in Frage kamen. Dabei wurden jene aufgelistet, bei denen in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie eine Biopsie, ein Tumor-Mapping, eine große Tumor-Operation oder eine Lappenanpassung vorgenommen wurde. Nachdem eine Auflistung aller potenziellen Studienteilnehmer erstellt worden war, konnten im KIS (Medico, CGM-Group, Deutschland) die Patientendaten herausgesucht und hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft werden. Für die anschließende Datenerfassung standen die digitalen Patientendaten im Medico-System und die analoge Patientenakte aus dem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) der MKG am HBK Zwickau zur Verfügung, über welches die Überweisung, Diagnostik- bzw. Therapievorbereitung und Tumornachsorge der Patienten mit Mundhöhlenkarzinom erfolgt. Zunächst konnte anhand der jeweiligen Befundreiter im Medico-System ein Überblick zur Diagnose und Therapie des Patienten bzw. der Patientin gewonnen werden. Anhand der Arztbriefe wurden Geburts- und ggf. Sterbedatum, Überweiser, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, durchgeführte Operationen und weiterführende Therapien erfasst. Individuelle Risikofaktoren wie Alkohol- und Tabakabusus wurden mithilfe der analogen MVZ-Akten und den darin enthaltenen Anamnesebefunden oder Rehabilitationsprotokollen eruiert. Diese erbrachten zudem Aufschluss über die Berufsanamnese und Familienanamnese bezüglich Tumorerkrankungen.

Die Histologiebefunde der untersuchten Gewebeproben durch die Pathologie der Universität Leipzig gaben Aufschluss über Tumorlokalisierung, UICC-Stadium, Grading, Staging, maximale Tumorgöße, maximale Tumordinfiltrationstiefe, submandibuläre oder zervikale Lymphknotenmetastasen, Weichteil- bzw. Knocheninfiltration, sonstige infiltrierte anatomische Strukturen, Resektionsrand und minimalen Abstand zum Resektionsrand (Sicherheitsabstand). Weiterhin wurden entzündliche Veränderungen oder Präkanzerosen wie Leukoplakie, Erythroplakie, Lichen ruber oder SIN in der Datentabelle miterfasst. Außerdem konnte über die Anmerkungen der Pathologie der Universität Leipzig nachvollzogen werden, ob der Schnellschnitt tumorfrei war oder eine Nachresektion erforderlich war und durchgeführt wurde, und ob nach der Paraffinaufarbeitung (histologische Aufarbeitung mit speziellen Färbemethoden) die Schnellschnittdiagnose

geändert oder korrigiert wurde. Auch Verlaufsbiopsien wurden in den gesammelten Daten notiert. Für ein vollständiges Staging wurden radiologische Befunde von Kopf-Hals-CT mit Kontrastmittel, Sonografie Abdomen, Röntgen-Thorax, Thorax-CT mit Kontrastmittel oder ggf. Kopf-Hals-MRT in unserer Datensammlung erfasst. Auch postoperative Restaging-CT-Untersuchungen wurden protokolliert.

Weiterhin gaben die Arztbriefe der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Auskunft über die bestrahlten Regionen inkl. Dosis (in Gy), die durchgeführte Chemotherapie inkl. verwendeter Chemotherapeutika oder über eine stattgehabte Immuntherapie. Auch eine Ablehnung durch Patienten oder Nichtdurchführbarkeit (z.B. aufgrund neu aufgetretener Kontraindikationen) von adjuvanter Weiterbehandlung wurden durch entsprechende Verlegungsbriefe ersichtlich. Arztbriefe von anderen Fachrichtungen gaben häufig zusätzlich Aufschluss über Zweitkarzinome anderer Körperregionen oder Nebendiagnosen der Patienten. Todesdaten inklusive Todesursache konnten anhand der im KIS hinterlegten Daten oder mit Hilfe des MVZ-Personals der MKG am HBK Zwickau, welche durch die Angehörigen oder den ambulanten bzw. stationären Palliativdienst über den zwischenzeitlichen Tod der Patienten informiert worden waren, gewonnen werden. Einige Patienten verstarben aufgrund ihres Primärtumors oder eines Rezidivs auf der Intensiv- oder Palliativstation des Heinrich-Braun-Klinikums Zwickau, sodass das genaue Versterben in solchen Fällen präziser protokolliert ist als in Fällen, in denen eine ambulante Palliativbegleitung durchgeführt wurde oder die entsprechenden Patienten nicht mehr zur Tumornachsorge erschienen. Anschließend konnten die in Microsoft Excel Tabellen erfassten Daten mit geeigneten statistischen Verfahren mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 20, International Business Machines Corporation, U.S.A) ausgewertet und insbesondere auf das Vorliegen signifikanter Zusammenhänge untersucht werden. ChatGPT wurde in sehr wenigen Fällen zur sprachlichen Überprüfung verwendet. Sonstige KI wurde zum Verfassen dieser Dissertation nicht genutzt.

3.3 Beobachtungsgrößen und Studienendpunkte

Zu den Beobachtungsgrößen und erhobenen Daten dieser retrospektiven Studie zählen Alter zur Primärtumor-Diagnose, Geburtsdatum, Sterbedatum, Todesursache, Geschlecht, überweisende Institution, Vorhandensein einer Vorab-Histologie, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, Tabakkonsum (Mengenangabe in Pack Years), Alkoholkonsum (Mengenangabe je nach Alkoholart), HPV-Infektion (HPV16 positiv in Histologie), Familienanamnese bzgl. Krebs, Berufsanamnese (Arbeit bei der SDAG Wismut), Tumor-assoziierte Plattenepithelveränderungen und Präkanzerosen (Leukoplakie, Erythroplakie, Papillomatose, Lichen ruber, Squamöse intraepitheliale Neoplasie mit jeweiligem Schweregrad, Verhornungsgrad), Primärtumorlokalisation, Tumordifferenzierung bzw.

Grading (GX, G0, G1, G2, G3), Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), Regionärer Lymphknotenstatus (N-Stadium), Kombination aus T- und N-Stadium, Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen (M-Stadium), Lymphgefäßinvasion (VX, V0, V1, V2), Veneninvasion (LX, L0, L1), Perineuralscheideninvasion (PnX, Pn0, Pn1), Lymphknotenbeteiligung, Anzahl der Lymphknotenmetastasen (0, ≤5, ≤10, ≤20, ≤60), extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen, Resektionsrand inkl. minimaler Sicherheitsabstand zum Tumorrand bei der operativen Therapie, verwendete mikrochirurgischer Lappenplastik zur Rekonstruktion, Form der adjuvanten Therapie.

Zielgrößen dieser Studie sind das Auftreten von Lymphknotenmetastasen (LKM), Fernmetastasen (FM), oder eines Lokalrezidivs (LR) bzw. Zweitkarzinoms (Zweit-Ca) des Kopf-Hals-Bereiches, sowie der krankheitsspezifische Tod an den Folgen des oralen PE-Ca bzw. ein Überleben bis zum Beobachtungsende am 31.01.2021. In Übereinstimmung mit der vorhandenen Literatur wurden Lokalrezidive als Tumore ähnlicher Histologie und in derselben Region definiert, welche innerhalb von 6 Wochen nach der Behandlung auftreten, und Fernmetastasen wurden als Metastasen außerhalb der Kopf-Hals-Region definiert (González-García et al., 2009). Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich wurden als zusätzliche Karzinome innerhalb von Mundhöhle, Pharynx und Larynx definiert, welche deutlich getrennt vom zuerst diagnostizierten Primärtumor auftreten (synchron, wenn innerhalb von 6 Monaten diagnostiziert; metachron, wenn nach 6 Monaten diagnostiziert) (Bootz, 2015).

3.4 Klassifikation und Tumorstadien

3.4.1 TNM-Klassifikation

„Die prätherapeutische Einteilung (klinische Klassifikation) der am häufigsten vorkommenden Malignome, der Karzinome, erfolgt nach dem TNM-System“ (Lenarz und Boeninghaus, 2012, S. 258), welches sich zur Beschreibung von Ausdehnung des Primärtumors und seiner Ausbreitung im Körper (Staging) eignet, um davon eine Einschätzung des Krankheitsstadiums, möglicher Therapieoptionen und prognostische Tendenzen ableiten zu können. Die T-Klassifikation gibt Auskunft über die Größe und Ausdehnung des Primärtumors. In Tabelle 2 ist die jeweilige Definition und Beschreibung der einzelnen T-Stadien des oralen PE-Ca aufgeführt.

Tabelle 2: T-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

T-Klassifikation	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤2 cm, Invasionstiefe (depth of invasion, DOI) ≤5 mm

T2	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, DOI >5 mm und ≤ 10 mm ODER Tumor >2 cm aber ≤ 4 cm, und DOI ≤ 10 mm
T3	Größte Tumorausdehnung >4 cm ODER jeder Tumor >10 mm DOI
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert durch den kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A.carotis interna

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 97)

Die N-Klassifikation beschreibt das Vorhandensein, die Größe und die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: N-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

N-Klassifikation	Definition
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm und ENE(-)
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE(+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm und ENE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N3a	Metastase in solitärem Lymphknoten größer 6 cm und ENE(-)
N3b	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3 cm und ENE(+); ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+); ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE(+)
ENE = extranodal extension = extranodales Wachstum	

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 97)

Die M-Klassifikation entspricht der Anwesenheit von Fernmetastasen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: M-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms

M-Klassifikation	Definition
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 98)

3.4.2 R-Status

Der R-Status beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein eines mikroskopischen oder makroskopischen Residualtumors (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: R-Status des Mundhöhlenkarzinoms

R-Status	Definition
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 98)

3.4.3 Grading

Anhand des Gratings (Differenzierungsgrades) kann gut, mäßig, schlecht und undifferenziertes Tumorgewebe unterschieden werden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Grading des Mundhöhlenkarzinoms

Grading	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 98)

3.4.4 Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion

Des Weiteren kann das Tumorwachstum des Mundhöhlenkarzinoms im Hinblick auf eine etwaige Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion untersucht werden. Die Tabellen 7, 8 und 9 definieren die jeweiligen Invasionsstadien.

Tabelle 7: Lymphgefäßinvasion des Mundhöhlenkarzinoms

L (Lymphgefäßinvasion)	Definition
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 98)

Tabelle 8: Veneninvasion des Mundhöhlenkarzinoms

V (Veneninvasion)	Definition
V0	Veneninvasion nicht nachweisbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 99)

Tabelle 9: Perineuralscheideninvasion des Mundhöhlenkarzinoms

Pn (Perineuralscheideninvasion)	Definition
Pn0	Perineuralscheideninvasion nicht nachweisbar
Pn1	Perineuralscheideninvasion mikroskopisch erkennbar
Pn2	Perineuralscheideninvasion makroskopisch erkennbar

(nach: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 99)

3.4.5 Tumorstadien nach UICC-Kriterien

Weiterhin ist die UICC-Klassifikation der Union internationale contre le cancer etabliert, welche das orale PE-Ca mithilfe der TNM-Klassifikation einem von fünf UICC-Stadien zuteilt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Tumorstadien nach UICC-Kriterien

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

(aus: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 99)

3.5 Bildgebende Verfahren

Zu den bildgebenden Verfahren für die Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms gehören die Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Sonografie (der Halsregion hinsichtlich LKM und des Abdomens zur Lebermetastasensuche), Röntgen-Thorax-Untersuchungen und falls erforderlich auch eine Positronenemissionstomografie (PET) – heutzutage in der Regel in Kombination mit einem low-dose-CT als PET-CT (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung des oralen PE-Ca ist eine CT- oder MRT-Bildgebung des Kopf-Hals-Bereiches erforderlich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Der Studie von Leslie et al. aus dem Jahr 1999 zufolge ist im Hinblick auf die Tumorausdehnung (T-Stadium) des Mundhöhlenkarzinoms die Magnetresonanztomografie insgesamt genauer als die Computertomografie, jedoch auch überempfindlich für Rezidive, weshalb sich für die Rezidivdiagnostik eher die CT-Bildgebung eignet. Insgesamt besteht aktuell aber nur „widersprüchliche oder keine belastbare Evidenz für die Überlegenheit von CT oder MRT zur Beurteilung der

Ausdehnung des Primärtumors“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 30).“ Allerdings ist im Allgemeinen bei zu erwartenden Metallartefakten beispielsweise durch Implantate die MRT-Diagnostik zu bevorzugen.

Weiterhin sollte vor Einleitung einer entsprechenden Therapie ein Orthopantomogramm (OPG) des Kiefers – auch Panorama-Schichtaufnahme genannt – zur vollständigen Beurteilung des Zahnstatus vorliegen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Für die Einschätzung bezüglich einer Knocheninvasion an Maxilla und Mandibula ist die Panorama-Schichtaufnahme allerdings nicht ausreichend (Rao et al., 2004), trotzdem kann der Erfahrung nach bei Vorliegen einer unregelmäßig begrenzten Osteolyse im OPG in der Regel von einer bereits stattgefundenen Knocheninfiltration ausgegangen werden. In der klinischen Praxis wird zudem die Halssonografie als Standardmethode in der Primär- und Rezidivdiagnostik von Mundhöhlenkarzinomen zur Beurteilung der regionären Lymphknoten eingesetzt, denn sie ist eine „kostengünstige, in der Verlaufskontrolle häufig wiederholbare Methode, deren Genauigkeit und Aussagekraft allerdings stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 34). Dementsprechend gibt es widersprüchliche Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität der Halssonografie, sodass diese für das Staging nicht ausreichend ist und es zusätzlich einer CT-, MRT- oder PET-Untersuchung bedarf.

Zur genauen Einordnung des N-Stadiums erfolgt daher in der Regel eine CT- bzw. MRT-Bildgebung von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021), wobei Sumi et al. im Jahr 2007 für die MRT-Diagnostik eine höhere Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit bezüglich der Detektion zervikaler LKM von Kopfhals-Karzinomen im Vergleich zur CT-Bildgebung feststellten. Daher wird zur Bestimmung der Weichteilinfiltration und des Lymphknotenstatus die MRT-Diagnostik angeraten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Dammann et al., 2005), insgesamt sind beide Verfahren jedoch „von ähnlicher Genauigkeit für die Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 33) und daher beide von der S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom evidenzbasiert empfohlen.

Shu-Hang et al. (2005) zeigten innerhalb ihrer Studie, dass das ¹⁸F-FDG-PET bei der Beurteilung des N-Stadiums von Mundhöhlenkarzinomen eine höhere Sensitivität besitzt und damit der CT und MRT überlegen ist, allerdings bei ähnlicher Spezifität. Andere Studien veranschaulichten jedoch, dass die PET „als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig ist“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 33). Deshalb sollte die PET – falls diese bei spezifischen Fragestellungen eingesetzt wird – in der Regel als Kombination aus Positronen-Emissions-Tomografie und Computertomografie (PET-CT) bzw. Magnetresonanztomografie (PET-MRT) durchgeführt werden, da durch dieses Hybridverfahren „die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstaging am Hals [...] verbessert werden kann“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 33).

Eine weitere Methode zur Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen ist die Ultraschall-gestützte Feinnadelbiopsie (FNB), wobei diese Untersuchung vorwiegend bei palpablen Lymphknoten oder „grenzwertig großen Lymphknoten (kurzer Durchmesser > 5mm) im CT oder MRT ohne Zeichen einer zentralen Nekrose“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 34) zur präoperativen Klärung der Dignität hilfreich sein kann. Bei kleineren Tumoren mit fehlenden Lymphknotenvergrößerungen oder zu kleinen Lymphknoten (<10mm) ist diese Methode allerdings eher weniger sensitiv und dementsprechend als ungeeignet eingestuft (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Schließlich werden zur Beurteilung des M-Stadiums (Vorhandensein von Fernmetastasen) und Vervollständigung des Stagings eine Abdomensonografie und – insbesondere bei fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen (T3, T4) oder Metastasenverdacht – auch eine Thorax- bzw. Abdomen-CT durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Andrie et al., 2009). „Aufgrund der hohen Sensitivität und der bevorzugten Lokalisation von Zweitumoren in der Lunge wird die Thorax-CT sogar für alle Patienten mit Kopf-Hals Tumoren zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 36), da sowohl zervikale LKM als auch ein pulmonale Zweitkarzinome durch die CT mit einer hohen Sensitivität und Spezifität festgestellt werden können (Arunachalam et al., 2002; Ghosh et al., 2009).

3.6 Biopsie und Histopathologie

Bevor eine tumorspezifische Therapie eingeleitet werden kann, ist eine Biopsie mittels Skalpell mit anschließender histologischer Sicherung essentiell, welche bei klinisch offensichtlichem Tumorbefund idealerweise erst nach bereits erfolgter Bildgebung durchgeführt werden sollte, um Verfälschungen des Kontrastmittelverhaltens durch lokale Gewebereaktionen im Tumor zu verhindern. Im Sinne einer Inzisionsbiopsie sollte dabei eine repräsentative Gewebeprobe aus dem Randbereich (Progressionszone) des Tumors entnommen werden. Beim Versenden der entsprechenden Gewebeproben sollte darauf geachtet werden, dem Pathologen auf dem Anforderungsschein alle klinisch relevanten Informationen mitzuteilen, damit dieser einen vollständigen histopathologischen Befund erstellen kann. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

In einem solchen Histologiebefund enthalten sind Informationen über Tumortyp nach WHO, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Invasionstiefe, Grading, Lymphgefäß- / Blutgefäß- / Perineuralscheideninvasion, R-Status und infiltrierter Strukturen. Im Rahmen der nachfolgenden chirurgischen Tumorentfernung wird ein Sicherheitsabstand von 5mm als sicherer Resektionsrand bezeichnet. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Dabei ist „zur Vermeidung unkontrollierter oder unnötig radikaler Resektionen [...], Absicherung

einer R0-Resektion und zum Struktur- und Funktionserhalt“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 40) die intraoperative Schnellschnitt-Histologie eine hilfreiche Methode.

3.7 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 20, International Business Machines Corporation, U.S.A), in welches die angefertigten Excel-Daten-Tabellen importiert wurden. Zur Erstellung von Häufigkeitsverteilungen für die deskriptive Statistik bezüglich Patienten- und Tumoreigenschaften wurden Kreuztabellen genutzt, welche mit Hilfe von Säulen- und Kreisdiagrammen veranschaulicht wurden. Zur Darstellung der Überlebensfunktionen wurden Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests genutzt. Dabei wurde der Log-Rank-Test zum Vergleich von zwei oder mehr Gruppen hinsichtlich der Signifikanz der unterschiedlichen Überlebenszeitdaten genutzt. Die Hazard Ratio (HR) diente dabei als deskriptives Maß für das krankheitsspezifische Mortalitätsrisiko. Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten wurde bis Ende Januar 2021 fortgesetzt, sodass alle Patienten mindestens 12 Monate lang nach der chirurgischen Behandlung nachuntersucht wurden. Patienten, deren orales PE-Ca zwischen 2013 und 2015 diagnostiziert und behandelt wurde, hatten am Ende dieser Studie somit eine optimale Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren erreicht - sofern sie nicht vorher verstorben waren. Die restlichen Mundhöhlenkarzinompatienten befanden sich bezüglich Follow-up innerhalb des ersten bis fünften postoperativen Jahres.

Das Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Likelihood-Quotienten-Statistik wurde zur Identifizierung unabhängiger Risikofaktoren für die 5-Jahres-Rate bezüglich Überleben, FM, LR oder Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region herangezogen. Beispielsweise wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests die statistische Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und verschiedenen Tumorparametern – Grading, Tumorlokalisation, T-Stadium, N-Stadium sowie Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion – untersucht. Die entsprechenden Tumorcharakteristika wurden gleichermaßen als potenzielle Risikofaktoren für Lokalrezidive oder Zweitkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches im Hinblick auf statistisch signifikante Zusammenhänge analysiert. Alle p-Werte waren zweiseitig mit einem Konfidenzintervall von 95%. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, sodass Zusammenhänge mit einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurden. Um die Stärke der Korrelation zu überprüfen, wurde Cramer's V bestimmt. Unter Verwendung von Cramer's V wurden Zusammenhänge dementsprechend als schwach ($< 0,20$), moderat ($0,20$ bis $\leq 0,40$) und stark ($> 0,40$) definiert.

4. Ergebnisse

Die folgenden Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 20, International Business Machines Corporation, U.S.A) analysiert.

4.1 Deskriptive Statistik zur Patientencharakteristik

Im Folgenden soll eine Charakteristik der untersuchten Patienten bezüglich Primärdiagnostik, Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren erfolgen.

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristik

Im Rahmen dieser Studie wurde zunächst untersucht, von welcher medizinischen Abteilung die Patienten in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Heinrich-Braun-Klinikums Zwickau überwiesen wurden. Die meisten Patienten erhielten ihre Überweisung von einer ambulanten MKG-Praxis (59,9%, eine Praxis mit mindestens einem Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen), durch den Hauszahnarzt (18,3%) oder von einer Oralchirurgischen Praxis (8,5%, eine Praxis mit ausschließlich oralchirurgischer Expertise). Seltener gab es eine direkte Überweisung durch den Hausarzt (4,2%), eine primäre Vorstellung in der Notaufnahme des HBK (4,2%) oder eine eigenständige Vorstellung in der MKG-Poliklinik ohne Überweisungsschein (2,1%). Noch seltener erfolgte eine Überweisung durch die MKG des Helios-Klinikums Plauen (1,4%), eine HNO-Praxis (0,7%) oder Dermatologische Praxis (0,7%). Nur bei rund einem Drittel der untersuchten Patienten (37,3%) war bei Erstvorstellung in der MKG des HBK eine Vorab-Histologie einer alio loco entfernten Exzisionsbiopsie vorhanden. Bei den restlichen Patienten (62,7%) war bis dato noch keine histologische Untersuchung des klinisch suspekten Areals erfolgt, sodass diese noch vorgenommen werden musste.

Von den insgesamt 142 untersuchten Patienten waren 66,9% männlich und 33,1% weiblich (95 Männer, 47 Frauen). Im Mittel waren die beobachteten Patienten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ihres Mundhöhlenkarzinoms 64,6 Jahre alt und hatten davon mindestens 18 Jahre ihres Erwachsenenlebens während der Zeit des aktiven Uranbergbaus in der Umgebung von Zwickau verbracht. Insgesamt zeigt sich eine Altersspanne von 37 bis 92 Jahren (siehe Abbildung 1) mit einer Standardabweichung von 10,3 Jahren. Weibliche Mundhöhlenkarzinompatientinnen waren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose im Mittel 8 Jahre älter als entsprechende männliche Patienten (siehe Abbildung 2). Mundhöhlenkarzinompatientinnen hatten bei der Diagnosestellung im Mittel ein Lebensalter von 70 Jahren erreicht (mit einer Altersspanne von 50 bis 92 Jahren). Männliche Mundhöhlenkarzinompatienten waren zum Zeitpunkt der Tumordiagnose durchschnittlich 62 Jahre alt (mit einer Altersspanne von 37 bis 88 Jahren).

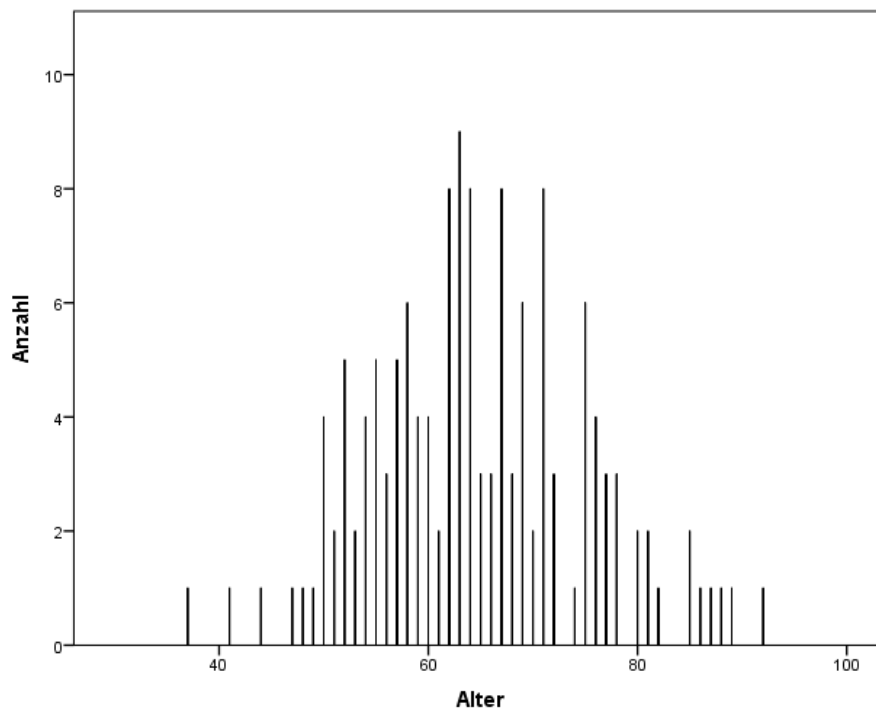


Abbildung 1: Altersverteilung der untersuchten Patientenpopulation

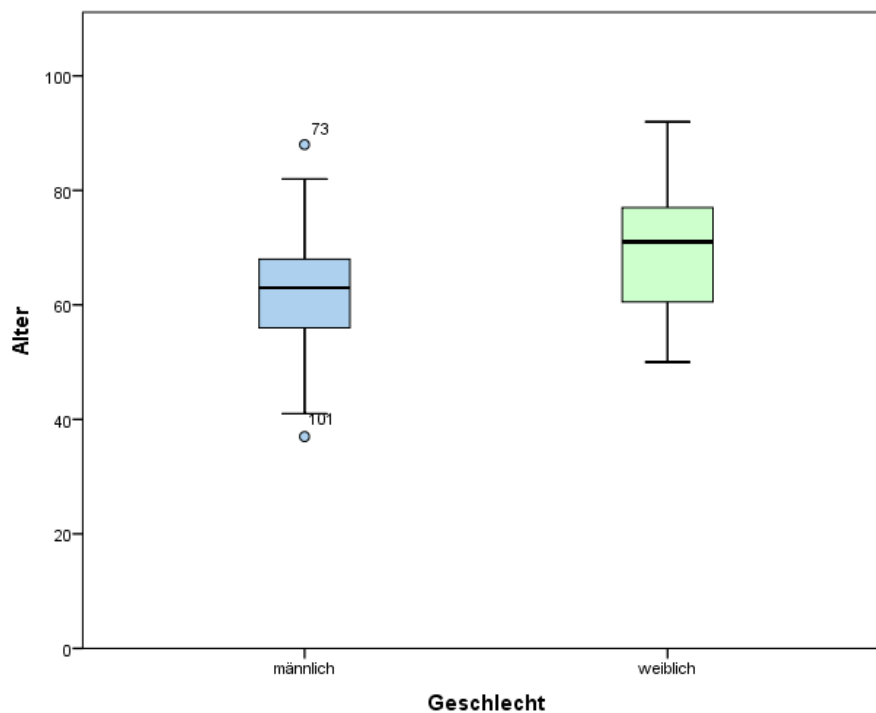


Abbildung 2: Altersverteilung der Kohorte bezogen auf das Geschlecht

Der Großteil der Patienten wies bei der Erstvorstellung in der MKG des HBK Zwickau eine schlechte Mundhygiene auf (66,9%). Bei den restlichen Patienten zeigte sich während der klinischen Zahnstatuserhebung eine gute (28,9%) oder mäßige Mundhygiene (4,2%). Bei den Männern lag der Patientenanteil mit schlechter Mundhygiene mit 72,6% (69 von 95 P.) deutlich höher als bei den Frauen mit 55,3% (26 von 47 P.).

Innerhalb der Patientenpopulation wiesen 95,8% chronische Begleiterkrankungen auf, nur 4,2% hatten keine weiteren Vorerkrankungen. Am häufigsten war die Arterielle Hypertonie vertreten (89 Patienten), gefolgt von Lebererkrankungen (59 P.) wie z.B. Steatosis hepatis, Cirrhosis hepatis oder Hepatomegalie. Herzerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern) (38 P.), Lungenerkrankungen (COPD, Lungenemphysem, Asthma bronchiale) (34 P.) und Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, Hyperthyreose, Struma) (30 P.) waren bei etwa einem Viertel bzw. einem Fünftel aller Mundhöhlenkarzinompatienten vorbestehend. Mit absteigenden Häufigkeiten waren zudem psychiatrische bzw. neurologische Krankheitsbilder (Korsakow-Syndrom, Abhängigkeitssyndrom, Polyneuropathie, Depression, Alzheimer-Demenz) (28 P.), Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämie, Hypercholesterinämie) (27 P.), Diabetes mellitus Typ 2 (26 P.), Periphere arterielle Verschlusskrankheit (20 P.), chronische Magen-Darm-Erkrankungen (Gastritis, Magen- bzw. Duodenalulcera) (19 P.), chronische Niereninsuffizienz (16 P.), Osteoporose (14 P.), Hyperurikämie (13 P.) und Ösophaguspathologien (Refluxösophagitis, Ösophagusvarizen) (13 P.) als Nebendiagnosen vorhanden.

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs waren bei 26,8% weitere Tumore bekannt. In absteigender Häufigkeit hatten die Patienten zusätzlich zum Mundhöhlenkarzinom ein Colon- bzw. Rektumkarzinom (5 P.), Prostatakarzinom (5 P.), Tracheal- bzw. Bronchialkarzinom (4 P.), Plattenepithelkarzinom der Haut (4 P.), Basalzellkarzinom (3 P.) oder Melanom (3 P.). Krebserkrankungen innerhalb der Familie kamen anamnestisch lediglich bei 14,1% der untersuchten Patienten vor. Beim Großteil waren keine familiären Tumorerkrankungen bekannt bzw. wurden zumindest bei der Anamneseerhebung nicht angegeben.

4.1.2 Risikofaktoren chronischer Tabak- und Alkoholabusus

Innerhalb der untersuchten Patientenpopulation war bei 63,4% (90 von 142 P.) aller Patienten ein chronischer Tabakabusus vorhanden. Der Anteil der regelmäßigen Zigarettenraucher lag bei den männlichen Mundhöhlenkarzinompatienten mit 76,8% deutlich höher als bei den weiblichen Patientinnen mit 36,2% (siehe Abbildung 3).

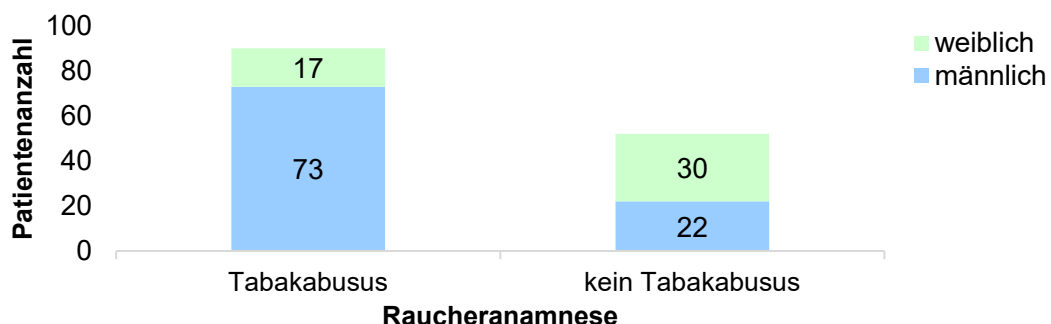


Abbildung 3: Risikofaktor chronischer Tabakabusus im Geschlechtsvergleich

Bei positiver Raucheranamnese zeigte sich am häufigsten ein chronischer Tabakkonsum von insgesamt 21-30 py (21 P.). Mit absteigenden Häufigkeiten (siehe Abbildung 4) bestand bei den untersuchten Patienten ein chronischer Tabakabusus von insgesamt 31-40 py (16 P.), 41-50 py (15 P.), 11-20 py (11 P.), 1-10 py (6 P.), 81-90 py (4 P.), 51-60 py (3 P.), 61-70 py (1 P.) und 71-80 py (1 P.). Bei 12 Patienten fehlt die genaue Konsumangabe, da diese die genaue Zigarettenmenge nicht mitteilen wollten.

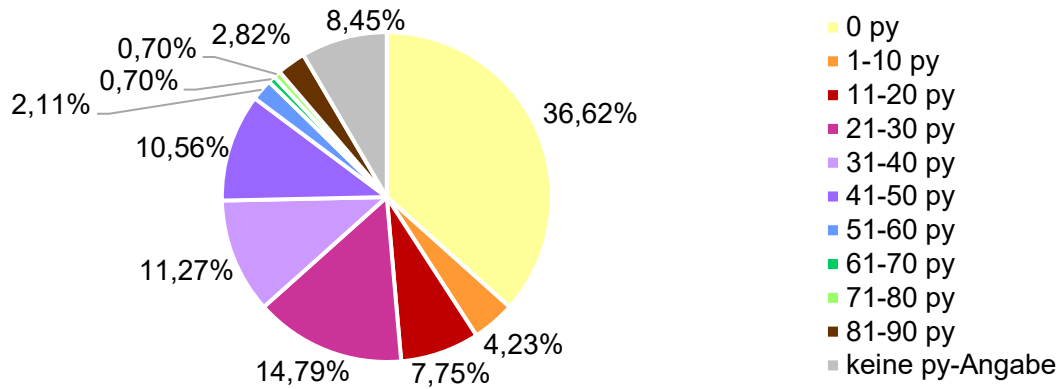


Abbildung 4: Mengenangabe des chronischen Tabakkonsums nach Pack Years

Auffällig beim Geschlechtervergleich bezüglich des Tabakkonsums ist, dass sich der Interquartilbereich der rauchenden Patientinnen zwischen 11-20 py und 31-40 py befindet und der Median bei 21-30 py liegt (siehe Abbildung 5). Im Gegensatz dazu zeigt das männliche Kollektiv ein höhergradiges Konsumverhalten mit einem Interquartilbereich zwischen 21-30 py und 41-50 py, und einem Median von 31-40 py.

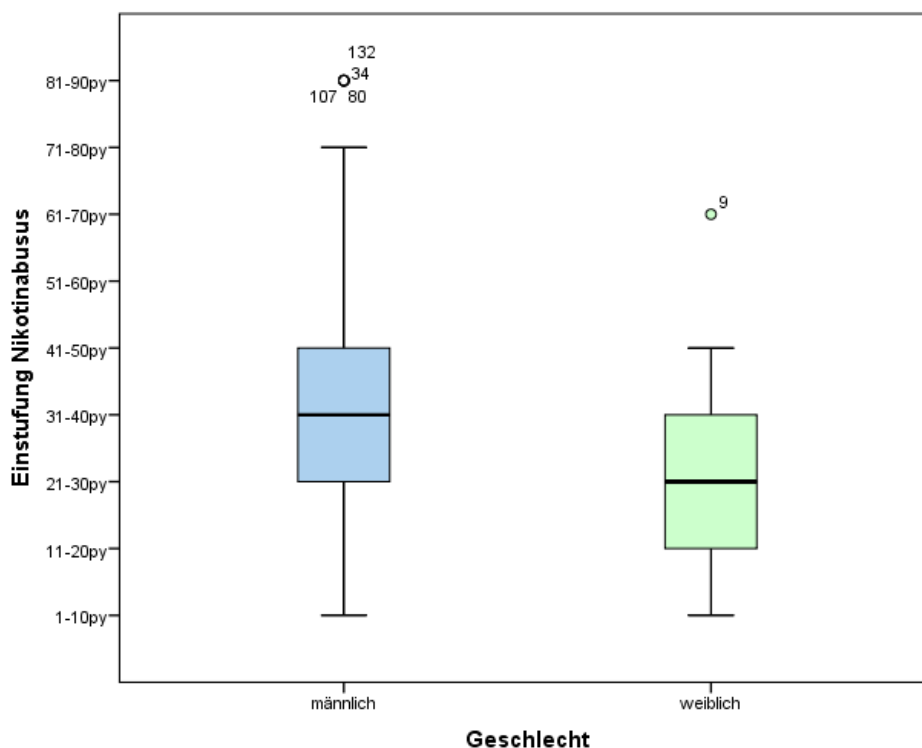


Abbildung 5: Pack Years bezogen auf das Geschlecht

Innerhalb der untersuchten Patientenpopulation konnte bei 61,3% (87 von 142 P.) aller Patienten ein chronischer Alkoholabusus festgestellt werden. Dabei zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern (siehe Abbildung 6): Während innerhalb des männlichen Kollektivs bei 70,5% (67 von insgesamt 95) ein chronischer Alkoholkonsum vorhanden war, lag der Anteil innerhalb des weiblichen Kollektivs bei 42,6% (20 von insgesamt 47).

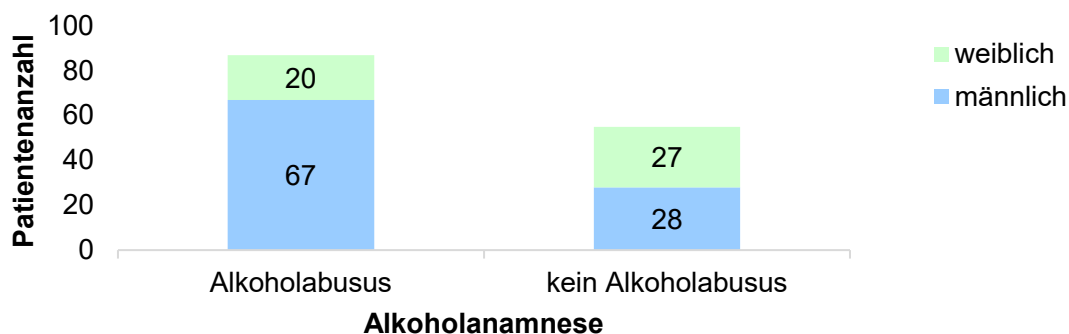


Abbildung 6: Risikofaktor chronischer Alkoholabusus im Geschlechtsvergleich

Wie in Tabelle 11 ersichtlich wird, kann nach WHO-Definition im Hinblick auf die Ausprägung des Alkoholkonsums je nach täglich konsumierter Menge unterschieden werden in risikoarmen, riskanten, gefährlichen und hochgefährlichen Konsum. Von den 87 Patienten mit festgestelltem Alkoholabusus war bei 16 P. ein risikoarmer Konsum nachweisbar (z.B. Patientinnen mit täglich konsumierter 0,5L Flasche Bier), bei 4 P. ein riskanter Konsum, bei 11 P. ein gefährlicher Konsum und bei 10 P. sogar ein hochgefährlicher Konsum (z.B. männliche Patienten mit einem täglichen Konsum von mehr als 6 Bierflaschen). Bei 46 Patienten wurde keine genaue Angabe zur Konsummenge gemacht. In der Regel war Bier das alkoholische Getränk der Wahl, aber auch Wein, Sekt und Schnaps wurden von einzelnen Patienten täglich konsumiert.

Tabelle 11: Einstufung des Alkoholkonsums nach WHO

Alkoholkonsum- Einordnung (WHO)	Frauen	Männer	Frauen		Männer	
			Bier (5 %)	Wein (12 %)	Bier (5 %)	Wein (12 %)
<i>risikoarmer Konsum</i>	20 g	30 g	0,5 l	0,2 l	0,75 l	0,3 l
<i>riskanter Konsum</i>	> 20 g	> 40 g	> 0,5 l	> 0,2 l	> 1,0 l	> 0,4 l
<i>gefährlicher Konsum</i>	> 40 g	> 60 g	> 1,0 l	> 0,4 l	> 1,5 l	> 0,6 l
<i>hochgefährlicher Konsum</i>	> 80 g	> 120 g	> 2,0 l	> 0,8 l	> 3,0 l	> 1,25 l

(aus Mader, F. H., 2013, S. 336)

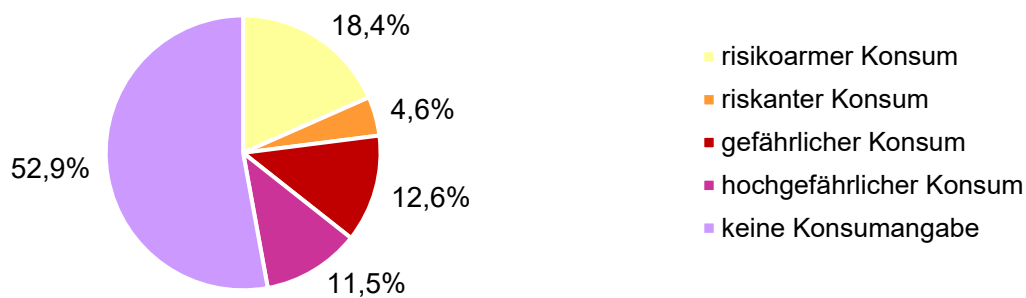


Abbildung 7: Einstufung des chronischen Alkoholkonsums nach WHO

Die meisten männlichen Patienten, bei welchen ein regelmäßiger Alkoholkonsum feststellbar war und welche die genaue Menge in der Anamneseerhebung angaben, wurden den Kategorien „risikoarmer Konsum“ (16 von 67 P., 24,9%) bzw. „gefährlicher Konsum“ (11 von 67 P., 16,4%) zugeordnet (siehe Abbildung 8). Bei 20 von insgesamt 47 Frauen wurde ein regelmäßiger Alkoholkonsum zwar bestätigt, jedoch wollten 18 Patientinnen die explizite Menge des täglich konsumierten Alkohols nicht mitteilen.

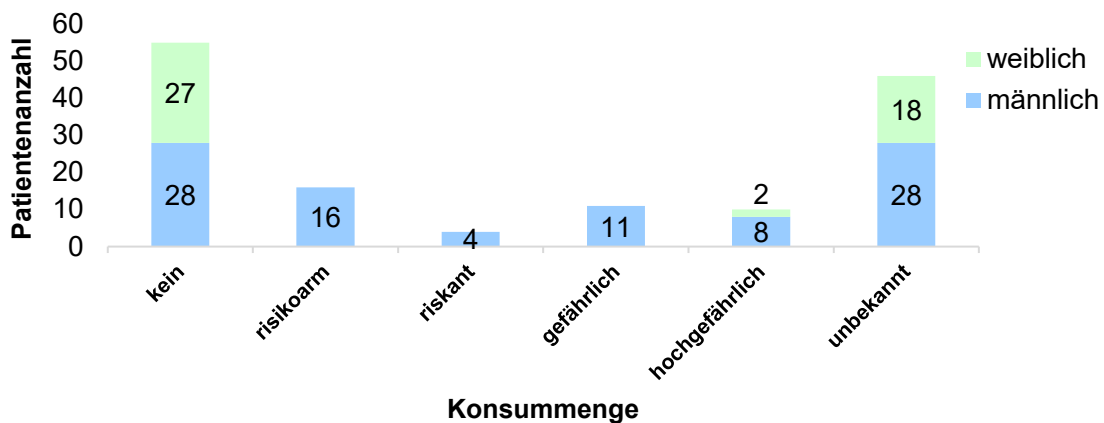


Abbildung 8: Einstufung des Alkoholkonsums im Geschlechtsvergleich

Bei den Mundhöhlenkarzinompatienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum waren am häufigsten Steatosis hepatis (53 Patienten), Abhängigkeitssyndrom (13 P.) und Cirrhosis hepatis (11 P.) als Alkohol-induzierte Vorerkrankungen vorhanden. Weitere Alkohol-assoziierte Begleiterkrankungen innerhalb dieser Patientenkohorte waren psychische Verhaltensstörungen durch Alkohol und Tabak (10 P.), alkoholische Polyneuropathie (7 P.), Hepatomegalie (6 P.), Korsakow-Syndrom (5 P.), alkoholische Pankreatitis (3 P.) und alkoholische Demenz (1 P.). Zu den Tabak-assoziierten Nebenerkrankungen innerhalb dieser Patientenkohorte zählten das Lungenemphysem (22 P.), die COPD (12 P.) und das Bronchialkarzinom (2 P.). Von den 142 untersuchten Patienten hatten drei männliche Patienten einen Großteil ihres Lebens als Bergarbeiter im Uranabbau bei der Wismut verbracht. Bei zwei von diesen war ein chronischer Alkoholabusus im Sinne eines gefährlicher Konsums vorhanden. Ein chronischer Tabakabusus mit 41-50py war ebenfalls bei zwei von diesen drei Patienten vorhanden.

4.1.3 Follow-up-Zeit

Im Mittel wurden die Patienten insgesamt 34,7 Monate (mit einer Standardabweichung von 25,9 Monaten) beobachtet. Als Median der Follow-up-Zeit wurden 28 Monate ermittelt. Das Minimum der postoperativen Tumorverlaufskontrolle liegt bei einem Monat, das Maximum bei 96 Monaten.

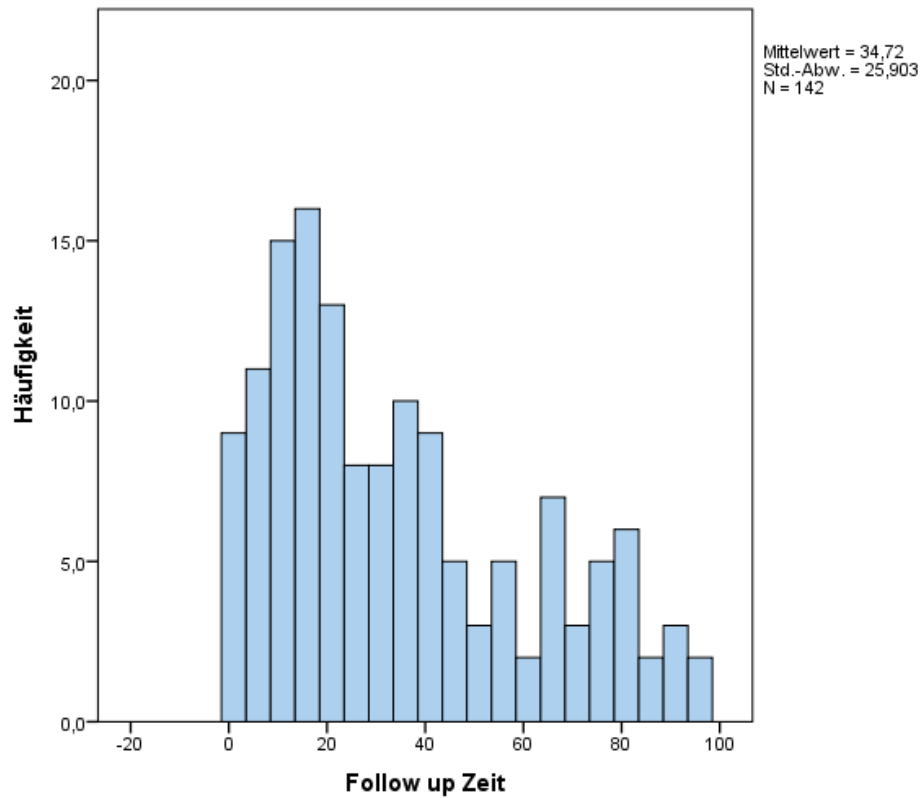


Abbildung 9: Säulendiagramm der Follow up Zeit in Monaten

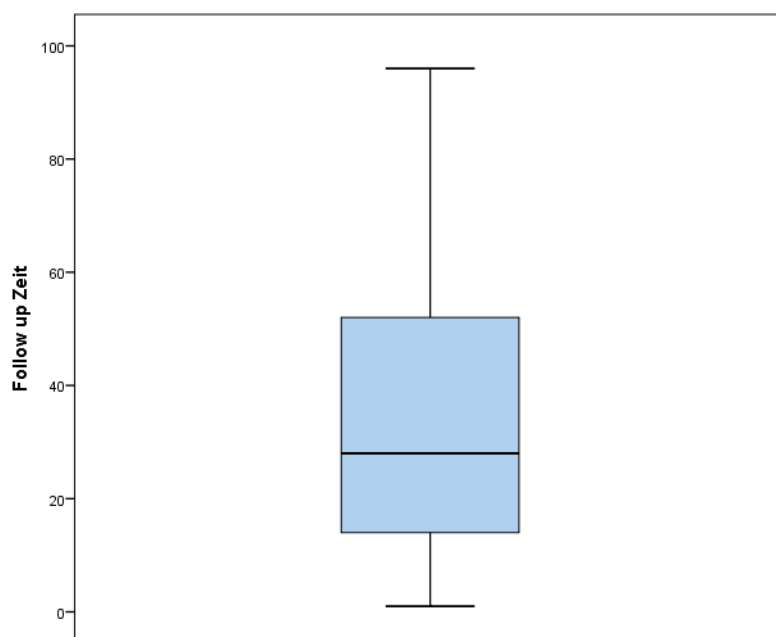


Abbildung 10: Box-Plot der Follow up Zeit

4.2 Deskriptive Statistik zur Tumorcharakteristik

Im folgenden Teil sollen insbesondere die Häufigkeiten HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome, Tumor-assoziiertes Plattenepithelveränderungen, Wachstumsformen des oralen PE-Ca, bevorzugter Tumorlokalisation in der Mundhöhle und die entsprechenden Tumorstadien veranschaulicht werden.

4.2.1 Präkanzerosen, Tumor-assoziierte Plattenepithelveränderungen

Eine Leuko- bzw. Erythroplakie als präkanzeröse Plattenepithelveränderung neben dem Primärtumor wurde bei 40 von 142 Patienten (28,2%) identifiziert; dabei war die Leukoplakie mit 26,1% häufiger vorhanden als die Erythroplakie mit 2,1%. Damit wurde bei 71,8% weder eine Leuko- noch eine Erythroplakie diagnostiziert. Ein zusätzlicher oraler Lichen planus wurde bei 10 von insgesamt 142 Patienten (7,0%) festgestellt. Außerdem wurde bei 114 von insgesamt 142 Patienten (80,3%) eine Squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN) als Präkanzerose neben dem Primärtumorgewebe des Plattenepithelkarzinoms diagnostiziert. Von diesen wiederum hatten 98,2% mindestens einmal eine SIN dritten Grades. In den meisten Fällen (100 P.) trat diese im räumlichen und zeitlichen Zusammenhang mit dem Primärtumor auf; seltener wurden SIN dritten Grades ein zweites (4 P.), drittes (6 P.) oder fünftes Mal (2 P.) vor oder nach dem Zeitpunkt der Primärtumordiagnose an unterschiedlichen Lokalisationen beobachtet. Zusätzlich zu dieser wurden SIN ersten und zweiten Grades als niedriggradige Vorläuferläsionen bei 7,9% von besagten 114 Patienten identifiziert; in der Regel kamen sie – wenn überhaupt – nur einmal (8 P.) oder zweimal (1 P.) vor. Betrachtet man die hoch- und niedriggradigen Vorläuferläsionen zusammen, traten unter den beobachteten Patienten SIN insgesamt am häufigsten einmal auf (69,0%), gefolgt von keinem (19,7%), dreimaligem (4,9%), zweimaligem (4,2%), viermaligem (0,7%), fünfmaligem (0,7%) und sechsmaligem Vorkommen (0,7%), was in Abbildung 11 verdeutlicht wird.

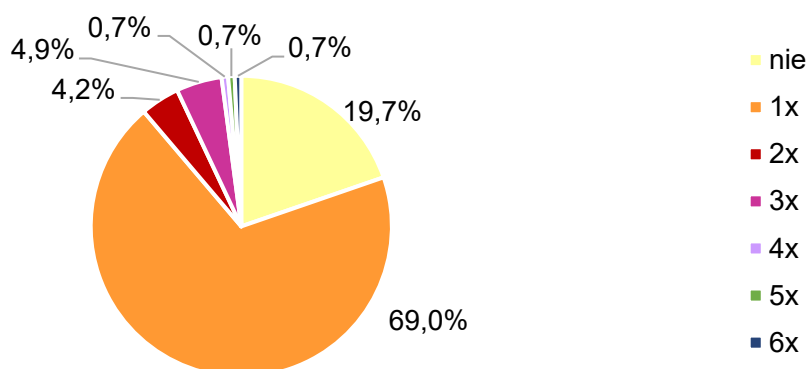


Abbildung 11: Vorkommen hoch- und niedriggradiger Squamöser intraepithelialer Neoplasien

Hinsichtlich der Wachstumsform wurde das orale PE-Ca in absteigender Häufigkeit als ulzeriert (105 Patienten), exophytisch (44 P.) und endophytisch (26 P.) beschrieben. Aber auch erosive (26 P.), induzierte (22 P.), basaloide (12 P.), verruköse (10 P.), papilläre (9 P.) und minimalinvasive (5 P.) Wachstumsformen wurden in klinischen und histopathologischen Befunden beschrieben (siehe Abbildung 12).

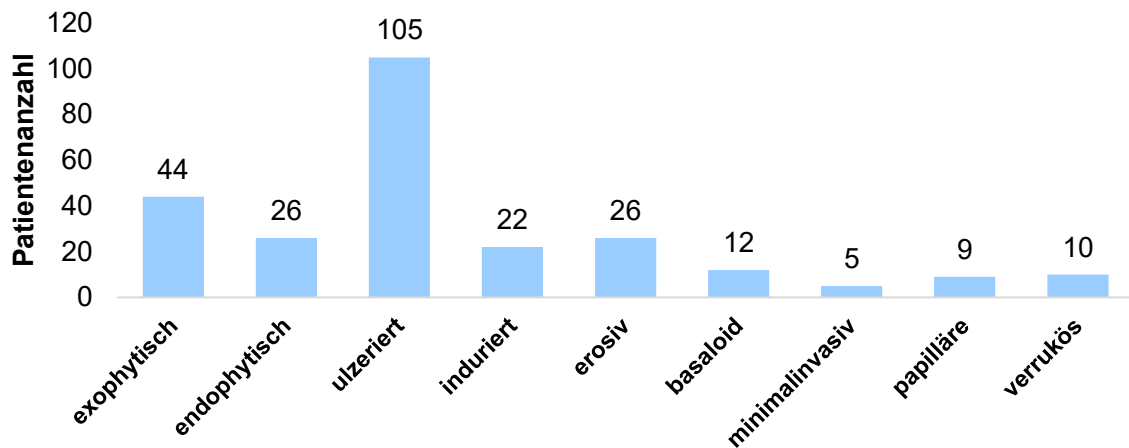


Abbildung 12: Wachstumsformen des oralen PE-Ca

Orale Plattenepithelkarzinome können ohne Verhornung oder mit unterschiedlichen Verhornungsgraden wachsen, welche von der Pathologie der Universität Leipzig je nach prozentualem Anteil des Verhornungsausmaßes unterschieden werden: Minimal verhornend entspricht einer Verhornungsrate von weniger als 5%. Von gering verhornend spricht man, wenn 5-20% der Tumoranteile verhornt sind. Mäßig verhornende Mundhöhlenkarzinome entsprechen einer Verhornungsrate von 21-59%. Bei einer Verhornung von größer gleich 60% der Tumorareale liegt eine ausgeprägte Verhornung vor. In dieser Studie war das orale PE-Ca mit 48,59% in den meisten Fällen gering verhornend. Aber auch mäßig verhornende (20,42%), nicht verhornende (15,49%), ausgeprägt verhornende (7,75%) und minimal verhornende (7,75%) Mundhöhlenkarzinome wurden beobachtet.

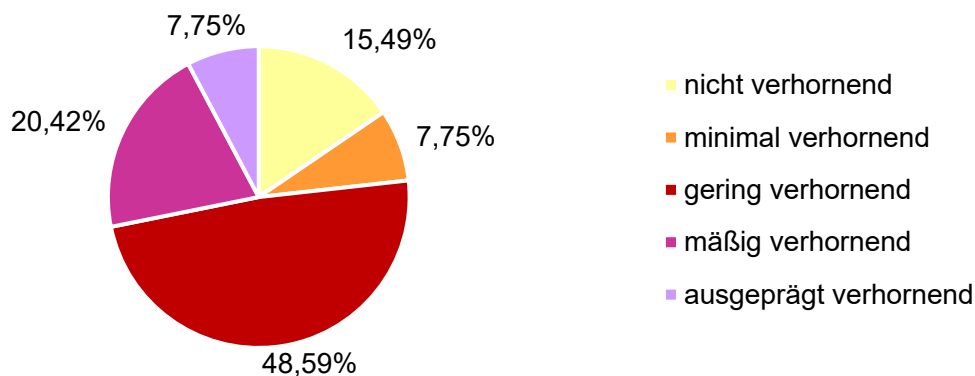


Abbildung 13: Verhornungsgrad

Im histologischen Bericht der Pathologie der Universität Leipzig erfolgt anhand des exziierten Tumorgewebes eine detaillierte Beschreibung des umgebenden plattenepithelialen Gewebes, welches noch nicht vom Tumor befallen und zerstört ist. Am häufigsten erbrachte die histopathologische Aufarbeitung dabei Plattenepithelhyperplasien (85 P.), gefolgt von Stroma-Desmoplasien (46 P.), Drüsen-Metaplasien (16 P.) und akanthotischen Verbreiterungen des Plattenepithels (13 P.) im vorliegenden Mundschleimhautgewebe. Bei 81% der untersuchten Patienten war mindestens eine der genannten Plattenepithelveränderungen vorhanden, nur bei 19% zeigte der histologische Bericht keine dieser plattenepithelialen Veränderungen. Eine Inaktivierung des Tumorsuppressor-Proteins p16, welche für ein HPV-assoziiertes Karzinom spricht, wurde lediglich bei 2 Patienten histopathologisch diagnostiziert. Bei den restlichen 98,6% konnte mittels entsprechender Untersuchungen ein HPV16-assoziiertes orales PE-Ca ausgeschlossen werden bzw. lag zumindest kein Beweis einer HPV16-assoziierten Tumorgenese vor.

4.2.2 Tumorlokalisation, Differenzierung und Tumorstadien

Innerhalb der untersuchten Patientenpopulation war das orale PE-Ca am häufigsten an der Zunge lokalisiert (43 P.), gefolgt von Mundboden (31 P.) und Unterkiefer (29 P.). Somit befanden sich bereits 72,5% der beobachteten Primärtumore allein in den genannten drei Regionen (Abbildung 14). Seltener wuchs das primäre Mundhöhlenkarzinom ausgehend von der Schleimhaut des Planum buccale (11 P.), Spatium masticatorium (11 P.), Gaumens (8 P.), Oberkiefers (4 P.) oder Sinus maxillaris (3 P.). Die Lippen-schleimhaut oder Speicheldrüse (genauer gesagt Glandula sublingualis) als Entstehungsort eines oralen PE-Ca wurden in dieser Studie nur jeweils einmalig beobachtet.

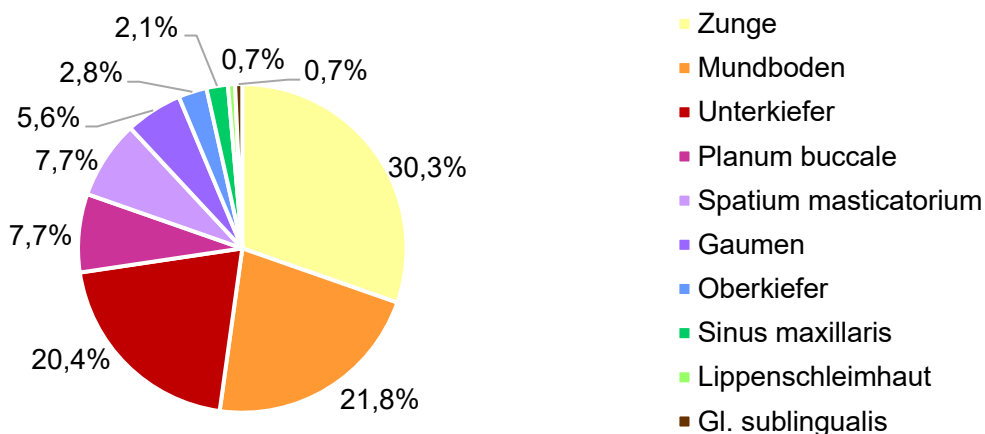


Abbildung 14: Lokalisation des Primärtumors

Das orale PE-Ca war in dieser Datenerhebung mit 60,6% zum größten Teil mäßig differenziert. Schlecht differenzierte (22,5%) und gut differenzierte (16,9%) machten einen geringeren Anteil des beobachteten Gradings aus (siehe Abbildung 15).

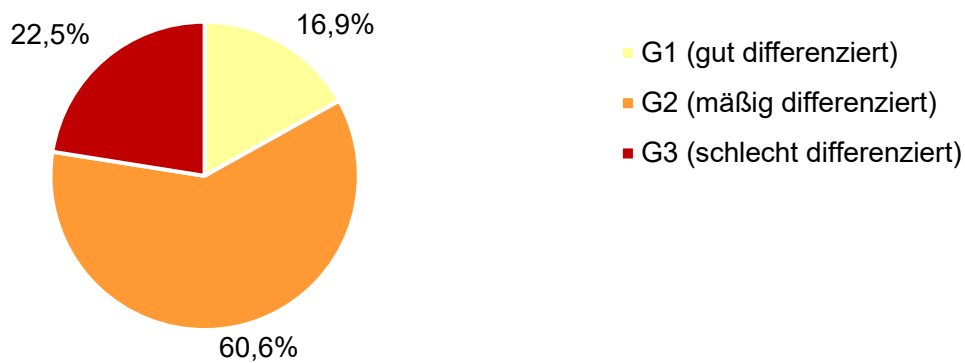


Abbildung 15: Grading

Bezüglich Primärtumorausdehnung wurde, wie in Abbildung 16 ersichtlich wird, bei den untersuchten Patienten besonders häufig ein T1-Stadium (29,6%) und T4a-Stadium (26,1%) diagnostiziert. T2-Stadium (15,5%), T3-Stadium (14,8%) und T4b-Stadium (14,1%) traten hingegen seltener auf.

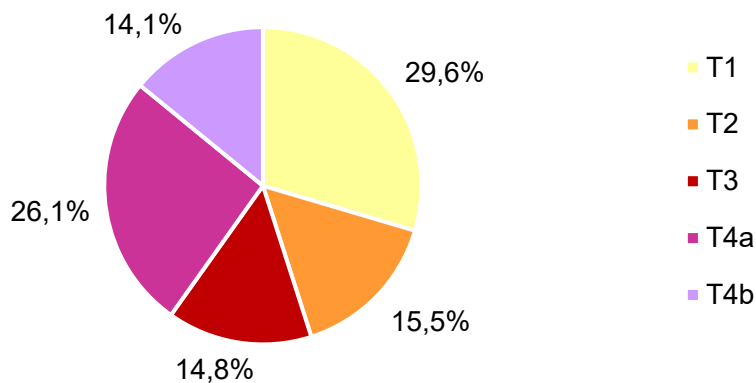


Abbildung 16: T-Stadium

Die Abbildung 17 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der N-Stadien und zeigt, dass in mehr als der Hälfte der Fälle (56,3%) die regionären Kopf-Hals-Lymphknoten nicht befallen waren (N0-Stadium). Dementsprechend lag bei insgesamt 43,7% der Patienten in absteigender Häufigkeit ein N2b-Stadium (15,5%), N3b-Stadium (12,0%), N1-Stadium (8,5%), N2c-Stadium (5,6%) oder N2a-Stadium (2,1%) vor. Ein N3a-Lymphknotenstatus war innerhalb der untersuchten Patientenpopulation nicht vorhanden. Bei den meisten Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen (LKM) festzustellen waren, manifestierten sich diese somit in Form von mehreren ipsilateralen LKM mit einer Größe von bis zu 6cm (N2b-Stadium).

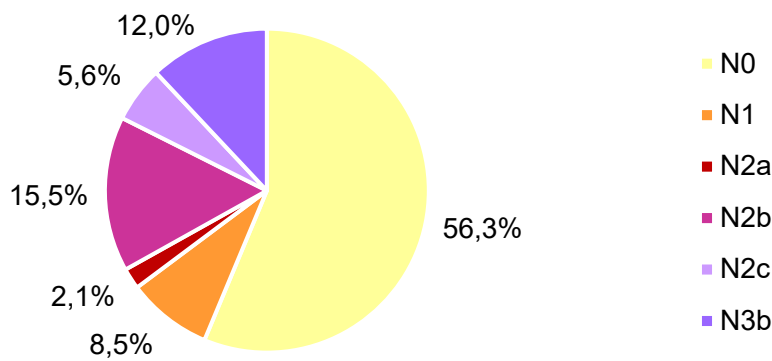


Abbildung 17: N-Stadium

Wie in Tabelle 12 und Abbildung 18 ersichtlich wird, zeigte sich im Rahmen der Studie mit 25,4% am häufigsten eine Kombination aus T1- und N0-Stadium des oralen PE-Ca. Zudem waren die Kombinationen T4 und N0 (14,8%), T4 und N2b (10,6%), T3 und N0 (8,5%), und T2 und N0 (7,7%) im zweistelligen Bereich vertreten. Auch die histopathologische Maximalvariante des plattenepithelialen Mundhöhlenkarzinoms – das T4-N3b-Stadium – wurde immerhin in 6,3% der Fälle beobachtet. Andere Primärtumor- und Lymphknotenstatus-Variationen kamen hingegen seltener vor.

Tabelle 12: T- und N-Kombinationen

T- und N-Stadium	Häufigkeit	Relativer Anteil in Prozent
T1-N0	36	25,4
T1-N1	4	2,8
T1-N2b	1	0,7
T1-N2c	1	0,7
T2-N0	11	7,7
T2-N1	1	0,7
T2-N2a	1	0,7
T2-N2b	4	2,8
T2-N2c	2	1,4
T2-N3b	3	2,1
T3-N0	12	8,5
T3-N1	1	0,7
T3-N2a	1	0,7
T3-N2b	2	1,4
T3-N3b	5	3,5
T4-N0	21	14,8
T4-N1	6	4,2
T4-N2a	1	0,7
T4-N2b	15	10,6
T4-N2c	5	3,5
T4-N3b	9	6,3
Gesamt	142	100,0

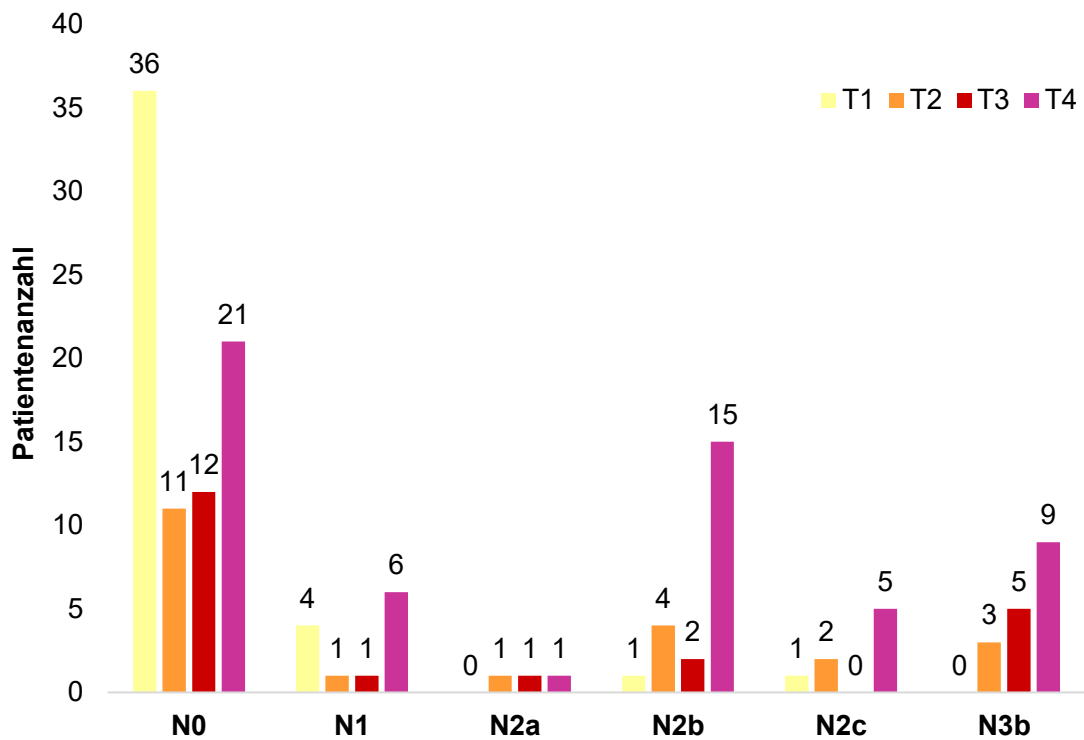


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung T-N-Kombinationen

Hinsichtlich der Tumorinvasion konnte von insgesamt 142 Mundhöhlenkarzinompatienten bei 64,8% eine Lymphgefäß-, bei 9,2% eine Venen- und bei 12% eine Perineuralscheideninvasion beobachtet werden (siehe Abbildung 19). Während somit die Lymphgefäßinvasion mit rund zwei Dritteln bei der Mehrheit auftrat, waren eine Invasion in die Blutgefäße oder Perineuralscheiden eher eine Seltenheit.

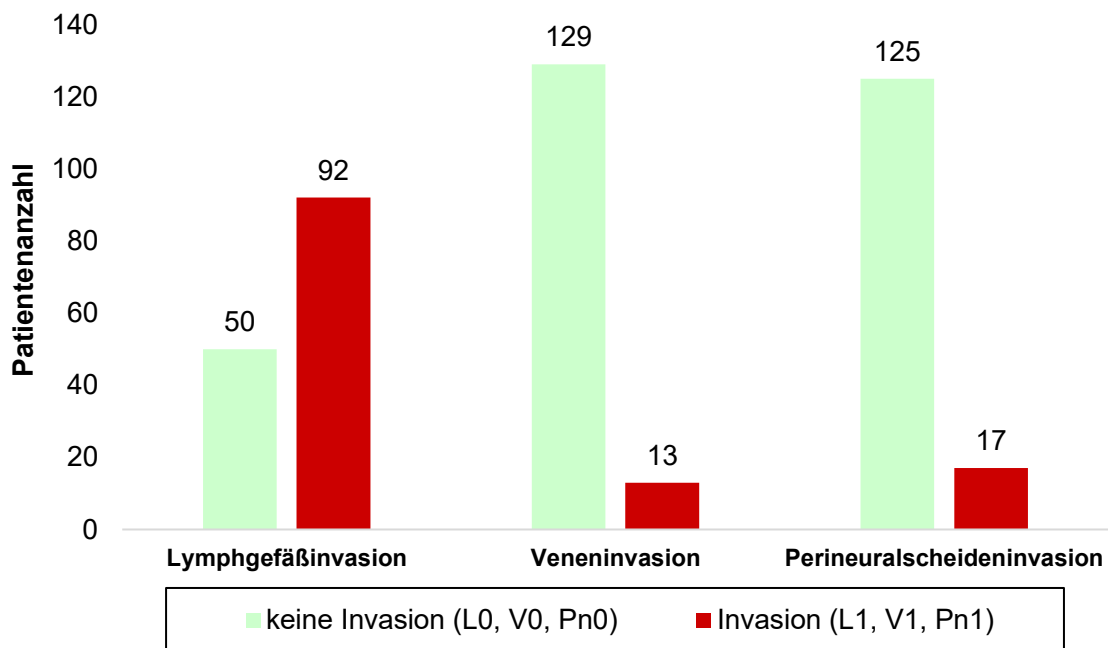


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion

4.3 Überleben

Im Folgenden sollen die Überlebensraten im Hinblick auf die Tumoreigenschaften, das Auftreten von bestimmten Ereignissen (Fernmetastasen, Lokalrezidive, Zweitkarzinome) und die jeweiligen Therapieart genauer untersucht werden.

4.3.1 Deskriptive Statistik Überleben bzw. postoperativer Status

Von den 142 Patienten lebten nach Studienende noch 78 (d.h. Gesamtüberlebensrate von 54,9%), während bis zum gleichen Zeitpunkt 51 Patienten verstorben waren (Abbildung 20). Bei den restlichen 13 Patienten ist der Verlauf unbekannt, da diese nicht zur postoperativen Verlaufskontrolle erschienen.

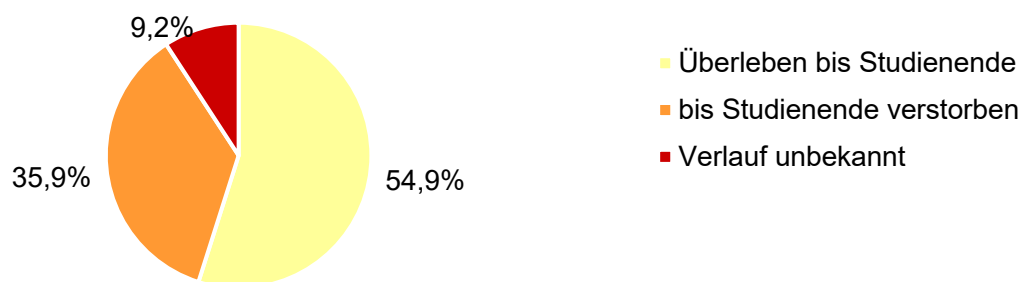


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung Überleben

Alle Patienten sollen nach der Tumoroperation grundsätzlich noch weitere fünf Jahre zur Verlaufskontrolle erscheinen. Zum Beobachtungsende der Studie Ende Januar 2021 lebten insgesamt 26 der 142 beobachteten Patienten tumorfrei nach dem fünften postoperativen Jahr, sodass bei diesen die Verlaufskontrolle entsprechend erfolgreich abgeschlossen war. Mit 64 Patienten waren jedoch mehr als doppelt so viele bereits aus der Studie ausgeschieden, da diese zwischenzeitlich verstorben waren oder nicht mehr zur Verlaufskontrolle erschienen. Die restlichen 52 Patienten befanden sich demzufolge noch innerhalb des fünften (7 P.), vierten (13 P.), dritten (12 P.), zweiten (18 P.) oder ersten (2 P.) postoperativen Jahres, sodass deren postoperative Tumoverlaufskontrolle zum Studienende noch nicht vollständig abgeschlossen war.

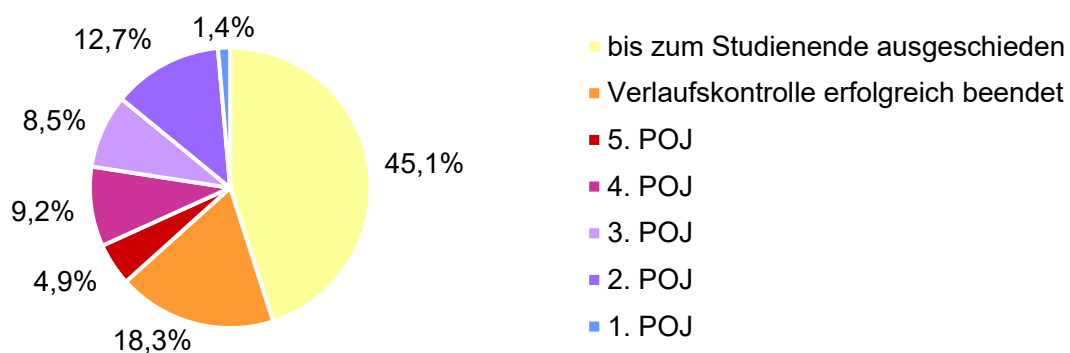


Abbildung 21: Postoperativer Status zum Studienende

Dahingehend lohnt sich auch eine genaue Betrachtung der Todesursachen: Die Abbildung 22 lässt erkennen, dass der Tod durch die Spätfolgen des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle mit 36 Fällen die häufigste Todesursache der insgesamt 51 verstorbenen Patienten war. Tumorspezifische Spätfolgen bzw. krankheitsspezifische Todesursachen des oralen PE-Ca waren in diesem Zusammenhang beispielsweise Tumorarrosionsblutungen mit finaler Blutung, Tumoranämie, Hyperkalzämie, Tumorzerfall mit Erbrechen von Gewebefetzen oder neoplastische Atemwegsobstruktion. Weitere 2 Patienten verstarben plötzlich im perioperativen Kontext durch eine postoperative Lungenembolie. Insgesamt verstarben demnach 38 von 142 Patienten (26,8%) an den Folgen ihres Mundhöhlenkarzinoms, sodass mit insgesamt 74,5% (38 von 51) die Mehrheit aller Tode auf die tumorspezifischen Folgen des oralen PE-Ca zurückzuführen sind. Bei 13 Patienten war der Tod nicht mit dem Tumor assoziiert, sondern war Folge eines anderen Tumors (1 P.), Nicht-Tumor-Ereignisses (5 P.) oder unbekannter Ursache (7 P.).

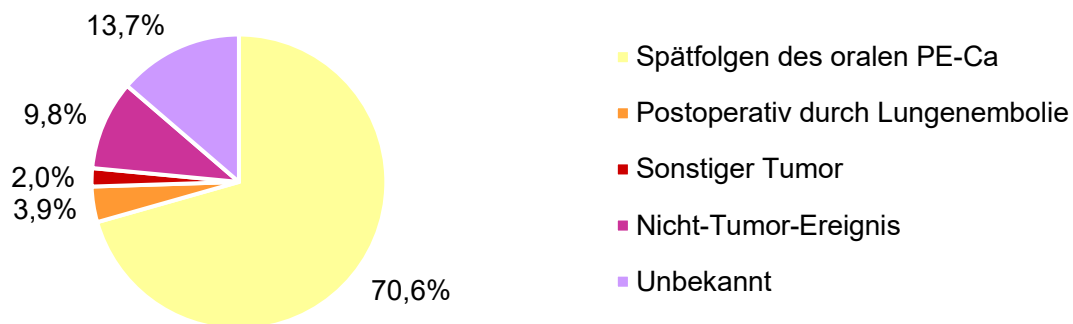


Abbildung 22: Todesursachen

Die meisten Mundhöhlenkarzinompatienten (23 P.) starben außerhalb des Krankenhauses (Abbildung 23) in ihrem häuslichen Umfeld unter ambulanter Palliativbetreuung bzw. im Pflegeheim oder Hospiz. Auf der Palliativstation des HBK Zwickau verstarben 17 der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Weitere Sterbeorte waren die Intensivstation (4 P.), Strahlenklinik (4 P.) oder eine Station der Inneren Medizin (2 P.). Auf der MKG-Station selbst gab es lediglich einen Todesfall.

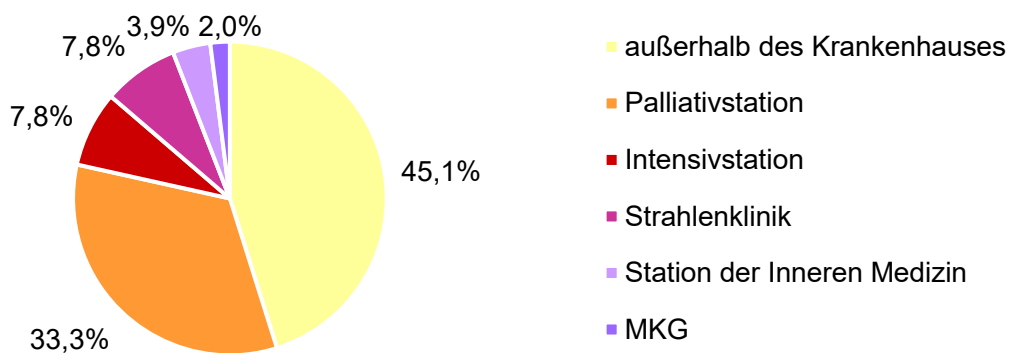


Abbildung 23: Sterbeorte

4.3.2 Überlebensraten

Die krankheitsspezifische Gesamtsterblichkeitsrate (Tod im Zusammenhang mit dem oralen PE-Ca) beträgt innerhalb dieser Kohorte 26,8 % (38 von 142) mit einer mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeit von 70 Monaten (siehe Abbildung 24) auf einem 95 %-Konfidenzintervall von [63,116; 76,973]. Eine mediane Überlebenszeit ist nicht berechenbar, da mehr als 50% der beobachteten Patienten das Ereignis Tod infolge des Tumors oder Tumoroperation im beobachteten Zeitraum nie erreicht haben. Diese Patienten wurden in der Überlebensfunktion als zensiert markiert. Da auch in den folgenden Überlebensfunktionen zensierte Daten vorkommen, werden diese im Folgenden genauer erläutert: „In statistischen Experimenten, in welchen die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses (engl.: time-to-event) aufgezeichnet wird, kann es vorkommen, dass bei Beendigung des Experimentes nicht bei jedem Versuchsobjekt das Ereignis eingetreten ist. Diese Daten nennt man zensierte Daten.“ (https://www.bionity.com/de/lexikon/Zensierte_Daten.html#:~:text=In%20statistischen%20Experimenten%2C%20in%20welchen,Daten%20nennt%20man%20zensierte%20Daten., abgerufen am 14.10.2023). Demnach wurden in der Abbildung 24 zur Allgemeinen Überlebensfunktion die 104 Patienten zensiert, bei denen das Zielereignis Tod durch Spätfolgen des oralen PE-Ca oder infolge der Tumoroperation nie eingetreten ist.

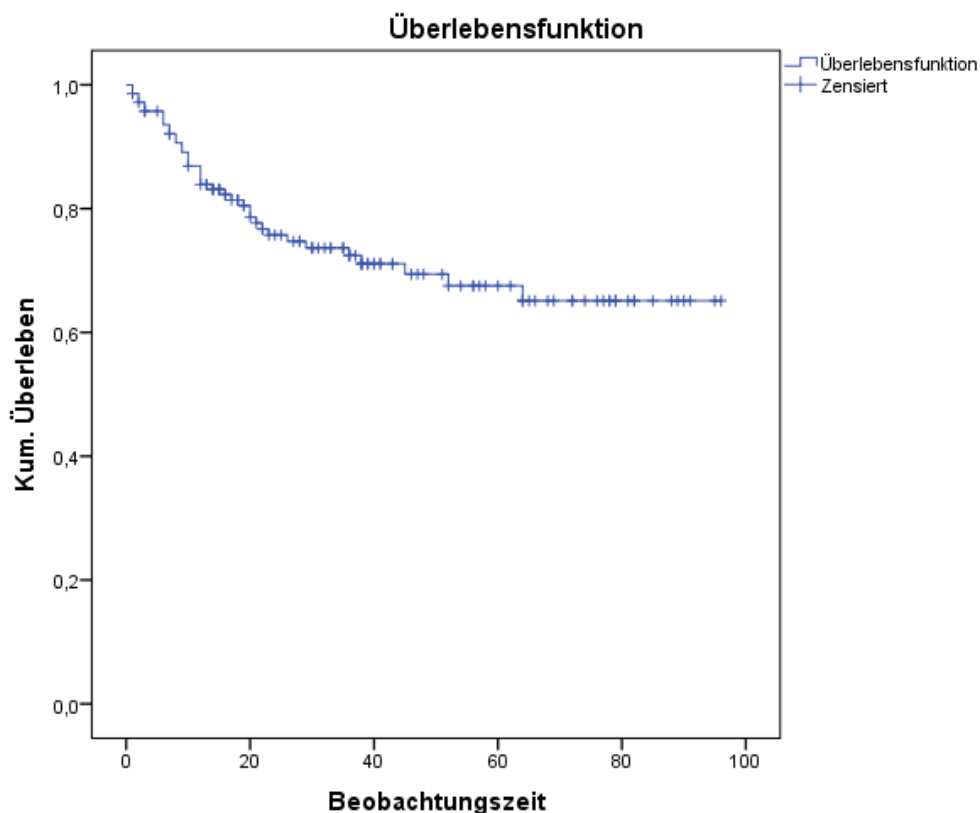


Abbildung 24: Allgemeine Überlebensfunktion - kumulatives Überleben

Bei Patienten mit Fernmetastasen (FM) wurde der Tod im Zusammenhang mit dem Mundhöhlenkarzinom in 76,0% der Fälle beobachtet, während die Sterberate bei Patienten ohne FM lediglich 16,2% betrug. Mit einer fast fünffach höheren (Hazard Ratio, HR 4,69) krankheitsspezifischen Sterblichkeitsrate stellte sich das Vorhandensein von FM als ein entscheidender, signifikanter ($p < 0,001$) prognostischer Überlebensfaktor innerhalb dieser Studie heraus. Für die 25 Patienten mit FM wurde eine mittlere Überlebenszeit (ÜLZ) von 27 Monaten auf einem 95%-Konfidenzintervall von [19,227; 35,708] ermittelt, während die 117 Patienten ohne Fernmetastasierung mit einer mittleren ÜLZ von 80 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [74,077;86,811]) durchschnittlich 53 Monate länger überlebten. Diesen deutlichen Unterschied veranschaulicht die Abbildung 25. Anhand des Log-Rank-Tests wird ersichtlich, dass Patienten mit FM auf dem 5%-Niveau eine signifikant kürzere Überlebenszeit ($p < 0,001$) haben. Der Log-Rank-Test kann im Rahmen der Überlebenszeitanalyse dazu genutzt werden, zwei oder mehr unabhängige Stichproben im Bezug auf die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses miteinander zu vergleichen (Bogatsch et al., 2018). Ist der berechnete p-Wert wie hier kleiner als 0,05, wird die Nullhypothese (H_0 hier: Beide Gruppen haben die gleiche Überlebenszeitverteilung) abgelehnt und stattdessen die Alternativhypothese (H_A hier: Beide Gruppen haben eine unterschiedliche Überlebenszeitverteilung) angenommen.

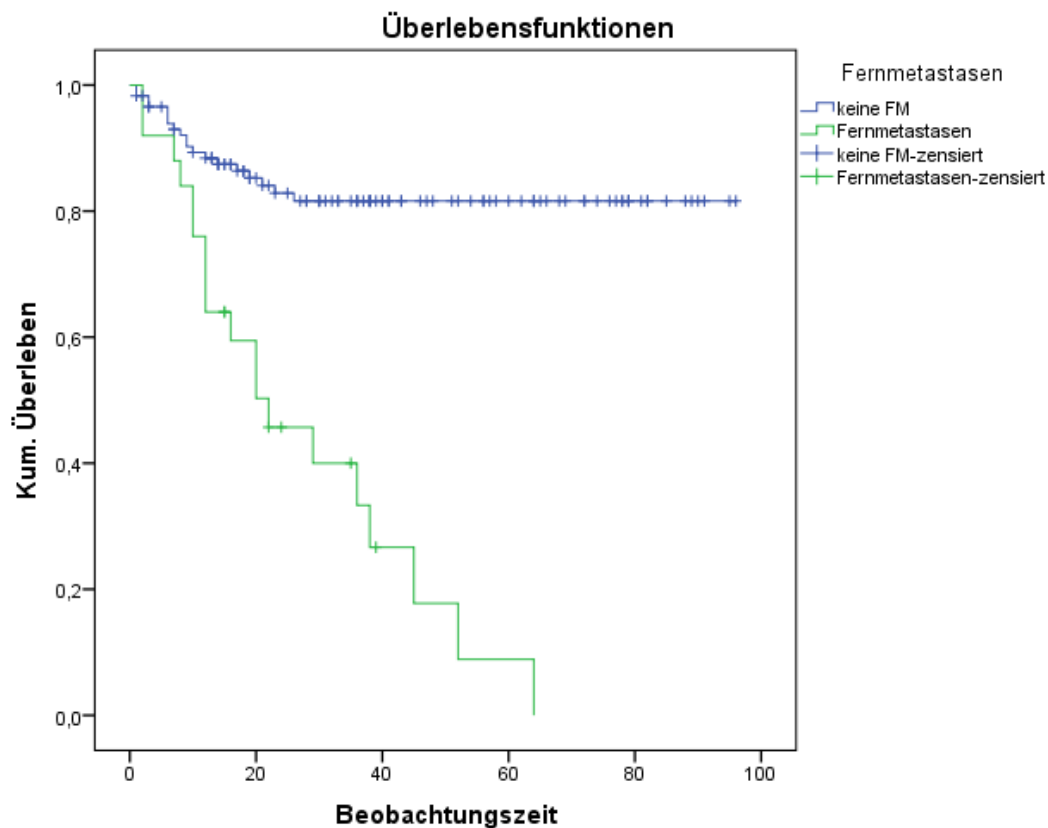


Abbildung 25: Überlebensfunktion mit vs. ohne Fernmetastasen

Außerdem haben wir das Überleben ohne (N0) und mit (N > 0) Lymphknotenbefall miteinander verglichen. Wie die Abbildung 26 veranschaulicht, überlebten die Patienten mit LKM (mittlere ÜLZ von 52 Monaten [40,722; 63,668]) signifikant ($p < 0,001$ auf dem 5%-Niveau) durchschnittlich 31 Monate kürzer als die Patienten ohne Lymphknotenbefall (mittlere ÜLZ von 83 Monaten [76,098; 89,874]). Insgesamt verstarben 45,2% der Patienten mit Lymphknotenbefall an den Folgen ihres Mundhöhlenkarzinoms, während der Tod durch Tumor-spezifische Ursachen bei den Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung nur in 12,5% der Fälle eintrat. Demzufolge lag die krankheitsspezifische Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Lymphknotenbefall fast viermal höher (HR 3,62) als bei Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung. Dies bedeutet, dass Patienten mit LKM fast viermal häufiger an den Folgen ihres oralen PE-Ca verstarben als Patienten, bei denen keine Metastasen in den regionären Kopf-Hals-Lymphknoten vorhanden waren.

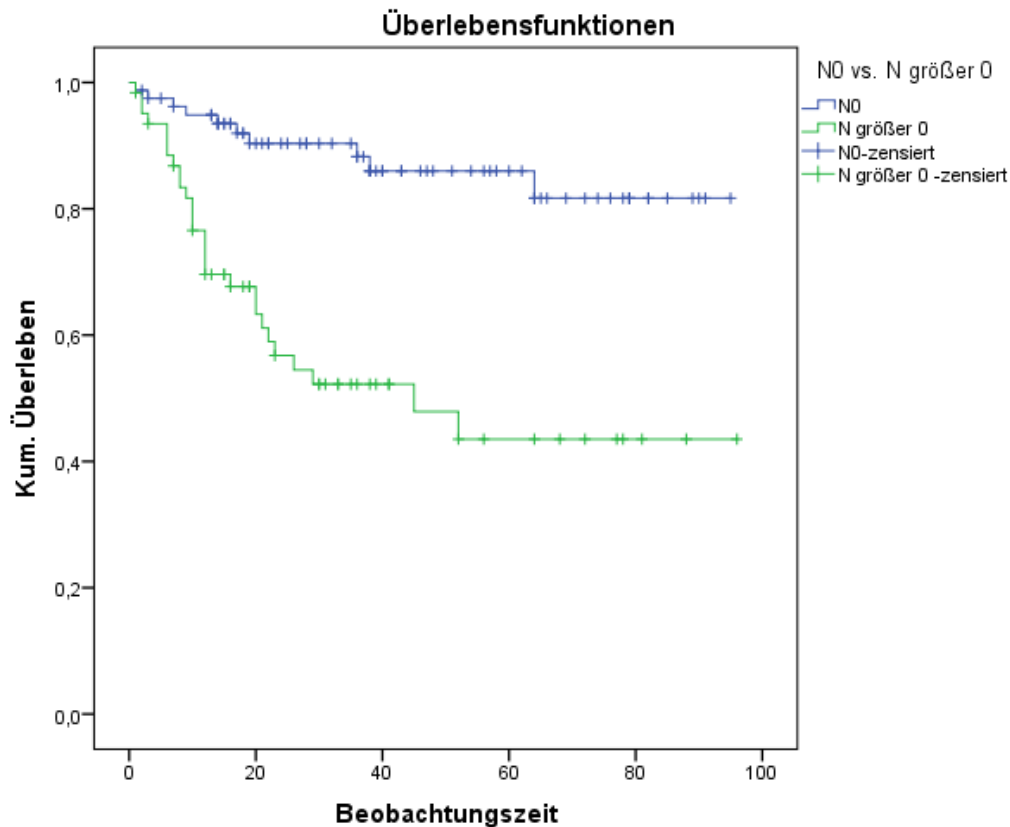


Abbildung 26: Überleben mit vs. ohne Lymphknotenbefall

Weiterhin wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt, dass mit zunehmender Ausprägung des Lymphknotenbefalls durch Metastasen (höhergradiges N-Stadium) signifikante ($p < 0,001$) Unterschiede hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten existieren (siehe Abbildung 27). Für die 12 Patienten mit N1-Stadium wurde eine mittlere ÜLZ von 52 Monate auf einem 95%-Konfidenzintervall von [32,715; 71,194] berechnet, während die 80 Patienten mit N0-Stadium – wie bereits oben erwähnt – im Mittel 83 Monate (95%-Konfidenzintervall von [76,098; 89,874]) und demzufolge durchschnittlich

31 Monate länger überlebten, ohne an Tumor-spezifischen Krankheitsfolgen zu versterben (signifikanter Unterschied mit $p=0,043$ auf dem 5%-Niveau). Vom N2a-Stadium lässt sich keine mittlere ÜLZ berechnen, da dieses lediglich dreimal innerhalb dieser Studie beobachtet wurde und bei keinem der Patienten mit einem Tod durch ein Tumorereignis einherging. Mit einer mittleren ÜLZ von 56 Monaten auf einem 95%-Konfidenzintervall von [40,171; 72,054] konnte für das N2b-Stadium ebenso auf dem 5%-Niveau ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$) hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens im Vergleich mit dem N0-Stadium festgestellt werden. Patienten mit einem N2c-Stadium überlebten im Mittel 47 Monate (95%-Konfidenzintervall von [14,896; 78,904]) und demzufolge signifikant ($p=0,001$) durchschnittlich 36 Monate kürzer als Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0-Stadium). Signifikant ($p=0,000$ auf 5%-Niveau) am kürzesten überlebten Patienten mit der höchsten Ausprägung der regionären Lymphknotenmetastasierung – dem N3b-Stadium – mit einer mittleren ÜLZ von 18 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [11,559; 24,791]) und einem demzufolge durchschnittlich um 65 Monate verkürzten krankheitsspezifischen Überleben.

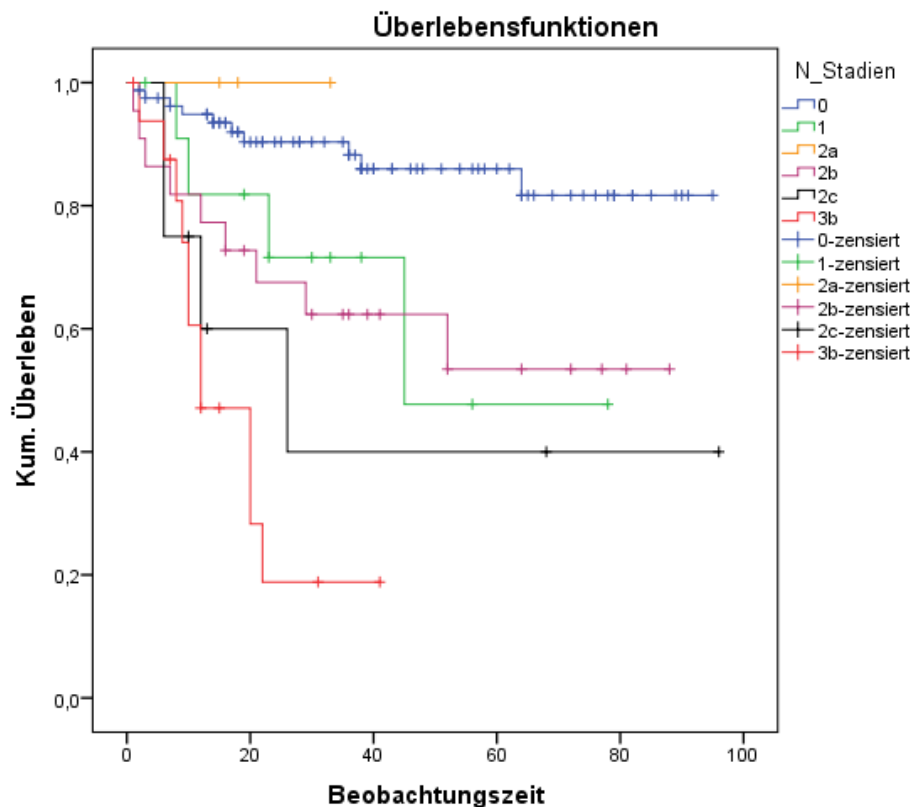


Abbildung 27: Überlebensfunktion der jeweiligen N-Stadien

Die Tabelle 13 verdeutlicht, dass die Sterblichkeit der untersuchten Patienten infolge des Mundhöhlenkarzinoms mit zunehmenden N-Stadium, d.h. ausgeprägterem Lymphknotenbefall, stetig ansteigt – mit Ausnahme des N2a-Stadiums.

Tabelle 13: Vergleich N-Stadien hinsichtlich Tod durch Tumor-spezifische Folgen

<i>N-Stadium</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Patienten mit Tod durch Tumorfolgen</i>	<i>prozentualer Anteil</i>
N0	80	10	12,5%
N1	12	4	33,3%
N2a	3	0	0%
N2b	22	9	40,9%
N2c	8	4	50,0%
N3b	17	11	64,7%

Bei Patienten mit Lokalrezidiv (LR) wurde der Tod infolge der Tumor-spezifischen Spätfolgen bzw. im Zusammenhang mit dem Mundhöhlenkarzinom in 58,8% der Fälle beobachtet, während die Sterberate der Patienten ohne ein PE-Ca-Rezidiv innerhalb dieser Kohorte lediglich 16,7% beträgt. Mit einem 3,5-fach höheren (HR 3,52) krankheitsspezifischen Sterberisiko stellte sich das Auftreten eines LR als ein entscheidender, signifikanter ($p < 0,001$) prognostischer Überlebensfaktor innerhalb dieser Studie heraus. Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 28 veranschaulicht: Die mittlere ÜZ der Patienten mit LR liegt bei 44 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [30,289; 57,283]), während Patienten ohne ein Wiederauftreten des oralen PE-Ca im Mittel 80 Monate (95%-Konfidenzintervall von [72,765; 86,514]) und damit durchschnittlich 36 Monate länger überlebten.

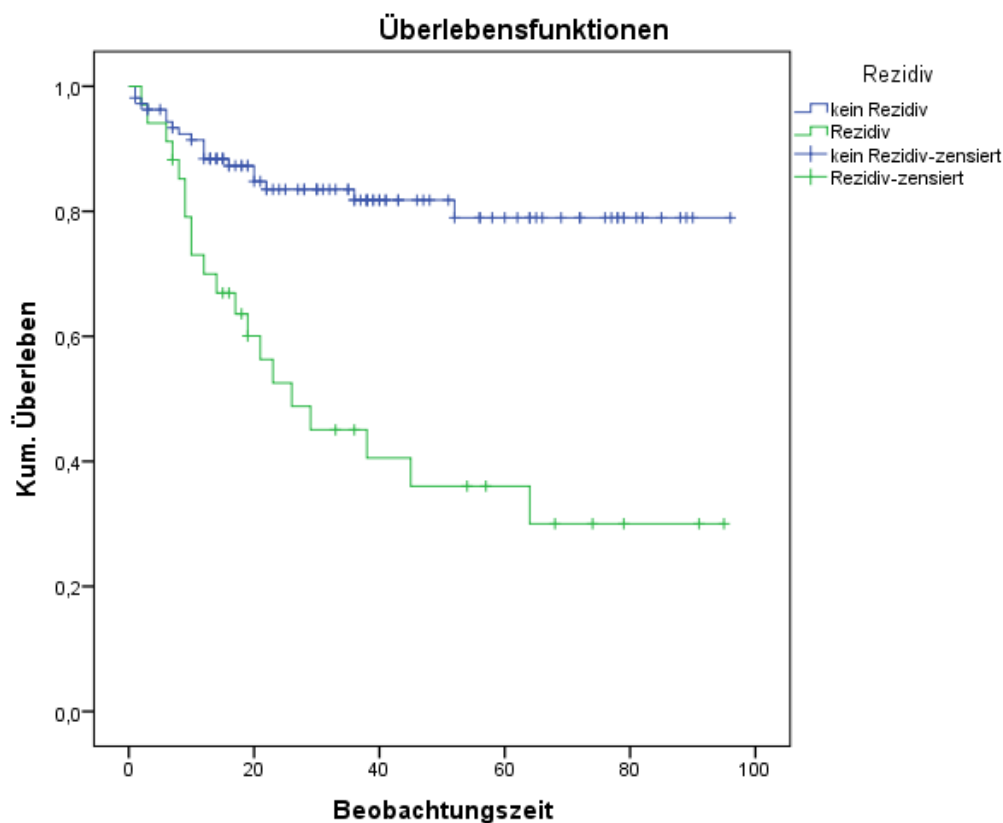


Abbildung 28: Überlebensfunktion mit vs. ohne Lokalrezidiv

Für Patienten mit Zweitkarzinom (Zweit-Ca) der Kopf-Hals-Region konnte auf dem 5%-Niveau keine signifikant verkürzte Überlebenszeit ($p = 0,490$) festgestellt werden. Im Gegenteil, das Versterben an den Karzinomfolgen war innerhalb der Patientengruppe ohne Zweitmalignom um 10,5% wahrscheinlicher als in der Gruppe mit Zweit-Ca (27,2% vs. 16,7%). Mit einer mittleren ÜLZ von 67 (95%-Konfidenzintervall von [47,716; 86,284]) bzw. 70 (95%-Konfidenzintervall von [62,446; 76,692]) Monaten ist das Überleben mit bzw. ohne ein Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region zudem annähernd gleich (siehe Abbildung 29). Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Beobachtungsende zu überleben, betrug für die Patienten mit Zweit-Ca innerhalb dieser Studie 65,0%.

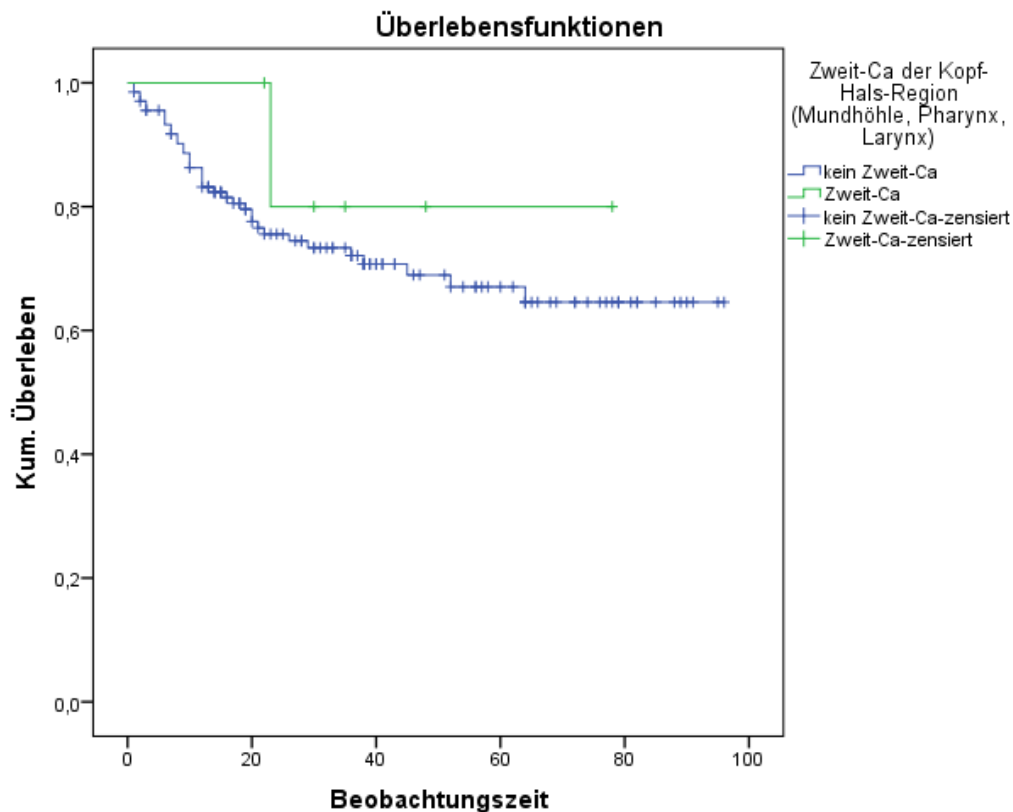


Abbildung 29: Überlebensfunktion mit vs. ohne Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region

Es konnte allerdings festgestellt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, an Tumorfolgen zu versterben, mit dem Eintreten mindestens eines der oben genannten Ereignisse (FM, LR, Zweit-Ca) signifikant ($p < 0,001$) um 49,4% erhöht ist als bei Ereignisfreiheit. Als Ereignisfreiheit wird in dieser Studie demnach der Zustand definiert, bei welchem bei einem Patienten bzw. einer Patientin weder FM, noch LR oder Zweit-Ca auftreten. Die mittlere ÜLZ der Patienten mit Ereignisfreiheit beträgt 88 Monate (95%-Konfidenzintervall von [83,107; 93,813]), während jene der Patienten mit einem entsprechenden Ereignis im Mittel auf 44 Monate (95%-Konfidenzintervall von [33,507; 55,099]) halbiert ist (siehe Abbildung 30).

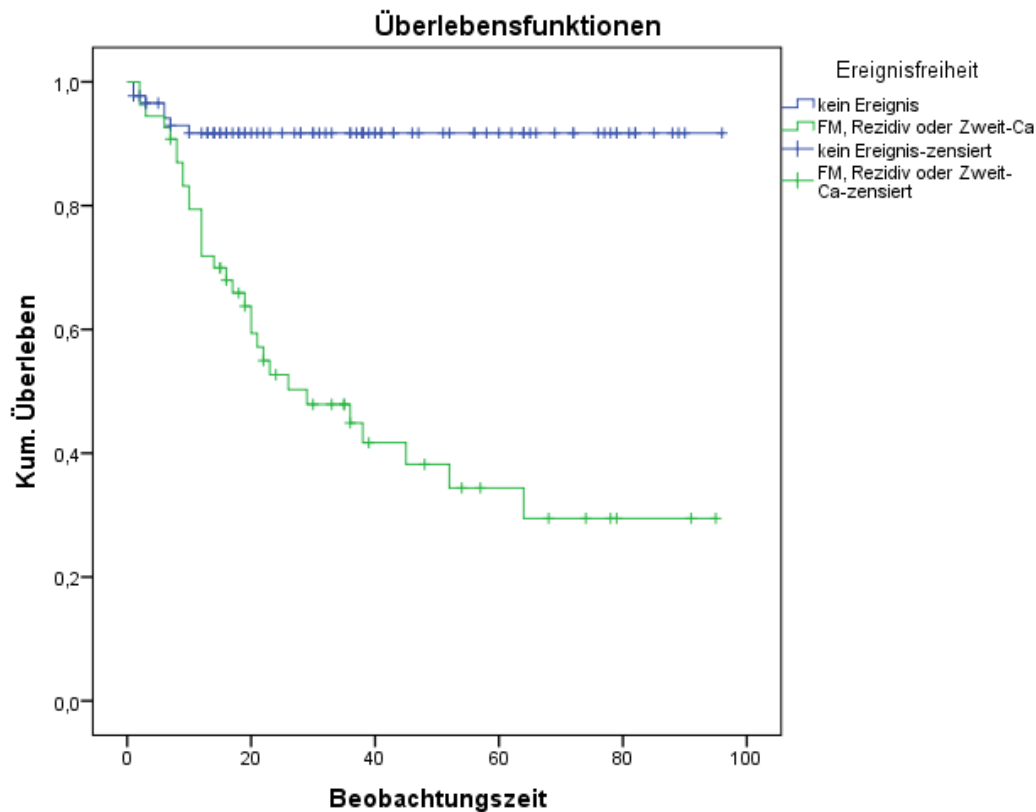


Abbildung 30: Überlebensfunktion mit vs. ohne Ereignisfreiheit

Mit einer Signifikanz von 0,037 auf dem 5%-Niveau konnten mittels Log-Rank-Test signifikante Überlebensunterschiede hinsichtlich des Einsatzes der jeweiligen Lappenplastiken nachgewiesen werden. In der Regel ist keine mikrochirurgische Lappenplastik notwendig, wenn der Tumor noch so klein ist, dass der Defekt operativ lokal gedeckt werden kann; dies war bei 18,3% aller Studienpatienten der Fall. Für größere Defekte wird in der hiesigen MKG-Klinik in den meisten Fällen ein mikrochirurgischer Radialislappen bevorzugt. Dementsprechend wurde bei der Mehrheit der Patienten dieser Untersuchung (69,0%) ein Radialislappen (Yang et al., 1981) zur Weichteilrekonstruktion des Defekts in der Mundhöhle nach Tumorresektion eingesetzt. Nur bei ausgedehnten, voluminösen Defekten kommt der ALT-Lappen (Song et al., 1984) als mikrochirurgisches Transplantat zur Verwendung (12,7% innerhalb dieser Kohorte).

Bei bestimmten Tumorgrößen und damit notwendigen Verfahren sind demzufolge entsprechende Überlebensraten zu erwarten (siehe Abbildung 31): Das signifikant längste Überleben mit einer mittleren ÜLZ von 88 Monaten (95%-Konfidenzintervall [78,541; 97,323]) wurde innerhalb dieser Studie für die Fälle mit einer lokalen Defektdeckung festgestellt. Patienten mit einem transplantierten mikrochirurgischen Radialislappen überlebten im Mittel 67 Monate (95%-Konfidenzintervall [58,502; 75,778]) und damit durchschnittlich 21 Monate kürzer als Patienten ohne durchgeführte mikrochirurgische Lappenplastik. Mit einem mittleren Überleben von 50 Monaten (95%-Konfidenzintervall

[32,625; 67,410]) wurde für den ALT-Lappen die signifikant kürzeste Überlebenszeit der beobachteten Mundhöhlenkarzinompatienten ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Beobachtungsende zu überleben ohne vorher an den Tumor-assoziierten Folgen des oralen PE-Ca zu versterben, beträgt mit lokaler Defektdeckung 91,8%, mit transplantiertem Radialislappen 60,5% und mit ALT-Lappen 45,7%. Zudem wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Mundhöhlenkarzinompatienten ohne vs. mit erfolgter mikrochirurgischer Transplantation (Radialis- und ALT-Lappen) berechnet. In diesem Kontext betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Beobachtungsende für Patienten mit mikrochirurgischem Transplantat 58,4%.

Im Vergleich zu Patienten mit lokaler Defektdeckung wurde für Patienten mit Radialislappen-Transplantation eine HR von 3,84 und für Patienten mit ALT-Lappen-Transplantation eine HR von 5,05 ermittelt. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem Radialislappen fast viermal und Patienten mit einem ALT-Lappen etwa fünfmal häufiger an den Folgen ihres oralen PE-Ca verstarben. Demzufolge stellte sich die Art der operativen Defektdeckung bzw. durchgeführten Lappenplastik als ein entscheidender, signifikanter ($p = 0,037$) prognostischer Überlebensfaktor innerhalb dieser Studie heraus.

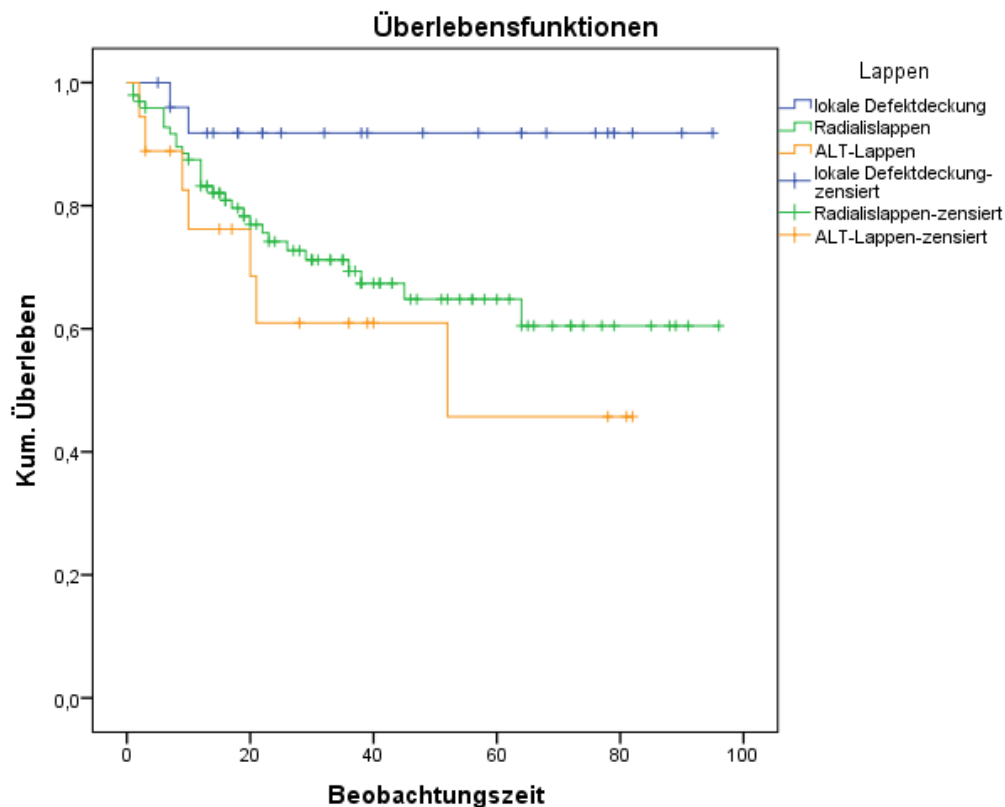


Abbildung 31: Überlebensfunktion je nach Art der Defektdeckung bzw. Lappenplastik

Im Rahmen von Tumorresektionen wird die Karzinomentfernung im Gesunden (R0) unter Einhaltung ausreichender Sicherheitsabstände zum Tumorgewebe angestrebt, so dass die histopathologische Einordnung des Resektionsrandes und des damit einhergehenden minimalen Abstandes zum Tumorgewebe essentiell für die weitere Therapie und Prognose ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Daher wird nachfolgend das krankheitsspezifische Überleben der beobachteten Patienten im Hinblick auf die folgenden Resektionsränder miteinander verglichen:

- R0-Resektion mit klarem Sicherheitsabstand ($\geq 5\text{mm}$ vom Tumorgewebe entfernt),
- R0-Resektion mit geringem Sicherheitsabstand ($< 5\text{mm}$),
- R1-Resektion (mikroskopischer Residualtumor) und
- R2-Resektion (makroskopischer Residualtumor).

In diesem Kontext konnten wir für die genannten Resektionsränder auf dem 5%-Niveau signifikante ($p=0,007$) Unterschiede hinsichtlich des Überlebens feststellen, wie in der Abbildung 32 grafisch dargestellt wird. Patienten, bei denen eine R0-Resektion mit klarem Sicherheitsabstand von mindestens 5mm durchgeführt wurde (83,8% aller untersuchten Patienten), überlebten mit durchschnittlich 74 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [66,860; 81,240]) signifikant am längsten. Am zweitlängsten überlebten Patienten, deren Karzinom zwar im Gesunden – aber mit einem geringen Sicherheitsabstand von weniger als 5mm – entfernt wurde (5,6% aller P.). Für diese Patienten mit einer erfolgten R0-Resektion mit geringem Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe wurde eine mittlere ÜLZ von 63 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [40,985; 84,158]) berechnet. Im Vergleich zu dieser Gruppe zeigte sich für Patienten nach erfolgter R1-Resektion (8,5% aller P.) ein um die Hälfte verkürztes krankheitsspezifisches Überleben (mittlere ÜLZ von 30 Monaten auf einem 95%-Konfidenzintervall von [16,984; 43,047]). Hinsichtlich der Überlebenszeit schnitten Patienten mit R2-Resektion (2,1% aller P.) am schlechtesten ab; sie überlebten im Mittel 27 Monate (95%-Konfidenzintervall von [0,000; 60,200]).

Insgesamt verstarben 22,7% der Patienten (27 von 119 P.) nach erfolgter R0-Resektion mit klarem Sicherheitsabstand ($\geq 5\text{mm}$), 25,0% (2 von 8 P.) nach R0-Resektion mit geringem Sicherheitsabstand ($< 5\text{mm}$), 58,3% (7 von 12 P.) nach R1-Resektion und 66,7% (2 von 3 P.) nach R2-Resektion an den Folgen ihres Mundhöhlenkarzinoms. Demzufolge trat nach Resektion mit verbliebenem mikroskopischem Residualtumor ein Tumor-assoziiertes Tod mehr als doppelt so häufig (HR von 2,57) auf als nach R0-Resektion mit klarem Sicherheitsabstand. Bei Patienten mit verbliebenem makroskopischen Residualtumor war ein Tod infolge des Mundhöhlenkarzinoms fast dreimal so häufig (HR von 2,94) im Vergleich zur R0-Resektion mit klarem Sicherheitsabstand. Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebensunterschiedes zwischen geringem ($<5\text{mm}$) und klarem ($\geq 5\text{mm}$) Sicherheitsabstand wurde eine HR von 1,10 ermittelt.

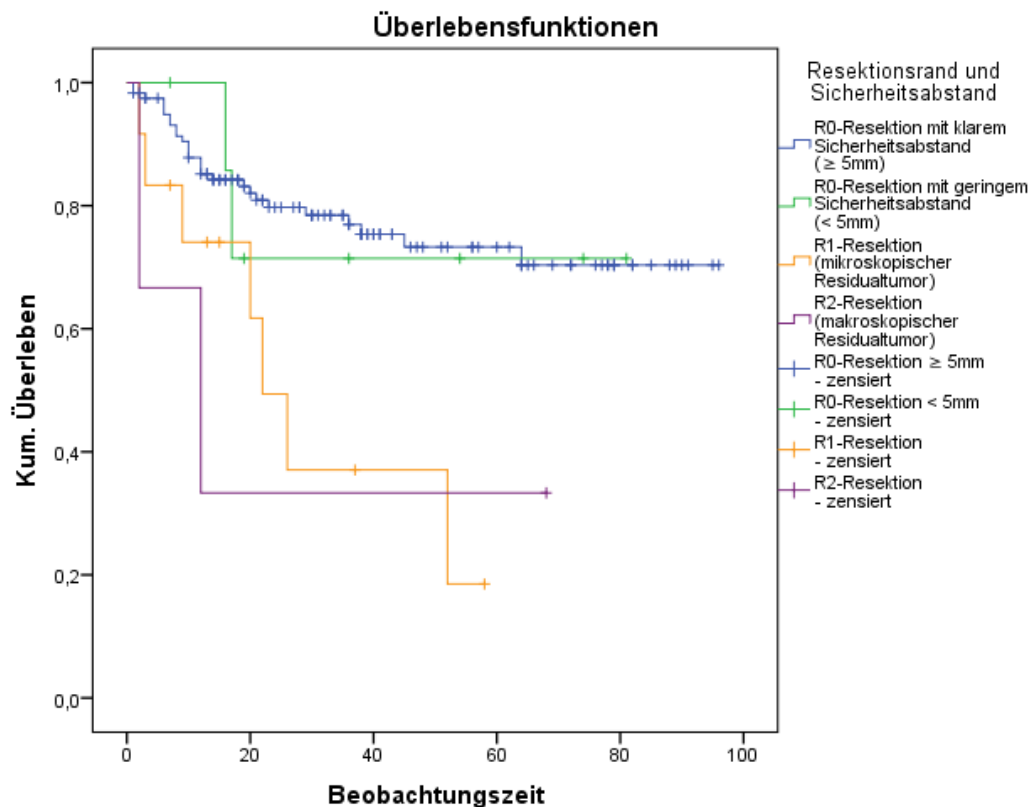


Abbildung 32: Überlebensfunktion je nach Resektionsrand und Sicherheitsabstand

Weiterhin wurden mittels Log-Rank-Test auf dem 5%-Niveau signifikante ($p < 0,001$) Unterschiede bezüglich des Überlebens je nach angewandter adjuvanter Therapieform – zusätzlich zur chirurgischen Tumorsektion – nachgewiesen (siehe Abbildung 33). Patienten, bei denen aufgrund der prognostisch günstigen Tumorkonstellation (orales PE-Ca im pT1- bzw. pT2-Stadium mit L0, V0, Pn0 und pN0) und Entfernung des Primärtumors im Gesunden (R0) keine adjuvante Therapie indiziert war (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021), überlebten mit einer mittleren ÜLZ von 87 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [78,340; 95,554]) signifikant am längsten. Im Vergleich der verschiedenen adjuvanten Therapieformen zeigte innerhalb dieser Kohorte die postoperative Strahlentherapie (adjuvante Radiatio) mit einer mittleren ÜLZ von 74 Monaten (95%-Konfidenzintervall [60,054; 88,132]) das zweitbeste krankheitsspezifische Überleben. Patienten mit postoperativ durchgeführter, kombinierter Strahlen- und Chemotherapie (adjuvante Radiochemotherapie) überlebten im Mittel 70 Monate (95%-Konfidenzintervall [58,999; 80,741]) und damit durchschnittlich 43 Monate länger als Patienten nach postoperativer kombinierter Strahlen- und Immuntherapie (adjuvante Radioimmuntherapie) mit einer mittleren ÜLZ von 27 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [16,461; 38,506]).

Wie bereits weiter oben erwähnt, erfolgte eine solche adjuvante Immuntherapie in der Regel dann, wenn aufgrund fortgeschrittener Niereninsuffizienz, nierenschädlicher

Dauermedikation oder sonstiger Komorbiditäten eine platinhaltige Chemotherapie aufgrund der nephro-, neuro- und ototoxischen Nebenwirkungen von Cisplatin (Dellas, 2017) kontraindiziert ist. Ein ebenso niedriges krankheitsspezifisches Überleben mit einer mittleren ÜLZ von 45 Monaten (95%-Konfidenzintervall von [26,884; 64,004]) zeigte sich für die Patienten, die aufgrund ihrer Tumorkonstellation grundsätzlich eine adjuvante Therapie nach chirurgischer Tumorresektion hätten erhalten sollten, allerdings diese aufgrund bestimmter Kontraindikationen oder Behandlungsablehnung durch die Patienten selbst nicht erfolgte. Dabei überlebten diese Patienten im Vergleich durchschnittlich 18 Monate länger als Patienten nach erfolgter adjuvanter Radioimmuntherapie (45 Monate vs. 27 Monate).

Die Wahrscheinlichkeit, als Patienten bis zum Beobachtungsende dieser Studie zu überleben ohne an den Tumor-spezifischen Folgen zu versterben, beträgt nach durchgeführter adjuvanter Radiatio 79,8%, adjuvanter Radiochemotherapie 64,2% und adjuvanter Radioimmuntherapie 0,0%. Für Patienten ohne Indikation für eine adjuvante Therapie wurde eine krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit von 84,9% ermittelt. Demzufolge trat ein Tumor-assoziiertes Todesrisiko bei Patienten nach adjuvanter Radiochemotherapie anderthalbmal (HR von 1,55) und nach adjuvanter Radioimmuntherapie mehr als dreimal (HR von 3,30) so häufig auf im Vergleich zur alleinigen postoperativen Bestrahlung nach Tumorresektion (28,3% und 60,0% vs. 18,2%).

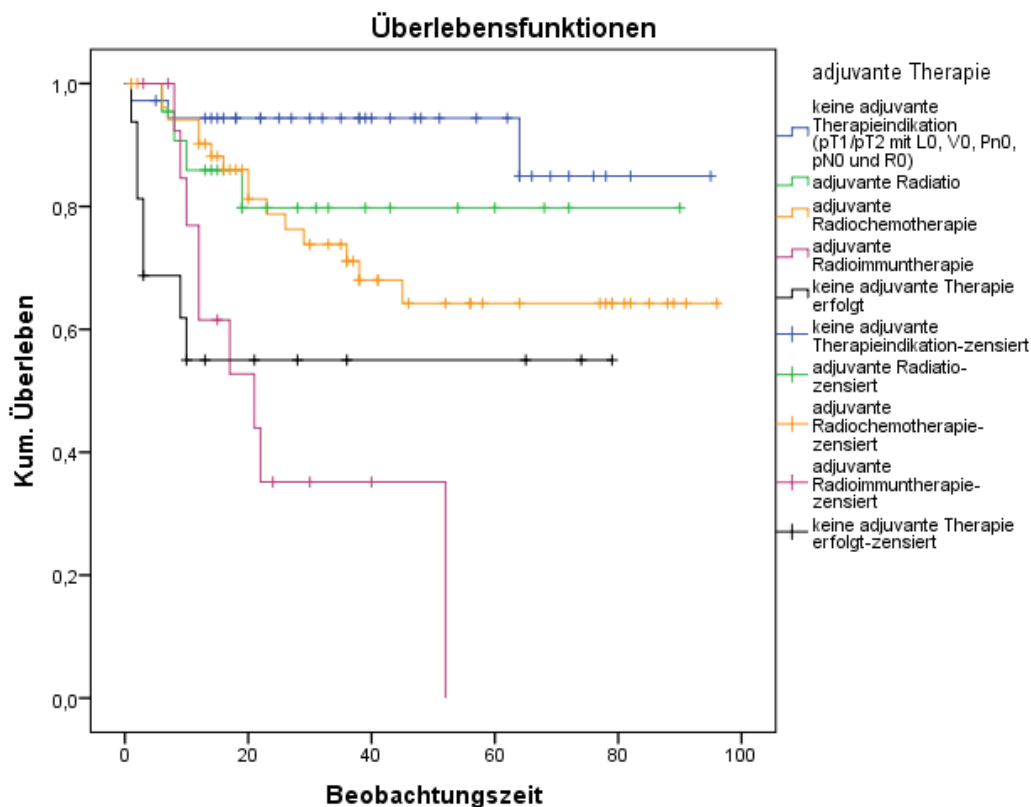


Abbildung 33: Überlebensfunktion je nach adjuvanter Therapie

Da chronischer Tabak- und Alkoholabusus wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung oraler Plattenepithelkarzinome darstellen, ist die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen diesen und dem krankheitsspezifischen Überleben durchaus interessant. Zunächst verglichen wir das Überleben von vorhandenem bzw. fehlendem Alkohol- und Tabakkonsum miteinander. Sowohl ein regelmäßiger Alkohol- ($p=0,357$), als auch Tabakkonsum ($p=0,239$) zeigen dabei auf dem 5% Niveau keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der 142 beobachteten PE-Ca-Patienten.

Des Weiteren verglichen wir die Subgruppen der jeweiligen Risikofaktoren miteinander – differenziert nach konsumierter Alkoholmenge bzw. angesammelten Pack Years. Dabei konnten wir folgende interessante, aber nicht signifikante Ergebnisse bzgl. des Alkohol- ($p=0,816$) bzw. Tabakkonsums ($p=0,304$) feststellen: Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Beobachtungsende zu überleben – ohne an Tumor-assoziierten Folgen zu versterben –, beträgt bei fehlendem Tabakkonsum 74,1% und ist damit fast genauso groß wie die 75,0%-ige Wahrscheinlichkeit bei einem maximalen Tabakabusus von mehr als 80py. Zudem liegt die Wahrscheinlichkeit, bis zum Beobachtungsende zu überleben – ohne an den Folgen des oralen PE-Ca zu versterben, bei risikoarmem Alkoholkonsum bei 45,7%, während sie bei einem hochgefährlichen Alkoholkonsum mit 80,0% sogar noch höher ist. So legen auch die mittleren ÜLZ mit 53 Monaten bei risikoarmem Konsum (95%-Konfidenzintervall von [37,050; 68,286]) und 70 Monaten bei hochgefährlichem Konsum (95%-Konfidenzintervall von [51,181; 88,619]) nahe, dass eine größere Alkoholmenge einen positiven Effekt auf das Überleben zu zeigen scheint, wobei diese Zusammenhänge allerdings nicht signifikant sind und eine Kausalität nur schwierig herstellbar ist. Nicht zu vergessen ist in diesem Kontext auch die hohe Dunkelziffer, da 32,4% (46 von 142 P.) bzw. 8,4% (12 von 142 P.) aller Studienpatienten die genaue Menge des täglich konsumierten Alkohols bzw. der täglich konsumierten Zigaretten während des Anamnesegesprächs nicht angeben wollten.

Darüber hinaus untersuchten wir den Einfluss von chronischen Lungenerkrankungen (z.B. COPD oder Lungenemphysem) und Lebererkrankungen (z.B. Steatosis hepatis oder Leberzirrhose), welche in den meisten Fällen Folgen des dauerhaften und regelmäßigen Tabak- bzw. Alkoholkonsums waren, auf das krankheitsspezifische Überleben. Hierbei konnten wir keinen signifikanten Einfluss des Vorhandenseins von diesen beiden Risikofaktoren ($p=0,806$ und $p=0,466$) auf das krankheitsspezifische Überleben von den beobachteten Mundhöhlenkarzinompatienten feststellen. Zudem zeigte auch das Vorhandensein eines Korsakow-Syndroms, welches ebenso eine Folge chronischen Alkoholkonsums ist, keinen signifikanten ($p=0,684$) Zusammenhang mit dem krankheitsspezifischen Überleben von Patienten mit oralem PE-Ca.

4.4 Zervikale Lymphknotenmetastasen

Bei 134 von insgesamt 142 Patienten (94,4%) wurde im Sinne einer Neck Dissection (Halslymphknotenausräumung, ND) eine Entfernung der regionären Kopf-Hals-Lymphknoten durchgeführt. Aufgrund fehlender absoluter Indikation bzw. Ablehnung des Verfahrens durch die Patienten wurde bei den restlichen 8 Patienten auf eine Lymphknotenentnahme verzichtet, weshalb diese in der Statistik als „fehlend“ gekennzeichnet sind. Am häufigsten wurden im Rahmen der ND 24 Lymphknoten (LK) in die Pathologie zur Untersuchung geschickt, maximal waren es bis zu 67 LK. Im Mittel wurden 26,63 LK entnommen. Wie in Abbildung 34 ersichtlich wird, wurden im Rahmen der ND am häufigsten 21 bis 30 LK (53 P.), zweithäufigsten 11 bis 20 LK (34 P.), und dritthäufigsten 31 bis 40 LK (28 P.) entfernt. Insgesamt wurden während einer ND in 96,3% der Fälle (129 von 134 P.) mindestens 11 LK reseziert. Nach erfolgter ND wurden bei 60 von insgesamt 134 Patienten (44,8%) Lymphknotenmetastasen (LKM) diagnostiziert, bei 74 Patienten waren sämtliche in der ND entfernten LK tumorfrei. Im Mittel waren 1,90 der histopathologisch untersuchten LK von Tumorinfiltraten befallen. Maximal wurden bei einem einzelnen Patienten 57 LKM diagnostiziert. Wenn man die Anzahl an LKM wie in Abbildung 35 ordinal ordnet, wird ersichtlich, dass diese – wenn vorhanden – meist (83,3%) in geringer Anzahl (1-5 LKM) auftraten. In absteigender Häufigkeit wurden bei den untersuchten Mundhöhlenkarzinompatienten 6-10 LKM (11,7%), 11-20 LKM (3,3%) oder in einem Einzelfall (1,7%) mehr als 20 LKM (57 LKM) festgestellt.

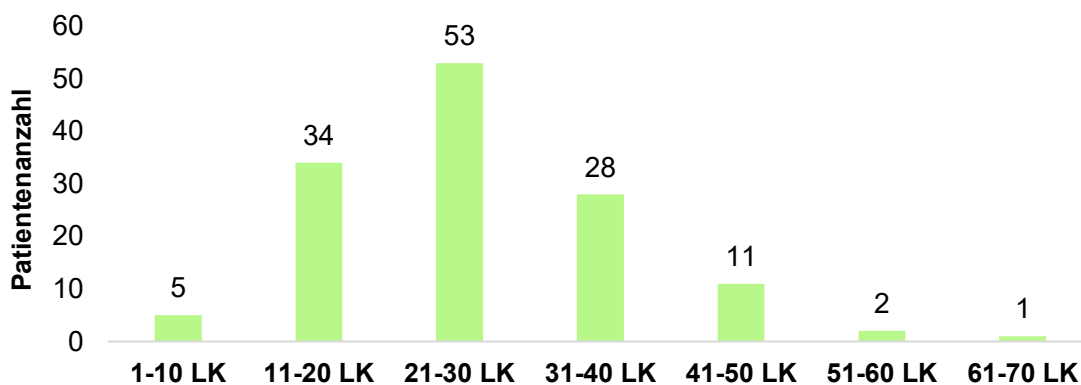


Abbildung 34: Anzahl entfernter Lymphknoten (LK) im Rahmen der ND

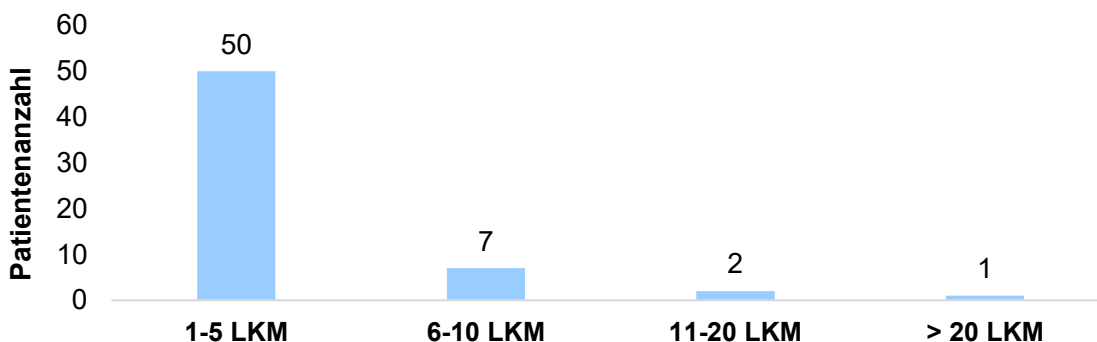


Abbildung 35: Anzahl an Lymphknotenmetastasen (LKM)

Zunächst wurde der Einfluss der Lymphknotenbeteiligung auf das Vorhandensein von Fernmetastasen, Lokalrezidiven und Zweitkarzinomen untersucht. Hierbei wurde ein signifikanter ($p < 0,001$), mittelstarker (Cramer-V=0,323) Zusammenhang zwischen einer zervikalen Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung ermittelt: Bei Patienten mit mindestens einer LKM ($N > 0$) traten bis zu fünfmal (HR 4,66) häufiger FM auf als bei Patienten mit ausschließlich tumorfreien LK (31,7% vs. 6,8%). Weiterhin wurde eine signifikante ($p = 0,035$), jedoch schwache (Cramer-V=0,182) Korrelation zwischen Lymphknotenbefall und der Lokalrezidivprävalenz nachgewiesen: Die Wahrscheinlichkeit eines LR war für Patienten mit mindestens einer vorhandenen LKM ($N > 0$) mit fast doppelt so hoch (HR 2,29) wie bei fehlender Lymphknotenbeteiligung (N0) (31,7% vs. 16,2%). Allerdings zeigte der Lymphknotenbefall keinen signifikanten ($p = 0,379$) Einfluss auf die Zweitkarzinomprävalenz.

Zudem konnte statistisch nachgewiesen werden, dass es einen signifikanten ($p < 0,001$), starken (Cramer-V=0,462) Zusammenhang zwischen der Anzahl an zervikalen LKM und der Fernmetastasenrate gibt. Dies wird auch anhand der Häufigkeitsverteilung in Abbildung 36 ersichtlich: Während bei maximal 5 LKM etwa ein Viertel (24,0%) der Mundhöhlenkarzinome in andere Organe metastasierte, waren es prozentual betrachtet bei 6-10 LKM mehr als doppelt so viele (57,1%) und bei über 10 LKM schon viermal so viele (100,0%).

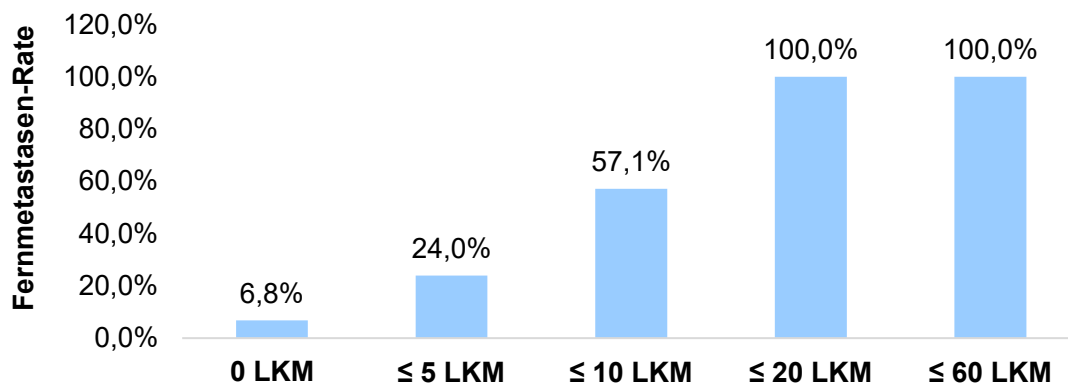


Abbildung 36: Zusammenhang zwischen LKM-Anzahl und Fernmetastasen

Im Gegensatz dazu beeinflusste die Anzahl der zervikalen LKM die Entwicklung eines LR ($p = 0,075$) oder Zweit-Ca ($p = 0,604$) nicht signifikant. Für die Anzahl der im Rahmen der ND entfernten LK (1-10 LK, 11-20 LK, 21-30 LK, 31-40 LK, 41-50 LK, 51-60 LK, 61-70 LK) wurde weder für das Auftreten von FM ($p = 0,124$), noch eines LR ($p = 0,292$) oder Zweit-Ca ($p = 0,189$) ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalrezidivrate und der Entfernung von ≤ 20 LK vs. > 20 LK während der ND ($p = 0,645$).

Des Weiteren wurde die extrakapsuläre Ausbreitung der LKM, welche bei 56,7% der insgesamt 60 Patienten mit Lymphknotenbefall vorhanden war, statistisch näher untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Einfluss der extrakapsulären Ausbreitung der LKM auf die Entwicklung von FM ($p=0,003$); zwischen dem Vorhandensein von kapselüberschreitenden LKM und dem Auftreten eines LR ($p=0,896$) oder Zweit-Ca ($p=0,433$) wurde jedoch keine signifikante Korrelation identifiziert. Der signifikante Zusammenhang zwischen der extrakapsulären Ausbreitung der LKM und der Fernmetastasenrate wurde mittels Cramer-V von 0,378 als mittelstark gewertet und wird in der Abbildung 37 grafisch dargestellt: Das orale PE-Ca metastasierte mit 47,1% (16 von 34 P. mit kapselüberschreitenden LKM) bei fast der Hälfte der Patienten mit mindestens einer extrakapsulären LKM in die Ferne. Bei Patienten mit fehlender extrakapsulärer Ausbreitung der vorhandenen LKM kam es nur in 11,5% der Fälle (3 von 26 P. mit lediglich kapselrespektierenden LKM) zu der Entwicklung von FM im postoperativen Verlauf.

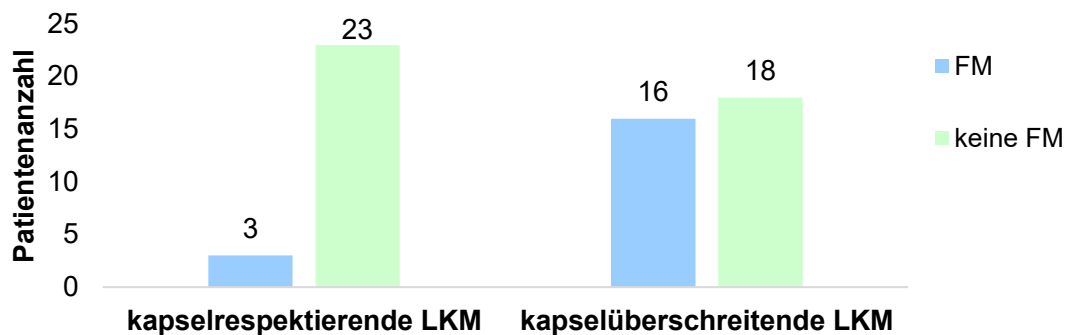


Abbildung 37: Zusammenhang zwischen Kapselüberschreitung von LKM und FM

Die ND erfolgt – wie bereits weiter oben beschrieben – entlang der Halslymphknotenstationen (Hals-LK-Stationen) bzw. Lymphknotenlevel I bis VI nach Robbins et al. aus dem Jahr 2002. LKM im Level VI wurden innerhalb dieser Kohorte nicht beobachtet. Bei den meisten Patienten mit Lymphknotenbefall wurden die LKM im Level I (35 P.) und Level II (46 P.) gefunden. Vergleichsweise seltener waren die Level III (17 P.), Level IV (7 P.) und Level V (4 P.) betroffen, was in der Abbildung 38 veranschaulicht wird.

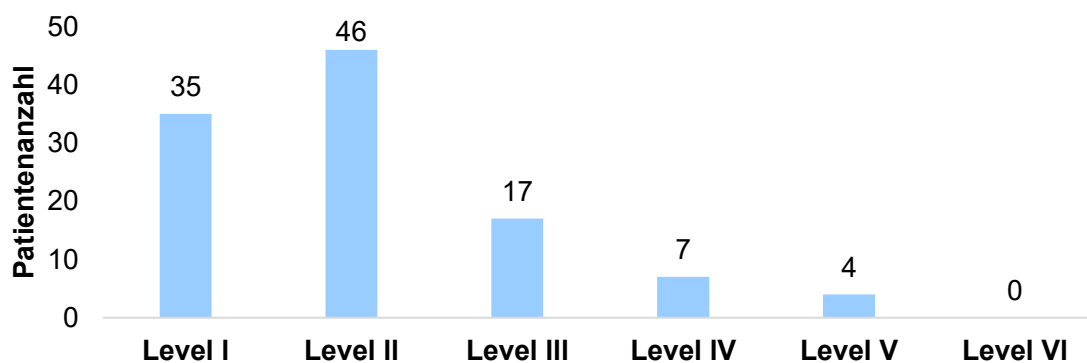


Abbildung 38: LKM-Häufung in den Hals-LK-Stationen nach Robbins

Demzufolge waren LKM – wenn existent – in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (53,3%) in mindestens zwei verschiedenen Leveln vorhanden. Im Level II waren durchschnittlich 1,42 LK von Tumorgewebe befallen, im Level I waren es im Mittel 1,22 LK. Bei den Leveln III, IV und V lag die durchschnittliche Anzahl von LKM unter 1. Hinsichtlich der Lage der LKM im Bezug auf die Halsmittellinie (Linea alba cervicis) gibt es im Level I mit 51,4% eine geringfügige Präferenz der einseitigen Lokalisation – d.h. bei etwas mehr als der Hälfte wurden die LKM auf der rechten oder linken Halsseite gefunden. Im Level II wiederum befanden sich mit 60,9% fast zwei Drittel der LKM beidseits. LKM in den Leveln III (58,8%), IV (57,1%) und V (100%) wurden ebenso in der Mehrzahl der Fälle auf beiden Seiten festgestellt. Insgesamt zeichnet sich im Bezug auf die Halsmitte ein häufigerer Lymphknotenbefall beider Seiten ab, der in der Abbildung 39 ersichtlich wird.

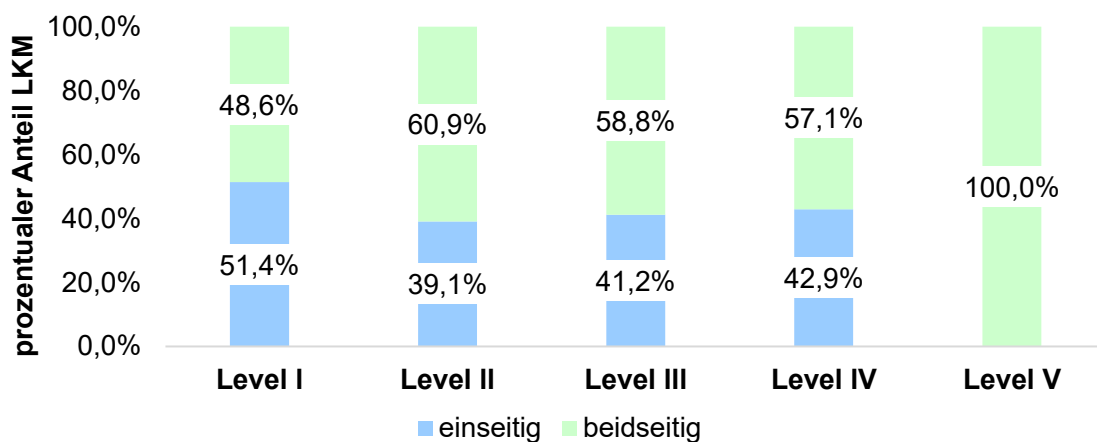


Abbildung 39: Lagepräferenz der LKM in den Hals-LK-Stationen

Weiterhin erfolgte eine statistische Untersuchung der jeweils größten LKM in den einzelnen Leveln. Dabei waren jene im Level V mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,83cm insgesamt am größten (siehe Abbildung 40). Den kleinsten mittleren Durchmesser wiesen LKM im Level I mit durchschnittlich 1,39cm auf. Insgesamt waren die histopathologisch untersuchten LKM aller Level zusammen im Mittel 1,65cm groß. Die innerhalb dieser Studie größte beobachtete LKM erreichte einen Durchmesser von 5,00cm und wurde dem Level I entnommen.

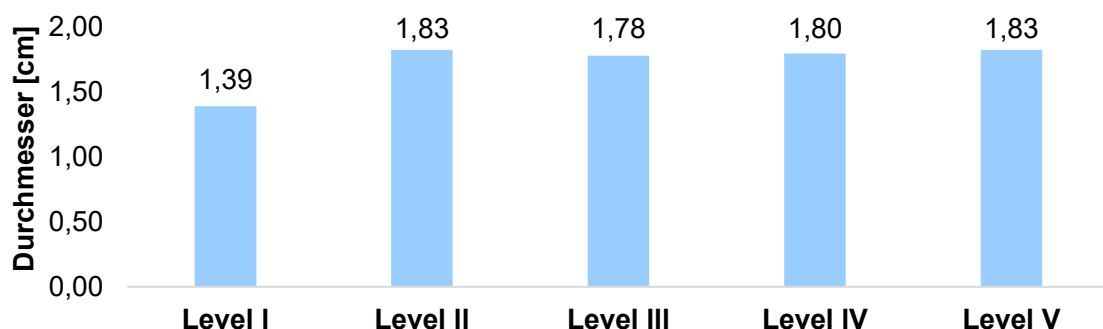


Abbildung 40: Mittlerer Durchmesser [cm] der jeweils größten LKM in den Hals-LK-Stationen

Zudem wurden die LKM hinsichtlich ihrer Kapselüberschreitung in den jeweiligen Leveln der Hals-LK-Stationen untersucht. Im Level I konnten bei nahezu gleich vielen Patienten kapselrespektierende (18 P.) und mindestens eine kapselüberschreitende (17 P.) LKM festgestellt werden. In den Leveln II bis V wurden in der Mehrheit der Fälle (siehe grafische Veranschaulichung in Abbildung 41) mehr kapselüberschreitende als kapselrespektierende LKM diagnostiziert.

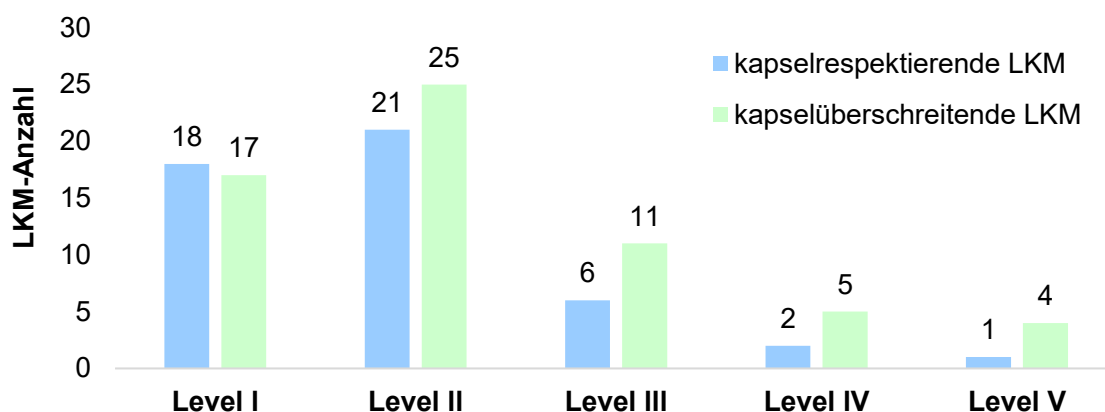


Abbildung 41: Kapselüberschreitung von LKM in den Hals-LK-Stationen

4.5 Fernmetastasen

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Metastasierung in Organe, Knochen, Muskeln bzw. Haut und zeigt entsprechende Häufigkeiten, sowie statistische Zusammenhänge auf. In der Regel wurden FM mittels CT von Thorax oder Abdomen radiologisch entdeckt und anschließend mittels Biopsie histologisch gesichert. In einigen Fällen war jedoch aufgrund des schlechten Allgemeinzustands der Patienten keine histologische Sicherung der Metastasen möglich bzw. sinnvoll, sodass bei diesen eine in bestimmten Zeitabständen mehrfach wiederholte CT- bzw. MRT-Bildgebung für die Diagnosestellung von FM herangezogen wurde.

Innerhalb der untersuchten Patientenpopulation wurden FM bei 25 von insgesamt 142 Patienten (17,6% aller Fälle) entdeckt. Bei allen beobachteten Patienten traten diese erst im Verlauf auf, sodass bei allen Patienten mit FM zur Primärtumordiagnose zunächst ein M0-Stadium vorlag, und sich eine Tumorstreuung in die Ferne mit entsprechendem M1-Stadium erst im posttherapeutischen Verlauf nach primärem Plattenepithelkarzinom oder im Rahmen eines LR entwickelte. Dass zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose bei keinem der Patienten ein M1-Mundhöhlenkarzinom vorlag, liegt daran, dass dieses meist mit einem fortgeschritteneren Tumorstadium einhergeht und somit kein kurativer Ansatz für eine Operation vorliegt, sodass diese Patienten meistens einer primär systemischen Therapie zugeführt werden. Ein grundlegendes Einschlusskriterium unserer Studie war jedoch eine erfolgte primär operative Therapie mit kurativem Ansatz und ggf.

zusätzlicher systemischer Therapie, sodass Patienten mit initialem M1-Mundhöhlenkarzinom demzufolge von vornherein von dieser Studie ausgeschlossen wurden.

Im Mittel wurden FM in 3,36 verschiedenen anatomischen Regionen beobachtet, wobei eine Metastasierung am häufigsten (12-mal) in nur einem bestimmten Organ bzw. einer anatomischen Struktur auftrat. Eine Ausnahme stellte ein Patient dar, bei welchem das Mundhöhlenkarzinom in zehn unterschiedliche anatomische Regionen in die Ferne streute. Organmetastasen in Lunge, mediastinalen bzw. hilären Lymphknoten und Leber waren in der Mehrheit der Fälle (75,0%) in Form von multiplen Metastasenherden (mehr als drei Metastasenherde) vorhanden. Insgesamt folgte die Fernmetastasierung mit 64,0% (16 von 25 P. mit FM) in der Mehrzahl der Fälle einem polymetastatischen Muster mit einer Ausbreitung in mindestens drei anatomischen Regionen oder mehr als drei Metastasenherden in zwei anatomischen Regionen (Berzenji et al., 2021). Bei rund einem Drittel der Patienten (9 von 25 P. mit FM) zeigte sich ein oligometastatisches Fernmetastasenmuster mit maximal drei Metastasenherden an kleiner gleich zwei anatomischen Regionen (Berzenji et al., 2021). Insgesamt wurden bei 96,0% aller fernmetastasierten Patienten (24 von 25 P.) Metastasen innerhalb der inneren Organe gefunden. Wie die Abbildung 42 veranschaulicht, wurden die meisten FM in der Lunge (76,0%), den mediastinalen bzw. hilären Lymphknoten (48,0%) und der Leber (32,0%) beobachtet. Zudem fanden sich Organmetastasen innerhalb von Schilddrüse, Pleura, Nebennieren, Mamma, Pankreas oder peritonealen Lymphknoten.

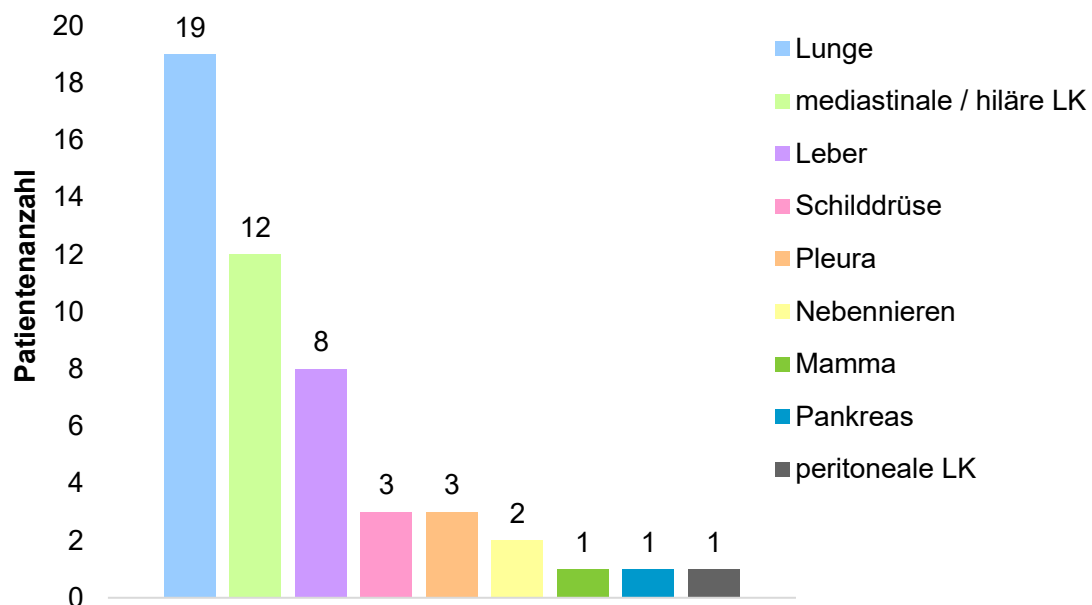


Abbildung 42: Häufigkeitsverteilung Organmetastasen

Für die jeweils größte Lungenmetastase wurde ein mittlerer Durchmesser von 1,69cm (langer Strich in Abbildung 43) bzw. medianer Durchmesser von 1,10cm (kurzer Strich im Boxplot) ermittelt. Als maximale Ausreißer wurden bei zwei Patienten Lungenmetastasen mit einer Größe von 4,80cm und 4,40cm beobachtet.

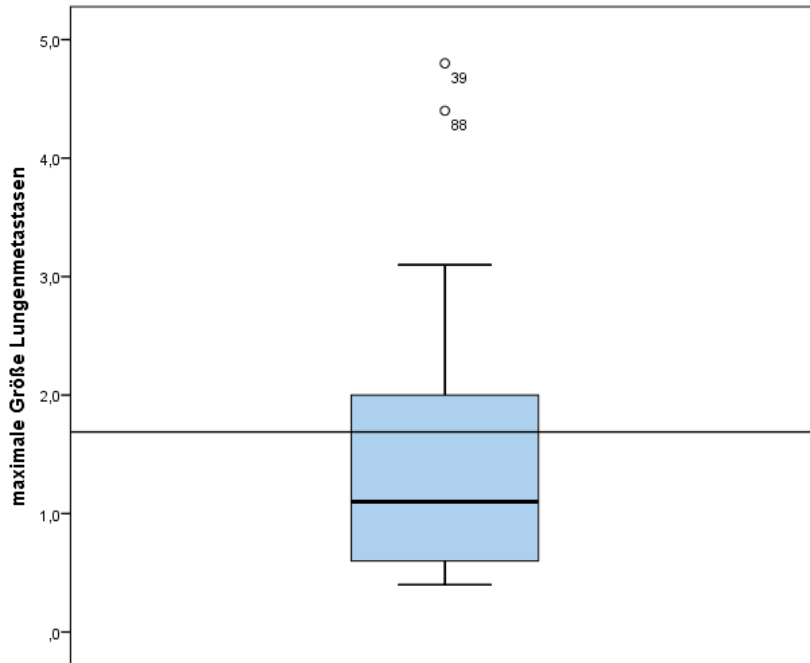


Abbildung 43: Maximaler Durchmesser Lungenmetastasen

Für die jeweils größte mediastinale bzw. hiläre Lymphknotenmetastase wurde ein mittlerer Durchmesser von 2,39cm (Median = 2,30cm) ermittelt (siehe Abbildung 44). Die größte einzelne mediastinale LKM erreichte einen Durchmesser von 4,50cm.

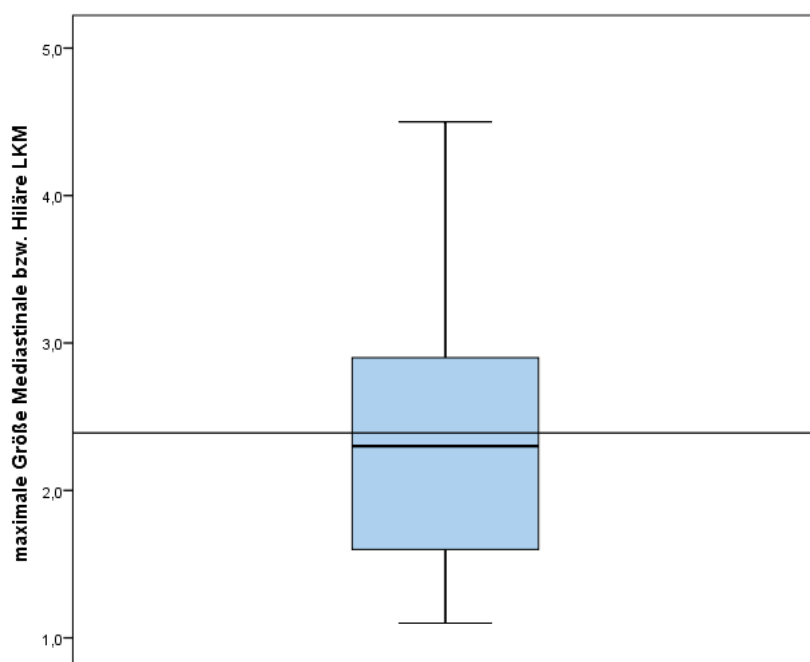


Abbildung 44: Maximaler Durchmesser mediastinaler bzw. hilärer LKM

Im Mittel betrug der Durchmesser der jeweils größte Lebermetastase 2,58cm (Median = 2,15cm), wie in Abbildung 45 ersichtlich. In der Leber wurde zudem die insgesamt größte Fernmetastase der ganzen Studie mit einem Durchmesser von 5,00cm gefunden. Insgesamt wurden demzufolge die größten Organmetastasen in der Leber gefunden (durchschnittlich bis zu 2,58cm), gefolgt von mediastinalen und hilären Lymphknoten (durchschnittlich bis zu 2,39cm) und Lunge (durchschnittlich bis zu 1,69cm).

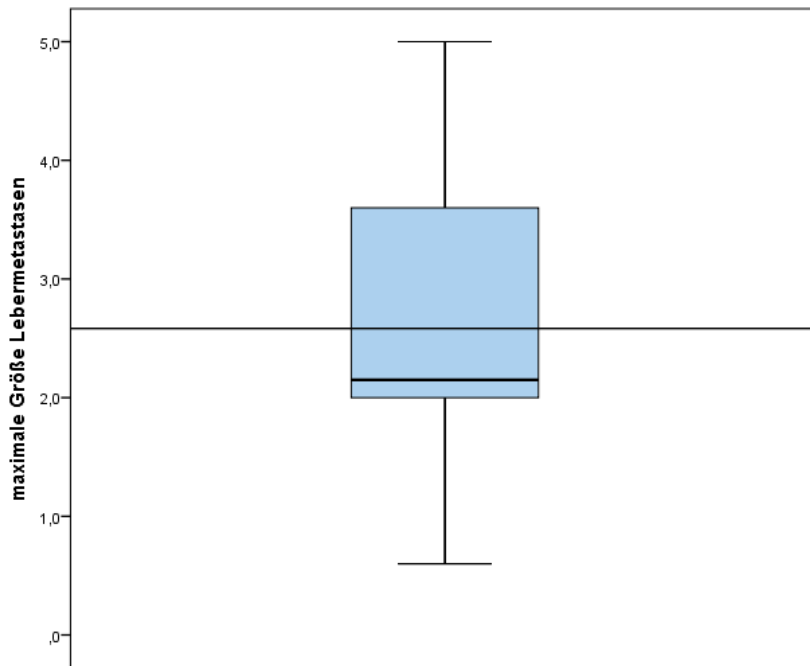


Abbildung 45: Maximaler Durchmesser Lebermetastasen

Neben den bereits erwähnten Organmetastasen wurde bei 6 der 25 Patienten mit FM (24,0%) – also bei etwa einem Viertel – eine knöcherne Metastasierung festgestellt. In absteigender Häufigkeit (siehe Abbildung 46) wurden Knochenmetastasen in der Brustwirbelsäule, in der Lendenwirbelsäule, am Os sacrum und im Bereich der Rippen beobachtet. Bei einzelnen Patienten wurden auch Knochenmetastasen in der Halswirbelsäule, im Os ilium, im Os pubis und am Sternum gefunden.

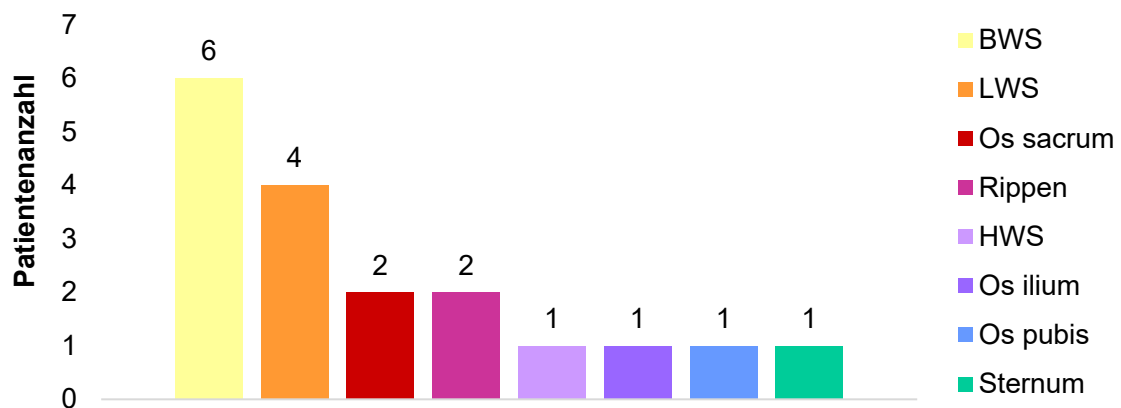


Abbildung 46: Häufigkeitsverteilung Knochenmetastasen

Bei 12% der 25 Patienten mit FM wurde eine Metastasierung in die Muskulatur diagnostiziert. Wie Abbildung 47 veranschaulicht, waren solche Muskelmetastasen im Bereich der Axilla, Schulter, Brust und des Rückens zu finden. Hautmetastasen waren im Vergleich zu Organ-, Knochen- und Muskelmetastasen am seltensten vorhanden (8,0%); lediglich bei 2 Patienten wurden Hautmetastasen an der Brust bzw. Schulter beobachtet. Insgesamt machten demzufolge die Organmetastasen mit 96,0% den Großteil der FM aus, während Knochen-, Muskel- und Hautmetastasen seltener auftraten.

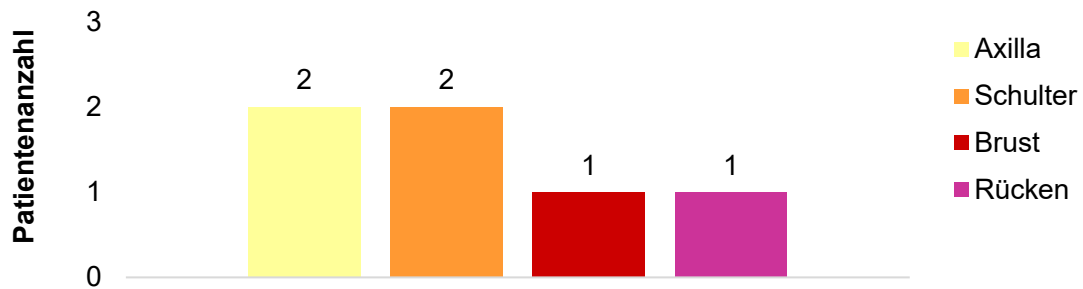


Abbildung 47: Häufigkeitsverteilung Muskelmetastasen

Die Wahrscheinlichkeit, mit einem oralen PE-Ca 77 Monate ohne FM zu leben, beträgt innerhalb dieser Studie 74,0%. Das 95%-Konfidenzintervall für das mittlere Überleben ohne FM liegt bei [70,385; 83,639]. Eine mediane ÜLZ ist nicht berechenbar, da mehr als 50% der Patienten das Ereignis „Fernmetastasen“ im beobachteten Zeitraum nie erreicht haben.

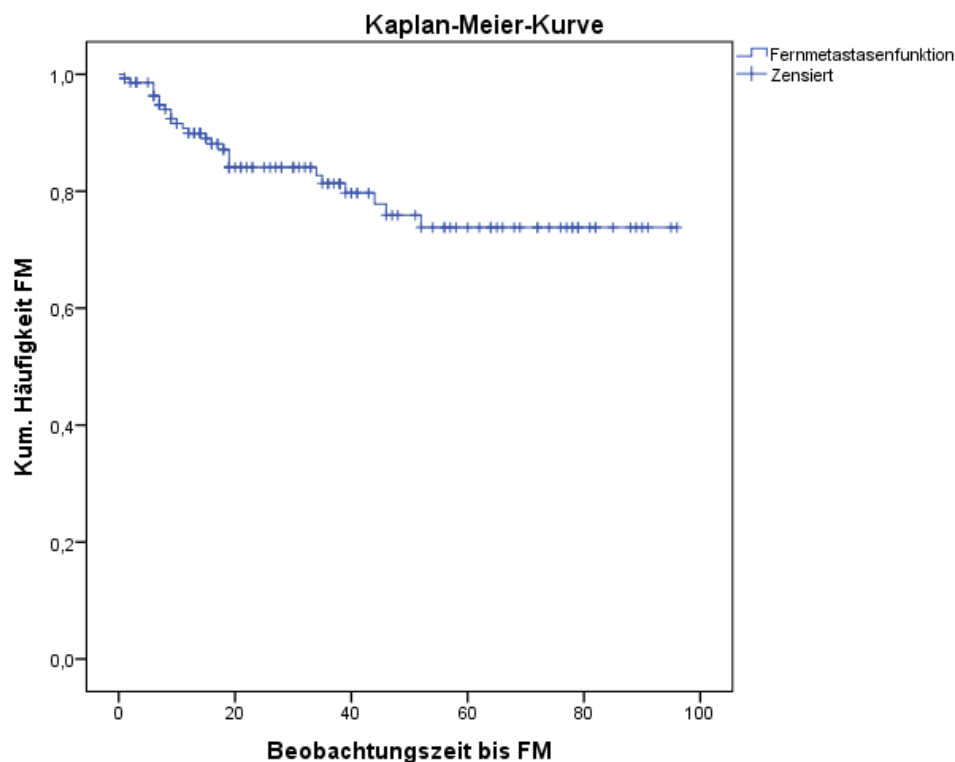


Abbildung 48: Fernmetastasenrate

Prinzipiell wurden in dieser Studie Metastasierungen in die Ferne innerhalb des ersten bis fünften postoperativen Jahres beobachtet – also in dem Zeitraum, in welchem auch die postoperativen Tumorverlaufskontrollen durchgeführt werden. Eine Fernmetastasierung fand im Mittel innerhalb des 1,96-ten postoperativen Jahres statt; der Median für FM liegt bei 2,00 postoperativen Jahren. Wie anhand der Abbildung 49 grafisch dargestellt wird, erfolgte die Metastasierung in die Ferne bei fast der Hälfte der Patienten innerhalb des ersten und bei fast einem Drittel innerhalb des zweiten postoperativen Jahres. D.h. 76,0% aller Fernmetastasierungs-Fälle wurden innerhalb des ersten oder zweiten postoperativen Jahres beobachtet.

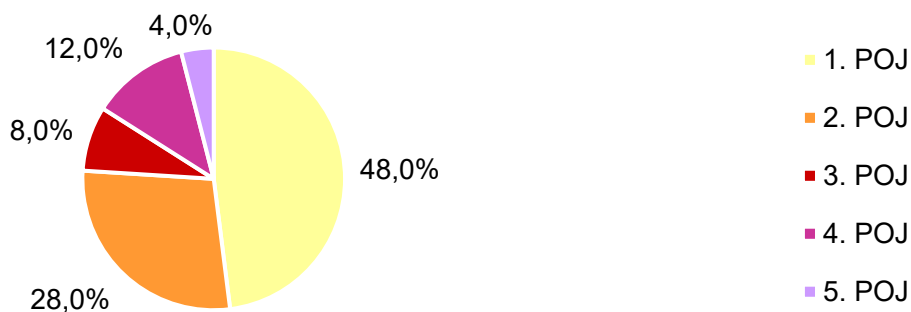


Abbildung 49: Fernmetastasenrate bezogen auf das postoperative Jahr

Im Folgenden soll die Fernmetastasenrate innerhalb dieser Studie auf eine mögliche Abhängigkeit von Grading, Tumorlokalisation, T- und N-Stadium, Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion untersucht werden. Die Fernmetastasenrate korreliert innerhalb dieser Kohorte nicht signifikant mit dem Grading, wobei die Nullhypothese bei einem p-Wert von 0,052 auf dem 5%-Niveau nur gerade so beibehalten wird. Mithilfe einer Kreuztabelle und der Veranschaulichung dieser in Abbildung 50 wird jedoch ersichtlich, dass FM innerhalb dieser Datenerhebung mit 31,2% am häufigsten bei schlecht differenzierten oralen Plattenepithelkarzinomen (G3) vorkommen, während sie mit 15,1% bei mäßig differenzierten (G2) oder mit 8,3% bei gut differenzierten (G1) Tumoren wesentlich seltener auftreten.

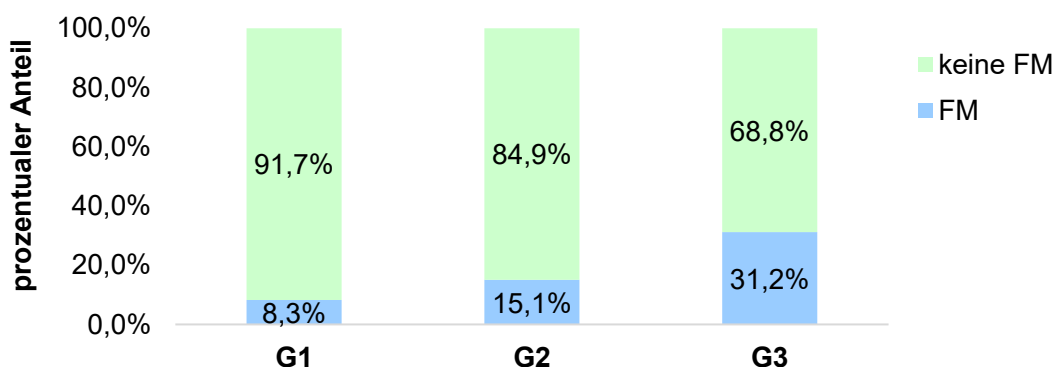


Abbildung 50: Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und Grading

Weiterhin zeigt sich zwischen Tumorlokalisierung und Fernmetastasenrate kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,793$ auf dem 5%-Niveau). Zudem gibt es innerhalb dieser Kohorte keine signifikante Abhängigkeit ($p=0,318$; 5%-Niveau) zwischen der Fernmetastasenrate und dem T-Stadium. Allerdings wurde innerhalb dieser Studie auf dem 5%-Niveau ein signifikanter ($p<0,001$), starker (Cramer-V=0,460) Zusammenhang zwischen einer Fernmetastasierung und dem N-Stadium nachgewiesen. Die höchste Fernmetastasenrate erreichte – wie in Abbildung 51 veranschaulicht wird – das N3b-Stadium: Von insgesamt 17 Patienten mit einem N3b-Stadium streute bei 58,8% der Tumor in die Ferne. Im Gegensatz dazu wurden bei den 13 Patienten mit N1-Stadium bzw. 29 Patienten mit N2b-Stadium nur bei 8,3% bzw. 31,8% FM beobachtet. Demzufolge wurde für das N3b-Stadium eine siebenmal höhere FM-Wahrscheinlichkeit wie für das N1-Stadium ermittelt, und eine doppelt so hohe FM-Wahrscheinlichkeit wie für das N2b-Stadium.

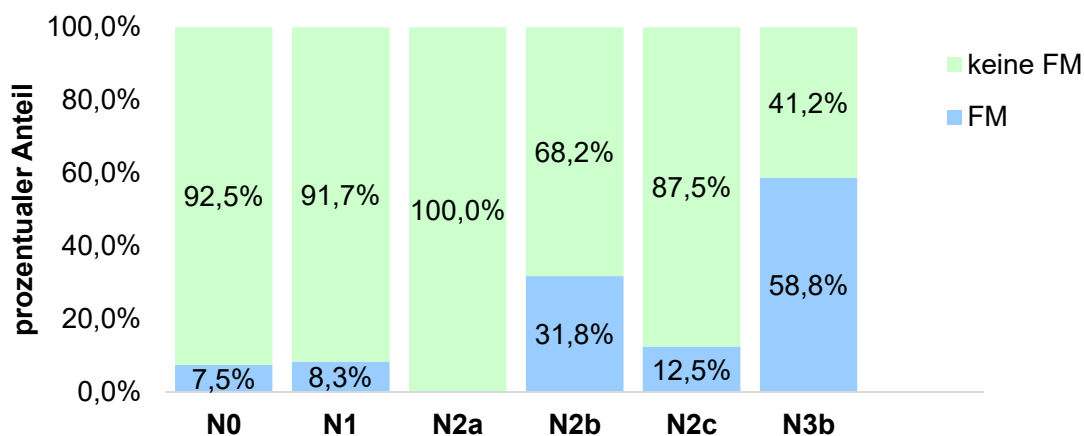


Abbildung 51: Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und N-Stadium

Zudem beeinflusste das N-Stadium in Kombination mit dem T-Stadium das Auftreten von FM signifikant ($p=0,002$ auf dem 5%-Niveau). Folgende Häufigkeiten sollen diesen starken (Cramer-V=0,545) Zusammenhang veranschaulichen: Im T1-N0-Stadium entwickelten 2,8% der Patienten FM, während es im T1-N1-Stadium bereits 25,0% und im T1-N2b-Stadium schließlich 100,0% waren. Auch für das T4-Stadium lässt sich dies zeigen; während im T4-N0-Stadium lediglich 14,3% der Tumore in die Ferne streuten, waren es im T4-N2b-Stadium mit 26,7% im Vergleich dazu fast doppelt so viele und im T4-N3b-Stadium mit 66,7% fast fünfmal so viele. Zwischen Lymphgefäßinvasion und FM zeigt sich ebenso ein signifikanter ($p=0,027$ auf dem 5%-Niveau), wenn auch schwacher (Cramer-V=0,186) Zusammenhang. Von den 25 Patienten mit FM wurde bei 84,0% (21 P.) eine positive Lymphgefäßinvasion (L1) beobachtet. Demzufolge war bei den restlichen 16,0% (4 P.) mit FM keine Lymphgefäßinvasion (L0) vorhanden. Die Veneninvasion des oralen PE-Ca beeinflusste die Fernmetastasenrate nicht signifikant (0,245). Für die Perineuralscheideninvasion wurde ebenso eine signifikante Korrelation zu FM – wenn auch nur knapp ($p=0,051$) auf dem 5%-Niveau – abgelehnt.

4.6 Lokalrezidive

Insgesamt wurde innerhalb dieser Studie bei 34 von 142 untersuchten Patienten (23,9% aller Fälle) mindestens ein LR des Mundhöhlenkarzinoms beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit, mit einem oralen PE-Ca 70 Monate ohne ein LR zu leben, beträgt innerhalb dieser Kohorte 65,0% (siehe Abbildung 52). Das 95%-Konfidenzintervall für das mittlere Überleben ohne Rezidiv liegt bei [63,197; 77,745]. Eine mediane ÜLZ ist nicht berechenbar, da mehr als 50% der Patienten das Ereignis „Lokalrezidiv“ im beobachteten Zeitraum nie erreicht haben.

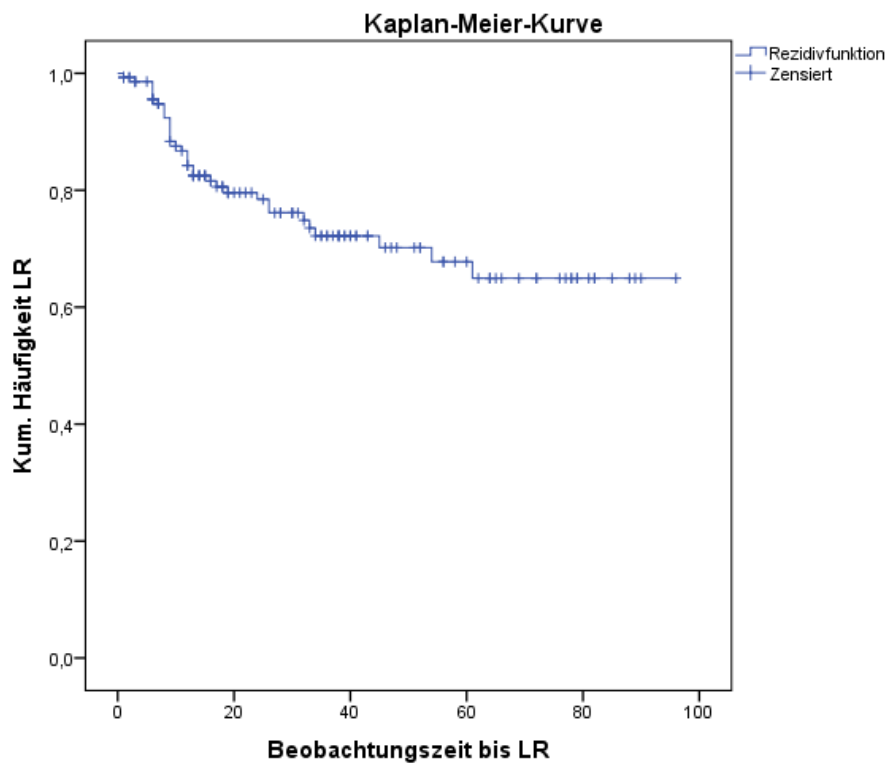


Abbildung 52: Lokalrezidivrate

Das Mundhöhlenkarzinom rezidierte mit 58,8% am häufigsten im ersten postoperativen Jahr. Seltener wurden LR im zweiten (17,7%), dritten (14,7%), vierten (2,9%) oder fünften (5,9%) postoperativen Jahr beobachtet (siehe Abbildung 53).

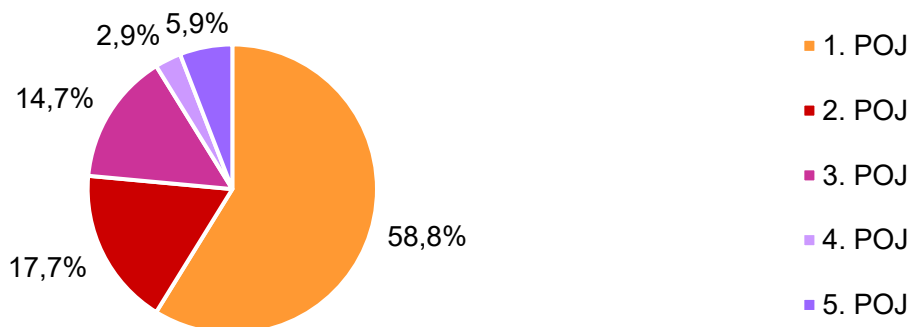


Abbildung 53: Lokalrezidivrate insgesamt bezogen auf das postoperative Jahr

Die Abbildungen 54 bis 58 stellen die Lokalrezidivraten für die jeweiligen Stadien der Primärtumorausdehnung (T-Stadien) bezogen auf das postoperative Jahr dar. In allen T-Stadien stellte die Rezidivfreiheit den größten Anteil der Patienten dar. Während 88,1% der T1- Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit rezidivfrei überlebten, lag der Anteil rezidivfreier Patienten im T4a-Stadium mit 59,5% deutlich niedriger. Auffällig ist, dass entgegen der allgemeinen Rezidivrate das Mundhöhlenkarzinom im T1- und T2-Stadium nicht am häufigsten im ersten postoperativen Jahr rezidierte, sondern vermehrt oder zumindest gleich häufig im zweiten, dritten oder fünften postoperativen Jahr. Bei T1-Tumoren traten LR des oralen PE-Ca mit jeweils 4,8% am häufigsten im zweiten und dritten postoperativen Jahr auf. T2-Karzinome rezidierten mit jeweils 4,5% gleich häufig im ersten, zweiten, dritten und fünften postoperativen Jahr. Für die Stadien T3, T4a und T4b zeigte sich schließlich eine vermehrte Rezidivneigung im ersten postoperativen Jahr, so wie sich diese auch in der allgemeinen Lokalrezidivrate abzeichnete.

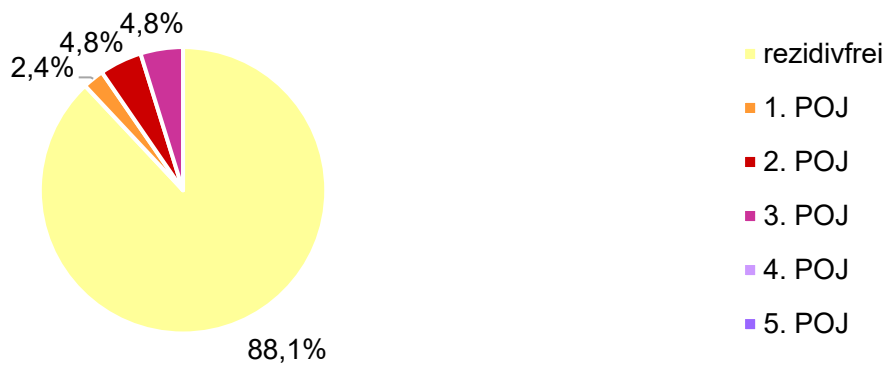


Abbildung 54: Lokalrezidivrate für T1 bezogen auf das postoperative Jahr

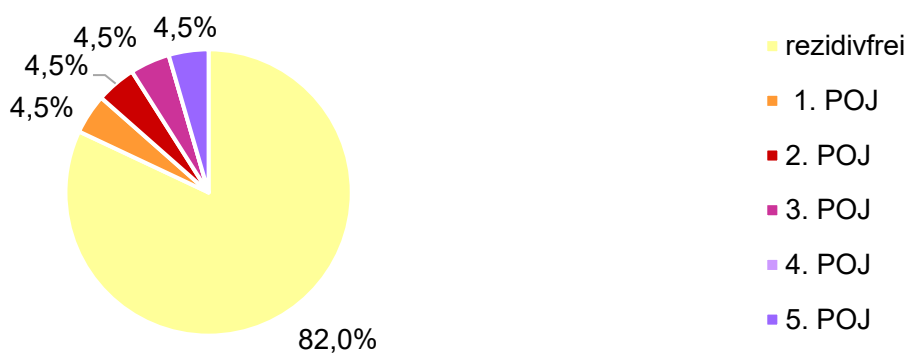


Abbildung 55: Lokalrezidivrate für T2 bezogen auf das postoperative Jahr

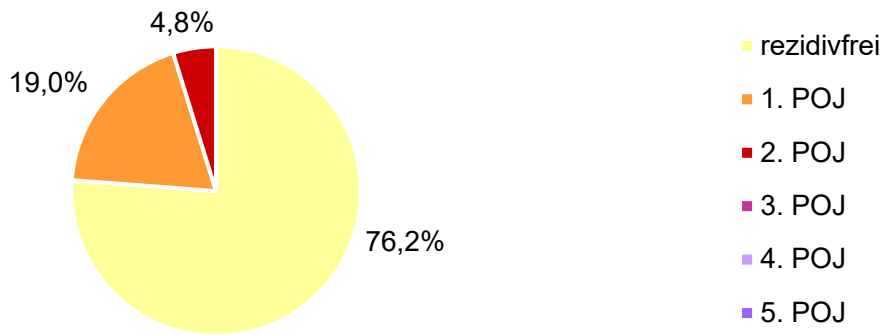


Abbildung 56: Lokalrezidivrate für T3 bezogen auf das postoperative Jahr

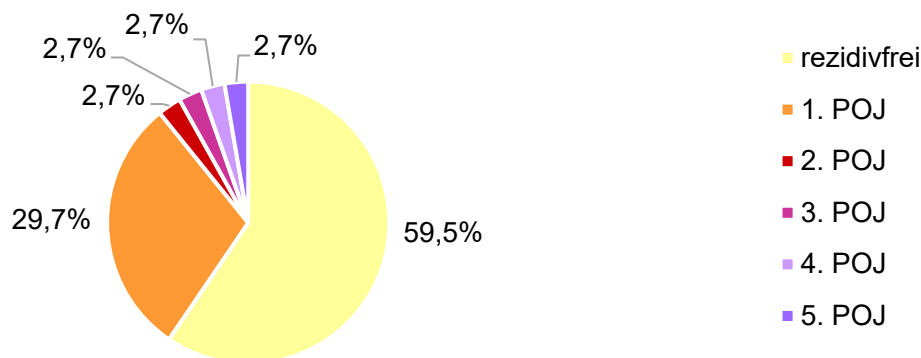


Abbildung 57: Lokalrezidivrate für T4a bezogen auf das postoperative Jahr

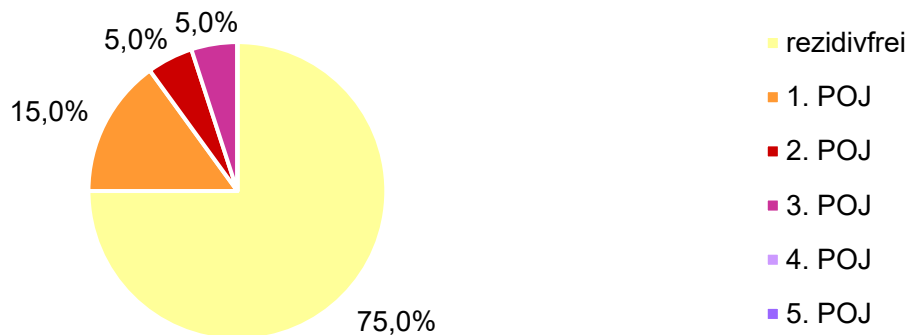


Abbildung 58: Lokalrezidivrate für T4b bezogen auf das postoperative Jahr

In den Abbildungen 59 bis 64 werden die Lokalrezidivraten des Mundhöhlenkarzinoms für die jeweiligen Stadien des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadien) im Bezug auf das postoperative Jahr veranschaulicht. In allen N-Stadien stellte die Rezidivfreiheit den größten Anteil der untersuchten Patienten dar. Während 82,5% der N0-Patienten bis zum Beobachtungsende rezidivfrei überlebten, waren es im N2c-Stadium mit 62,5% deutlich weniger – eine Reduktion um ein Viertel. Falls sich ein LR entwickelte, trat dieses in fast allen N-Stadien (mit Ausnahme des N2a-Stadiums) mit Abstand am häufigsten im ersten postoperativen Jahr auf. Seltener kam es zur Entstehung eines LR im zweiten, dritten oder vierten postoperativen Jahr.

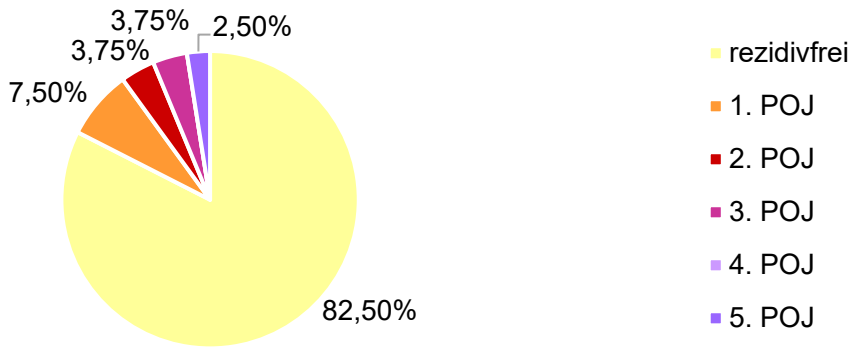


Abbildung 59: Lokalrezidivrate für N0 bezogen auf das postoperative Jahr

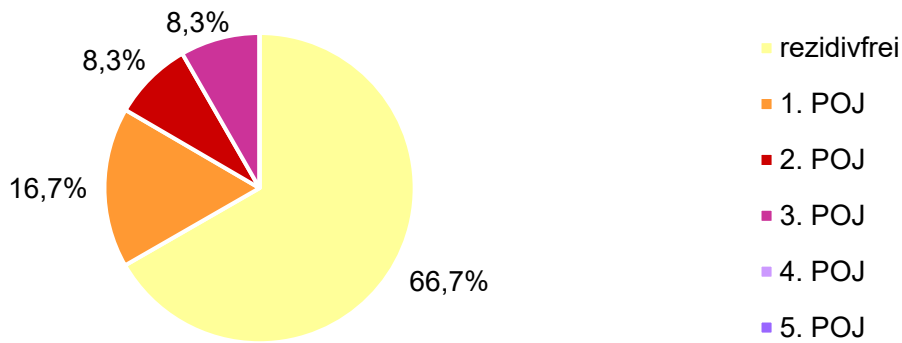


Abbildung 60: Lokalrezidivrate für N1 bezogen auf das postoperative Jahr

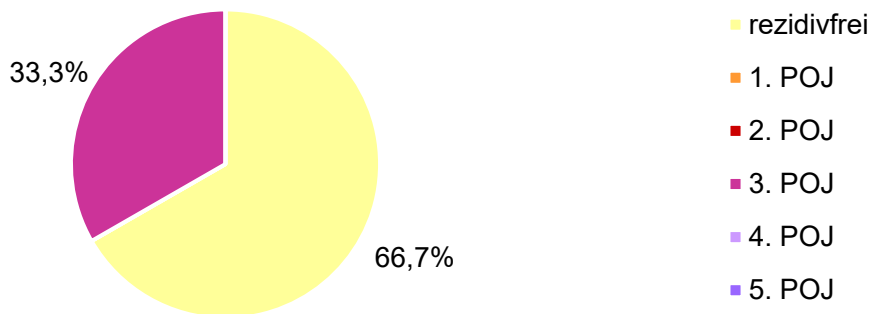


Abbildung 61: Lokalrezidivrate für N2a bezogen auf das postoperative Jahr

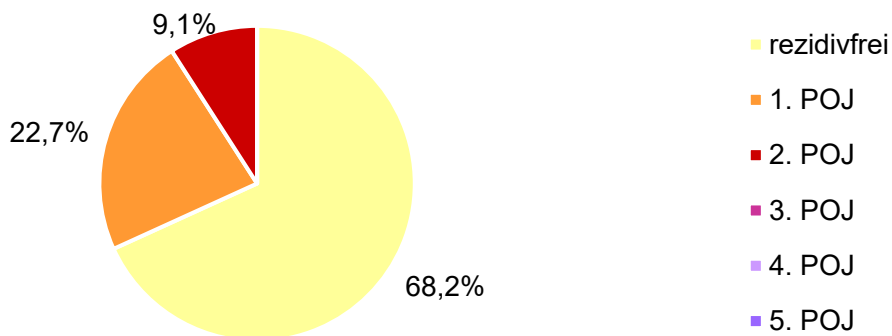


Abbildung 62: Lokalrezidivrate für N2b bezogen auf das postoperative Jahr

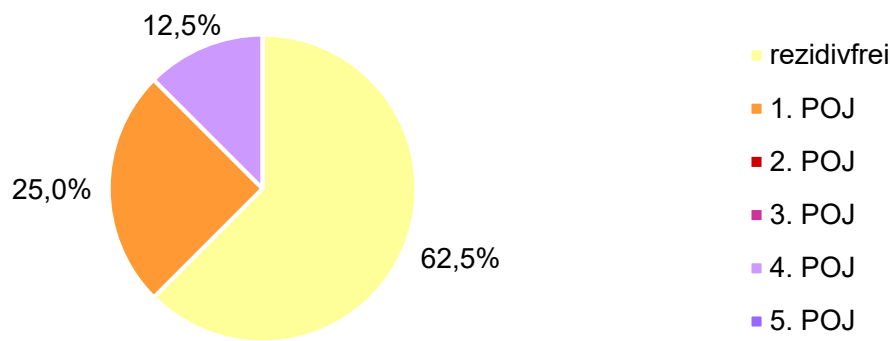


Abbildung 63: Lokalrezidivrate für N2c bezogen auf das postoperative Jahr

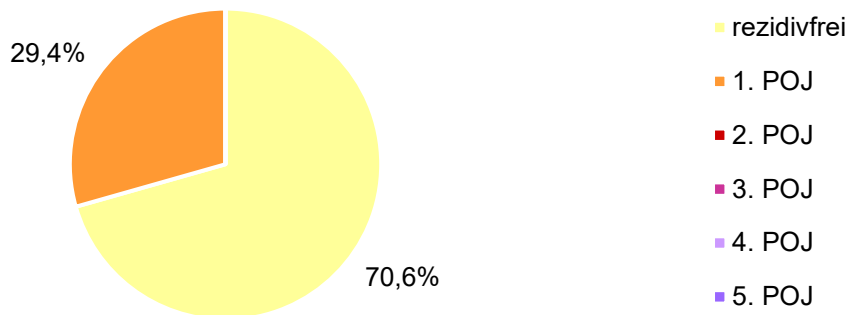


Abbildung 64: Lokalrezidivrate für N3b bezogen auf das postoperative Jahr

Im Folgenden soll die Lokalrezidivrate im Hinblick auf einen möglichen statistischen Zusammenhang mit Primärtumorlokalisierung, Grading, T- und N-Stadium, Fernmetastasierung, Zweitkarzinomrate, sowie Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion untersucht werden. Auf dem 5%-Niveau ist das Auftreten eines LR innerhalb dieser Kohorte nicht signifikant ($p=0,641$) abhängig von der Lokalisation des primären Mundhöhlenkarzinoms. Auch das Grading stellt innerhalb dieser Datenerhebung keinen signifikanten Risikofaktor ($p=0,615$) für die Entwicklung eines LR dar. Zudem hängt die Lokalrezidivrate nicht signifikant ($p=0,053$ auf dem 5%-Niveau) vom T-Stadium ab. Jedoch veranschaulichen die Tabelle 14 und Abbildung 65 die überdurchschnittliche Rezidivneigung des T4a-Stadiums: Im T4a-Stadium wurden bei immerhin 15 Patienten LR beobachtet, während lediglich 22 Patienten mit einem T4a-Stadium rezidivfrei blieben. Im Gegensatz dazu rezidierte das Mundhöhlenkarzinom im T1-Stadium nur bei fünf Patienten, während 37 Patienten mit einem T1-Stadium rezidivfrei blieben. Somit ist die Lokalrezidivquote des T4a-Stadiums (11,9%) mehr als dreimal so groß wie die des T1-Stadiums (40,5%), und fast doppelt so groß wie die durchschnittliche Lokalrezidivquote aller T-Stadien insgesamt (23,9%). Daher neigt das T4a-Stadium des oralen PE-Ca durchaus häufiger als andere Tumorstadien (insbesondere als die T1- oder T2-Stadien) zu einem LR neigt – wenn auch nicht signifikant.

Tabelle 14: Kreuztabelle zum Zusammenhang zwischen T-Stadium und Rezidivrate

	T1	T2	T3	T4a	T4b	Gesamt
Gesamtanzahl der P. im jeweiligen T-Stadium	42	22	21	37	20	142
P. mit Lokalrezidiv	5	4	5	15	5	34
P. ohne Lokalrezidiv	37	18	16	22	15	108
Rezidivquote innerhalb des jeweiligen T-Stadiums (100,0% × P. mit Lokalrezidiv) Gesamtanzahl P. im T-Stadium	11,9%	18,2%	23,8%	40,5%	25,0%	23,9%

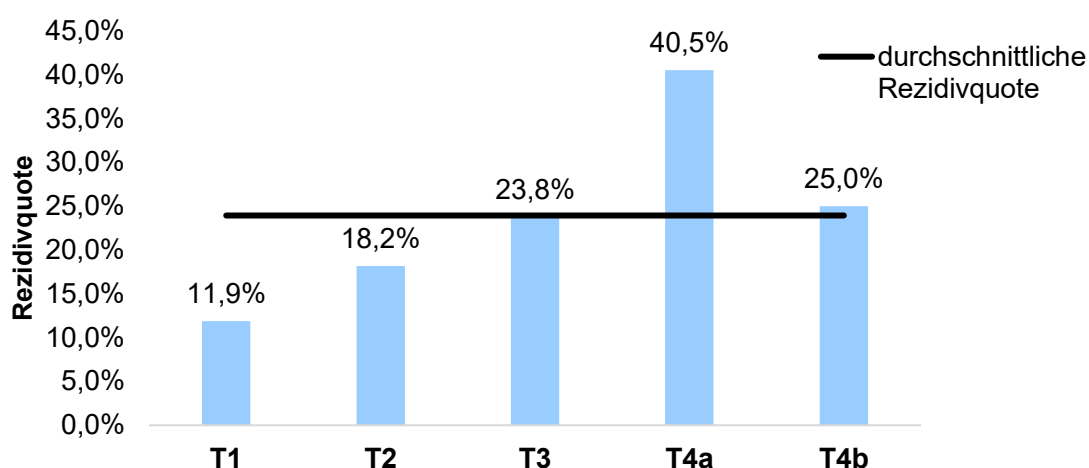


Abbildung 65: Lokalrezidivquote bezogen auf das T-Stadium

Anders als FM sind die LR der untersuchten Mundhöhlenkarzinome innerhalb dieser Studie nicht signifikant ($p=0,511$) vom N-Stadium abhängig. Ebenso scheint auch die Kombination aus T- und N-Stadium keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate zu zeigen ($p=0,079$). Darüber hinaus stellten die Lymphgefäß- ($p=0,102$), Venen- ($p=0,525$), sowie Perineuralscheideninvasion ($p=0,125$) keine signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung eines LR dar. Weiterhin konnte innerhalb dieser Kohorte für LR der oralen Plattenepithelkarzinome weder ein signifikanter Zusammenhang zu FM ($p=0,120$), noch zu Zweitkarzinomen der Kopf-Hals-Region ($p=1,000$) festgestellt werden. Patienten, bei denen mindestens ein LR diagnostiziert wurde, hatten in 73,5% der Fälle (25 von 34 P.) keine FM. Lediglich 26,5% aller Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf sowohl mindestens ein LR, als auch FM. Von den Patienten, bei denen mindestens ein LR diagnostiziert wurde, hatten 97,1% (33 von 34 P.) kein Zweit-Ca. Lediglich bei 2,9% aller Patienten wurden sowohl ein Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region, als auch LR festgestellt. Insgesamt konnte somit für keinen der untersuchten Tumorcharakteristika ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Lokalrezidivrate nachgewiesen werden. Die überdurchschnittlich hohe Rezidivneigung des T4a-Stadiums wurde nur knapp als nicht signifikant beurteilt.

4.7 Zweitkarzinome

Insgesamt wurde bei 6 der 142 beobachteten Patienten ein Zweit-Ca innerhalb der Kopf-Hals-Region (d.h. Mundhöhlen-, Pharynx-, Larynxkarzinom) diagnostiziert. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb dieser Studie 91 Monate ohne ein Zweit-Ca zu leben, beträgt 94,6% auf einem 95%-Konfidenzintervall von [87,721;95,006]. Eine mediane ÜLZ ist nicht berechenbar, da mehr als 50% der Patienten das Ereignis „Zweitkarzinom“ im beobachteten Zeitraum nie erreichten.

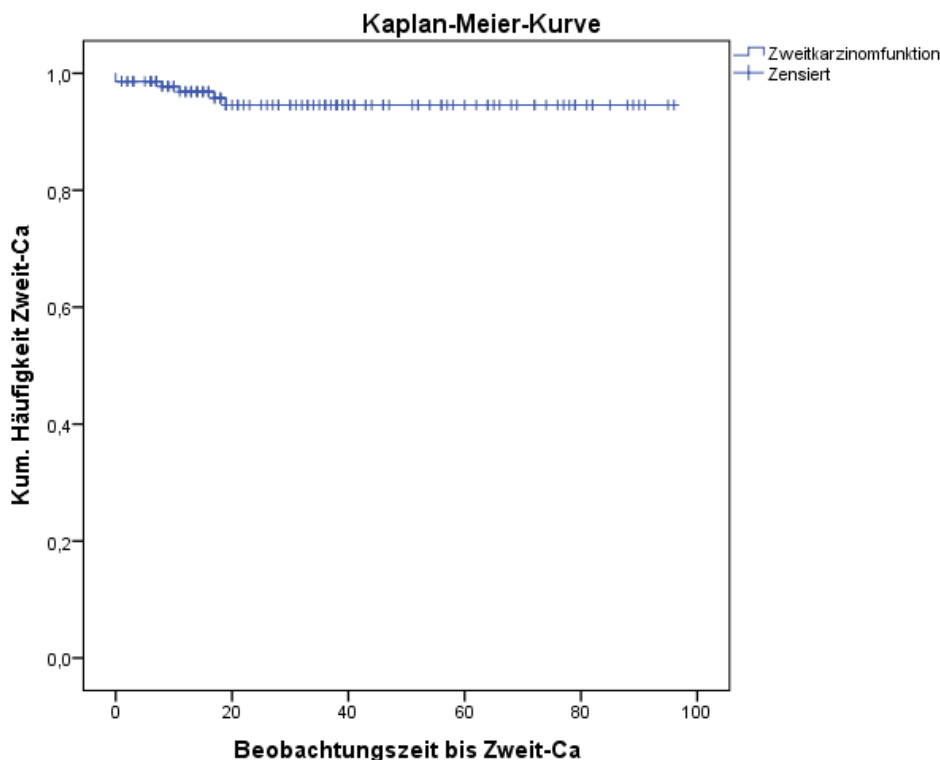


Abbildung 66: Zweitkarzinomrate

Synchrone Zweitkarzinome, welche sich innerhalb der ersten sechs Monate nach Primärtumordiagnose entwickeln (Bootz, 2015), wurden bei 33,3% (2 von 6 P.) aller Zweit-Ca-Patienten innerhalb dieser Kohorte beobachtet. Metachrone Zweitkarzinome, welche nach sechs Monaten nach Primärtumordiagnose auftreten (Bootz, 2015), wurden bei 66,7% (4 von 6 P.) aller Zweit-Ca-Patienten innerhalb dieser Studie festgestellt. Ein Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region entwickelte sich in 66,7% aller Fälle (2 von 6 P.) innerhalb des ersten, und bei 33,3% (4 von 6 P.) innerhalb des zweiten postoperativen Jahres (siehe Abbildung 67). Das heißt, dass alle Zweitkarzinome in den ersten beiden postoperativen Jahren auftraten. Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit, ab dem dritten postoperativen Jahr an einem Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region zu erkranken unseren Daten zufolge äußerst gering.

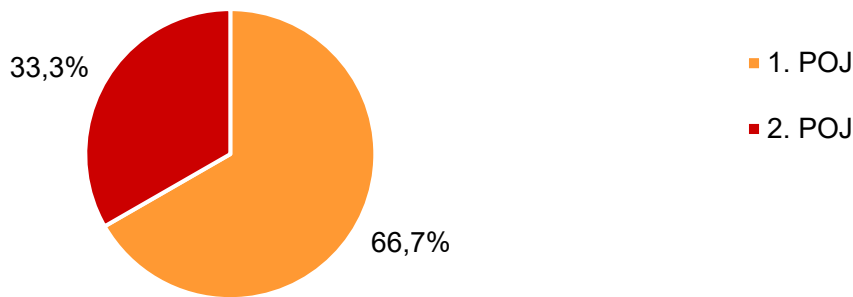


Abbildung 67: Zweitkarzinomrate bezogen auf das postoperative Jahr

Im Folgenden sollen die Zweitkarzinomraten im Hinblick auf einen möglichen statistischen Zusammenhang mit Primärtumorlokalisation, Grading, T- und N-Stadium, sowie Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion überprüft werden. Zwischen der Tumorlokalisation des oralen PE-Ca und der Zweitkarzinomrate konnte auf dem 5%-Niveau keine signifikante ($p=0,964$) Korrelation festgestellt werden. Zudem zeigt das Grading des Primärtumors innerhalb dieser Kohorte keinen signifikanten ($p=0,340$) Zusammenhang mit der Entstehung eines Zweit-Ca. Desweiteren erwiesen sich innerhalb dieser Datenauswertung das T-Stadium ($p=0,054$), das N-Stadium ($p=0,501$), die Kombination aus T- und N-Stadium ($p=0,527$), sowie die Lymphgefäß- ($p=0,185$), Venen- ($p=0,650$) und Perineuralscheideninvasion ($p=1,000$) als nicht signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines Zweit-Ca. Dennoch scheint das T1-Stadium mit der Auftreten von Zweitkarzinomen in einer gewissen Weise assoziiert zu sein: Das wird zum einen durch die knappe Ablehnung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen T-Stadium und Zweitkarzinomrate mit einem p-Wert von 0,054 auf dem 5%-Niveau deutlich. Zum anderen ist auffällig, dass fünf von sechs entstandenen Zweitkarzinomen allein bei einem Primärtumorstadium vom Typ T1 auftraten, was einem prozentualen Anteil von 83,3% aller Zweitkarzinome der Kopf-Hals-Region entspricht. Diese Zweitkarzinomhäufung des T1-Mundhöhlenkarzinoms wird anhand der Abbildung 68 verdeutlicht. Insgesamt konnte somit keiner der untersuchten Tumorparameter als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region identifiziert werden.

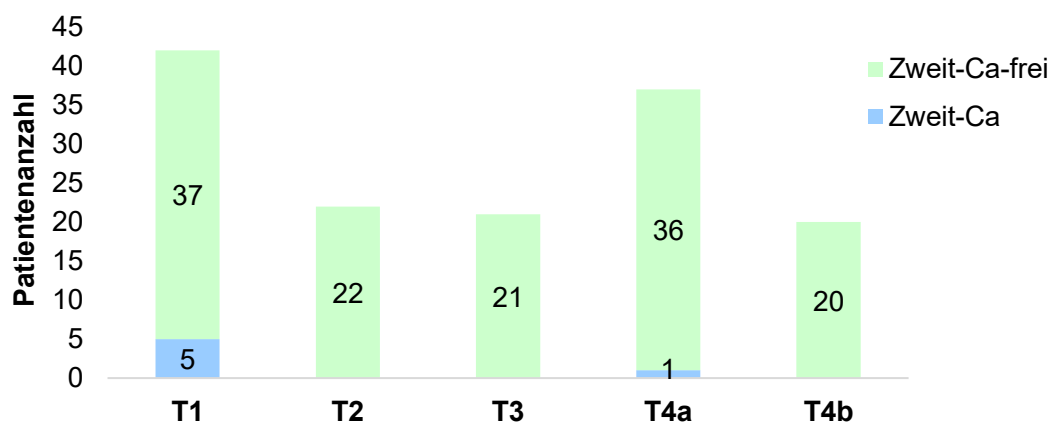


Abbildung 68: Patientenverteilung mit vs. ohne Zweit-Ca im jeweiligen T-Stadium

5. Diskussion

5.1 Patienten- und Tumorcharakteristik

Innerhalb der untersuchten Patientenpopulation am Heinrich-Braun-Klinikum in Zwickau waren doppelt so viele Männer wie Frauen von einem oralen PE-Ca betroffen (66,9% vs. 33,1%). Dies entspricht genau der deutschlandweiten Geschlechterverteilung für das Mundhöhlenkarzinom, da dem Robert-Koch-Institut zufolge 29.600 Männer und 14.800 Frauen (66,7% vs. 33,3%) in den Jahren 2019 bis 2020 in Deutschland an Krebs in Mundhöhle und Rachen erkrankt waren (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2023). Im Gegensatz dazu lag innerhalb der Datenerhebung von Berzenji et al. (2021) am Erasmus University Medical Center in Rotterdam (Niederlande) der Anteil an männlichen Patienten aller 2.687 Studienteilnehmer*innen sogar noch höher als in Zwickau, da Männer in Rotterdam fast drei Viertel (73,8%) und in Zwickau zwei Drittel (66,9%) aller Studienteilnehmer*innen ausmachten. In der Studie von Asio et al. (2018) am Mulago National Specialised Hospital in Kampala (Uganda) war mit einem Anteil von 59,6% aller 384 Patienten das Männer-Frauen-Verhältnis nur geringfügig kleiner. Insgesamt tritt das Mundhöhlenkarzinom somit weltweit deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf, was möglicherweise in der meist schlechteren Mundhygiene oder dem häufigeren Konsum von Tabak bzw. Alkohol als prädisponierende Risikofaktoren begründet sein kann.

Weiterhin ist das mittlere Erkrankungsalter von ca. 65 Jahren innerhalb dieser Studie am HBK Zwickau mit den deutschlandweiten Zahlen für Karzinome im Mundhöhlen- und Rachenbereich vergleichbar: Deutschlandweit erkranken Männer im Mittel mit 64 und Frauen im Mittel mit 67 Jahren an einem Mundhöhlenkarzinom (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2023). Innerhalb der Zwickauer Kohorte weicht jedoch die geschlechtsspezifische Altersdifferenz bei Krebsneuerkrankung geringfügig ab, da die untersuchten Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose im Mittel 70 Jahre und die untersuchten männlichen Patienten im Mittel 62 Jahre alt waren. Demzufolge existiert in der Zwickauer Umgebung eine geschlechtsspezifische Altersdifferenz bei Krebsneuerkrankung von 8 Jahren, während deutschlandweit Männer lediglich „zwei bis drei Jahre früher als Frauen“ (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2023, S.24) an Mundhöhlen- bzw. Rachenkrebs erkranken.

In Deutschland erkranken die Menschen demzufolge durchschnittlich etwa 10 Jahre später an dem oralen PE-Ca als im afrikanischen oder asiatischen Raum, da vergleichbare Studien in Uganda (Asio et al., 2018), Taiwan (Liao et al., 2007) bzw. Pakistan (Abbas et al., 2018) ein mittleres Erkrankungsalter von 55, 49 bzw. 48 Jahren ermittelten. Mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose einer ähnlichen Studie am Chang Gung Memorial Hospital (CGMH) in Taoyuan (Taiwan) von Liao et al. aus dem Jahre 2007, waren unsere beobachteten Patienten damit im Mittel

sechzehn Jahre älter. Insgesamt lässt sich festhalten, dass Menschen weltweit durchschnittlich zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr – je nach betrachteter Literatur (Asio et al., 2018; Liao et al., 2007; Abbas et al., 2018; Safi et al., 2017; Berzenji et al., 2021) – an einem oralen PE-Ca erkranken.

Bezüglich des regelmäßigen Zigaretten- und Alkoholkonsums – als kanzerogene Risikofaktoren – ist auffällig, dass innerhalb der Zwickauer Kohorte die männlichen Patienten prozentual betrachtet mehr als doppelt so häufig eine positive Raucheranamnese aufwiesen im Vergleich zu den beobachteten weiblichen Patientinnen. In diesem Kontext wies das männliche Patientenkollektiv auch ein deutlich intensiveres Rauchverhalten auf, mit einem Median von 31-40 Packungsjahren, während das weibliche Kollektiv bis zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose im Median 21-30 Packungsjahre an Zigaretten konsumiert hatte. Zusätzlich dazu war bei den männlichen Patienten auch eine positive Alkoholanamnese mehr als 1,5mal so häufig vorhanden wie bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der konsumierten Alkoholmenge konnte hierbei jedoch kein exakter geschlechtsspezifischer Vergleich erfolgen, da 18 von 20 Patientinnen, bei welchen ein regelmäßiger Alkoholkonsum angegeben wurde, die täglich konsumierte Menge nicht bei der Anamneseerhebung mitteilen wollten.

In der Metaanalyse von Batistella et al. aus dem Jahr 2022 mit insgesamt 38 eingeschlossenen weltweiten Studien wurden u.a. 13.393 ältere (über 45 Jahre, d.h. unserem durchschnittlichen Kollektiv entsprechend) Mundhöhlenkarzinompatienten bezüglich ihres Rauch- und Alkoholverhaltens analysiert. Dabei rauchten 48,4% täglich Zigaretten und tranken 45,8% regelmäßig Alkohol. Innerhalb der Zwickauer Kohorte betrug die Quote der Patienten mit chronischem Tabakabusus 63,4% und mit regelmäßigem Alkoholkonsum 61,3%. Somit lag der Anteil an Patienten mit regelmäßigem Tabak- und Alkoholkonsum innerhalb der HBK-Studie somit jeweils um 15% höher als in der Metaanalyse von Batistella et al. (2022). Demzufolge waren in der Zwickauer Region bei Patienten mit einem oralen PE-Ca deutlich häufiger Tabak- und Alkoholkonsum als kanzerogene Risikofaktoren vorhanden als im weltweiten Vergleich.

In der taiwanesischen Studie von Liao et al. (2007) wurde das primäre Plattenepithelkarzinom am häufigsten in der Zunge (39,4%) und zweithäufigsten in der Wangenschleimhaut (31,6%) gefunden. Die Wangenschleimhaut (Planum buccale) war in der Studie von Abbas et al. (2018) am Patel Hospital in Karachi (Pakistan) sogar die mit Abstand häufigste Primärtumorlokalisation (52,3%). Im Gegensatz dazu entwickelte sich das orale PE-Ca in der Zwickauer Kohorte am häufigsten ausgehend von der Zunge (30,3%), dem Mundboden (21,8%) oder Unterkiefer (20,4%); während das Planum buccale nur in wenigen Fällen (7,7%) die primäre Karzinomlokalisation darstellte.

Dass in der pakistanischen und taiwanesischen Patientenpopulation u.a. am häufigsten die Wangenschleimhaut von dem Mundhöhlenkarzinom befallen ist, könnte daran

liegen, dass das Betelnusskauen üblicherweise in asiatischen Regionen praktiziert wird und der Betelnuss-Missbrauch in einem hohen Maße mit intraoralen Präkanzerosen und Karzinomen einhergeht (Lee et al., 2012; IARC, 2004). So kauen beispielsweise etwa 86% der taiwanesischen Mundkrebspatienten gewohnheitsmäßig Betelnüsse (Cancer Registry Annual Report of Taiwan, 2016). Beim traditionellen Kauen des Betelbissens (in Südostasien als Sirih-Pinang bezeichnet) werden zur Entfaltung des psychoaktiven Wirkstoffes Arecolin (direkt wirkendes Parasympathomimetikum und natürliches Alkaloid der Betelnuss) unreife Betelnüsse in mit gelöschtem Kalk (Calciumhydroxid) bestrichene Blätter gerollt (Prentner, 2010: Bewusstseinsverändernde Pflanzen von A-Z, Seite 44-46). Diese bestrichenen Blätter greifen das Zahnfleisch und die Mundschleimhaut an – besonders wenn Rückstände dieses essbaren Kalks beispielsweise in der Wangenschleimhaut verbleiben (Prentner, 2010: Bewusstseinsverändernde Pflanzen von A-Z, Seite 44-46). Demzufolge ist das Betelnuss-Kauen „mit einem höheren Risiko an Tumoren im Mundbereich, oraler Leukoplakie und submuköser Fibrose verbunden und wird für die steigenden Mortalitätsraten an Karzinomen der Mundhöhle auf Taiwan verantwortlich gemacht“ (<https://www.neuro-depesche.de/nachrichten/betelnuss-kauen-in-laendlichen-gegenden-taiwans/>, o.A., o.J., Zugriff am 04.11.2023).

Bezüglich der präkanzerösen Läsionen zeigte sich mit 80,3% ein besonders häufiges Auftreten der Squamösen intraepithelialen Neoplasie innerhalb des Zwickauer Patientenkollektivs. Demzufolge waren innerhalb dieser Studie vier von fünf orale Plattenepithelkarzinome mit einer intraepithelialen neoplastischen Veränderung assoziiert. Auch in der S2k-Leitlinie zu Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen PE-Ca wird davon berichtet, dass sich die Mehrzahl aller Mundhöhlenkarzinome „auf der Basis von potenziell malignen Läsionen“ (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 2019, S.3) entwickeln.

Interessant ist auch, dass in einer deutschlandweit durchgeführten epidemiologischen Studie eine Leukoplakie-Prävalenz für Frauen von 0,9% und für Männer von 2,3% ermittelt wurde (Micheelis & Reich, 1999; Reichart, 2000). Im Gegensatz dazu zeigte sich innerhalb der Zwickauer Kohorte eine Leukoplakie-Prävalenz von 26,1%, welche demzufolge deutlich über der Häufigkeit in der deutschen Gesamtbevölkerung lag. Zum einen kann diese erhebliche Differenz jedoch durch Selektionsbias bedingt sein, da innerhalb unserer Studie durch das Einschlusskriterium „Patient mit oralem PE-Ca“ insbesondere die Menschen betrachtet werden, die aufgrund verschiedener prädisponierender Faktoren schon prinzipiell zu pathologischen Veränderungen der Mundschleimhaut neigen. Zum anderen kann dieser große Unterschied möglicherweise durch den bereits oben erwähnten höheren Tabak- und Alkoholkonsum unseres Patientenkollektivs bedingt sein, da „Raucher 6-mal häufiger betroffen sind als Nichtraucher“ (Remmerbach, 2012, S. 652), Alkohol einen weiteren Risikofaktor darstellt, und beide Faktoren

zusammen synergistisch die Entstehung von Leukoplakien und Karzinomen in der Mundhöhle begünstigen (Remmerbach, 2012).

Eine andere Studie im Universitätsklinikum Jena, welches von Zwickau nicht allzu weit entfernt ist (75km Luftlinie), beschäftigte sich näher mit dem Verhornungsgrad als prognostischem Faktor für das Überleben und Auftreten eines LR bei oralen Plattenepithelkarzinomen (Wolfer et al., 2018). Dabei fanden Wolfer et al. (2018) heraus, dass ein niedriger Verhornungsgrad signifikant häufiger mit einer höheren Rezidivrate und schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate einhergeht. Dieser beobachtete Zusammenhang bedeutet im Umkehrschluss, dass die meisten Patienten unserer Studie schon initial eine ungünstige Tumorprognose aufwiesen, da bei fast der Hälfte (48,6%) der untersuchten Mundhöhlenkarzinome ein geringer Verhornungsgrad vorlag, und den Ergebnissen von Wolfer et al. (2018) zufolge für diese Patienten eine a priori schlechte Prognose hinsichtlich Überlebens und Rezidivwahrscheinlichkeit bestand.

5.2 Überleben

In Deutschland liegt die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate für Mundhöhlenkarzinompatienten bei 52,0% (Männer) bzw. 64,0% (Frauen) (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2023), was mit der Gesamtüberlebensrate von 54,9% innerhalb dieser Studie in der ehemaligen Wismut-Region in etwa vergleichbar ist. Demzufolge waren die Überlebensraten in unserer mutmaßlich strahlenexponierten Patientenpopulation demzufolge mit den deutschlandweiten Daten zum Gesamtüberleben von Patienten mit Mundhöhlen- und Rachenkerbs vergleichbar, was darauf hindeutet, dass die Strahlenexposition durch den ehemaligen Uranabbau nicht zu einer höheren Sterblichkeit führte.

Mundhöhlenkarzinompatienten mit postoperativ entwickelten FM verstarben innerhalb dieser Datenerhebung am HBK Zwickau fast fünfmal häufiger (HR von 4,69) an den Folgen ihres oralen PE-Ca als Patienten ohne vorhandene Tumorstreuung in die Ferne. Es war damit zu rechnen, dass das Überleben der Patienten signifikant abhängig vom Auftreten von FM ist, da eine Fernmetastasierung aufgrund der dann meist limitierten Therapieoptionen oftmals mit einer insgesamt schlechteren Prognose und erhöhten Mortalität assoziiert ist. Allerdings ist es erstaunlich, dass das bloße Vorhandensein von mindestens einer FM in unserer Studie mit einer im Mittel um 53 Monate (ca. 4,4 Jahre) verkürzten krankheitsspezifischen Überlebenszeit der Patienten einhergeht.

Auch in der Studie von Berzenji et al. (2021) in Rotterdam (Niederlande) waren FM mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert: Nach der FM-Diagnosestellung überlebten die Patienten im Mittel nur ca. 6 Monate und nahezu alle fernmetastasierten Patienten waren bis zum Beobachtungsende verstorben. In der Studie von Liao et al. (2007) in

Taoyuan (Taiwan) blieben die Patienten nach FM-Diagnose im Schnitt sogar nur ca. 2 Monate am Leben. Im Gegensatz dazu betrug die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit der 25 Patienten mit FM im HBK Zwickau 27 Monate, und war damit 21 Monate bzw. 25 Monate länger als jene der fernmetastasierten Mundhöhlenkarzinompatienten in Rotterdam bzw. in Taoyuan.

Im Zuge dessen sollte allerdings auch erwähnt werden, dass sich die operativen und systemischen Therapiemöglichkeiten zumindest in Westeuropa in den letzten Jahren und Jahrzehnten immer weiterentwickelt haben, sodass das Auftreten einer Metastase nicht unbedingt mit einem kurzfristigen Patientenableben assoziiert ist. Weshalb fernmetastasierte Mundhöhlenkarzinompatienten in einer deutschen Kleinstadt in Sachsen so viel länger überleben als in einer niederländischen Großstadt, obwohl beide in westeuropäischen Ländern mit gut entwickelten Gesundheitssystemen liegen, bleibt vorerst unklar. Jedoch scheint auch im Kontext einer vorhandenen Fernmetastasierung die mutmaßliche Strahlenexposition durch die ehemalige Uranerzgewinnung keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebensprognose zu haben.

In der Studie von Abbas et al. (2018) konnten zudem die Lymphknotenbeteiligung und das N-Stadium als unabhängige Parameter des Gesamtüberlebens identifiziert werden. Auch anhand unserer Ergebnisse konnte der Lymphknotenbefall als signifikanter Risikofaktor für eine verkürzte krankheitsspezifische Überlebenszeit nachgewiesen werden: Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0) lebten im Mittel 31 Monate länger als Patienten mit vorhandenen LKM (N > 0). Innerhalb der Kohorte am HBK Zwickau verstarben die Mundhöhlenkarzinompatienten mit einer zervikalen Lymphknotenmetastasierung fast viermal häufiger (HR von 3,62) an den Folgen ihres oralen PE-Ca als Patienten, bei welchen keine Metastasen in den Halslymphknotenstationen der Level I bis VI nach Robbins gefunden wurden.

Diese Ergebnisse sind in etwa vergleichbar mit der Metaanalyse von Tsai et al. (2022), in welche insgesamt elf Studien zu Mundhöhlenkarzinomen mit insgesamt 20.607 Patienten in vorwiegend asiatischen Ländern eingeschlossen wurden. Anhand der ausgewerteten Daten in der Metaanalyse von Tsai et al. (2022) konnte dabei festgestellt werden, dass ein höhergradiger Lymphknotenbefall mit einem signifikant schlechteren krankheitsspezifischen Überleben (HR von 3,14) verbunden war. Insbesondere die Ausprägung des Lymphknotenbefalls scheint demzufolge eine wesentliche Rolle als prognostischer Überlebensfaktor zu spielen: Während innerhalb dieser Studie in Zwickau 12,5% der Patienten mit einem N0-Stadium an den Folgen ihres Mundhöhlenkarzinoms verstarben, waren es bei einem N1-Stadium schon 33,3%, bei einem N2b-Stadium 40,9%, bei einem N2c-Stadium 50,0% und bei einem N3b-Stadium mit 64,7% bereits mehr als die Hälfte. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass Patienten mit zervikalen LKM in den Leveln I bis VI (Robbins et al., 2002) drei- bis viermal häufiger an den

tumorassoziierten Folgen versterben als Patienten ohne eine Lymphknotenbeteiligung in den Kopf-Hals-Lymphknoten, und dass mit zunehmendem N-Stadium signifikant die Wahrscheinlichkeit ansteigt, an dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zu versterben. Dieser Zusammenhang ist anscheinend unabhängig davon, ob die beobachteten Mundhöhlenkarzinompatienten in einer strahlenexponierten Region leben oder nicht.

Des Weiteren konnte in unserer Datenerhebung – ebenso wie in der Studie von Abbas et al. (2018) in Karachi – ein signifikant verkürztes Überleben beim Auftreten eines LR nachgewiesen werden. Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinomrezidiv verstarben innerhalb dieser Untersuchung in Zwickau fast viermal (HR von 3,52) häufiger und überlebten durchschnittlich 36 Monate (3 Jahre) kürzer als Mundhöhlenkarzinompatienten ohne ein LR. Mit einem solchen Ergebnis war zu rechnen, da das Eintreten eines Rezidivs mit der Notwendigkeit einer erneuten Operation bzw. wiederholten adjuvanten Therapie im Sinne einer Radio-, Chemo- oder Immuntherapie einhergeht, welche wiederum die Lebensqualität beeinträchtigen und zu einer erhöhten Morbidität der Patienten führen kann.

Rein logisch betrachtet, ist es demgegenüber erstaunlich, dass innerhalb unserer Studie das Auftreten eines Zweit-Ca im Kopf-Hals-Bereich keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigt. Diesen formal nachgewiesenen Zusammenhang muss man allerdings relativieren, da Zweitkarzinome innerhalb der untersuchten Patientenkohorte lediglich bei 4,2% (6 von insgesamt 142 P.) auftraten. Dementsprechend ist dieser Zusammenhang nur bedingt statistisch repräsentativ. Am HBK Zwickau wurde für Patienten mit Zweit-Ca und für Patienten ohne einen zweiten Primärtumor im Bereich von Mundhöhle, Pharynx bzw. Larynx also eine annähernd gleiche Überlebenszeit festgestellt. Innerhalb des Zwickauer Patientenkollektivs wurde für Patienten mit Zweit-Ca eine 65,0%-ige Wahrscheinlichkeit ermittelt, bis zum Beobachtungsende zu überleben – ohne zuvor an Tumor-assoziierten Folgen zu versterben.

Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von Bertolini et al. (2021) am University Hospital of Modena (Italien) für Kopf-Hals-Tumor-Patienten mit Sekundärkarzinom eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,6% berechnet. Dabei wurde allerdings eine im Vergleich zu Zwickau mehr als achtmal so große Patientenkohorte betrachtet, und innerhalb dieser wurde bei 18,9% (222 von insgesamt 1.177 P.) ein Zweittumor der Kopf-Hals-Region festgestellt (Bertolini et al., 2021), sodass diese italienische Studie bzgl. der Zweitkarzinomdaten wesentlich aussagekräftiger ist als unsere am HBK Zwickau. Ebenso statistisch repräsentativer als die HBK-Studie ist die halbnationale, bevölkerungsbasierte, retrospektive Studie von Petersen et al. (2022) anhand von Daten des dänischen Krebsregisters zu oralen Plattenepithelkarzinomen. Innerhalb dieser dänischen Studie wurde bei 23,4% (219 von insgesamt 936 P.) ein Zweit-Ca diagnostiziert und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von lediglich 32,8% berechnet

(Petersen et al., 2022). Innerhalb der dänischen bzw. italienischen Datenerhebung waren demzufolge Sekundärtumore eines oralen PE-Ca fast fünfmal bzw. sechsmal häufiger als innerhalb dieser ostdeutschen Studie im ehemaligen Wismut-Gebiet, und im Unterschied zu Dänemark bzw. Italien zeigte sich für die Zweitkarzinompatienten innerhalb des Zwickauer Kollektivs kein wesentlicher Überlebensnachteil.

Wie bereits weiter oben erwähnt, ist eine mikrochirurgische Lappenplastik erst dann erforderlich, wenn der Defekt infolge der Karzinomresektion nicht mehr ausreichend mit dem benachbarten Weichgewebe verschlossen werden kann bzw. eine lokale Defektdeckung mit einem signifikanten Funktionsverlust einhergehen würde. In den meisten (69,0%) der in der MKG-Klinik des Heinrich-Braun-Klinikums Zwickau operativ behandelten Fällen wurde ein mikrochirurgischer Radialislappen (Yang et al., 1981) genutzt, sodass der Radialislappen im Rahmen der Weichgewebskonstruktion als DAS mikrochirurgische „Arbeitspferd“ bezeichnet werden kann. In etwas mehr als einem Zehntel aller Fälle (12,7%) war jedoch aufgrund sehr großer Weichgewebsdefekte ein mikrochirurgischer ALT-Lappen (Song et al., 1984) erforderlich.

Allgemein ist anzumerken, dass zur Deckung voluminöser Defekte grundsätzlich auch zahlreiche andere Transplantate wie der mikrochirurgische Latissimus-Dorsi-, Scapula- oder Pectoralis-Major-Lappen infrage kommen. Allerdings bietet der ALT-Lappen die uneingeschränkte Möglichkeit eines „Two-Teams-Approach“, wobei zeitraubende und insgesamt aufwendige intraoperative Umlagerungen vermieden werden können. Aus diesem Grund hat er sich in der MKG-Klinik des HBK Zwickau als feste Größe für voluminöse oder kombinierte intra- bzw. extraorale Defekte etabliert und die Hebung eines Latissimus- oder Scapulalappens weitgehend unnötig gemacht.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie wurde bewiesen, dass die Art der operativen Defektdeckung einen signifikanten, prognostischen Faktor für das Überleben innerhalb des Zwickauer Partientenkollektivs darstellt. So war das Überleben der Mundhöhlenkarzinompatienten ohne transplantierte Fernlappenplastik signifikant am besten, weil in diesen Fällen der Tumor so klein war, dass er lokal gedeckt und auf eine mikrochirurgische Lappenplastik verzichtet werden konnte. Die zweitbeste Überlebensprognose wurde für die Patienten ermittelt, welche einen Radialislappen (Radial Forearm Flap) erhielten. Das orale PE-Ca war in diesen Fällen zwar zu groß, um es durch lokal verfügbares Gewebe suffizient zu decken, aber immerhin noch klein genug, sodass ein ALT-Lappen nicht notwendig war. Hinsichtlich ihrer Überlebenszeit schnitten die Patienten mit einem transplantierten ALT-Lappen (Anterolateral Thigh Flap) signifikant am schlechtesten ab. Vermutlich liegt das daran, dass bei diesen der Tumor eine enorme Größe erreicht hatte und demzufolge mit einer schlechteren Prognose einherging.

Für das Zwickauer Patientenkollektiv wurden krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten bis zum Beobachtungsende von 91,8% mit erfolgter lokaler

Defektdeckung, 60,5% mit transplantiertem Radialislappen und 45,7% mit verwendetem ALT-Lappen berechnet. In der Studie von Brinkman et al. (2019) am Erasmus University Medical Center in Rotterdam (Niederlande) wurde ebenso das Langzeitüberleben von insgesamt 42 Kopf-Hals-Tumor-Patienten untersucht, die einen ALT- oder Radialislappen transplantiert bekamen. Dabei betrug das 5-Jahres-Überleben der Patienten, die ein solches mikrovaskuläres Transplantat erhielten, insgesamt 46,3% (Brinkman et al., 2019). Mit einer 58,4%-igen krankheitsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit der Zwickauer Patienten mit mikrovaskulärem Transplantat (Radialis- und ALT-Lappen) zeigte sich demzufolge eine bessere Überlebensprognose der Mundhöhlenkarzinompatienten mit erfolgter Lappenplastik als in der niederländischen Studie von Brinkman et al. aus dem Jahr 2019.

Dennoch geht eine durch die Karzinomresektion in der Mundhöhle notwendige freie Lappenplastik in der Regel mit einer schlechteren Überlebensprognose einher, wobei der Radialislappen (HR von 3,84) hinsichtlich des krankheitsspezifischen Patientenüberlebens noch prognostisch günstiger als der ALT-Lappen (HR von 5,05) zu sein scheint. In der Metaanalyse von Ranganath et al. (2022) wurden insgesamt 23 Studien für einen Vergleich zwischen Radialislappen und ALT-Lappen bei der Rekonstruktion der Mundhöhle herangezogen. Dabei wurden für beide mikrochirurgische Lappenplastiken gleichwertige Lappenüberlebensraten und orale Funktionen ermittelt. Allerdings konnte für den ALT-Lappen eine signifikant geringere Morbidität an der Entnahmestelle festgestellt werden. Dennoch müssen schlussendlich für die Wahl der freien Lappenplastik auch patienten- und chirurgenspezifische Faktoren berücksichtigt werden (Ranganath et al., 2022), sodass es durchaus legitim ist, dass am Standort Zwickau der Radialislappen aufgrund der guten Erfahrungswerte und der oben genannten chirurgischen Teamarbeit favorisiert wird.

Für eine Tumorsektion essentiell ist die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0) mit ausreichendem Sicherheitsabstand und ohne das Zurücklassen eines mikroskopischen (R1) bzw. makroskopischen (R2) Residualtumors (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Das zeigt auch das Ergebnis dieser Zwickauer Studie, in welcher ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem chirurgischen Resektionsrand und dem Überleben nachgewiesen werden konnte. So überlebten die Patienten mit R0-Resektion mit einem klaren Sicherheitsabstand von mindestens fünf Millimetern signifikant am längsten. Eine etwas kürzere Überlebenszeit wurde für Patienten mit einer Tumorentfernung im Gesunden, aber einem Sicherheitsabstand von weniger als fünf Millimetern, ermittelt. Mundhöhlenkarzinompatienten, bei denen im Tumorsektat ein mikroskopischer Residualtumor nachgewiesen wurde und dieser nachfolgend nicht chirurgisch entfernt werden konnte (R1-Resektion) überlebten im Mittel nur halb so lange (30 Monate) wie Patienten nach R0-Resektion mit geringem (63 Monate) oder klarem Sicherheitsabstand (74

Monate). Hinsichtlich des Überlebens schnitten Patienten mit einem makroskopischen (R2) Residualtumor im Tumorsektat signifikant am schlechtesten ab (mittlere ÜLZ von 27 Monaten). Der Grund hierfür ist, dass sich die übrig gebliebenen Tumorzellen in der Regel zu einem Rezidiv formieren oder sich über die Lymph- bzw. Blutbahn im Körper verbreiten und so als FM andere Organe befallen können, und dann zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Luryi et al. (2015) konnten ebenso das Vorliegen von positiven Tumorrändern im Resektat (R1 bzw. R2) als signifikanten Risikofaktor für eine reduzierte Überlebensrate ermitteln.

In unserer Datenerhebung konnte für einen Sicherheitsabstand von mindestens fünf Millimetern (R0-Resektion mit klarem Sicherheitsabstand) im Vergleich zu einem Abstand von unter fünf Millimetern zum Tumorsektat (R0-Resektion mit geringem Sicherheitsabstand) ein signifikant längeres Überleben ermittelt werden, wenn auch dieser Unterschied hinsichtlich des krankheitsspezifischen Sterberisikos (HR von 1,10) in unserer Studie nur gering ausfiel. Aus kurativer Sicht ist somit ein etwas größerer Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe prinzipiell besser als ein zu kleiner, da es somit weniger wahrscheinlich ist, dass sich noch teilungsfähige Tumorzellen im zurückgebliebenen Gewebe befinden. Allerdings geht ein großer Sicherheitsabstand auch immer mit dem Verlust von gesundem Gewebe einher, welches dann durch Ersatzgewebe wie beispielsweise einen mikrochirurgischen Weichgewebslappenn substituiert werden muss, und dies mit einer höheren Morbidität assoziiert sein kann. Dementsprechend wird sich eine Vergrößerung des Sicherheitsabstandes nur bis zu einem gewissen Grad positiv auf die Überlebensrate auswirken.

Dennoch sollte der Sicherheitsabstand zum Tumorrand auch nicht unterschritten werden, um die Wahrscheinlichkeit für das Zurücklassen von Tumorzellen im gesunden Mundhöhlengewebe zu minimieren. Die Metaanalyse von Anderson et al. (2015) bezüglich des Sicherheitsabstandes bei der Tumorsektion von oralen Plattenepithelkarzinomen konnte zeigen, dass ein mikroskopischer Sicherheitsabstand von mehr als fünf Millimetern mit einer signifikanten 21%-igen absoluten Risikoreduktion für ein LR einhergeht, sodass ein histopathologischer Abstand von fünf Millimetern das Minimum für einen akzeptalen Sicherheitsabstand bei Mundhöhlenkarzinomen darstellt (Anderson et al., 2015), was in unserer Datenerhebung in Zwickau bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (83,8%) auch erfüllt war.

Hinsichtlich der zusätzlichen postoperativen Therapie verwundert es nicht, dass die Patienten, bei denen keine adjuvante Therapie indiziert war (pT1 / pT2, L0, V0, Pn0, pN0, R0-Resektion), signifikant am längsten überlebten, da das orale PE-Ca mit diesen Eigenschaften a priori eine bessere Prognose aufwies. Außerdem gehen die entsprechenden adjuvante Therapieformen (Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie) – wie bereits weiter oben beschrieben – häufiger mit zahlreichen Nebenwirkungen und einer

erhöhten Morbidität einher, sodass die Patienten natürlich davon profitieren, wenn eine adjuvante Therapie und damit zusätzliche körperliche Belastung nicht notwendig ist. Wenn bei Patienten dieser Studie eine adjuvante Therapie indiziert war, so zeigte die postoperative alleinige Bestrahlung das signifikant beste Ergebnis hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens. Bemerkenswert ist, dass die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit von Mundhöhlenkarzinompatienten nach erfolgter Radioimmuntherapie mit Cetuximab signifikant deutlich geringer ausfiel (27 Monate) als bei Patienten nach Radiochemotherapie mit Cisplatin (70 Monate). Sogar die Mundhöhlenkarzinompatienten, bei denen eine adjuvante Therapie – trotz Therapieindikation (pT3 / pT4, L1, V1, Pn1, Lymphknotenbefall) – aufgrund von Kontraindikationen oder bestimmten individuellen Lebensumständen nicht durchgeführt wurde, überlebten im Mittel länger (45 Monate) ohne zuvor an Tumor-assoziierten Folgen zu versterben, als die Patienten, bei welchen postoperativ eine kombinierte Strahlen- und Immuntherapie erfolgte.

Das signifikant bessere, krankheitsspezifische Überleben der Mundhöhlenkarzinompatienten nach erfolgter adjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Radioimmuntherapie lässt sich damit erklären, dass die Patienten, bei denen beispielsweise das üblicherweise eingesetzte Chemotherapeutikum Cisplatin aufgrund einer bestehenden hochgradiger Niereninsuffizienz kontraindiziert ist, aufgrund der damit einhergehenden höheren Morbidität schon prinzipiell eine niedrigere Lebenserwartung aufweisen. Hierbei zu bedenken ist auch, dass insbesondere Tumore mit einer schlechteren Prognose wie beispielsweise orale Plattenepithelkarzinome mit R2-Status und ohne weitere bzw. große Strahlenreserven tendenziell eher eine Immuntherapie als eine andere adjuvante Therapie erhalten. Dementsprechend liegt in vielen Fällen schon vor Beginn der Immuntherapie eine ungünstigere Prognose vor, weshalb es nicht verwundert, dass die Immuntherapie innerhalb dieser Datenerhebung zu Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle mit einer kürzeren mittleren Überlebenszeit einhergeht. Die Immuntherapie ist zudem mit autoimmunologischen Nebenwirkungen assoziiert (Braun et al., 2020), sodass die Chemotherapie in den meisten Fällen favorisiert wird, wenn sie unter Betrachtung der individuellen Patientenfaktoren möglich und sinnvoll ist.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass innerhalb der adjuvanten Therapieformen die Radiotherapie mit dem besten, die Radiochemotherapie mit einem mittelmäßigem und die Radioimmuntherapie mit dem schlechtesten krankheitsspezifischen Überleben der Mundhöhlenkarzinompatienten assoziiert ist. Die Zwickauer Patienten mit oralem PE-Ca, welche eine adjuvante Radiochemotherapie bzw. adjuvante Radioimmuntherapie erhielten, verstarben fast doppelt (HR von 1,55) bzw. dreimal (HR von 3,30) so häufig an den Tumor-assoziierten Folgen als Patienten, die postoperativ lediglich bestrahlt und keiner zusätzlichen Systemtherapie zugeführt wurden.

Auch Luryi et al. (2015) wiesen in ihrer an der Yale University School of Medicine in New Haven (Connecticut, USA) durchgeführten Studie zu insgesamt 6.830 Mundhöhlentumoren basierend auf der National Cancer Data Base nach, dass – im Vergleich zur alleinigen Operation ohne adjuvante Therapie – eine notwendigerweise durchgeführte zusätzliche Strahlen- oder Chemotherapie mit einer signifikant reduzierten Überlebensrate assoziiert ist. Jedoch wurde das Überleben bei einer erfolgten adjuvanten Immuntherapie nicht betrachtet. Asio et al. (2018) untersuchten am Mulago National Specialised Hospital in Kampala (Uganda) ebenfalls den Einfluss unterschiedlicher Therapieformen bezüglich des Überlebens von 384 Patienten mit oralem PE-Ca. Dabei ermittelten sie für die chirurgische Therapie die beste 5-Jahres-Überlebensrate, für die Radiotherapie eine ungünstigere und für die Chemotherapie die schlechteste Überlebensrate – allerdings erreichte dieser Zusammenhang keine Signifikanz (Asio et al., 2018).

Obwohl chronischer Tabak- und Alkoholabusus als anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms gelten, und beide Faktoren zusammen das Risiko für Karzinome der Mundhöhle und des Pharynx synergistisch erhöhen (Rothman & Keller, 1972) konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss des Tabak- bzw. Alkoholkonsums auf das krankheitsspezifische Patientenüberleben nachgewiesen werden. Ebenso stellten Asio et al. (2018) in ihrer Studie in Uganda fest, dass der Tabak- und Alkoholkonsum der Patienten mit einem oralen PE-Ca nicht signifikant mit dem Überleben zusammenhängt. Des Weiteren haben wir den Einfluss des Korsakow-Syndroms, welches die Folge eines dauerhaften und erheblichen Alkoholkonsums ist, auf das krankheitsspezifische Überleben untersucht, und stellten hierbei keinen signifikanten Zusammenhang fest. In der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben von Mundhöhlenkarzinompatienten und dem Vorliegen eines Korsakow-Syndroms bisher noch nicht untersucht (Stand: März 2025).

Zusammenfassend wurden das Auftreten eines LR, sowie FM, zervikale LKM, höhergradige N-Stadien (N2b, N3b), ein tumornaher Resektionsrand von weniger als 5mm, eine durchgeführte ALT-Lappenplastik, und eine notwendige adjuvante Radioimmuntherapie als signifikante Risikofaktoren für ein verkürztes krankheitsspezifisches Überleben der beobachteten Mundhöhlenkarzinompatienten am HBK Zwickau identifiziert.

5.3 Zervikale Lymphknotenmetastasen

Eine Neck Dissection wurde bei der überwiegenden Mehrheit (94,4%) aller Patienten durchgeführt. Bei Patienten im frühen Tumorstadium fand diese als Selektive Neck Dissection mit Ausräumung der Level I-III statt, bei einem Großteil wurde jedoch eine Modifizierte radikale Neck Dissection mit Ausräumung der Level I-V (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) durchgeführt. Eine Radikale Neck Dissection mit Ausräumung der Level

I-V inkl. Resektion von Nervus accessorius, Vena jugularis interna und Musculus sternocleidomastoideus (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) erfolgte bei Patienten mit großflächiger Tumorausbreitung und einem ausgeprägten Lymphknotenbefall. Bei sechs Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom von minimaler Tumorgöße, fehlender Lymphgefäßinvasion und cN0-Befund im Hals-CT wurde aufgrund fehlender absoluter Indikation auf eine Neck Dissection verzichtet. Zudem war bei zwei Patienten eine Neck Dissection aufgrund der Tumorkonstellation indiziert, wurde aber von diesen gegen ausdrücklichen ärztlichen Rat abgelehnt, sodass bei den zwei Patienten lediglich eine lokale Tumorsektion ohne Halslymphknotenausräumung erfolgte.

Im Rahmen aller erfolgten Neck Dissections innerhalb dieser Zwickauer Studie wurden bei fast allen Patienten mindestens 11 zervikale Lymphknoten entfernt, am häufigsten waren es 21 bis 30 Lymphknoten. Durch die Neck Dissection wurden bei fast der Hälfte (44,8%) der Patienten LKM nachgewiesen und gleichzeitig entfernt, was verdeutlicht, weshalb diese lokale Lymphknotenausräumung für die Diagnostik und Therapie des oralen PE-Ca so essentiell ist. In den meisten Fällen (83,3%) traten zervikale LKM in geringer Anzahl (1-5) auf, in wenigen Fällen waren es aber auch mehr als fünf und bis zu 20. Die Anzahl der zervikalen LKM zeigte dabei einen signifikanten, starken Einfluss auf die Entwicklung von FM, da das orale PE-Ca bei kleiner gleich 5 LKM nur bei etwa einem Viertel (24,0%) in die Ferne streute und bei mehr als 10 LKM in allen Fällen (100,0%). Zwischen der Anzahl der zervikalen LKM und dem Auftreten eines LR oder Zweit-Ca zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang. Die extrakapsuläre Ausbreitung der zervikalen LKM wurde als ein weiterer signifikanter, mittelstarker Risikofaktor für das Auftreten von FM des oralen PE-Ca identifiziert. Bei fast der Hälfte (47,1%) aller Patienten mit mindestens einer kapselüberschreitenden LKM wurde neben dieser lymphatischen Metastasierung zusätzlich auch eine hämatogene Metastasierung in Organe bzw. sonstige entfernte anatomische Strukturen beobachtet. Im Gegensatz dazu wurden bei Patienten mit lediglich kapselrespektierenden LKM nur bei etwa einem Neuntel FM gefunden. Im Hinblick auf die Entwicklung eines LR oder Zweit-Ca spielte die extrakapsuläre Ausbreitung der LKM keine signifikante Rolle.

Liao et al. (2007) ermittelten ebenso die extrakapsuläre LKM-Ausbreitung und eine LKM-Anzahl von größer gleich 5 als signifikante Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung beim oralen PE-Ca. Die Metaanalyse von Mermod et al. (2016), in welche insgesamt 84 Studien zum Thema extrakapsuläre LKM-Ausbreitung bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen wurden, untersuchte ebenso die Kapselüberschreitung von zervikalen LKM als möglichen Risikofaktor für FM und LR. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte sie jedoch durchaus einen signifikanten, negativen Einfluss der extrakapsulären LKM-Ausbreitung sowohl auf die Fernmetastasen-, als auch Lokalrezidivrate nachweisen (Mermod et al., 2016), während die Kapselüberschreitung der

LKM im Zwickauer Kollektiv keinen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten eines LR darstellte. Allerdings zeigte sich für die Zwickauer Kohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem regionären Halslymphknotenbefall und der Fernmetastasen-, als auch Lokalrezidivrate. FM traten fast fünfmal häufiger und LR doppelt so häufig auf, wenn zervikale LKM vorhanden waren. Regionäre LKM waren jedoch auch in diesem Kontext nicht signifikant mit der Entwicklung eines Zweit-Ca assoziiert.

Bezüglich der Lagepräferenz der regionären LKM konnten wir – mit Ausnahme des Levels I – einen häufigeren Lymphknotenbefall beider Seiten (rechts und links) feststellen. Während in den Levels II bis V nach Robbins häufiger kapselüberschreitende als kapselrespektierende LKM zu finden waren, gab es im Level I annähernd gleich viele kapselüberschreitende und kapselrespektierende LKM. Die durchschnittlich größten LKM wurden im Level V gefunden, die durchschnittlich kleinsten LKM zeigten sich im Level I. Insgesamt lässt sich somit sagen, dass ein Lymphknotenbefall im Level V mit einer beidseitigen Lokalisation, einem größeren Metastasendurchmesser und einer Kapselüberschreitung assoziiert war.

Für die Behandlung des LKM-freien Halses existieren aktuell zwei Strategien bei oralen Plattenepithelkarzinomen im Frühstadium: Zum einen kann eine elektive, radikale Neck Dissection (END) mit der Entfernung möglichst vieler Lymphknoten und Lymphgefäße des Halses durchgeführt werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit für eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB), bei welcher lediglich Lymphknoten bestimmter Abschnitte des Halses (Level) entfernt werden. „Als Wächterlymphknoten („sentinel lymph node“, SLN) wird der erste (gelegentlich auch mehrere) Lymphknoten bezeichnet, über welchen der Abfluss der Lymphflüssigkeit eines Tumors erfolgt. Bei der Sentinel-Node-Markierung wird dieser Wächterlymphknoten vor einer geplanten operativen Versorgung bestimmter Tumorerkrankungen aufgesucht und [... es wird] eine schwach radioaktiv markierte Eiweißsubstanz (99mTc-Nanokolloid) in den Bereich des Tumors injiziert“ (<https://www.radiologie-mannheim.de/nuklearmedizin/sentinel-node-markierung/>, abgerufen am 20.11.2023). Dabei verteilt sich die radioaktiv markierte Trägersubstanz über den gleichen Lymphabflussweg wie Tumorzellen, wobei über Gammakameras die relevanten Wächterlymphknoten identifiziert und dann operativ entfernt werden können.

Bei Mundhöhlenkarzinompatienten im Frühstadium (cT1-N0, cT2-N0) werden mit der SLNB sowohl die ipsi-, als auch kontralateralen Halslymphknoten reseziert (Mahieu et al., 2021). Währenddessen wird der kontralaterale Hals bei einem oralen PE-Ca im Frühstadium, welches nicht die Mittellinie betrifft bzw. überschreitet, in der Regel nicht durch eine END behandelt (Mahieu et al., 2021). Die Studie am University Medical Center Utrecht in Utrecht (Niederlande) von Mahieu et al. (2021) verglich die Inzidenz und das Risiko kontralateraler Lokalrezidive nach erfolgter END vs. SLNB miteinander, wobei lediglich Patienten im Frühstadium eines Mundhöhlenkarzinoms betrachtet wurden. Dabei

stellten sie fest, dass die END-Patienten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines kontralateralen LR hatten als die SLNB-Patienten (Mahieu et al., 2021). Somit konnten die Autoren zeigen, dass eine SLNB im Frühstadium eines einseitig lokalisierten oralen PE-Ca durchaus Sinn macht.

Da ein solches Frühstadium allerdings nur bei einem Drittel (25,4% T1-N0; 7,7% T2-N0) innerhalb des Zwickauer Kollektivs vorhanden war, und in den meisten Fällen die Lymphknotenstationen verschiedener Level (meist auch beidseitig) von Metastasen betroffen waren, erscheint es insgesamt schlüssig, warum die Patienten unserer Studie bei klinisch auffälligen Lymphknoten eher elektiv einer vollständigen funktionellen, modifiziert radikalen oder ggf. auch einer radikalen Neck Dissection zugeführt wurden. Laut S3-Leitlinie des Mundhöhlenkarzinoms [soll] „bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 46), was innerhalb unserer Patientenkohorte sinnvoll war, da fast die Hälfte aller Patienten von zervikalen LKM betroffen waren, die in vielen Fällen im präoperativen CT nicht als malignomsuspekt beschrieben waren. Ein modifiziert radikales bzw. radikales Vorgehen war zudem deshalb sinnvoll, da sich fast die Hälfte aller zervikaler LKM extrakapsulär ausbreiteten und dadurch das umgebende Gewebe infiltrierten.

Ob innerhalb unserer Studie bei Patienten im Frühstadium des Mundhöhlenkarzinoms die SLNB zu einer insgesamt niedrigeren Lokalrezidivrate geführt hätte, lässt sich nicht sagen, da wir nicht wissen, welche der tatsächlichen LKM auch „markiert“ worden wären. Diesbezüglich hätte eine prospektive Studie etablieren müssen, bei der die Wächterlymphknoten markiert und intraoperativ aufgesucht werden, aber dennoch eine END durchgeführt wird. Auf diese Weise würde man erkennen, ob und zu welchem Anteil zervikale LKM durch eine SLNB „übersehen“ werden. In einer Metaanalyse zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim oralen PE-Ca von Magariños et al. (2021) konnte für die SLNB eine Sensitivität von bis zu 88% (95%-Konfidenzintervall von 72-96%) und sehr hohe Spezifität von bis zu 99% (95%-Konfidenzintervall von 96-100%) ermittelt werden. Das heißt, mit einer Sensitivität von 88% wurden demzufolge 12% der tatsächlich vorhandenen LKM durch eine SLNB übersehen. Jedoch erhielt mit einer Spezifität von bis zu 99% ein sehr hoher Anteil an LKM-freier Patienten auch ein SLNB-negatives Ergebnis. Demzufolge schätzten Magariños et al. in ihrer Metaanalyse von 2021 die SLNB als eine wirksame Technik zur Behandlung von Mundhöhlenkarzinompatienten im Stadium T1-N0 und T2-N0 ein. Trotz alledem wäre innerhalb unserer Patientenkohorte eine SLNB nur für ein Drittel der Patienten infrage gekommen und es bleibt vorerst unklar, in welcher Weise diese Methode die Behandlung unseres speziellen Patientengutes am HBK Zwickau verbessert hätte.

5.4 Fernmetastasen

Insgesamt bewegt sich die Inzidenz von Fernmetastasen beim Mundhöhlenkarzinom „zwischen 4% und 33%, wobei die Stadien T3/T4 und Patienten mit Lymphknotenbefall in Level IV besonders häufig betroffen sind“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 36). Innerhalb des Zwickauer Kollektivs trat mit einer 5-Jahres-Fernmetastasenrate von 17,6% wesentlich häufiger eine Metastasierung in Organe oder sonstige entfernte anatomische Strukturen auf, als beispielsweise in der pakistanischen Studie von Abbas et al. (2018), taiwanesischen Studie von Liao et al. (2007), bzw. niederländischen Studie von Berzenji et al. (2021), in welchen die Fernmetastasenrate 6,8%, 9,6% bzw. 12,1% betrug. Demzufolge zeigte sich für die Zwickauer Kohorte eine etwa doppelt so häufige Fernmetastasierung von Mundhöhlenkarzinomen als im internationalen Vergleich.

Wie auch in diesen Vergleichsstudien, wurden FM bei den Zwickauer Patienten meist durch eine radiologische Schnittbildgebung (CT oder MRT) entdeckt und anschließend – wenn möglich – durch eine Biopsie histologisch gesichert. Liao et al. (2007) teilten jedoch – im Unterschied zu uns – ihre Patientenkohorte in 2 Gruppen ein: Zur Gruppe A zählten PE-Ca-Patienten mit lokoregionärer Kontrolle, und für diese wurden die extrakapsuläre LKM-Ausbreitung und LKM-Anzahl von größer gleich 5 als Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung nachgewiesen. Zur Gruppe B gehörten Patienten mit LR, und für diese wurden die extrakapsuläre LKM-Ausbreitung, schlechte Tumordifferenzierung, sowie das T3- bzw. T4-Tumorstadium als Risikofaktoren für FM festgestellt. Folglich erhielten Patienten der Gruppe A mit den entsprechenden Risikofaktoren nach 6, 12, 18 und 24 Monaten eine Schnittbildgebung zur Tumorverlaufskontrolle. Für Patienten der Gruppe B mit den entsprechenden Risikofaktoren war sogar schon nach 3, 6, 9 und 12 Monaten eine Schnittbildgebung vorgesehen. Patienten beider Gruppen ohne die genannten Risikofaktoren erhielten im halb- bzw. einjährigen Intervall eine Röntgen-Thorax-Aufnahme, Leberesonografie und Skelettszintigrafie als bildgebende Verlaufskontrolle. (Liao et al., 2007)

Im Gegensatz dazu werden die MKG-Tumorpatienten im HBK Zwickau bezüglich der Nachsorge nicht in solche vier unterschiedlichen, risikoadaptierten Nachsorge-Schemata aufgeteilt, sondern erhalten eine Tumorverlaufskontrolle nach einem einheitlichen Schema. Eine Thorax-CT und Abdomensonografie erfolgen postoperativ im Sinne einer Verlaufskontrolle nur dann, wenn initial beim primären Staging radiologisch Auffälligkeiten festgestellt wurden, bei den Patienten im Verlauf bestimmte klinische Symptome (Husten, Luftnot, Brustschmerzen, Verdauungsbeschwerden, Bauchschmerzen, starker Gewichtsverlust in kurzer Zeit oder sonstige B-Symptomatik) auftreten, oder sobald ein LR histologisch gesichert wird. Eine Abdomen-CT kommt dann im Rahmen der Verlaufskontrolle zum Einsatz, wenn in der Abdomensonografie metastasensuspekte Herde gefunden werden. Ansonsten gehören zur standardmäßigen postoperativen Nachsorge in

der MKG am HBK Zwickau die viertel- bzw. halbjährliche Halssonografie (im ersten postoperativen Jahr im vierteljährlichen Intervall und ab dem zweiten bis zum fünften postoperativen Jahr im halbjährlichen Intervall), und ein halbjährliches bzw. jährliches Hals-CT (im ersten postoperativen Jahr im halbjährlichen und ab dem zweiten postoperativen Jahr im jährlichen Intervall). Wie bei Liao et al. (2007) entwickelten sich FM des oralen PE-Ca auch in unserer Patientenpopulation in den meisten Fällen innerhalb des ersten oder zweiten postoperativen Jahres.

Im Mittel waren bei den 25 Patienten mit FM ca. drei verschiedene anatomische Regionen von den gestreuten Tumorzellen befallen, weshalb sich bei der Diagnosestellung einer Metastasierung immer auch ein Blick auf andere typische Metastasierungsorte lohnt. Die Studie von Berzenji et al. (2021) konnte zeigen, dass hinsichtlich der Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches ein oligometastatisches Muster (maximal drei Metastasenherde in kleiner gleich zwei anatomischen Regionen) signifikant mit einer besseren Überlebensrate verbunden ist als ein polymetastatisches Muster (mehr als drei Metastasenherde in zwei anatomischen Regionen oder Ausbreitung in mindestens drei anatomischen Regionen). Ein solches polymetastatisches Muster war in deren Studie bei 44,8% aller 324 Patienten mit FM vorhanden und ging mit einer im Mittel um drei Monate verkürzten Überlebenszeit einher.

Innerhalb unserer Studie wurde bei mehr als der Hälfte (64,0%) der 25 Patienten mit FM ein solches polymetastatisches Muster beobachtet, sodass bei der Mehrheit der Zwickauer Patienten das Fernmetastasierungsmuster mit einer grundsätzlich ungünstigeren Überlebensprognose einherging. Dennoch ist das mittlere krankheitsspezifische Überleben der fernmetastasierten Patienten innerhalb dieser Studie am HBK Zwickau mit 27 Monaten vergleichsweise hoch, wenn man bedenkt, dass die bei Berzenji et al. (2021) untersuchten Patienten mit FM nach Diagnosestellung im Mittel sechs Monate überlebten. Diese Ergebnisse sind allerdings dahingehend zu relativieren, dass in der niederländischen Studie mit insgesamt 2.687 Patienten und davon 324 mit FM (Berzenji et al., 2021) eine wesentliche größere und damit statistisch repräsentativere Kohorte untersucht wurde als in Zwickau mit insgesamt 142 Patienten und davon 25 mit FM.

Im Folgenden sollen die Metastasenregionen unserer Studie am HBK Zwickau mit insgesamt 25 Patienten mit FM (n=25) mit der niederländischen Studie von Berzenji et al. (2021) (n=324) und der taiwanesischen Studie von Liao et al. (2007) (n=78) hinsichtlich ihrer prozentualen Häufigkeiten bzgl. der Gesamtanzahl der Patienten mit FM verglichen werden. Dabei war die Lunge sowohl in Zwickau (76,0%), als auch in der niederländischen (57,7%) und taiwanesischen (48,3%) Studie die bevorzugte Fernmetastasenregion (Berzenji et al., 2021; Liao et al., 2007). In Zwickau waren zudem in absteigender Häufigkeit die mediastinalen und hilären Lymphknoten (48,0%), Leber (32,0%) und

Knochen (24,0%) von Metastasen des oralen PE-Ca befallen. Hautmetastasen wurden innerhalb des Zwickauer Kollektivs nur selten (8,0%) beobachtet.

Innerhalb der niederländischen Studie von Berzenji et al. (2021) wurden ebenso die Lunge (57,7%), mediastinalen bzw. hilären Lymphknoten (50,6%) und Knochen (19,1%) als bevorzugte Metastasenregionen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches identifiziert. Allerdings war innerhalb der niederländischen Patientenkohorte die Haut als dritthäufigste FM-Region mehr als doppelt so häufig von einer Metastasierung betroffen wie innerhalb des Zwickauer Kollektivs (20,4% vs. 8,0%; Berzenji et al., 2021). Dafür war innerhalb der Zwickauer Patientenkohorte die Leber mehr als doppelt so häufig von FM betroffen wie in den Niederlanden (32,0% vs. 13,9%; Berzenji et al., 2021). Innerhalb der taiwanesischen Patientenkohorte wurden im Vergleich zum Zwickauer Kollektiv fast doppelt so häufig Knochenmetastasen festgestellt (42,3% vs. 24,0%; Liao et al., 2007). Dafür war innerhalb der Zwickauer Patientenkohorte die Leber dreimal so häufig von FM betroffen wie im Taiwan (32,0% vs. 10,3%; Liao et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Lunge die mit Abstand bevorzugte Fernmetastasierungsregion des oralen PE-Ca darstellt, und dass – je nach betrachteter Literatur – etwa drei Viertel aller Mundhöhlenkarzinompatienten mit FM mindestens eine Lungenmetastase aufweisen. Auch mediastinale bzw. hiläre Lymphknotenmetastasen treten bei etwa der Hälfte aller fernmetastasierten Mundhöhlenkarzinompatienten im europäischen Raum auf. Hinsichtlich der Leber- (13,9% bis 32,0%), Knochen- (19,1% bis 42,3%) und Hautmetastasierung (8,0% bis 20,4%) gehen die Ergebnisse der zur Rate gezogenen internationalen Literatur für Patienten mit FM des oralen PE-Ca weit auseinander. Nieren, Nebennieren, Schilddrüse, Mamma, Gehirn, Pankreas, peritoneale Lymphknoten und sonstige anatomische Strukturen scheinen jedoch auch international eher seltene Fernmetastasierungsregionen des Mundhöhlenkarzinoms zu sein. Anhand all dieser Ergebnisse wird ersichtlich, weshalb die Thorax-CT, Abdomensonografie und ggf. Abdomen-CT für das primäre Staging und die postoperative Tumorverlaufskontrolle des oralen PE-Ca so essentiell sind.

Das Mundhöhlenkarzinom metastasiert – wie bereits weiter oben beschrieben – sowohl über die Blut-, als auch Lymphbahn. Dies ist auch der Grund, weshalb in dieser Studie ein signifikanter, mittelstarker Zusammenhang zwischen dem N-Stadium (Lymphknotenbefall) und der Fernmetastasenrate nachgewiesen wurde. Interessant ist hierbei, dass das N3b-Stadium mit der signifikant höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung des oralen PE-Ca einhergeht; und dass das N3b-Stadium eine doppelt so hohe FM-Wahrscheinlichkeit wie das N2b-Stadium und siebenmal höhere FM-Wahrscheinlichkeit wie das N1-Stadium aufweist. Weiterhin zeigte die Kombination aus T- und N-Stadium innerhalb des Zwickauer Patientenkollektivs einen signifikanten, starken Einfluss auf die Fernmetastasenrate. Beispielsweise zeigte das T4-N3b-Tumorstadium eine

fast dreimal so hohe Fernmetastasierungsrate wie das T1-N1-Stadium (66,7% vs. 25,0%). Folglich wurde die höhergradige Kombination aus T- und N-Stadium des Mundhöhlenkarzinoms als ein signifikanter prognostischer Faktor für eine Fernmetastasierung nachgewiesen. Desweiteren wurden für die Zwickauer Mundhöhlenkarzinompatienten die Lymphgefäßinvasion, größere LKM-Anzahl (> 5 LKM) und deren extrakapsuläre Ausbreitung als signifikante Risikofaktoren für FM ermittelt.

Innerhalb der taiwanesischen Studie von Liao et al. (2007) wurden ebenso das N-Stadium, die Lymphgefäßinvasion, LKM-Anzahl, und deren extrakapsuläre Ausbreitung als signifikante prognostische Faktoren für die Fernmetastasierung des Mundhöhlenkarzinoms ermittelt. Die Beeinflussung der Fernmetastasenrate durch die Kombination aus dem T- und N-Stadium wurde innerhalb der taiwanesischen Studie allerdings nicht hinsichtlich einer Signifikanz geprüft. Im Gegensatz zur Studie von Liao et al. (2007) zeigten das Primärtumorstadium (T-Stadium) per se, die Tumordifferenzierung (Grading), und Perineuralscheideninvasion (Pn1) bei den Mundhöhlenkarzinompatienten der Zwickauer Umgebung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Fernmetastasenrate. Dennoch wurde innerhalb dieser Arbeit die zunehmende FM-Häufigkeit bei abnehmender Tumordifferenzierung (d.h. steigendem Grading) veranschaulicht. Demzufolge war bei schlecht differenzierten Mundhöhlenkarzinomen häufiger eine Metastasierung in entfernte anatomische Regionen zu beobachten – wenn auch nicht signifikant.

Sowohl Liao et al. (2007) als auch diese Studie stellten hinsichtlich der Tumorlokalisierung und Veneninvasion keine signifikante Korrelation zur Fernmetastasierung fest. Liao et al. (2007) untersuchten zudem den Zusammenhang zwischen der 5-Jahres-Fernmetastasenrate und dem regelmäßigem Tabak-, Betelnuss- und Alkoholgenuss. Der regelmäßige Konsum von Tabak und Betelnuss übten dabei keinen signifikanten Einfluss auf die FM-Prävalenz aus. Identifiziert als signifikanter Risikofaktor für die 5-Jahres-Fernmetastasenrate wurde ein regelmäßiger Alkoholkonsum lediglich in der Gruppe A, zu welcher die Patienten ohne LR zählten. (Liao et al., 2007)

5.5 Lokalrezidive

Insgesamt wurde ein Mundhöhlenkarzinomrezidiv sowohl innerhalb dieser Zwickauer Studie (23,9%), als auch in der taiwanesischen Studie von Liao et al. (2007) (23,7%), pakistanischen Studie von Abbas et al. (2018) (26,1%), und israelischen Studie von Ghantous et al. (2018) bei etwa einem Viertel aller untersuchten Patienten beobachtet. Das heißt, jeder vierte Patient mit einem oralen PE-Ca entwickelt innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv im Bereich der Mundhöhle. Ein solches intraorales LR wurde in der Regel im Rahmen der klinischen Verlaufskontrollen oder beim halbjährlichen bzw. jährlichen CT-Restaging von Gesichtsschädel und Hals entdeckt.

In den meisten Fällen (76,5%) dieser Studie wurde ein LR innerhalb des ersten bzw. zweiten postoperativen Jahres beobachtet. Dies stimmt ziemlich genau mit den Angaben der deutschlandweit gültigen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom überein, da laut dieser ein lokales Tumorrezidiv „in 76% innerhalb der ersten zwei Jahre auftritt“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 79). Dies ist auch der Grund, weshalb die klinischen Tumorverlaufskontrollen in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie in Zwickau in den ersten beiden postoperativen Jahren engmaschiger erfolgen: Die klinische Nachsorge erfolgt in der MKG am HBK Zwickau im ersten postoperativen Jahr (POJ) monatlich, im zweiten POJ 2-monatlich, im dritten POJ vierteljährlich, im vierten POJ 4-monatlich und im fünften POJ halbjährlich. Damit sind die klinischen Nachkontrollen in der hiesigen MKG sogar enger als in der S3-Leitlinie des Mundhöhlenkarzinoms vorgeschrieben: „Als maximale Nachsorgeintervalle sollten auch bei Beschwerdefreiheit für das 1. und 2. Jahr 3 Monate und das 3. bis 5. Jahr 6 Monate eingehalten werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021, S. 79).

Während innerhalb des Zwickauer Kollektivs die Mehrheit aller T3- und T4-Mundhöhlenkarzinome schon innerhalb des ersten postoperativen Jahres rezidierten, entwickelten sich ein LR bei T1-Primärtumoren häufiger erst im zweiten bzw. dritten postoperativen Jahr. Insgesamt trat bei etwa jedem vierten Patienten bzw. jeder vierten Patientin ein LR erst innerhalb des dritten bis fünften postoperativen Jahres ein. Dies zeigt, weshalb eine regelmäßige Tumorverlaufskontrolle bis zum Abschluss des fünften postoperativen Jahres oder in einigen Fällen sogar darüber hinaus notwendig ist, um ein Tumorrezidiv möglichst früh erkennen und behandeln zu können. Das wird auch bestätigt durch den Review von Wang et al. am Queen Mary Hospital in Hong Kong (China) aus dem Jahr 2021. Innerhalb dieser retrospektiven Studie mit 467 beobachteten Mundhöhlenkarzinompatienten vergingen zwischen der Primärtumordiagnose und dem erstmaligen Auftreten eines LR minimal 3 Monate bis maximal 23 Jahre (Wang et al., 2021). D.h. auch ein fünfjähriger Nachbeobachtungszeitraum schließt ein Plattenepithelkarzinomrezidiv nicht aus, auch wenn die Mehrzahl der lokalen Rezidive innerhalb des ersten und zweiten postoperativen Jahres auftritt.

Den Ergebnissen unserer Datenauswertung zufolge stellten die Primärtumorlokalisierung, das Grading, das T-Stadium, das N-Stadium, die Kombination aus T- und N-Stadium, und die Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion keine signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung eines LR des oralen PE-Ca dar. Darüber hinaus scheint das Vorhandensein eines LR die Entwicklung von FM oder eines Zweit-Ca nicht signifikant zu beeinflussen. Demzufolge konnte keiner der typischen Tumorcharakteristika des oralen PE-Ca als signifikanter, prognostischer Einflussfaktor für das lokale Wiederauftreten des Mundhöhlenkarzinoms nachgewiesen werden.

Jedoch sei erwähnt, dass eine Signifikanz des Zusammenhangs zwischen T-Stadium und dem Auftreten eines LR mit 0,053 nur knapp nicht gegeben ist. So zeigte sich innerhalb des Zwickauer Patientenkollektivs jedoch durchaus eine überdurchschnittliche hohe Lokalrezidivquote des T4a-Stadiums (40,5%) im Vergleich zu anderen Primärtumorstadien (durchschnittliche Lokalrezidivquote aller T-Stadien insgesamt bei 23,9%). Ein möglicher Grund, weshalb das T4a-Stadium eine höhere Rezidivneigung besitzt, könnte sein, dass ein T4-Mundhöhlenkarzinom prinzipiell tiefer in die umgebenden Strukturen infiltriert und dementsprechend operationstechnisch schwieriger entfernbar ist als ein kleineres Primärtumorstadium (T1 oder T2). Mit einer schwierigen Resektabilität geht in den meisten Fällen auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Zurückbleiben einzelner Tumorzellen einher, welche dann ein lokales Rezidiv begünstigen können. Das T4b-Stadium ist in der Regel noch prognostisch ungünstiger als das T4a-Stadium, geht aber in dieser Studie mit einer vergleichsweise geringeren Rezidivneigung (25,0%) einher. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass das Überleben der Patienten mit T4b-Stadium so limitiert ist, dass diese ein LR gar nicht erst erleben.

Im Gegensatz zu Zwickau wurden in der pakistanischen Studie von Abbas et al. (2018) sowohl die Lymphgefäß- und Perineuralscheideninvasion, als auch das Primärtumorstadium (T-Stadium) als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines LR des oralen PE-Ca ermittelt. Auch Ghantous et al. (2018) stellten in ihrer Studie an der Bar-Ilan-Universität in Ramat Gan (Israel) eine signifikante Korrelation zwischen dem T-Stadium und dem Auftreten eines LR fest. Safi et al. (2017) untersuchten in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Köln ebenso die prognostischen Faktoren für ein Mundhöhlenkarzinomrezidiv. Genauso wie wir konnten sie jedoch zwischen dem T-Stadium und der Lokalrezidivrate jedoch keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen. Auch für das N-Stadium, sowie die Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion konnte – ebenso wie für das Zwickauer Patientenkollektiv – keine Signifikanz im Bezug auf das Rezidivverhalten festgestellt werden (Safi et al., 2017). Demzufolge gibt es in der internationalen Literatur unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Frage, ob das T-Stadium, N-Stadium, und die Lymphgefäß- bzw. Perineuralscheideninvasion nun signifikanten Risikofaktoren für ein LR darstellen oder nicht.

Safi et al. (2017) identifizierten jedoch die Tumordifferenzierung (Grading), LKM-Anzahl und extrakapsuläre Ausbreitung von LKM als signifikante Risikofaktoren für ein PE-Ca-Rezidiv der Mundhöhle. Innerhalb der Kölner Patientenkohorte lag das Risiko für ein LR fast dreimal so hoch, wenn mehr als sieben Lymphknoten von dem primären oralen PE-Ca befallen waren (Safi et al., 2017). Auch innerhalb unserer Studie in Zwickau konnten wir – wie bereits weiter oben erwähnt – eine Lymphknotenbeteiligung als einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung eines LR feststellen. Dabei zeigten allerdings die

LKM-Anzahl und deren extrakapsuläre Ausbreitung keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate innerhalb unseres Patientenkollektivs am HBK Zwickau.

Weiterhin konnten Safi et al. (2017) die Anzahl der resezierten Lymphknoten als signifikanten Einflussfaktor für ein LR des Mundhöhlenkarzinoms identifizieren. So war innerhalb der Kölner Studie ein LR weniger wahrscheinlich, wenn mehr als 20 Lymphknoten im Rahmen der Neck Dissection entfernt wurden (Safi et al., 2017). Sicherlich ist es so, dass sich die Anzahl entfernter Lymphknoten invers zum Auftreten eines Rezidivs verhält, da es mit nur noch geringfügig vorhandenen regionalen Lymphknoten weniger wahrscheinlich ist, dass sich das orale PE-Ca von tumorbefallenen Lymphknoten in weitere anatomische Strukturen ausbreitet. Im Mittel wurden bei den Zwickauer Patienten im Rahmen der Neck Dissection etwa 27 Lymphknoten reseziert und zur histopathologischen Untersuchung verschickt. Bei der Mehrheit der Zwickauer Patienten (71,0%) wurden während der operativen Halslymphknotenausräumung mehr als 20 Lymphknoten entfernt. Dies könnte zwar ein Grund für die geringe Rezidivrate innerhalb der HBK-Studie sein, jedoch konnten wir zwischen der Anzahl der bei der Neck Dissection entnommenen Lymphknoten (≤ 20 vs. > 20) und dem Auftreten eines LR keine signifikante Korrelation nachweisen.

Zusammenfassend werden LR des oralen PE-Ca – anders als in der internationalen Literatur beschrieben (Abbas et al., 2018; Ghantous et al., 2018; Safi et al., 2017) – innerhalb des Zwickauer Patientenkollektivs nicht signifikant von den typischen Tumorparametern wie den TNM-Stadien und der Infiltration von lokalen Strukturen beeinflusst. Sowohl die Größe, Lage und Differenzierung des Mundhöhlenkarzinoms selbst, als auch die Ausprägung etwaiger regionaler Lymphknotenmetastasen des Primärkarzinoms scheinen bei den Patienten aus der Zwickauer Umgebung nicht signifikant mit einem Tumorrezidiv verbunden zu sein. Ob diese Ergebnisse und Erkenntnisse auf die veränderte Tumorbiologie der in der potentiell strahlenbelasteten Region lebenden Mundhöhlenkarzinompatienten zurückzuführen ist, lässt sich innerhalb dieses Studienformates nicht kausal nachweisen.

5.6 Zweitkarzinome

Bei 4,2% aller untersuchten Patienten wurde innerhalb des ersten bzw. zweiten postoperativen Jahres ein Zweit-Ca innerhalb der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Pharynx, Larynx) diagnostiziert, welches zeitlich bzw. räumlich weder einem LR, noch dem Primärtumor zugeordnet werden konnte. Dabei stellten jedoch weder die Primärtumorlokalisation, noch das Grading, T-Stadium, N-Stadium, die Kombination aus T- und N-Stadium oder die Lymphgefäß-, Venen- bzw. Perineuralscheideninvasion signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Zweit-Ca dar. Es sei jedoch darauf hingewiesen,

dass eine Signifikanz hinsichtlich Zusammenhang zwischen T-Stadium und dem Auftreten eines Zweit-Ca mit einem p-Wert von 0,054 nur knapp abgelehnt wurde. Hierbei ist besonders interessant, dass 83,0% aller Patienten mit einem Zweit-Ca ein primäres T1-Mundhöhlenkarzinom aufwiesen; d.h. das kleinste Primärtumorstadium zeigt die größte Zweit-Ca-Tendenz, allerdings nicht signifikant.

In der bereits weiter oben genannten halbnationalen, völkerungsbasierten Studie von Petersen et al. (2022) wurde anhand von Daten des dänischen Krebsregisters das Auftreten von Zweitkarzinomen bei insgesamt 936 Patienten mit oralem PE-Ca genauer untersucht. Innerhalb dieser dänischen Studie wurde mit einer Zweit-Ca-Prävalenz innerhalb des Kopf-Hals-Bereiches von 10,4% demzufolge eine mehr als doppelt so hohe Zweitkarzinomrate wie innerhalb unserer Zwickauer Patientenkohorte beobachtet. Die Mehrheit der sekundären Karzinome im Kopf-Hals-Bereich trat innerhalb der ostdänischen Patientenpopulation mehr als drei Jahre nach dem primären oralen PE-Ca auf und damit doppelt bzw. dreifach so spät wie innerhalb des Zwickauer Kollektivs.

Petersen et al. (2022) konnten zudem herausfinden, dass das fortgeschrittenere Krebsstadium (UICC IV) signifikant mit einem geringeren Risiko für ein Zweit-Ca verbunden ist. Den Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und dem Auftreten von Zweitkarzinomen untersuchten wir zwar nicht direkt, aber indirekt über den Einfluss von T- und N-Stadium auf die Zweitkarzinomrate. Dabei konnten wir zwar keine Signifikanz feststellen, allerdings entdeckten auch wir, dass bei einem kleineren Primärtumorstadium (T1) häufiger ein Zweit-Ca des Kopf-Hals-Bereiches zu beobachten ist als bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T4).

Diese Beobachtung könnte eventuell darin begründet sein, dass ein größeres Karzinom auch insgesamt einen größeren Bereich in der Mundhöhle einnimmt und somit aufgrund dieser Primätumorausdehnung „kein Platz“ für einen Sekundärtumor ist, da schon das Primärkarzinom große Areale in der Mundhöhle infiltriert. Ein anderer Grund könnte sein, dass sowohl die operative Tumorentfernung, als auch Bestrahlung oder Radiochemotherapie bei einem T4-Stadium radikaler und kompromissloser erfolgen als beispielsweise bei einem T1-Stadium, und es somit nach erfolgreicher Tumorthherapie aufgrund der Radikalität der Behandlung bei einem höhergradigen oralen PE-Ca seltener zu einem metachronen Zweit-Ca kommt. Eine andere Hypothese lautet, dass T4-Tumorpatienten einen später auftretenden Sekundärtumor ggf. gar nicht mehr erleben, weil bereits vorher letale Komplikationen des Primärkarzinoms einen krankheitsspezifischen Tod zur Folge haben. Allerdings sind all diese Erklärungsversuche lediglich Hypothesen und der wahre Grund für das häufigere Auftreten von Zweitkarzinomen bei einem niedriggradigen Primärtumorstadium könnte jedoch auch ein ganz anderer sein.

Auch Bertolini et al. (2021) untersuchten – wie bereits weiter oben beschrieben – in ihrer Studie am University Hospital of Modena (Italien) die prognostischen Faktoren für

Sekundärtumore im Kopf-Hals-Bereich. Von den insgesamt 222 Patienten mit einem Zweit-Ca wurde bei 15,3% ein synchrones Zweit-Ca diagnostiziert, und demzufolge mit 84,7% bei der Mehrheit ein metachrones Zweit-Ca festgestellt. Innerhalb dieser italienischen Studie waren ebenso wie in Zwickau das Primärtumorstadium (T-Stadium) des oralen PE-Ca, der Lymphknotenbefall (N-Stadium) und die Tumordifferenzierung (Grading) nicht signifikant mit der Entwicklung eines Zweit-Ca im Kopf-Hals-Bereich assoziiert. (Bertolini et al., 2021)

Liao, Kang, et al. (2007) untersuchten ebenso die Häufigkeit und Risikofaktoren von Zweitkarzinomen bei Patienten mit oralem PE-Ca. Innerhalb der taiwanesischen Studie traten die insgesamt 83 operierten Zweitkarzinome der Mundhöhle vorwiegend metachron und seltener synchron auf (63,9% vs. 36,1%). Dies entspricht damit in etwa Verteilung von metachronen und synchronen Zweitkarzinomen innerhalb unserer Zwickauer Untersuchung (66,7% vs. 33,3%). Im Gegensatz zum Zwickauer Kollektiv konnte jedoch innerhalb der taiwanesischen Studie die Lymphgefäßinvasion als ein signifikanter Einflussfaktor für die Zweitkarzinomrate ermittelt werden. (Liao, Kang, et al., 2007)

Insgesamt werden Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich bei den Zwickauer Patienten mit oralem PE-Ca nicht signifikant von den klassischen Tumorparametern beeinflusst. Während Petersen et al. 2022 innerhalb des dänischen Kollektivs einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zweitkarzinomrate und T- bzw. N-Stadium indirekt über das UICC-Stadium nachweisen konnten, wurde diese Korrelation innerhalb unserer Studie, wie auch in der italienischen Untersuchung von Bertolini et al. (2021) als nicht signifikant bestätigt. Risikofaktoren für sekundäre Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle sind in der internationalen Literatur bisher nur spärlich untersucht. Das könnte gegebenenfalls daran liegen, dass Zweitkarzinome in der Pharynx- und Larynx-Region vorwiegend die Domäne der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sind, während primäre Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle (v.a. an Unterkiefer, Mundboden und Zunge) oftmals durch die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie behandelt werden und es nur wenige kooperative Studien zwischen HNO und MKG gibt. Zum anderen ist es bei anzunehmender Multifaktorialität äußerst schwierig, ein statistisch sauberes Studiendesign zu entwickeln, was dann auch valide Schlussfolgerungen zulässt.

5.7 Zwickau in der Nähe eines ehemaligen Uranabbaugebietes der Wismut

„Bereits 1946 begann die damalige Sachsenerz Bergwerke AG unter militärischer Leitung von Einheiten der Sowjetarmee mit der Uranerzförderung. [...] Zur Deckung von Reparationsansprüchen wurden die Bergwerksunternehmen in der damaligen Sowjetischen Besatzungszone in sowjetisches Eigentum überführt. So entstand 1947 die Sowjetische Aktiengesellschaft (SAG) Wismut“ (Bundesministerium für Wirtschaft und

Klimaschutz - BMWK, 2023, S. 4). Als dann ab 1954 die DDR mit einem Anteil von 50,0% an der bis dahin rein sowjetischen Aktiengesellschaft beteiligt wurde, wurde das Unternehmen in Sowjetisch-Deutsche Aktiengesellschaft (SDAG) Wismut umbenannt, wobei die Grundlage dieser Beteiligung ein Abkommen zwischen den Regierungen von DDR und UdSSR (ehemalige Sowjetunion) vom 22. August 1953 darstellte (BMWK, 2023). Zwischen den Jahren 1946 und 1990 wurden von den Wismut-Betrieben in den heutigen ostdeutschen Bundesländern Sachsen und Thüringen insgesamt etwa 216.350 Tonnen Uranerz gefördert, welches für den Bau sowjetischer Atomwaffen genutzt wurde (BMWK, 2023). In dieser Zeit hatte sich die SDAG Wismut in Ostdeutschland mit einer jährlichen Uranproduktion von etwa 3.000 bis 7.000 Tonnen (Maximum im Jahr 1967 mit 7.100 Tonnen, Minimum im Jahr 1990 mit 3.000 Tonnen) hinter der UdSSR, den USA und Kanada zum weltweit viertgrößten Produzenten von Uran entwickelt (Hiller & Ducke, 1999; BMWK, 2023).

Insgesamt lässt sich der Zeitraum der Uranerzgewinnung durch die Wismut von 1946 bis 1990 in drei Phasen gliedern: "Die wilden Jahre" (1946 bis 1954), Übergangsperiode (1955 bis 1970) und Konsolidierungsperiode (1971 bis 1989). In der Anfangszeit bis 1954 waren etwa 100.000 Wismut-Bergarbeiter angestellt, welche einer hohen Strahlenexposition von ohne jeglichen Strahlen- und Arbeitsschutz ausgesetzt waren. In dieser Anfangsphase erfolgten Trockenbohrungen mit einer hohen Staubbelastung und es waren noch keine Radonmessungen etabliert. Später in der Übergangsperiode waren etwa 30.000 bis 40.000 Bergarbeiter in der SDAG Wismut angestellt. In dieser Phase erfolgten zunehmend arbeitsplatzbezogene Messungen von Radonkonzentrationen. Außerdem stieg der Anteil an Nassbohrungen zur Reduktion der Staubbildung - eine Schutzmaßnahme, um Silikosen und anderen Lungenerkrankungen vorzubeugen. (Bundesamt für Strahlenschutz, o.A. o.J., Zugriff am 15.09.2022)

Diesen formal zunehmenden Arbeitsschutz können unsere Wismut-Patienten allerdings nicht uneingeschränkt bestätigen. Ein Patient zeigte uns ein Foto aus diesen Jahren, auf dem er und seine Kollegen splitternackt unter Tage arbeiteten, da es einfach viel zu heiß und stickig war. Auch andere Zeitzeugen berichteten, dass aufgrund des Leistungsdruckes oftmals einige Sicherheitsvorkehrungen (wie z.B. das Nassbohren, welches den Arbeitsprozess initial verzögert und die Arbeit selbst erschwert) von den Bergarbeitern ignoriert wurden und einige Schachtleiter dabei oftmals die Augen zudrückten, weil der „Plan“ (in der sozialistisch ausgerichteten Planwirtschaft der DDR) erfüllt werden musste. Insofern ist es nicht genau nachvollziehbar, inwiefern und zu welchem Anteil die theoretisch getroffenen Arbeitsschutzvorkehrungen in dieser Phase von den Bergarbeitern auch tatsächlich in die Tat umgesetzt und von den Leitern kontrolliert wurden.

Dennoch lässt sich durchaus festhalten, dass seit dem verheerenden Grubenbrand am 16.07.1955 in Niederschlema – „die größte Katastrophe in der Geschichte der SDAG

Wismut“ (Hiller & Ducke, 1999, S. 643) mit 33 Todesfällen und 106 Bergleuten mit Rauchvergiftungen – der Arbeitsschutz und die Grubensicherheit eine größere Aufmerksamkeit und einen höheren Stellenwert im betrieblichen Alltag des Bergbaus erlangten. In der Konsolidierungsperiode bis 1990 waren 20.000 Wismut-Bergarbeiter im Uranabbau in der Wismut tätig, welche dank allgemeiner und individueller Strahlenschutzvorkehrungen, sowie Radon- und Folgeproduktmessungen in der Umgebungsluft im Vergleich zur initialen Phase nur noch einer niedrigen Strahlenexposition ausgesetzt waren. (Bundesamt für Strahlenschutz, o.A. o.J., Zugriff am 15.09.2022).

Nach der Wiedervereinigung von Ost- und Westdeutschland wurde die SDAG Wismut in eine GmbH überführt und hat sich seitdem insbesondere „die Stilllegungs- und Sanierungsarbeiten an den Hinterlassenschaften des ehemaligen Uranerzbergbaus“ (BMWK, 2023, S. 5) zur Aufgabe gemacht. Für die Sanierungsarbeiten der Wismut GmbH wurden bis Ende 2022 von der deutschen Bundesregierung insgesamt sieben Milliarden Euro zur Verfügung gestellt, welche beispielsweise für Halden- bzw. Flächensanierung, Wasserbehandlung, Umweltmonitoring und zudem für Arbeiten auf der Markus-Semmler-Sohle in Schlema-Alberoda zur Radonabführung und Wasserableitung verwendet wurden (Umweltbericht 2022 der Wismut GmbH).

Der Standort Schlema-Alberoda, welcher etwa 20 Kilometer per Luftlinie vom Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau entfernt ist, ist eines der ehemaligen Bergwerke zur Urangewinnung der SDAG Wismut und der Standort, an dem 1955 auch der oben genannte Grubenbrand stattfand. Die Sanierung am Standort in den letzten Jahren beinhaltete insbesondere Arbeiten, um „Radon gezielt aus dem Gebirge über den Abwetterschacht 382 [abzuleiten] und die Radonkonzentration in Wohnhäusern in Schlema [zu reduzieren]“ (Umweltbericht 2022 der Wismut GmbH, S. 28). Hierbei erfolgte u.a. eine untertägige Sanierung unterhalb der Markus-Semmler-Sohle.

Der Markus-Semmler-Stollen (auch „Marx-Semler-Stolln“ genannt) ist mit einer Gesamtlänge von über 220 Kilometern das größte Stollensystem Deutschlands und seit seiner Anlegung im Jahre 1503 zur Entwässerung der Oberschlemaer und Schneeberger Bergwerke gleichzeitig auch das am längsten ununterbrochen in Betrieb stehende Grubengebäude Deutschlands (Lahl, 2003). Der Eingang des Markus-Semmler-Stollens an der Tagesoberfläche (in der Bergmannssprache auch „Mundloch“ genannt) befindet sich bei etwa 320 Metern über dem Meeresspiegel an der Zwickauer Mulde in Niederschlema im sächsischen Erzgebirgskreis (Lahl, 2003).

Die Zwickauer Mulde ist ein etwa 167 km langer Fluss, welcher in Schöneck im Vogtland entspringt und über die Talsperre Muldenberg, Talsperre Eibenstock, Aue-Bad Schlema und Zwickau bis nördlich von Colditz (Landkreis Leipzig) fließt, um sich dort mit der Freiburger Mulde zur Mulde zur vereinigen, um schließlich über die Elbe in die Nordsee zu münden. Der Flussverlauf der Zwickauer Mulde repräsentiert einerseits teilweise das

Einzugsgebiet der MKG-Patienten am HBK Zwickau, welche vorwiegend aus dem Vogtlandkreis, Erzgebirge oder Zwickau stammen. Zum anderen wird anhand dieses Flussverlaufes klar, in welchem Ausmaße die Uranerzgewinnung im Erzgebirge die umgebende Umwelt inkl. der Gewässer beeinflusst hat und weshalb der ehemalige Uranabbau für Karzinompatientinnen und -patienten in dieser Region hinsichtlich der Tumorbilogie möglicherweise von besonderem Interesse ist.

„Die alte Wismut war aber nicht nur ein gewöhnliches Bergbau-Unternehmen. Für die sowjetische Rüstungsindustrie war das geförderte Uranerz von besonderer strategischer Bedeutung. Aus diesem Grunde unterlagen alle Informationen über die Wismut strengster Geheimhaltung“ (Hiller & Ducke, 1999, S. 1). Dies und die Angst vor DDR-Systemkritik sind möglicherweise Gründe dafür, weshalb einige Informationen hinsichtlich des Urans inkl. seiner Abbauprodukte als gesundheitsschädliche und krebserregende Stoffe - insbesondere in der Anfangszeit der SDAG Wismut – laut Zeitzeugen nicht in vollem Umfang mit der Bevölkerung kommuniziert wurden.

5.8 Gesundheitliche Auswirkungen des Uranabbaus im Wismut-Gebiet

„Die in den Anfangsjahren des Uranbergbaues der Wismut besonders gefahrvollen Arbeitsbedingungen, -anforderungen und -beanspruchungen führten dazu, daß in der Folgezeit neben den Arbeitsunfällen und anderen Körper- und Gesundheitsschädigungen vermehrt Berufskrankheiten bei den Bergarbeitern auftraten“ (Hiller & Ducke, 1999, S. 705). Dabei wurden allerdings die Daten der Berufskrankheiten-Statistik der SDAG Wismut bis 1989 als „Vertrauliche Verschlussache“ behandelt und gingen bis dahin nicht in die offizielle Berufskrankheitenstatistik der DDR ein, da den Informationen über berufsbedingte Krankheiten in DDR und UdSSR ein systemgefährdendes Potential beigegeben wurde (Hiller & Ducke, 1999).

Eine solche Geheimhaltung von Berufskrankheiten und arbeitsmedizinischen Problemen der SDAG Wismut verhinderte einen öffentlichen wissenschaftlichen Meinungsstreit u.a. über das Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von kurzlebigen Radonfolgeprodukten und ionisierende Strahlung der abgebauten radioaktiven Uranerze in den Wismut-Bergwerken in Sachsen und Thüringen. So führte die jahrelange, ausgedehnte Ausbeutung der ortsständigen Uranerzvorkommen nicht nur zu gewaltigen Umweltschäden, sondern auch zum höchsten Anteil einer Branche an der Verursachung von Berufskrankheiten inkl. berufsbedingten Krebs in Deutschland. (Bräunlich et al., 1994)

Für den Zeitraum von 1946 bis 1952, in welchem durch die SDAG Wismut in Bergwerken in Sachsen und Thüringen bereits aktiv Uran abgebaut wurde, existieren keine validen Daten bezüglich dem Auftreten von Berufskrankheiten. Dies ist möglicherweise zum einen der bis dato noch geringen Latenzzeit, und zum anderen der noch nicht

organisierten arbeitsmedizinischen Überwachung bis 1952 geschuldet. Im Zeitraum von 1952 bis 1990 wurden insgesamt 30.821 anerkannte Berufskrankheiten registriert. Mit 47,3% machten dabei die Silikosen den größten Anteil an Berufskrankheiten aus, gefolgt von Erkrankungen durch ionisierende Strahlen (17,1%), Vibrations- und Überlastungsschäden (16,4%), Lärmschäden (15,1%) und Sonstigen (4,1%). (Hiller & Ducke, 1999) Silikosen und Krebserkrankungen durch ionisierende Strahlen sind jedoch „Latenzerkrankungen [...], die auch noch lange Zeit nach der Exposition auftreten [können]“ (Otten und Friedrich, 2023, S. 54), sodass diese Erkrankungen das Berufskrankheitengeschehen auch nach Ende des Uranabbaus der Wismut noch entscheidend beeinflussten (Otten und Friedrich, 2023). So wurden von Unfallversicherungsträgern „zwischen 1991 und 2021 aus dem Bereich Wismut rund 4.300 weitere angezeigte Verdachtsfälle einer BK 2402 „Erkrankungen durch ionisierende Strahlen“ geprüft und anerkannt“ (Otten und Friedrich, 2023, S. 54). Insgesamt wurden somit mehr als 35.000 anerkannte Berufskrankheiten in den heutigen ostdeutschen Bundesländern Sachsen und Thüringen durch die Uranerzgewinnung der Wismut AG verursacht. Davon abgesehen ist von einer hohen Dunkelziffer an Erkrankungsfällen auszugehen.

Wie bereits oben erwähnt, waren die Wismut-Bergarbeiter insbesondere im ersten Jahrzehnt des aktiven Uranabbaus einer sehr hohen Staub- und Strahlenexposition ausgesetzt. So wurden in dieser Anfangszeit für Bergarbeiter der SDAG Wismut Staubbelastungen von bis zu 15 mg/m^3 und Expositionen von Radon inkl. seiner Folgeprodukte von etwa 200-350 Working Level Months (WLM) pro Jahr ermittelt (Lehmann et al., 1999). Ein Working Level Month ist dabei eine Exposition über 170 Stunden gegenüber „kurzlebigen Radon-Folgeprodukten in einem Liter Luft, deren Zerfall zu einer Emission von 130.000 Megaelektronenvolt ($1,3 \cdot 10^5 \text{ MeV}$) potentieller Alphaenergie pro Liter Luft führt“ (Bundesamt für Strahlenschutz, o.J.).

Bei der Gewinnung des Uranerzes und dessen Weiterverarbeitung können grundsätzlich sämtliche Nuklide der drei natürlichen radioaktiven Zerfallsreihen der Isotope Thorium-232, Uran-238 und Uran-235 vorliegen (die beiden letztgenannten im Uran-Bergbau der Wismut dominierend), wobei sich diese unter Aussendung von ionisierenden Strahlen in Folgenuklide umwandeln, welche wiederum bis zu stabilen Endprodukten zerfallen. Der radioaktive Zerfall „beginnt mit dem Aufschluß der Lagerstätte, der Aus- und Vorrichtung der Grubenbaue, geht über die einzelnen technologischen Zwischenstufen des Abbaus und den anschließenden Transportes des Erzes, über die verschiedenen dabei entstehende Rückstände bis hin zur Verwahrung der Grube und aller weiteren Hinterlassenschaften des Bergbaus insgesamt“ (Hiller & Ducke, 1999, S. 529). Während der Umwandlung entsteht Alpha-, Beta- und Gammastrahlung, welche – in Abhängigkeit von den jeweiligen Strahlenarten und Strahlungsintensitäten – zu verschiedenen biologischen Wirkungen im menschlichen Organismus führen kann. Als Expositionspfade

kommen dabei sowohl eine „äußere Strahlenexposition, hauptsächlich verursacht durch die Gammastrahlung, [als auch eine] innere Strahlenexposition, bedingt durch Inhalation und Ingestion von radioaktiven Nukliden“ (Hiller & Ducke, 1999, S. 530) in Frage.

Das radioaktive Edelgas Radon, welches als Zwischenprodukt der Zerfallsreihe von Uran-238 entsteht, wurde 1988 von der International Agency for Research on Cancer (IARC, Internationale Agentur für Krebsforschung) für die Lunge des Menschen als krebserregend eingestuft (IARC, 1988). Im Zuge dessen zeigten viele Studien signifikante Zusammenhänge zwischen der Radonbelastung und dem Lungenkrebsrisiko (Lubin et al., 1994; BEIR, 1999; Tomasek et al., 2008; und viele weitere). Allerdings wurden wegen des selteneren Auftretens nur in einigen wenigen epidemiologischen Studien ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Radon und anderen Krebsarten untersucht (Darby et al., 1995; BEIR, 1999), und die meisten von diesen konnten keine eindeutige Evidenz für ein erhöhtes radonbedingtes Risiko nachweisen.

Seit 1990 führt das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) im Auftrag des Bundesumweltministeriums eine Kohortenstudie mit ca. 59.000 deutschen, männlichen Uranbergarbeitern in der ehemaligen Wismut durch. Dabei wurden mittels Job-Exposure-Matrix für jeden Studienteilnehmer die individuellen Expositionswerte bezüglich der Risikofaktoren ermittelt. Als Risikofaktoren wurden v.a. Radon inkl. seiner Folgeprodukte und Quarzfeinstaub, aber auch langlebige Radionuklide aus Uranstaub, Arsenstaub und Gammastrahlung ausfindig gemacht. Anschließend erfolgte alle fünf Jahre ein Follow-up hinsichtlich des Überlebens bzw. der Todesursache der Studienteilnehmer. Anhand dieser Daten konnte die Mortalität der Krankheiten, welche mit beruflicher Strahlen- und Schadstoffbelastung assoziiert sind, bestimmt werden. Zu den hinsichtlich einer Assoziation mit dem Uranabbau untersuchten Krankheiten zählen das Bronchialkarzinom, Silikosen, Leukämie, Tumore der oberen Atemwege, Magenkarzinome und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. (Kreuzer et al., 2021; Bundesamt für Strahlenschutz, o.J.)

Kreuzer et al. (2009) machten es sich seither – innerhalb der Kohortenstudie über deutsche Uranbergarbeiter der Wismut – zur Aufgabe, die Bronchialkarzinome, extrapulmonalen Tumore der Atemwege (Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Nasenhöhle inkl. paranasaler Sinus, Trachea) und sonstigen Krebsarten hinsichtlich signifikanter Zusammenhänge bzgl. der stattgehabten Radonexposition zu untersuchen. Dafür nutzten sie die Poisson-Regression (verallgemeinertes lineares Regressionsmodell), um das jeweilige zusätzliche relative Risiko (ERR) für bestimmte Krebsarten pro 100 WLM als kumulative Radonexposition auf dem 95%-Konfidenzintervall zu bestimmen. Ein zusätzliches relatives Risiko (ERR) bedeutet in diesem Zusammenhang ein zusätzliches krebsspezifisches Sterberisiko unter Exponierten in Relation zum Basisrisiko, d.h. eine prozentuale Risikoerhöhung unter Exponierten. (Kreuzer et al., 2009)

Neben Lungenkrebs (ERR von 0,19% pro 100 WLM) konnten Kreuzer et al. (2009) das höchste relative Risiko für die Gruppe der Krebserkrankungen der extrathorakalen Atemwege (Mundhöhle, Pharynx, Larynx; inkl. Trachea als intra- und extrathorakales Organ) (ERR von 0,06% pro 100 WLM) ermitteln. Hierbei erreichten im Hinblick auf die Krebssterblichkeit sowohl Bronchialkarzinome, als auch Karzinome der extrathorakalen Atemwege im Bezug auf die kumulative Radonexposition eine statistische Signifikanz. Demzufolge wiesen Kreuzer et al. (2009) einen statistisch signifikanten Anstieg der krebspezifischen Mortalität für Lunge und extrathorakale Atemwege bei zunehmender Radonexposition nach. Dosimetrische Berechnungen von Kendall und Smith (2002) bewiesen, dass die absorbierten Dosen von Radon inkl. der Folgeprodukte für die Atemwege (Lunge, Trachea, obere Atemwege) wesentlich höher sind als beispielsweise im Gastrointestinaltrakt, Gehirn oder Knochen. So erscheint es nur logisch, dass in der Wismut-Kohortenstudie die kumulative Radonexposition signifikant mit der krebspezifischen Sterblichkeitsrate der Atemwegstumore assoziiert war (Kreuzer et al., 2009).

Kreuzer et al. (2009) ermittelten allerdings eine signifikante Krebsrisikoerhöhung durch die kumulative Radonexposition nur in der kombinierten Gruppe der extrathorakalen Atemwege. In den einzelnen Subgruppen von Mundhöhle, Pharynx, Larynx und Trachea zeigte sich jedoch nach Berücksichtigung der zusätzlichen Belastung durch Staub, externe Gammastrahlung und langlebige Radionuklide keine Signifikanz (Kreuzer et al., 2008; Walsh et al., 2010). Zudem stellten Kreuzer et al. (2008) einen signifikanten Rückgang der Sterblichkeit durch Krebserkrankungen der Zunge und Mundhöhle innerhalb der Wismut-Kohorte fest. In einem systematischen Review von Salgado-Espinosa et al. (2015), in welchem anhand von 13 Kohortenstudien – darunter u.a. auch die Studien von Kreuzer et al. (2008, 2014) in Deutschland, Walsh et al. (2010) in Deutschland, Turner et al. (2012) in den USA, Darby et al. (1995) in Schweden, und Kulich (2011) der Tschechischen Republik – der Einfluss einer Radonexposition auf Mund- bzw. Rachenkrebs untersucht wurde, konnte insgesamt kein signifikanter Einfluss von der beruflichen oder regional bedingten Radonexposition auf die Inzidenz oder Mortalität von Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinomen ermittelt werden.

Zwar konnten Kreuzer et al. (2009) durchaus ein erhöhtes relatives Risiko für Mundhöhlenkrebs durch die kumulative Radonexposition feststellen (ERR von 0,05% pro 100 WLM), jedoch erreichte diese Risikoerhöhung für Mundhöhlenkarzinome keine Signifikanz, was eventuell durch die vergleichsweise geringen Fallzahlen dieser Krebsart bedingt sein kann. Während nämlich bis zum Jahr 2003 innerhalb der Kohortenstudie über die Wismut-Bergarbeiter insgesamt 3.016 Todesfälle durch Bronchialkarzinome registriert wurden, gab es lediglich 38 Sterbefälle durch Mundhöhlenkarzinome (Kreuzer et al., 2009). Auch in der Allgemeinbevölkerung gab und gibt es hinsichtlich dieser beiden Krebsarten deutliche Inzidenzunterschiede: Während in Deutschland beispielsweise ca.

7.600 Männer im Jahre 2003 an Mundhöhlen- und Rachenkrebs neu erkrankten, erkrankten im selben Jahr ca. 33.000 und damit etwa dreimal so viele Männer an Lungenkrebs (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2008).

Auch Salgado-Espinosa et al. (2015) erkannten, dass es sich bei den meisten Studien ihres Reviews zwar um große Kohorten handelte, jedoch nicht alle von ihnen eine wirklich signifikante Anzahl von Mundhöhlen- bzw. Pharynxkarzinomen aufwiesen. Aufgrund einer insgesamt geringeren Prävalenz von Mundhöhlenkrebs gegenüber Lungenkrebs kann es also durchaus sein, dass aufgrund einer geringeren Fallzahl demzufolge keine signifikante Risikoerhöhung für Mundhöhlenkarzinome innerhalb der Wismut-Kohortenstudie und anderen internationalen Studien nachgewiesen werden konnte. Hinzu kommt, dass innerhalb der Wismut-Kohorte die Todesursache durch Bronchialkarzinome in 49,9% der Fälle durch eine Autopsie diagnostiziert wurde, während bei nur 21,5% der Studienteilnehmer mit extrapulmonalen Atemwegstumoren die Todesursache auf Autopsieergebnissen beruhte (Kreuzer et al., 2009).

Dennoch konnte im Beobachtungszeitraum von 1946 bis 2003 die kumulative Radonexposition der Wismut-Bergarbeiter als statistisch signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von Bronchialkarzinomen, als auch Karzinomen der oberen Atemwege (Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Trachea) identifiziert werden (Kreuzer et al., 2009). Nach einer Ausweitung des Beobachtungszeitraums bis 2008 zeigte sich zwar ein geringer Anstieg der Sterblichkeit infolge der Krebserkrankungen der extrathorakalen Atemwege in Verbindung mit zunehmender kumulativer Radon-Exposition, wobei dieser Zusammenhang dann nicht mehr signifikant war. Dabei könnten zum einen die vergleichsweise geringe Fallzahl von Krebserkrankungen der extrathorakalen Atemwege (177 Sterbefälle durch Karzinome der extrathorakalen Atemwege vs. 3.016 Todesfälle durch Bronchialkarzinome bis zum Jahr 2003), und zum anderen die zusätzliche Belastung durch Staub, externe Gammastrahlung, langlebige Radionuklide, sowie ein regelmäßiger Alkohol- und Tabakkonsum der untersuchten Bergarbeiter als weitere Störfaktoren zu einer eingeschränkten statistischen Aussagekraft beigetragen haben (Kreuzer et al., 2014).

Rauchen und Alkoholkonsum als ätiopathologische Faktoren für die Krebsentstehung spielten bei den Wismut-Bergarbeitern eine zusätzliche entscheidende Rolle. In Form einer Fall-Kontroll-Studie von Schnelzer et al. (2009) zu Bronchialkarzinomen innerhalb der Wismut-Kohorte wurden Informationen zum Rauchverhalten der Bergarbeiter unter Befragung der Bergleute selbst, ihrer Angehörigen und unter Zuhilfenahme des medizinischen Wismut-Archives erhoben. Dabei wurde festgestellt, dass die meisten der ehemaligen Wismut-Mitarbeiter Raucher gewesen waren (Schnelzer et al., 2009). In zwei weiteren Fall-Kontroll-Studien zu Lungenkrebs in Sachsen und Thüringen wurde ebenso das Rauchverhalten unter den Wismut-Beschäftigten (Brüske-Hohlfeld et al., 2006) und in der ostdeutschen Allgemeinbevölkerung (Kreuzer et al., 2003) erfasst.

Innerhalb der Gruppe der männlichen Wismut-Angestellten war der Anteil an Personen, die nie geraucht hatten, wesentlich geringer als innerhalb der Kontrollgruppe von untersuchten Männern aus der ostdeutschen Allgemeinbevölkerung (2,0% vs. 26,2%) (Kreuzer et al., 2003). Demzufolge waren 98,0% der 1.046 in diesem Kontext untersuchten männlichen Wismut-Bergarbeiter zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Vergangenheit oder Gegenwart Raucher gewesen. Kreuzer et al. (2021) stellten daher die Hypothese auf, dass die erhöhten Sterblichkeitsraten für Todesursachen, welche durch das Zigarettenrauchen verursacht werden (z.B. Lungenerkrankungen oder Karzinome der oberen Atemwege), nicht nur im Zusammenhang mit der beruflichen Exposition bei der Arbeit in der Wismut AG, sondern auch mit dem gleichzeitig gesteigerten Rauchverhalten in dieser Branche stehen könnten. Dasselbe könnte für den Alkoholkonsum gelten, wobei jedoch für die Wismut-Kohorte diesbezüglich keine Daten zur Verfügung stehen (Kreuzer et al., 2021). Allerdings berichteten uns Zeitzeugen, dass Angestellte der SDAG Wismut in der DDR-Zeit einen deutlich leichteren Zugang zu höherprozentigen alkoholischen Getränken hatten, und für den Genuss dieser Spirituosen sogar Lokale exklusiv für Wismut-Mitarbeiter vorgehalten wurden.

Die Pooled Uranium Miner Analysis (PUMA), welche Informationen über Kohorten von Uranbergarbeitern in Nordamerika und Europa – u.a. auch die Wismut-Kohorte in Ostdeutschland – sammelte, umfasst insgesamt 124.507 untersuchte Bergleute, 4,51 Millionen Personenjahre unter Risiko und 54.462 Todesfälle, und ist somit die bislang größte durchgeführte Studie über in der Urangewinnung tätige Bergarbeiter (Rage et al., 2020). PUMA untersuchte Bergarbeiter, die zwischen 1942 und 1996 eingestellt wurden, und beobachtete sie bis 2013 bezüglich des Auftretens von Erkrankungen (Rage et al., 2020). Der Großteil der beobachteten Bergarbeiter war männlich (119.709 Männer, 4.798 Frauen), die durchschnittliche Follow-up-Dauer in den einzelnen Kohorten reichte von 30 Jahren in der Colorado-Plateau-Kohorte bis 39 Jahren in der Wismut-Studie (Rage et al., 2020). Trotz der enormen Studiengröße wurden auch hierbei vorwiegend Bronchialkarzinome untersucht, nicht jedoch Mundhöhlen- oder Pharynxkarzinome im Einzelnen. So lässt sich festhalten, dass es weltweit bedauerlicherweise nicht genügend valide Untersuchungen und Ergebnisse hinsichtlich der Rolle der berufsbedingten Uranexposition als Risikofaktor für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen gibt (Stand: April 2025).

Jedoch weist Zwickau aufgrund seiner zentralen Lage im ehemaligen Wismut-Gebiet auch für die nicht-beruflich exponierte Bevölkerung eine besondere Rolle auf. Denn nicht nur die Bergarbeiter oder Wismut-Angestellten, sondern auch die Anwohner in den ehemaligen Bergbaugebieten Ostdeutschlands wurden nicht unerheblicher Strahlung ausgesetzt, da Radon als radioaktives Edelgas aus Gesteinen und Böden strömt und dazu neigt, sich insbesondere in geschlossenen Räumen wie Wohnhäusern zu konzentrieren

(Salgado-Espinosa et al., 2015; WHO, 2009). Die Strahlenschutzkommission (SSK) stellte 1990 fest: „Messprogramme zur Ermittlung der Radon-Konzentration haben in einzelnen Häusern in den Bergbaugebieten Sachsens und Thüringens sehr hohe Messwerte ergeben. Mit systematischen Messungen [...] in 1.700 Häusern in Schneeberg, Johannegeorgenstadt, Schlema und Ronneburg wurden Radon-Konzentrationen bis zu 15.000 Bq/m³ (in einem Extremfall 115.000 Bq/m³) gefunden. [...] Die höchsten Messwerte stammen aus Schneeberg [...]. Hier weisen über 50% der gemessenen Wohngebäude Radonkonzentrationen von über 250 Bq/m³ auf“ (Strahlenschutzkommission, 1990, Seite 3-4).“

Demzufolge wurden die höchsten Radon-Messwerte in den Wohnhäusern in Schneeberg gefunden, welches von Zwickau etwa 19 Kilometer per Luftlinie entfernt liegt und ein unmittelbares Einzugsgebiet von Patienten der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie am HBK Zwickau darstellt. In diesem Kontext erwiesen sich nicht nur die infolge des Uranabbaus entstandenen Halden und radioaktiv kontaminierten Böden bzw. Gewässer als Quelle der Strahlenbelastung für die ortsansässige Allgemeinbevölkerung in der ehemaligen Wismut-Umgebung. Denn insbesondere auch einige Wohnhäuser in dieser Region hatten ein erhebliches „Radon-Problem“, da übrig gebliebenes Baumaterial von Halden oder Rückstände aus der gravimetrischen Aufbereitung des Uranerzes (Trennung des Urans von den restlichen Gesteinen) zum Wohnhausbau verwendet wurden, oder in einigen Fällen auch Wohnhäuser auf ehemaligen Halden errichtet wurden. Folglich waren die in diesen Wohnhäusern lebenden Menschen der Region von einer dauerhaft hohen Radon-Exposition betroffen. (Hiller & Ducke, 1999)

Doch auch in diesem Zusammenhang existieren nicht genügend valide Studien bzw. Auswertungen hinsichtlich der Uranbelastung in der ehemaligen Wismut-Umgebung als möglichen Risikofaktor für die Entwicklung von oralen Plattenepithelkarzinomen innerhalb der Allgemeinbevölkerung. Internationale Studien, welche den Radon-bedingten Einfluss auf das Mundhöhlenkrebsrisiko innerhalb von Allgemeinbevölkerungen untersuchten, sind die Datenerhebungen von Turner et al. (2012) und Ye et al. (1998). In diesen beiden Studien wurde der Radon-bedingte Einfluss auf die Mortalität durch Mundhöhlenkrebs in den USA und in Japan untersucht, wobei jedoch beide Studien keinen signifikanten Zusammenhang feststellen konnten (Turner et al., 2012; Ye et al., 1998). Die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie am HBK Zwickau können jedoch einen Ansatz und Anreiz dazu geben, genannte Zusammenhänge prospektiv näher zu untersuchen. Abschließend ist festzuhalten, dass es auf der Grundlage der vorliegenden Daten zumindest nicht auszuschließen ist, dass die als Folge des Uranabbaus höhere Strahlenbelastung der Bevölkerung in Zwickau und Umgebung die Prävalenz und das tumorbiologische Verhalten von Mundhöhlenkarzinomen beeinflusst haben könnte.

5.9 Stärken und Schwächen dieser Studie

Zunächst ist positiv hervorzuheben, dass mit 142 Patienten eine statistisch repräsentative Anzahl an Probanden untersucht wurde. Allerdings wurden Teilnehmer dieser Studie nicht in zwei randomisierte Studienarme (randomisiert kontrollierte Studie) bzw. Exponierte und Nicht-Exponierte (prospektive Kohortenstudie) aufgeteilt und innerhalb ihrer Gruppen prospektiv miteinander verglichen, sondern als große Kohorte an Patienten mit einem oralen PE-Ca gemeinsam hinsichtlich der Tumoreigenschaften und dem Krankheitsverlauf lediglich retrospektiv betrachtet. Deshalb sind innerhalb dieser Untersuchung getroffene Aussagen bezüglich der Einflussfaktoren nur eingeschränkt valide, da sich aufgrund möglicher Verzerrungen durch Störgrößen (Confounding) oder Zufallskomponenten aufgrund der fehlenden Randomisierung bzw. dem fehlenden Vergleich zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten nicht sicher ein kausaler Einfluss des Uranabbaus im ehemaligen Wismutgebiet auf die Tumoreigenschaften und den Krankheitsverlauf ableiten lässt. Allerdings hätten ein prospektives Studienformat und eine Zuteilung der Teilnehmer in Gruppen aufgrund unserer begrenzten Mittel, des hohen Aufwandes und dem lokalen Standort (bei welchem davon auszugehen ist, dass alle Patienten bzw. die gesamte Bevölkerung in der Umgebung des HBK Zwickau zu einem gewissen Teil exponiert sein könnte) gar nicht realisiert werden können. Deshalb ist letztendlich diese klinisch-retrospektive Studie der geeignete Studientyp für unsere Fragestellung und unser spezielles Patientengut gewesen.

Des Weiteren konnte die Berufsanamnese hinsichtlich der Arbeit in der Wismut als einem uranergewinnenden Bergbaubetrieb nicht als signifikanter Risikofaktor für Tumoreignisse (FM, LR, Zweit-Ca) von oralen Plattenepithelkarzinomen statistisch untersucht werden, da nur drei Patienten diese Eigenschaft erfüllten und somit keine repräsentative Statistik angefertigt werden konnte. Vermutlich hätte diese Art von Studie bereits zu einem früheren Zeitpunkt stattfinden müssen, da 10 bis 30 Jahre zuvor vermutlich noch wesentlich mehr Patienten mit Mundhöhlenkrebs lebten, welche ehemals als Bergarbeiter in der Wismut gearbeitet hatten, denn die SDAG Wismut war zeitweise einer der größten Arbeitgeber der Region gewesen (Hiller & Ducke, 1999). Somit mussten wir lediglich davon ausgehen, dass Zwickau durch seine geographische Nähe zum früheren Bergbauunternehmen Wismut als Umweltfaktor einen Einfluss auf die Biologie von Mundhöhlenkarzinomen ausübte.

Insgesamt gibt es zudem weltweit nicht genügend valide Ergebnisse bezüglich des Uranabbaus hinsichtlich seiner Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von oralen Plattenepithelkarzinomen (Stand April 2025), sodass ein retrospektiver Vergleich mit anderen Studien nur bedingt möglich war. Lediglich die Wismut-Studie und die statistischen Untersuchungen von Kreuzer et al. aus den Jahren 2008, 2009, 2014 und 2021 dienten uns dabei als Anhaltspunkt. Doch sowohl in der Wismut-Studie, als auch in vielen

weiteren Studien hinsichtlich des Uranabbaus als kanzerogenen Risikofaktor wurde der Fokus insbesondere auf Bronchialkarzinome und weniger auf Kopf-Hals-Tumore gelegt. Aus den zur Verfügung stehenden Daten wurde im Rahmen dieser Dissertation allerdings die größtmögliche Information herausgeschöpft.

Weiterhin ist die detailgenaue Erhebung von Alkohol- und Tabakkonsum als Risikofaktoren besonders positiv hervorzuheben. Im Gegensatz zu anderen Studien zum Thema Mundhöhlenkarzinom wurde im Rahmen dieser Untersuchung sowohl der Einfluss der Pack Years an Zigaretten zur Quantifizierung des Tabakkonsums, als auch der Einfluss der unterschiedlichen Alkoholkonsummenge je nach WHO-Einstufung auf die Überlebensraten von Patienten mit oralem PE-Ca untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Überleben nicht signifikant abhängig von der konsumierten Menge dieser karzinogenen Substanzen ist. Allerdings ist der limitierende Faktor hierbei, dass die Patientenangaben hinsichtlich des eigenen Alkohol- oder Tabakkonsums nicht immer zuverlässig und wahrheitsgemäß sind, und tendenziell eher ein höherer Konsum vorliegt.

So wurden beispielsweise während der Datenerhebung Diskrepanzen zwischen den Angaben bei der Aufnahme in der MKG-Klinik und den Angaben in einer Rehabilitationseinrichtung offenbart, wobei die Patienten in der Rehabilitationseinrichtung zu einem späteren Zeitpunkt häufiger einen stärkeren Alkohol- oder Tabakkonsum in der Vergangenheit zugaben, als sie es noch während ihres Aufnahmegespräches in der MKG-Klinik taten. So werteten wir die Angaben zum Konsum im vorliegenden Rehabilitationsbericht als die wahrheitsgemäßerer Daten, wobei auch hier möglicherweise nicht die tatsächlich konsumierte Menge an Zigaretten oder Alkohol angegeben wurde. Zudem wurde der Konsum von einigen aufnehmenden Ärzten und Ärztinnen nicht anhand von Gläser- oder Flaschenangaben genauer spezifiziert, sondern nur mit „chronischer Alkohol- und Nikotinabusus“ angegeben.

Ähnlich verhält es sich mit der Erfassung der Mundhygiene, welche zwar interessant für den allgemeinen Patienteneindruck ist und als möglicher Risikofaktor ebenso eine Rolle spielen kann, allerdings ist die Unterteilung der Mundhygiene in gut, mäßig und schlecht relativ unspezifisch und subjektiv wertbar je nach Untersucher. Zudem weisen Patienten auch intraindividuell eine undulierende Mundhygiene auf, sodass der primäre Befund nicht immer repräsentativ für den gesamten Fall ist. Nichtsdestotrotz ist es nicht unerheblich, dass der überwiegende Teil an Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom zum Zeitpunkt der Hauptdiagnose eine schlechte Mundhygiene aufwies. Dennoch wurde die Mundhygiene – aufgrund der unspezifischen Kategorisierung und damit verbundener Anfälligkeit für Bias – nicht als Risikofaktor für Ereignisse im Zusammenhang mit einem oralen PE-Ca statistisch untersucht.

Diese unterschiedliche und uneinheitliche Datenerfassung ist nur eines der generellen Probleme einer retrospektiven Studie. Weitere Problematiken hinsichtlich des

retrospektiven Formats sind die Heterogenität der Operateure oder klinischen Untersucher, und die verschiedenen Therapieformen je nach individuellem Risikoprofil, sodass die beobachteten Ergebnisse nur bedingt auf die Allgemeinheit übertragen werden können. Weitere Nachteile dieser retrospektiven Studienart sind die Schwierigkeit, kausale Zusammenhänge zwischen möglichen Einflussfaktoren und Tumorereignissen nachzuweisen, sowie die Selektionsbias durch die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten schon vor dem Beginn der Datenerhebung. So wurden zum Beispiel Patienten im primär extrem fortgeschrittenen, nicht mehr-operablen und meist primär palliativen Tumorstadium von vornherein von dieser Untersuchung ausgeschlossen, obwohl die Daten zu diesen Patienten insbesondere im Hinblick auf eine Fernmetastasierung sicherlich von großem Interesse gewesen wären.

Eine weitere Einschränkung der Studie waren die unterschiedlich langen Tumorverlaufskontrollen: Patienten, deren orales PE-Ca zwischen 2013 und 2015 diagnostiziert wurde, konnten bis zum Studienende Dezember 2020 mindestens fünf Jahre nachbeobachtet werden, was der optimalen Zeit für die Tumorverlaufskontrolle entspricht. Allerdings war bei den Patienten, welche erst 2016 bis 2019 die Mundhöhlenkarzinom-Diagnose erhielten, die fünfjährige Tumorverlaufskontrolle zum Studienende Ende Januar 2021 noch nicht abgeschlossen. Deshalb wurden eventuell bei den erstgenannten Patienten häufiger LR oder FM beobachtet als bei den letztgenannten, da bei den Patienten aus den Jahren 2016 bis 2019 das Auftreten der erwähnten Ereignisse im zweiten, dritten, vierten oder fünften postoperativen Jahr gar nicht erst in den Studiendaten festgehalten werden konnte. So ergibt sich eine mittlere Follow-up-Zeit von ca. 35 Monaten (fast 3 Jahre), welche zwar prinzipiell ausreichend, allerdings nicht optimal für Aussagekraft dieser Studie und dem Outcome der Patienten ist.

Besonders positiv hervorzuheben ist allerdings die sorgfältige Untersuchung hinsichtlich des Überlebens, in welcher klar zum Vorschein kommt, welche Patienten wann, wo und woran verstorben sind bzw. welcher Überlebensstatus ihnen am Studienende zugeschrieben wurde. Zudem wurden in die Überlebensraten immer nur die Patienten als Sterbefälle einberechnet, die auch tatsächlich an ihrem Mundhöhlenkarzinom verstorben waren, d.h. es wurde das krankheitsspezifische Überleben betrachtet. Die Patienten, welche durch diverse andere Gründe aus der Studie ausschieden, wurden in den Überlebenskurven als zensiert gekennzeichnet. Demzufolge konnten sowohl die krankheitsspezifische Mortalität, als auch die krankheitsspezifischen Überlebensfunktionen im Bezug auf Risikofaktoren wie Lymphknotenbefall, FM, LR und Zweit-Ca statistisch genau untersucht werden.

Zudem betrachtete diese Studie den Einfluss von eingesetzten Lappenplastik-Verfahren, Vorhandenseins eines Residualtumors, Resektionsabstand und angewandter adjuvanter Therapie in Bezug auf das Überleben und konnte dabei signifikante Zusammenhänge

feststellen. Allerdings gibt es aktuell (Stand: Januar 2024) keine Literatur, die das krankheitsspezifische Überleben der Mundhöhlenkarzinompatienten, bei denen ein mikrochirurgischer Radialislappen zur Rekonstruktion verwendet wurde, mit denen, bei denen ein mikrochirurgischer ALT-Lappen zum Einsatz kam, miteinander vergleicht. Lediglich die Hospitalisierungs- und Komplikationsraten dieser beiden mikrochirurgischen Lappenverfahren werden in diversen Studien miteinander verglichen, nicht jedoch im Hinblick auf die krankheitsspezifische Mortalität. Somit konnten wir diesbezügliche Daten nicht mit den Ergebnissen anderer ähnlicher Studien vergleichen. Allerdings ist auch der minimale Sicherheitsabstand zum Tumorsektionsrand ein wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Verlaufs von Mundhöhlenkarzinomen, welcher bereits in mehreren Studien (Anderson et al., 2015; Luryi et al., 2015) näher untersucht wurde. Ebenso konnte im Rahmen unserer Studie ein Sicherheitsabstand von mindestens fünf Millimetern als statistisch signifikanter Prädiktor für ein längeres krankheitsspezifisches Überleben der Patienten mit oralem PE-Ca am HBK Zwickau nachgewiesen werden.

Weiterhin wurden LKM und FM hinsichtlich ihrer Eigenschaften auf das Genaueste dokumentiert und untersucht. Eine besondere Stärke dieser Arbeit liegt hierbei v.a. in der Ausführlichkeit der erhobenen Informationen zu Metastaseneigenschaften. So wurden beispielsweise LKM explizit hinsichtlich ihrer Lage in den Hals-LK-Stationen nach Robbins et al. (2002), Anzahl, Kapselüberschreitung, sowie einem möglichen Einfluss auf LR-, FM-, und Zweit-Ca-Rate untersucht. Zudem wurde der Einfluss von der Kombination aus T- und N-Stadium auf die FM-, LR- und Zweit-Ca-Raten aufgearbeitet (was so in der Literatur bisher nicht zu finden ist, Stand: April 2025), und zum anderen wurden FM hinsichtlich ihrer anatomischen Region präzise unterteilt und untersucht.

Allerdings ist hierbei kritisch zu bewerten, dass manche FM nicht histologisch gesichert werden konnten, da die entsprechenden Patienten vorher verstarben oder sich in einer palliativen Situation mit Best Supportive Care (Begleitbehandlung von Krebspatienten mit dem Ziel der Symptomlinderung und dem Erhalt der Lebensqualität) befanden, in welcher eine invasive Diagnostik keine therapeutische Konsequenz gehabt oder ein weiterer Eingriff den Patientenzustand sogar verschlechtert hätte. So konnten in einigen Fällen die FM lediglich klinisch und mehrfach radiologisch diagnostiziert, aber nicht mithilfe einer Biopsie und anschließenden histopathologischen Untersuchung gesichert werden, weshalb in diesen Fällen kein eindeutiger Tumornachweis dieser Metastasenverdächtigen Herde erfolgte. Dies ist zwar ethisch-moralisch verständlich und korrekt, allerdings für die Datenanalyse und statistisch genaue Aufarbeitung der Studie eine enorme Einschränkung. Deshalb sind die Signifikanzen der Fernmetastasenraten nur mit einer entsprechenden Einschränkung als valide zu werden, da durch nicht vollständige Untersuchungen durchaus Verzerrungen der Ergebnisse (im Sinne von Informationsbias) entstanden sein könnten.

Insgesamt sind die größten Schwächen dieser Studie das relativ schwache Studiendesign in Form einer retrospektiven monozentrischen Studie mit fehlender Kontrollgruppe, sowie mangelnde Ausschaltung möglicher Störfaktoren wie Alkohol und Tabak, fehlende direkte Radonmessungen und Risikoberechnungen je nach kumulativer Radonexposition, nicht ausreichende Anpassung der Methodik an die regionalen Diagnose- und Behandlungsunterschiede, und spekulative Hypothesen basierend auf möglichen Überinterpretationen von Ergebnissen. Zudem schränken die wenig vorhandenen Studien hinsichtlich des Uranabbaus als Risikofaktor für Kopf-Hals-Tumoren die Möglichkeit eines umfangreichen Vergleiches wesentlich ein. Alles in allem erfolgte jedoch innerhalb dieser Studie eine umfassende, detaillierte und exakte statistische Aufarbeitung enormer Patientendaten, sodass fast alle Information bezüglich des Mundhöhlenkarzinoms, der Tumorcharakteristika, Patienteneigenschaften und erfolgten Therapie miterfasst und statistisch aufgearbeitet wurden. So bieten unsere Studienergebnisse einen Anhaltspunkt für zukünftige, randomisierte und prospektive Studien, die den berufsbedingten und geographisch-biologischen Einfluss von Uran auf das orale PE-Ca möglicherweise mit valideren und signifikanten Ergebnissen widerlegen oder belegen können.

6. Zusammenfassung

Insgesamt stellten wir innerhalb dieser Studie am HBK Zwickau mit 142 eingeschlossenen Mundhöhlenkarzinompatienten fest, dass das Vorhandensein von LKM, eines höhergradigen N-Stadiums (N2b, N2c, N3b), die Notwendigkeit einer mikrochirurgischen ALT-Lappenplastik zur Defektdeckung nach Tumoroperation, ein tumornaher Resektionsrand von unter 5mm, eine erforderliche adjuvante Radiochemo- oder Radioimmuntherapie, sowie das Auftreten von FM oder eines LR das krankheitsspezifische Überleben signifikant verkürzten. Darüber hinaus arbeiteten wir heraus, dass die extrakapsuläre Ausbreitung der LKM einen mittelstarken, und die vorhandene LKM-Anzahl einen starken Einfluss auf die Fernmetastasenrate ausübte, während Lymphknotenbefall und Lokalrezidivrate nur schwach miteinander assoziiert waren. Demzufolge stellten die Anzahl und extrakapsuläre Ausbreitung von LKM in den Hals-LK-Stationen nach Robbins et al. (2002) zwar erhebliche Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung des oralen PE-Ca dar, waren jedoch innerhalb unseres Kollektivs nur unwesentlich bis gar nicht mit der Lokalrezidiv- bzw. Zweitkarzinomrate assoziiert. Ebenso übten die histopathologischen Tumorcharakteristika des Primärkarzinoms (T-/N-Stadium, L1, V1, Pn1, Grading) – im Gegensatz zur betrachteten internationalen Literatur – innerhalb unserer Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidiv- bzw. Zweitkarzinomrate aus.

Jedoch konnten innerhalb unseres Zwickauer Patientenkollektivs eine höhergradige Lymphknotenbeteiligung (N2b, N3b), höhergradige Kombination aus T- und N-Stadium (T3-N3b, T4-N2b, T4-N3b) und Lymphgefäßinvasion (L1) als signifikante Risikofaktoren für FM identifiziert werden, während Tumorlokalisierung, Grading, N-Stadium und Venen- bzw. Perineuralscheideninvasion – im Gegensatz zur verglichenen internationalen Literatur – die Fernmetastasenrate nicht signifikant beeinflussten. Eine Fernmetastasierung wurde bei etwa drei Viertel aller Fälle innerhalb des ersten oder zweiten postoperativen Jahres diagnostiziert; und bei über der Hälfte aller Patienten mit FM bestand ein polymetastatisches Muster. Dabei machten Organmetastasen (insbesondere in Lunge, mediastinalen bzw. hilären Lymphknoten, und Leber) den Großteil aller FM aus, während Knochen-, Muskel- und Hautmetastasen wesentlich seltener auftraten. Die Stärken unserer Studie liegen in der Ausführlichkeit der analysierten Daten und statistisch-begründeten Untersuchung von verschiedenen Risikofaktoren, während das retrospektive Format die größte Limitation war. Zudem gibt es weltweit nicht genügend Studien bezüglich der Rolle des Uranabbaus auf die Tumorbiologie von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches, sodass lediglich ein retrospektiver Vergleich mit den wenig vorhandenen Studien möglich war. Nichtsdestotrotz bieten unsere Ergebnisse einen Anhaltspunkt für größere Multicenterstudien, welche den berufsbedingten und geographisch-biologischen Einfluss der Uranerzgewinnung auf Mundhöhlenkarzinome mit validen Daten widerlegen oder belegen können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Lymphknotenlevel bzw. Halslymphknotenstationen nach Robbins	4
Tabelle 2: T-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms	11
Tabelle 3: N-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms.....	12
Tabelle 4: M-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms	12
Tabelle 5: R-Status des Mundhöhlenkarzinoms	13
Tabelle 6: Grading des Mundhöhlenkarzinoms	13
Tabelle 7: Lymphgefäßinvasion des Mundhöhlenkarzinoms	13
Tabelle 8: Veneninvasion des Mundhöhlenkarzinoms.....	13
Tabelle 9: Perineuralscheideninvasion des Mundhöhlenkarzinoms.....	14
Tabelle 10: Tumorstadien nach UICC-Kriterien	14
Tabelle 11: Einstufung des Alkoholkonsums nach WHO	22
Tabelle 12: T- und N-Kombinationen.....	29
Tabelle 13: Vergleich N-Stadien hinsichtlich Tod durch Tumor-spezifische Folgen	37
Tabelle 14: Kreuztabelle zum Zusammenhang zwischen T-Stadium und Rezidivrate	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der untersuchten Patientenpopulation	19
Abbildung 2: Altersverteilung der Kohorte bezogen auf das Geschlecht	19
Abbildung 3: Risikofaktor chronischer Tabakabusus im Geschlechtsvergleich	20
Abbildung 4: Mengenangabe des chronischen Tabakkonsums nach Pack Years	21
Abbildung 5: Pack Years bezogen auf das Geschlecht	21
Abbildung 6: Risikofaktor chronischer Alkoholabusus im Geschlechtsvergleich	22
Abbildung 7: Einstufung des chronischen Alkoholkonsums nach WHO	23
Abbildung 8: Einstufung des Alkoholkonsums im Geschlechtsvergleich	23
Abbildung 9: Säulendiagramm der Follow up Zeit in Monaten	24
Abbildung 10: Box-Plot der Follow up Zeit	24
Abbildung 11: Vorkommen hoch- und niedriggradiger Squamöser intraepithelialer Neoplasien	25
Abbildung 12: Wachstumsformen des oralen PE-Ca	26
Abbildung 13: Verhornungsgrad	26
Abbildung 14: Lokalisation des Primärtumors	27
Abbildung 15: Grading	28
Abbildung 16: T-Stadium	28
Abbildung 17: N-Stadium	29
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung T-N-Kombinationen	30
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion	30
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung Überleben	31
Abbildung 21: Postoperativer Status zum Studienende	31
Abbildung 22: Todesursachen	32
Abbildung 23: Sterbeorte	32
Abbildung 24: Allgemeine Überlebensfunktion - kumulatives Überleben	33
Abbildung 25: Überlebensfunktion mit vs. ohne Fernmetastasen	34
Abbildung 26: Überleben mit vs. ohne Lymphknotenbefall	35
Abbildung 27: Überlebensfunktion der jeweiligen N-Stadien	36
Abbildung 28: Überlebensfunktion mit vs. ohne Lokalrezidiv	37
Abbildung 29: Überlebensfunktion mit vs. ohne Zweit-Ca der Kopf-Hals-Region	38
Abbildung 30: Überlebensfunktion mit vs. ohne Ereignisfreiheit	39
Abbildung 31: Überlebensfunktion je nach Art der Defektdeckung bzw. Lappenplastik	40
Abbildung 32: Überlebensfunktion je nach Resektionsrand und Sicherheitsabstand	42
Abbildung 33: Überlebensfunktion je nach adjuvanter Therapie	43
Abbildung 34: Anzahl entfernter Lymphknoten (LK) im Rahmen der ND	45
Abbildung 35: Anzahl an Lymphknotenmetastasen (LKM)	45
Abbildung 36: Zusammenhang zwischen LKM-Anzahl und Fernmetastasen	46
Abbildung 37: Zusammenhang zwischen Kapselüberschreitung von LKM und FM	47
Abbildung 38: LKM-Häufung in den Hals-LK-Stationen nach Robbins	47
Abbildung 39: Lagepräferenz der LKM in den Hals-LK-Stationen	48
Abbildung 40: Mittlerer Durchmesser [cm] der jeweils größten LKM in den Hals-LK-Stationen	48
Abbildung 41: Kapselüberschreitung von LKM in den Hals-LK-Stationen	49
Abbildung 42: Häufigkeitsverteilung Organmetastasen	50
Abbildung 43: Maximaler Durchmesser Lungenmetastasen	51
Abbildung 44: Maximaler Durchmesser mediastinaler bzw. hilärer LKM	51
Abbildung 45: Maximaler Durchmesser Lebermetastasen	52
Abbildung 46: Häufigkeitsverteilung Knochenmetastasen	52

Abbildung 47: Häufigkeitsverteilung Muskelmetastasen.....	53
Abbildung 48: Fernmetastasenrate	53
Abbildung 49: Fernmetastasenrate bezogen auf das postoperative Jahr	54
Abbildung 50: Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und Grading	54
Abbildung 51: Zusammenhang zwischen Fernmetastasen und N-Stadium.....	55
Abbildung 52: Lokalrezidivrate	56
Abbildung 53: Lokalrezidivrate insgesamt bezogen auf das postoperative Jahr	56
Abbildung 54: Lokalrezidivrate für T1 bezogen auf das postoperative Jahr	57
Abbildung 55: Lokalrezidivrate für T2 bezogen auf das postoperative Jahr	57
Abbildung 56: Lokalrezidivrate für T3 bezogen auf das postoperative Jahr	58
Abbildung 57: Lokalrezidivrate für T4a bezogen auf das postoperative Jahr	58
Abbildung 58: Lokalrezidivrate für T4b bezogen auf das postoperative Jahr	58
Abbildung 59: Lokalrezidivrate für N0 bezogen auf das postoperative Jahr	59
Abbildung 60: Lokalrezidivrate für N1 bezogen auf das postoperative Jahr	59
Abbildung 61: Lokalrezidivrate für N2a bezogen auf das postoperative Jahr	59
Abbildung 62: Lokalrezidivrate für N2b bezogen auf das postoperative Jahr	59
Abbildung 63: Lokalrezidivrate für N2c bezogen auf das postoperative Jahr	60
Abbildung 64: Lokalrezidivrate für N3b bezogen auf das postoperative Jahr	60
Abbildung 65: Lokalrezidivquote bezogen auf das T-Stadium	61
Abbildung 66: Zweitkarzinomrate	62
Abbildung 67: Zweitkarzinomrate bezogen auf das postoperative Jahr	63
Abbildung 68: Patientenverteilung mit vs. ohne Zweit-Ca im jeweiligen T-Stadium ...	63

Literaturverzeichnis

- 1 Abbas S.A., Saeed J., Tariq M.U., Baksh A.R., Hashmi S. (2018) Clinicopathological prognostic factors of oral squamous cell carcinoma: An experience of a tertiary care hospital. *J. Pak. Med. Assoc.*, 68(7), 1115-1119. Verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317316/> (Zugriff am 17. März 2021)
- 2 Aldrovandi M. (2012) *Der gefährliche Betelnuss-Rausch*. Asienspiegel Webpage. Verfügbar unter <https://asienspiegel.ch/2012/04/der-gefahrliche-betelnuss-rausch#:~:text=Die%20Betelnuss%20ist%20in%20Taiwan,der%20K%C3%B6rper%20schon%20m%C3%BCde%20ist> (Zugriff am 17. März 2022)
- 3 Anderson C.R., Sisson K., Moncrieff M. (2015) A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, 51(5), 464-469. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.015>
- 4 Andrie J., Scharfetter V.H., Schwentner I., Deibl M., Sprinzl G.M. (2009) Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J. Laryngol. Otol.*, 123 (8), 885-888. <https://doi.org/10.1017/S0022215109005258>
- 5 Arunachalam P.S., Putnam G., Jennings P., Messersmith R., Robson A.K. (2002) Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 27(5), 409-411. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2002.00605.x>
- 6 Asio J., Kamulegeya A., Banura C. (2018) Survival and associated factors among patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) in Mulago hospital, Kampala, Uganda. *Cancers Head Neck*, 3(9). <https://doi.org/10.1186/s41199-018-0036-6>
- 7 Batistella E.A., Gondak R., Rivero E.R.C., Warnakulasuriya S., Guerra E., Porporatti A.L., Canto G.D.L. (2022) Comparison of tobacco and alcohol consumption in young and older patients with oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Invest.*, 26(12), 6855–6869. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04719-z>
- 8 BEIR (1999) Committee on biological effects of ionizing radiation (BEIR VI). Health effects of exposure to radon - BEIR VI. *NAP, Washington DC*.
- 9 Bertolini F., Trudu L., Banchelli F., Schipilliti F., Napolitano M., Alberici M.P., Depenni R., D'Angelo E., Mattioli F., Rubino L., Presutti L. (2021) Second primary tumors in head and neck cancer patients: The importance of a "tailored" surveillance. *Oral Dis.*, 27(6), 1412-1420. <https://doi.org/10.1111/odi.13681>
- 10 Berzenji D., Sewnaik A., Keereweer S., Monserez D.A., Verduijn G.M., van Meerten E., Mast H., Mureau M.A.M., van der Lugt A., Koljenovic S., Dronkers E.A.C., Baatenburg de Jong R.J., Hardillo J.A. (2021) Dissemination patterns and chronology of

- distant metastasis affect survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, 119. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105356>
- 11 Bogatsch H., Brosteanu O., Bucksch K., Engel C., Enzenbach C., Forberg J., Franke A., Gelbrich G., Groß A., Hasenclever D., Hentschel B., Holzendorf V., Horn M., Kreuz M., Kühnapfel A., Löbe M., Löffler M., Mende M., Röder I., Rosolowski M., Schirm S., Schuster E., Wicklein B., Wieland K., Yahiaoui-Doktor M., Ziepert M. (2018). *Methodensammlung zur Auswertung klinischer und epidemiologischer Daten*. IMISE-Report Nr. 6/2004, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) 2018, 5. Auflage, Universität Leipzig.
 - 12 Bootz F (2015) *HNO-Karzinome*. Springer Reference Medizin book series, DGIM Innere Medizin, 1-15.
 - 13 Braun G.S., Kirschner M., Rübben A., Wahl R.U., Amann K., Benesova K., Leipe J. (2020) Side effects of novel cancer immunotherapies. *Der Nephrologe*, 15(3), 191-204. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00424-8>
 - 14 Bräunlich A., Enderlein G., Heuchert G., Lorenz A., Stark H., Wulke P. (1994) *Berufskrankheiten im Gebiet der neuen Bundesländer (1945 bis 1990) - Rechtsvorschriften, Verfahrensweisen, statistische Angaben*. In Bundesanstalt für Arbeitsmedizin (Hrsg.), Wirtschaftsverlag NW, Sonderschrift 4.
 - 15 Brinkman J.N., Kambiz S., de Jong T., Mureau M.A.M. (2019) Long-Term Outcomes after Double Free Flap Reconstruction for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J. Reconstr. Microsurg.*, 35(1), 66-73. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667113>
 - 16 Brüske-Hohlfeld I., Rosario A.S., Wölke G., Heinrich J., Kreuzer M., Kreienbrock L., Wichmann H.-E. (2006) Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys.*, 90(3), 208-216. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000175443.08832.84>
 - 17 Bundesamt für Strahlenschutz Webpage (Impressum: o.J.): *Wismut Uranbergarbeiter-Kohortenstudie*. Verfügbar unter <https://www.bfs.de/DE/bfs/wissenschaft-forschung/wirkung-risiken-ion/laufend/wismut.html> (Zugriff am 15. September 2022)
 - 18 Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK) (2023) Wismut Bergbau-sanierung – Verantwortung übernehmen, Zukunft gestalten. *Publikation und Broschüre vom Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz (BMWK)*, 1-58. Verfügbar unter https://www.bmwk.de/Redaktion/DE/Publikationen/Energie/wismut-broschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=9 (Zugriff am 05. Januar 2024)
 - 19 Cancer Registry Report of Taiwan Webpage (Impressum: 2016). *Cancer Registry Annual Report of Taiwan*. Verfügbar unter https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/10232/File_11658.pdf (Zugriff am 20. Januar 2020)

- 20 Cheng L., Sturgis E.M., Eicher S.A., Spitz M.R., Wei Q. (2002) Expression of nucleotide excision repair genes and the risk for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 94(2), 393-397. <https://doi.org/10.1002/cncr.10231>
- 21 Critchley J.A., Unal, B. (2003) Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*, 58(5), 435–443. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.435>
- 22 Damman F., Horger M., Mueller-Berg M., Schlemmer H., Claussen C.D., Hoffman J., Eschmann S., Bares R. (2005). Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 184(4), 1326-1331. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.4.01841326>
- 23 Darby S.C., Whitley E., Howe G.R., Hutchings S.J., Kusiak R.A., Lubin J.H., Morrison H.I., Tirmarche M., Tomasek L., Radford E.P. (1995) Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87(5), 378–384. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.5.378>
- 24 Dellas C. (2017) *Kurzlehrbuch Pharmakologie, 2. Auflage*. Urban & Fischer.
- 25 Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). *Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Version September 2019*. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-092.html> (Zugriff am 14. Juli 2024)
- 26 Deutsche Krebsgesellschaft Webpage (Impressum: 2018). *Cetuximab*. Verfügbar unter <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/wirkstoff-glossar/cetuximab.html> (Zugriff am 13. September 2022)
- 27 Elahi A., Zheng Z., Park J., Eyring K., McCaffrey T., Lazarus P. (2002) The human OGG1 DNA repair enzyme and its association with orolaryngeal cancer risk. *J. Carcinog.*, 23(7), 1229-1234. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.7.1229>
- 28 European Head and Neck Society (2013). Kopf-Hals-Awareness-Week. Make-Sense-Kampagne. Verfügbar unter <https://makesensecampaign.eu/de/uber-die-kampagne/> (Zugriff am 09. März 2024)
- 29 Ghantous Y., Bahouth Z., El-naaj I.A. (2018) Clinical and genetic signatures of local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Arch. Oral Biol.*, 95, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.07.018>
- 30 Ghosh S.K., Roland N.J., Kumar A., Tandon S., Lancaster J.L., Jackson S.R., Jones A., Jones H.L., Hanlon R., Jones T.M. (2009) Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 31(12), 1563-1570. <https://doi.org/10.1002/hed.21124>
- 31 González-García R., Naval-Gías L., Roman-Romero L., Sastre-Pérez J., Rodríguez-Campo F.J. (2009) Local recurrences and second primary tumors from squamous

- cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck*, 31(9), 1168-1180. <https://doi.org/10.1002/hed.21088>
- 32 Hiller A., Dücke G. (1999) Chronik der Wismut. Mit erweitertem Sanierungsteil (1998– 2010). *Wismut GmbH*, 1-3134.
- 33 IARC (1988) Man-made mineral fibres and radon. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, 43, 39-171.
- 34 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004) Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, 85, 1-334.
- 35 Jones T.M., Hargrove O., Lancaster J., Fenton J., Shenoy A., Roland N.J. (2002) Waiting times during the management of head and neck tumours. *J. Laryngol. Otol.*, 116(4), 275-279. <https://doi.org/10.1258/0022215021910744>
- 36 Kendall G.M., Smith T.J. (2002) Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J. Radiol. Prot.*, 22(4), 389-406. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/22/4/304>
- 37 Kreuzer M., Heinrich J., Wölke G., Rosario A.S., Gerken M., Wellmann J., Keller G., Kreienbrock L., Wichmann H.E. (2003) Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. *Epidemiology*, 14(5), 559-568. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000071410.26053.c4>
- 38 Kreuzer M., Grosche B., Schnelzer M., Tschense A., Dufey F., Walsh L. (2009) Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946–2003. *Radiat. Environ. Biophys.*, 49(2), 177-185. <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0249-5>
- 39 Kreuzer M., Dufey F., Marsh J.W., Nowak D., Schnelzer M., Walsh L. (2014) Mortality from cancers of the extra-thoracic airways in relation to radon progeny in the Wismut cohort, 1946–2008. *Int. J. Radiat. Biol.*, Volume 90, Issue 11, 1030-1035. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.909074>
- 40 Kreuzer M., Deffner V., Schnelzer M., Fenske N. (2021) Mortality in Underground Miners in a Former Uranium Ore Mine—Results of a Cohort Study Among Former Employees of Wismut AG in Saxony and Thuringia. *Deutsches Ärzteblatt*, 118(4), 41-48. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0001>
- 41 Kreuzer M., Walsh L., Schnelzer M., Tschense A., Grosche B. (2008) Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960–2003. *Br. J. Cancer*, 99, 1946-1953. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604776>
- 42 Kulich M., Řeřicha V., Řeřicha R., Shore D.L., Sandler D.P. (2011) Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: A case–cohort study. *Environ. Res.*, 111(3), 400-405. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.01.008>

- 43 Kujan O., Glenny A.M., Oliver R.J., Thakker N., Sloan P. (2006) Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 19(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004150.pub2>
- 44 Lahl B. (2003) *Der Markus-Semmler-Stolln und der Schneeberg-Schlemaer Bergbau*. Druck- und Verlagsgesellschaft Marienberg.
- 45 Lee C.-H., Ko A.M.-S., Warnakulasuriya S., Ling T.-Y., Sunarjo, Rajapakse P.S., Zain R.B., Ibrahim S.O., Zhang S.-S., Wu H.-J., Liu L., Kuntoro, Utomo B., Warusavithana S.A., Razak I.A., Abdullah N., Shrestha P., Shieh T.-Y., Yen C.-F., Ko Y.-C. (2012) Population burden of betel quid abuse and its relation to oral premalignant disorders in South, Southeast, and East Asia: an Asian Betel-quid Consortium Study. *Am. J. Public Health*, 102(3), 17-24. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300521>
- 46 Lehmann F., Hambeck L., Linkert K.H., Lutze H., Meyer H., Reiber H., Reinisch A., Renner H.J., Seifert T., Wolf F. (1999) *Belastungen durch ionisierende Strahlung im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR*. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V.
- 47 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021*. AWMF Registernummer: 007/100OL. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf (Zugriff am 16. September 2022)
- 48 Lenarz T., Boenninghaus H.-G. (2012) *HNO (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)*, 14. Auflage. Springer, 258.
- 49 Leslie A., Fyfe E., Guest P., Goddard P., Kabala J.E. (1999) 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.*, 23(1), 43-49. <https://doi.org/10.1097/00004728-199901000-00010>
- 50 Liao C.-T., Kang C.-J., Chang J.T.-C., Wang H.-M., Ng S.-H., Hsueh C., Lee L.-Y., Lin C.-H., Cheng A.-J., Chen I.-H., Huang S.-F., Yen T.-C. (2007). *Oral Oncol.*, 43(8), 811-819. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.10.003>
- 51 Liao C.-T., Wang H.-M., Chang J.T.-C., Ng S.-H., Hsueh C., Lee L.-Y., Lin C.-H., Chen I.-H., Huang S.-F., Yen T.-C. (2007) Analysis of risk factors for distant metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, 110(7), 1501-1508. <https://doi.org/10.1002/cncr.22959>
- 52 Lubin J.H., Boice J.D., Edling C., Hornung R.W., Howe G., Kunz E., Kusiak R.A., Morrison H.I., Radford E.P., Samet J.M., Tirmarche M., Woodward A., Xiang Y.S., Pierce D.A. (1994) Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. *NIH, Washington DC*, 1-81.

- 53 Luryi A.L., Chen M.M., Mehra S., Roman S.A., Sosa J.A., Judson B.L. (2015) Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer: Analysis of 6830 Cases From the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 141(7), 593-598. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0719>
- 54 Mader F.H. (2013) *Allgemeinmedizin und Praxis: Anleitung in Diagnostik, Therapie und Betreuung. Facharztprüfung Allgemeinmedizin*. Springer.
- 55 Mann S. (2012) The Wismut Rehabilitation Project: Present State, Outlook and Lessons Learned. Verfügbar unter https://web.archive.org/web/20140714202735/http://www.iaea.org/OurWork/ST/NE/NEFW/WTS-Networks/ENVIRONET/environetfiles/WkpRemediationInfrastructure_Germany_Dec2012/WkpRemediationInfrastructure_Germany_Dec2012-WismutProject_Mann.pdf (Zugriff am 16. September 2022)
- 56 Magariños M.M., Ajuria M.S., Mendía X.M., Iglesias Ó Á-C., Petronacci C.M.C., García A.G., Sayáns M.P. (2021) Diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma T1/T2-N0: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 50(10), 1271-1279. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.01.020>
- 57 Mahieu R., den Toom I.J., Boeve K., Lobeek D., Bloemena E., Donswijk M.L., de Keizer B., Klop W.M.C., Leemans C.R., Willems S.M. Takes R.P., Witjes M.J.H., de Bree R. (2021) Contralateral Regional Recurrence in Lateralized or Paramedian Early-Stage Oral Cancer Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy - Comparison to a Historic Elective Neck Dissection Cohort. *Front. Oncol.*, 11:644306. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.644306>
- 58 Mermod M., Tolstonog G., Simon C., Monnier Y. (2016) Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.*, 62(2016), 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.003>
- 59 Micheelis W., Reich E. (1999) Dritte deutsche Mundgesundheitsstudie – DMS III: Ergebnisse, Trends und Problemanalysen auf der Grundlage bevölkerungsrepräsentativer Stichproben in Deutschland 1997. *Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1999*. https://www.idz.institute/fileadmin/Content/Publikationen-PDF/Bd_21-Dritte_Deutsche_Mundgesundheitsstudie_DMS_III.pdf (Zugriff am 11. März 2025)
- 60 Ng S.-H., Yen T.-C., Liao C.-T., Chang J.T.-C., Chan S.-C., Ko S.-F., Wang H.-M., Wong H.F. (2005) 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J. Nucl. Med.*, 46(7), 1136-1143. <https://jnm.snmjournals.org/content/46/7/1136.long>
- 61 Otten H., Friedrich K. (2023) Uranerzbergbau Wismut – eine Langzeitaufgabe. *Fachzeitschrift der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), DGUV Forum*

- 7/2023, 53-55. Verfügbar unter <https://forum.dguv.de/ausgabe/7-2023/artikel/uranerzbergbau-wismut-eine-langzeitaufgabe> (Zugriff am 08. Januar 2024)
- 62 Petersen L.Ø., Jensen J.S., Jakobsen K.K., Grønhøj C., Wessel I., von Buchwald C. (2022) Second primary cancer following primary oral squamous cell carcinoma: a population-based, retrospective study. *Acta Oncol.*, 61(8), 916-921. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2022.2079958>
- 63 Pitiphat W., Diehl SR., Laskaris G., Cartsos V., Douglass C.W., Zavras A.I. (2002) Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J. Dent. Res.*, 81(3), 192-197.
- 64 Preiß J., Dornoff W., Schmieder A., Honecker F., Claßen J. (2014) *Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2014/2015*. Zuckschwerdt.
- 65 Prentner A. (2010) *Bewusstseinsverändernde Pflanzen von A–Z*. Springer.
- 66 Rage E., Richardson D.B., Demers P.A., Do M., Fenske N., Kreuzer M., Samet J., Wiggins C., Schubauer-Berigan M.K., Kelly-Reif K., Tomasek L., Zablotska L.B., Laurier D. (2020) PUMA - pooled uranium miners analysis: cohort profile. *J. Occup. Environ. Med.*, 77(3), 194-200. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105981>
- 67 Ranganath K., Jalisi S.M., Naples J.G., Gomez E.D. (2022) Comparing outcomes of radial forearm free flaps and anterolateral thigh free flaps in oral cavity reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.*, 135(2022). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106214>
- 68 Rao L.P., Das S.R., Mathews A., Naik B.R., Chacko E., Pandey M. (2004) Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 33(5), 454-457. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2003.10.006>
- 69 Remmerbach T.W. (2012). Potenziell maligne Veränderungen der Mundschleimhaut. *Dtsch Zahnärztl Z*, 67, 649-656. DOI: 10.3238/dzz.2012.0649
- 70 Robbins K.T., Clayman G., Levin P.A., Medina J., Sessions R., Shaha A., Som P., Wolf G.T. (2002) Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 128(7), 751-758. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.7.751>
- 71 Rodgers Jr L.W., Stringer S.P., Mendenhall W.M., Parsons J.T., Cassisi N.J., Million R.R. (1993) Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*, 15(1), 16-9. <https://doi.org/10.1002/hed.2880150104>
- 72 Rothman K., Keller A. (1972) The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J. Chronic Dis.*, 25(12), 711-716. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90006-9)

- 73 Safi A.-F., Kauke M., Grandoch A., Nickenig H.-J., Zöller J.E., Kreppel M. (2017) Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma - Retrospective analysis of 517 patients. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 45(10), 1749-1753. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.07.012>
- 74 Salgado-Espinosa T., Barros-Dios J.M., Ruano-Ravina A. (2015) Radon exposure and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Lett.*, 369(1), 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.08.025>
- 75 Schnelzer M., Hammer G.P., Kreuzer M., Tschense A., Grosche B. (2010) Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study. *Health Phys.*, 98(1), 20-28. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181b8ce81>
- 76 Shu-Hang N., Yen. T.-C., Liao C.-T., Chang J.T.-C., Chan S.-C., Ko S.-F.K., Wang H.-M., Wong H.-F. (2005) 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J. Nucl. Med.*, 46(7), 1136-1143. <https://jnm.snmjournals.org/content/46/7/1136.long>
- 77 Song Y.G., Chen G.Z., Song Y.L. (1984) The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery. *Br. J. Plast. Surg.*, 37(2), 149-159. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(84\)90002-x](https://doi.org/10.1016/0007-1226(84)90002-x)
- 78 Strahlenschutzkommission (Hrsg.). (1990) *Die Strahlenexposition durch den Bergbau in Sachsen und Thüringen und deren Bewertung, Zusammenfassung der Bewertungsergebnisse der Klausurtagung 1990 der Strahlenschutzkommission in der 101. Sitzung am 13./14. Dezember 1990*. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 21, Seite 3-4.
- 79 Sumi M., Kimura Y., Sumi T., Nakamura T. (2007) Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(6), 1626-1633. <https://doi.org/10.1002/jmri.21187>
- 80 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. (2020) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J. Clin.*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- 81 Tomasek L., Rogel A., Tirmarche M., Mitton N., Laurier D. (2008) Lung cancer in French and Czech uranium miners: radon-associated risk at low exposure rates and modifying effects of time since exposure and age at exposure. *Radiat. Res.*, 169(2), 125-137. <https://doi.org/10.1667/RR0848.1>
- 82 Tsai T.Y., Iandelli A., Marchi F., Huang Y., Tai S.-F., Hung S.-Y., Kao H.-K., Chang K.-P. (2022) The Prognostic Value of Lymph Node Burden in Oral Cavity Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*, 132(1), 88-95. <https://doi.org/10.1002/lary.29674>

- 83 Turner M.C., Krewski D., Chen Y., Pope 3rd C.A., Gapstur S.M., Thun M.J. (2012) Radon and nonrespiratory mortality in the American Cancer Society cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 176(9), 808-814. <https://doi.org/10.1093/aje/kws198>
- 84 Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F., Remenar E., Kawecki A., Rottey S., Erfan J., Zabolotny D., Kienzer H.-R., Cupissol D., Peyrade F., Benasso M., Vynnychenko I., De Raucourt D., Bokemeyer C., Schueler A., Amellal N., Hittm R. (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, 359(11), 1116-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>
- 85 Walsh L., Dufey F., Tschense A., Schnelzer M., Grosche B., Kreuzer M. (2010) Radon and the risk of cancer mortality – internal poisson models for the german uranium miners cohort. *Health Phys.*, 99(3), 292-300. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181cd669d>
- 86 Wang W., Adeoye J., Thomson P., Choi S.-W. (2021) Multiple tumour recurrence in oral, head and neck cancer: Characterising the patient journey. *J. Oral Pathol. Med.*, 50(10), 979-984. <https://doi.org/10.1111/jop.13182>
- 87 WHO (World Health Organization) (2009) WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective (41-56). World Health Organization.
- 88 Wismut GmbH (2023) *Umweltbericht 2022*. Wismut.
- 89 Wolfer S., Elstner S., Schultze-Mosgau S. (2018) Degree of Keratinization Is an Independent Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 76(2), 444-454. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.034>
- 90 Yang G.F., Chen B.Q., Gao Y.Z. (1981) Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases. *Nat. Med. J. China*, 61(3), 139-142.
- 91 Ye W., Sobue T., Lee V.S., Tanooka H., Mifune M., Suyama A., Koga T., Morishima H., Kondo S. (1998) Mortality and cancer incidence in Misasa, Japan, a spa area with elevated radon levels. *Jpn. J. Cancer Res.*, 89(8), 789-796. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1998.tb00630.x>
- 92 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.). (2023) *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 24-26. Verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publication-file (Zugriff am 08. Januar 2024)
- 93 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.). (2019) *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 16-17. Verfügbar unter

https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012/krebs_in_deutschland_2015_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Zugriff am 08. Januar 2024)

- 94 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.). (2008) *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.* Verfügbar unter https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3214/24aj8tYVir1Lo_08.pdf (Zugriff am 08. Januar 2024)
- 95 Zheng Z., Park J.Y., Guillemette C., Schantz S.P., Lazarus P. (2001) Tobacco carcinogen-detoxifying enzyme UGT1A7 and its association with orolaryngeal cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(18), 1411-1418. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.18.1411>

Anhang

Table A: Survival analysis of 142 OSCC patients in relation to prognostic factors

<i>Variable</i>	<i>Number and percentage of patients</i>	<i>Number and percentage of patients who died from tumour event</i>	<i>Mean survival time in months and 95% confidence interval</i>	<i>p</i>
Distant metastasis (DM)				<0.001
No	117 (82.4 %)	19 (16.2 %)	80 [74.077; 86.811]	
Yes	25 (17.6 %)	19 (76.0 %)	27 [19.227; 35.708]	
Local recurrence				<0.001
No	108 (76.1 %)	18 (16.7 %)	80 [72.765; 86.514]	
Yes	34 (23.9 %)	20 (58.8 %)	44 [30.289; 57.283]	
Secondary carcinoma				0.490
No	136 (95.8 %)	37 (27.2 %)	70 [62.446; 76.692]	
Yes	6 (4.2 %)	1 (16.7 %)	67 [47.716; 86.284]	
Event (DM, LR, SPT)				<0.001
Without any event	88 (62.0 %)	7 (8.0 %)	88 [83.107; 93.813]	
With an event	54 (38.0 %)	31 (57.4 %)	44 [33.507; 55.099]	
Lymph node involvement				<0.001
No	80 (56.3 %)	10 (12.5 %)	83 [76.098; 89.874]	
Yes	62 (43.7 %)	28 (45.2 %)	52 [40.722; 63.668]	
N-classification				<0.001
N0	80 (56.3 %)	10 (12.5 %)	83 [76.098; 89.874]	
N1	12 (8.5 %)	4 (33.3 %)	52 [32.715; 71.194]	
N2a	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	-	
N2b	22 (15.5 %)	9 (40.9 %)	56 [40.171; 72.054]	
N2c	8 (5.6 %)	4 (50.0 %)	47 [14.896; 78.904]	
N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	-	
N3b	17 (12.0 %)	11 (64.7 %)	18 [11.559; 24.791]	
Resection margin				0.007
Clear (≥ 5mm)	119 (83.8 %)	27 (22.7 %)	74 [66.860; 81.240]	
Close (< 5mm)	8 (5.6 %)	2 (25.0 %)	63 [40.985; 84.158]	
Microscopic residual tumour (R1)	12 (8.5 %)	7 (58.3 %)	30 [16.984; 43.047]	
Macroscopic residual tumour (R2)	3 (2.1 %)	2 (66.7 %)	27 [0.000; 60.200]	
Flap surgery				0.037
Covered locally (primary closure / local flap)	26 (18.3 %)	2 (7.7 %)	88 [78.541; 97.323]	

Radial Forearm Flap (RFF)	98 (69.0 %)	29 (29.6 %)	67 [58.502; 75.778]	
Anterolateral Thigh Flap (ALT flap)	18 (12.7 %)	7 (38.9 %)	50 [32.625; 67.410]	
Adjuvant treatment				<0.001
No indication (pT1/pT2 with L0, V0, Pn0, pN0, R0)	36 (25.4 %)	3 (8.3 %)	87 [78.340; 95.554]	
Radiotherapy	22 (15.5 %)	4 (18.2 %)	74 [60.054; 88.132]	
Radiochemotherapy	53 (37.3 %)	15 (28.3 %)	70 [58.999; 80.741]	
Radioimmunotherapy	15 (10.6 %)	9 (60.0 %)	27 [16.461; 38.506]	
No adjuvant therapy	16 (11.3 %)	7 (43.8 %)	45 [26.884; 64.004]	
Alcohol consumption				0.357
No	55 (38.7 %)	17 (30.9 %)	63 [52.583; 73.959]	
Yes	87 (61.3 %)	21 (24.1 %)	73 [63.993; 81.231]	
Tobacco consumption				0.239
No	52 (36.6 %)	11 (21.2 %)	75 [64.696; 85.422]	
Yes	90 (63.4 %)	27 (30.0 %)	67 [57.657; 75.699]	
Pulmonary disease				0.806
No	108 (76.1 %)	30 (27.8 %)	69 [61.606; 77.374]	
Yes	34 (23.9 %)	8 (23.5 %)	61 [50.259; 71.835]	
Liver disease				0.466
No	83 (58.5 %)	24 (28.9 %)	68 [58.801; 77.246]	
Yes	59 (41.5 %)	14 (23.7 %)	72 [61.903; 82.490]	
Korsakoff syndrome				0.684
No	137 (96.5 %)	37 (27.0 %)	70 [62.729; 76.872]	
Yes	5 (3.5 %)	1 (20.0 %)	58 [41.020; 75.380]	

Table B: Hazard Ratio for disease-specific survival

<i>Event</i>		<i>Number of patients</i>	<i>Number of patients who died from tumour event (percentage)</i>	<i>Hazard Ratio</i>
Distant metastasis (DM)	No	117 (82.4%)	19 (16.2%)	4.69
	Yes	25 (17.6%)	19 (76.0%)	
Lymph node metastases	No	80 (56.3 %)	10 (12.5 %)	3.62
	Yes	62 (43.7 %)	28 (45.2 %)	
Local recurrence	No	108 (76.1 %)	18 (16.7 %)	3.52
	Yes	34 (23.9 %)	20 (58.8 %)	
Flap plastic	Covered locally	26 (18.3 %)	2 (7.7 %)	3.84
	RFF	98 (69.0 %)	29 (29.6 %)	
Flap plastic	Covered locally	26 (18.3 %)	2 (7.7 %)	5.05
	ALT flap	18 (12.7 %)	7 (38.9 %)	
Flap plastic	RFF	98 (69.0 %)	29 (29.6 %)	1.31
	ALT flap	18 (12.7 %)	7 (38.9 %)	
Resection margin and minimum distance to tumour	R0 with >5mm	119 (83.8%)	27 (22.7%)	1.10
	R0 with <5mm	8 (5.6%)	2 (25.0%)	
Resection margin and minimum distance to tumour	R0 with >5mm	119 (83.8%)	27 (22.7%)	2.57
	R1	12 (8.5%)	7 (58.3%)	
Resection margin and minimum distance to tumour	R0 with >5mm	119 (83.8%)	27 (22.7%)	2.94
	R2	3 (2.1%)	2 (66.7%)	
Adjuvant therapy	Radiotherapy	22 (15.5 %)	4 (18.2 %)	1.55
	Radio-chemotherapy	53 (37.3 %)	15 (28.3 %)	
Adjuvant therapy	Radiotherapy	22 (15.5 %)	4 (18.2 %)	3.30
	Radioimmuno-therapy	15 (10.6 %)	9 (60.0 %)	

Hazard Ratio =

$$\frac{\text{percentage of patients who died from tumour event with an event (yes)}}{\text{percentage of patients who died from tumour event without an event (no)}}$$

Table C: Analysis of cervical lymph node metastases of the 134 patients with a performed neck dissection and these 60 patients with tumour-positive lymph nodes

<i>Cervical lymph node metastasis</i>	<i>Number and percentage of patients</i>	<i>Number and percentage of patients who developed distant metastasis</i>	<i>p</i>	<i>Number and percentage of patients who developed local recurrence</i>	<i>p</i>	<i>Number and percentage of patients who developed second primary tumour</i>	<i>p</i>
Lymph node involvement			<0.001		0.035		0.379
No	74 (55.2 %)	5 (6.8 %)		12 (16.2 %)		4 (5.4 %)	
Yes	60 (44.8 %)	19 (31.7 %)		19 (31.7 %)		1 (1.7 %)	
Number			<0.001		0.075		0.604
0	74 (55.2 %)	5 (6.8 %)		12 (16.2 %)		4 (5.4 %)	
≤ 5	50 (37.3 %)	12 (24.0 %)		14 (28.0 %)		1 (2.0 %)	
≤ 10	7 (5.2 %)	4 (57.1 %)		4 (57.1 %)		0 (0.0 %)	
≤ 20	2 (1.5 %)	2 (100.0 %)		1 (50.0 %)		0 (0.0 %)	
≤ 60	1 (0.7 %)	1 (100.0 %)		0 (0.0 %)		0 (0.0 %)	
Extra-capsular spread			0.003		0.896		0.433
No	26 (43.3 %)	3 (11.5 %)		8 (30.8 %)		1 (3.8 %)	
Yes	34 (56.7 %)	16 (47.1 %)		11 (32.4 %)		0 (0.0 %)	

Table D: Analysis of risk factors for distant metasis (DM) in 142 OSCC patients

<i>Variable</i>	<i>Number and per-centage of patients</i>	<i>Number and percentage of patients with DM</i>	<i>p</i>
Tumour localisation			0.793
Tongue	43 (30.3 %)	7 (16.3 %)	
Mouth bottom	31 (21.8 %)	6 (19.4 %)	
Mandible	29 (20.4 %)	7 (24.1 %)	
Planum buccale	11 (7.7 %)	2 (18.2 %)	
Spatium masticatorium	11 (7.7%)	3 (27.3 %)	
Soft palate	8 (5.6 %)	0 (0.0 %)	
Maxilla and hard palate	4 (2.8 %)	0 (0.0 %)	
Sinus maxillaris	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	
Lip red	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
Salivary gland	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
Grading			0.052
Well (G1)	24 (16.9 %)	2 (8.3 %)	
Moderate (G2)	86 (60.6 %)	13 (15.1 %)	
Poor (G3)	32 (22.5 %)	10 (31.2 %)	
T-classification			0.318
T1	42 (29.6 %)	3 (7.1 %)	
T2	22 (15.5 %)	5 (22.7 %)	
T3	21 (14.8 %)	4 (16.0 %)	
T4a	37 (26.1 %)	8 (21.6 %)	
T4b	20 (14.1 %)	5 (25.0 %)	
N-classification			<0.001
N0	80 (56.3 %)	6 (7.5 %)	
N1	12 (8.5 %)	1 (8.3 %)	
N2a	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	
N2b	22 (15.5 %)	7 (31.8 %)	
N2c	8 (5.6 %)	1 (12.5 %)	
N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
N3b	17 (12.0 %)	10 (58.8 %)	
Combination of T and N			0.002
T1-N0	36 (25.4 %)	1 (2.8 %)	
T1-N1	4 (2.8 %)	1 (25.0 %)	
T1-N2a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T1-N2b	1 (0.7 %)	1 (100.0 %)	
T1-N2c	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T1-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T1-N3b	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T2-N0	11 (7.7 %)	2 (18.2 %)	
T2-N1	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2b	4 (2.8 %)	1 (25.0 %)	
T2-N2c	2 (1.4 %)	1 (50.0 %)	
T2-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T2-N3b	3 (2.1 %)	1 (33.3 %)	

T3-N0	12 (8.5 %)	0 (0.0 %)	
T3-N1	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T3-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T3-N2b	2 (1.4 %)	1 (50.0 %)	
T3-N2c	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T3-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T3-N3b	5 (3.5 %)	3 (60.0 %)	
T4-N0	21 (14.8 %)	3 (14.3 %)	
T4-N1	6 (4.2 %)	0 (0.0 %)	
T4-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T4-N2b	15 (10.6 %)	4 (26.7 %)	
T4-N2c	5 (3.5 %)	0 (0.0 %)	
T4-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T4-N3b	9 (6.3 %)	6 (66.7 %)	
Lymph vessel invasion			0.027
No (L0)	50 (35.2 %)	4 (8.0 %)	
Yes (L1)	92 (64.8 %)	21 (22.8 %)	
Blood vessel invasion			0.245
No (V0)	129 (90.8 %)	21 (16.3 %)	
Yes (V1)	13 (9.2 %)	4 (30.8 %)	
Perineural invasion			0.051
No (Pn0)	125 (88.0 %)	19 (15.2 %)	
Yes (Pn1)	17 (12.0 %)	6 (35.3 %)	

Table E: Analysis of risk factors for local recurrence in 142 OSCC patients

<i>Variable</i>	<i>Number of patients</i>	<i>Number and percentage of patients who developed loco-regional recurrences</i>	<i>p</i>
Tumour localisation			0.641
Tongue	43 (30.3 %)	11 (25.6 %)	
Mouth bottom	31 (21.8 %)	6 (19.4 %)	
Mandible	29 (20.4 %)	8 (27.6 %)	
Planum buccale	11 (7.7 %)	2 (18.2 %)	
Spatium masticatorium	11 (7.7%)	4 (36.4 %)	
Soft palate	8 (5.6 %)	1 (12.5 %)	
Maxilla and hard palate	4 (2.8 %)	0 (0.0 %)	
Sinus maxillaris	3 (2.1 %)	2 (66.7 %)	
Lip red	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
Salivary gland	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
Grading			0.615
Well (G1)	24 (16.9 %)	5 (20.8 %)	
Moderate (G2)	86 (60.6 %)	23 (26.7 %)	
Poor (G3)	32 (22.5 %)	6 (18.8 %)	
T-classification			0.053
T1	42 (29.6 %)	5 (14.7%)	
T2	22 (15.5 %)	4 (11.8%)	
T3	21 (14.8 %)	5 (14.7%)	
T4a	37 (26.1 %)	15 (44.1%)	
T4b	20 (14.1 %)	5 (14.7%)	
N-classification			0.511
N0	80 (56.3 %)	14 (17.5 %)	
N1	12 (8.5 %)	4 (33.3 %)	
N2a	3 (2.1 %)	1 (33.3 %)	
N2b	22 (15.5 %)	7 (31.8 %)	
N2c	8 (5.6 %)	3 (37.5 %)	
N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
N3b	17 (12.0 %)	5 (29.4 %)	
Combination of T and N			0.079
T1-N0	36 (25.4 %)	3 (8.3 %)	
T1-N1	4 (2.8 %)	1 (25.0 %)	
T1-N2a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T1-N2b	1 (0.7 %)	1 (100.0 %)	
T1-N2c	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T1-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T1-N3b	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T2-N0	11 (7.7 %)	3 (27.3 %)	
T2-N1	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2b	4 (2.8 %)	1 (25.0 %)	
T2-N2c	2 (1.4 %)	0 (0.0 %)	
T2-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	

T2-N3b	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	
T3-N0	12 (8.5 %)	3 (25.0 %)	
T3-N1	1 (0.7 %)	1 (100.0 %)	
T3-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T3-N2b	2 (1.4 %)	1 (50.0 %)	
T3-N2c	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T3-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T3-N3b	5 (3.5 %)	0 (0.0 %)	
T4-N0	21 (14.8 %)	5 (23.8 %)	
T4-N1	6 (4.2 %)	2 (33.3 %)	
T4-N2a	1 (0.7 %)	1 (100.0 %)	
T4-N2b	15 (10.6 %)	4 (26.7 %)	
T4-N2c	5 (3.5 %)	3 (60.0 %)	
T4-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T4-N3b	9 (6.3 %)	5 (55.6 %)	
Lymph vessel invasion			0.102
No (L0)	50 (35.2 %)	8 (16.0 %)	
Yes (L1)	92 (64.8 %)	26 (28.3 %)	
Blood vessel invasion			0.525
No (V0)	129 (90.8 %)	32 (24.8 %)	
Yes (V1)	13 (9.2 %)	2 (15.4 %)	
Perineural invasion			0.125
No (Pn0)	125 (88.0 %)	27 (21.6 %)	
Yes (Pn1)	17 (12.0 %)	7 (41.2 %)	
Distant metastasis			0.120
No	117 (82.4 %)	25 (21.4 %)	
Yes	25 (17.6 %)	9 (36.0 %)	
Second primary tumour			1.000
No	136 (95.8 %)	33 (24.3 %)	
Yes	6 (4.2 %)	1 (16.7 %)	

Table F: Analysis of risk factors for secondary carcinoma in 142 OSCC patients

<i>Variable</i>	<i>Number of patients</i>	<i>Number and percentage of patients who developed second primary tumour</i>	<i>p</i>
Tumour localisation			0.964
Tongue	43 (30.3 %)	2 (4.7 %)	
Mouth bottom	31 (21.8 %)	1 (3.2 %)	
Mandible	29 (20.4 %)	2 (6.9 %)	
Planum buccale	11 (7.7 %)	0 (0.0 %)	
Spatium masticatorium	11 (7.7%)	1 (9.1 %)	
Soft palate	8 (5.6 %)	0 (0.0 %)	
Maxilla and hard palate	4 (2.8 %)	0 (0.0 %)	
Sinus maxillaris	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	
Lip red	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
Salivary gland	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
Grading			0.340
Well (G1)	24 (16.9 %)	2 (8.3 %)	
Moderate (G2)	86 (60.6 %)	2 (2.3 %)	
Poor (G3)	32 (22.5 %)	2 (6.3 %)	
T-classification			0.054
T1	42 (29.6 %)	5 (11.9 %)	
T2	22 (15.5 %)	0 (0.0 %)	
T3	21 (14.8 %)	0 (0.0 %)	
T4a	37 (26.1 %)	1 (2.7 %)	
T4b	20 (14.1 %)	0 (0.0 %)	
N-classification			0.501
N0	80 (56.3 %)	5 (6.3 %)	
N1	12 (8.5 %)	1 (8.3 %)	
N2a	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	
N2b	22 (15.5 %)	0 (0.0 %)	
N2c	8 (5.6 %)	0 (0.0 %)	
N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
N3b	17 (12.0 %)	0 (0.0 %)	
Combination of T and N			0.527
T1-N0	36 (25.4 %)	5 (13.9 %)	
T1-N1	4 (2.8 %)	0 (0.0 %)	
T1-N2a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T1-N2b	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T1-N2c	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T1-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T1-N3b	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T2-N0	11 (7.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N1	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2b	4 (2.8 %)	0 (0.0 %)	
T2-N2c	2 (1.4 %)	0 (0.0 %)	
T2-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	

T2-N3b	3 (2.1 %)	0 (0.0 %)	
T3-N0	12 (8.5 %)	0 (0.0 %)	
T3-N1	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T3-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T3-N2b	2 (1.4 %)	0 (0.0 %)	
T3-N2c	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T3-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T3-N3b	5 (3.5 %)	0 (0.0 %)	
T4-N0	21 (14.8 %)	0 (0.0 %)	
T4-N1	6 (4.2 %)	1 (16.7 %)	
T4-N2a	1 (0.7 %)	0 (0.0 %)	
T4-N2b	15 (10.6 %)	0 (0.0 %)	
T4-N2c	5 (3.5 %)	0 (0.0 %)	
T4-N3a	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
T4-N3b	9 (6.3 %)	0 (0.0 %)	
Lymph vessel invasion			0.185
No (L0)	50 (35.2 %)	4 (8.0 %)	
Yes (L1)	92 (64.8 %)	2 (2.2 %)	
Blood vessel invasion			0.650
No (V0)	129 (90.8 %)	6 (4.7 %)	
Yes (V1)	13 (9.2 %)	0 (0.0%)	
Perineural invasion			1.000
No (Pn0)	125 (88.0 %)	5 (4.0 %)	
Yes (Pn1)	17 (12.0 %)	1 (5.9 %)	

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Marcus Gerressen bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich danke Ihm für die Idee dieses Forschungsvorhabens während meiner Famulatur in der MKG-Chirurgie, seiner Hilfestellung bei der Durchführbarkeit dieser Dissertation, sowie sein offenes Ohr für Fragen bei den nächsten Schritten auf dem Weg zur Promotion.

Herrn Dr. med. dent. Rezart Qorri und Dr. med. dent. Nelson Noroozi danke ich für ihr Engagement bei der Untersuchung, Behandlung und Tumornachsorge unserer Patientinnen und Patienten im HBK Zwickau.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Ali Modabber einerseits für das Ermöglichen dieser Dissertation an der Uniklinik RWTH Aachen und andererseits für seine Hilfestellung bei der Bearbeitung erforderlicher Dokumente.

Meiner Mutter Dr. med. dent. Ina Marion Gerlach möchte ich besonders für die mentale und finanzielle Unterstützung während meines Medizinstudiums und insbesondere während meines Freisemesters zur Datenerhebung dieser Dissertation bedanken. Ohne Sie und die Möglichkeit der Ferienarbeit in ihrer Zahnarztpraxis hätte ich vermutlich nie so großes Interesse an der MKG-Chirurgie entwickelt und diese Arbeit wäre in dieser Art und Weise nie zustande gekommen.

Mein größter Dank gilt insbesondere meinem Partner und mittlerweile Verlobten Dipl.-Ing. Felix Keßler, der mir mit seinen Fachkenntnissen in der Erstellung von Formeln bei Microsoft Excel und Handhabung von SPSS zur Seite gestanden hat, und der mir während der vielen Krisen, die eine Doktorarbeit so bereit hält, immer eine große Stütze war und mich gelehrt hat, Probleme lösungsorientiert zu betrachten.

Vielen Dank an all diese Unterstützer.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

- bei mir (Annemarie Viktoria Gerlach, Oststraße 66, 08233 Treuen),

und

- Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Marcus Gerressen (Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau, Karl-Keil-Str. 35, 08060 Zwickau)

hinterlegt sind.

Eidesstattliche Erklärung über den Eigenanteil gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, Annemarie Viktoria Gerlach, an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation „Metastasierungs- und Rezidivverhalten, so wie Überlebenszeitanalyse von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom im Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau – einem Krankenhaus im ehemaligen Uranabbaugebiet der Wismut AG“ dargestellten Ergebnisse erhoben habe.

Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind.

	Annemarie Viktoria Gerlach	PD Dr. Dr. Marcus Gerressen	Dr. Rezart Qorri	Dr. Nelson Noroozi	Prof. Dr. Dr. Ali Modabber	Chat GPT	Summe (%)
Studienüberwachung		100					100
Studien-Design /-Konzeption	50	45			5		100
Untersuchung der Probanden		50	25	25			100
Datenerhebung	100						100
Datenauswertung	100						100
Statistische Auswertung	100						100
Bereitstellung von Materialien		80			20		100
Interpretation der Datenauswertung	85	15					100
Verfassung der Dissertation	100						100
Sprachliche Korrektur	90	9				1	100

Annemarie Viktoria Gerlach

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Annemarie Viktoria Gerlach.

PD Dr. med. Dr. med. dent. Marcus Gerressen

Lebenslauf

Annemarie Viktoria Gerlach

Name Annemarie Viktoria Gerlach
geboren am 11.07.1998 in Rodewisch
Anschrift Oststraße 66, 08233 Treuen
E-Mail annemarie_gerlach@outlook.de
Telefonnummer 01733873301



Berufliche Laufbahn

2012 bis 2017 Zahnarztpraxis Dr. Ina Gerlach:
Ferienarbeit als Zahnarzt-Assistenz

Mai 2014 Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin Regine und Jochen Stark: **Schulpraktikum**

August 2017 Stadt-Apotheke Treuen Christoph Krumbiegel:
Ferienarbeit in der Apotheke

Februar bis März 2018 HELIOS Park-Klinikum Leipzig:
Pflegepraktikum in der Viszeral- & Thoraxchirurgie

Juli bis August 2018 Sächsisches Krankenhaus Rodewisch: **Pflegepraktikum in der Allgemeinen Psychiatrie und Neurologie**

Februar bis März 2019 Universitätsklinikum Leipzig:
Pflegepraktikum in der Neurochirurgie

Februar bis März 2020 Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau:
Famulatur in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (MKG)

August 2020 bis September 2020 Gemeinschaftspraxis Katrin und Falk Dressel:
Hausarztfamulatur

September 2020 bis Februar 2021 Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau:
Freisemester für die Doktorarbeit und Nebenjob als studentische OP-Assistenz in der MKG

Februar 2021 bis März 2021 Paracelsus-Klinik Zwickau:
Famulatur in der Neurochirurgie

September 2021 bis Oktober 2021 Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau:
Famulatur in der Notaufnahme

Februar 2022 bis März 2022	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau: Famulatur in der Thoraxchirurgie
Oktober 2021 bis Dezember 2022	Universitätsklinikum Leipzig: Nebenjob als Studentische Hilfskraft in der Unfallchirurgie / Orthopädie / Plastischen Chirurgie
Mai 2023 bis September 2023	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau: Chirurgisches PJ-Tertial (Unfallchirurgie, MKG)
September 2023 bis Dezember 2023	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau: Wahl-PJ-Tertial (HNO)
Januar 2024 bis April 2024	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau: Internistisches PJ-Tertial (Zentrale Notaufnahme, Intensivstation, Geriatrie)
11. Juli 2024	Universität Leipzig Approbation als Ärztin
seit September 2024	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau: Ärztin in Weiterbildung für Unfallchirurgie und Orthopädie

Bildungsweg

2005-2009	Grundschule Stützensgrün
2009-2017	Johann-Heinrich Pestalozzi Gymnasium Rodewisch 17.06.2017: Abitur
2017-2024	Universität Leipzig Studium der Humanmedizin 16.09.2019: Erstes Staatsexamen 14.04.2023: Zweites Staatsexamen 29.05.2024: Drittes Staatsexamen