

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen  
Universität München, Klinikum rechts der Isar

---

**Metastasierungsverhalten des Mundhöhlenkarzinoms in Abhängigkeit  
von der anatomischen Lokalisation. Eine retrospektive Studie über  
Plattenepithelkarzinome des Unterkiefers**

---

Berat Kurt

---

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der  
Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

---

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. Dr. Jochen Weitz
2. Prof. Dr. Dr. Klaus Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde 8.12.2020 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.05.2021 angenommen.

---

Diese Arbeit widme ich  
meiner geliebten Tochter  
Mariam Safia Kurt  
(17.02.2017 - 07.12.2017)

---

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>                                      | <b>5</b>  |
| 1.1 ANATOMIE DER MUNDHÖHLE                                | 8         |
| 1.2 ANATOMIE DES LYMPHSYSTEMS                             | 12        |
| 1.3 ERKRANKUNGEN DER MUNDHÖHLE                            | 13        |
| 1.4 MUNDHÖHLENKARZINOM                                    | 15        |
| 1.5 ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE                           | 18        |
| 1.6 PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN                                 | 19        |
| 1.7 KLASSIFIKATION DER ZERVIKALEN LYMPHKNOTEN             | 22        |
| <b>2. PROBLEMSTELLUNG, HYPOTHESEN UND ZIEL DER ARBEIT</b> | <b>25</b> |
| <b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b>                          | <b>26</b> |
| 3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN           | 27        |
| 3.2 MATERIAL UND METHODE                                  | 28        |
| 3.3 DATENERHEBUNG   | 28        |
| 3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG                               | 30        |
| <b>4. ERGEBNISSE</b>                                      | <b>31</b> |
| 4.1 ALTER   | 31        |
| 4.2 GESCHLECHT  | 32        |
| 4.3 BILDGEBUNG  | 33        |
| 4.4 HISTOLOGISCHE PARAMETER                               | 34        |
| 4.5 LYMPHOGENE METASTASIERUNG                             | 39        |
| 4.6 OKKULTE METASTASIERUNG                                | 45        |
| 4.7 FERNMETASTASEN  | 46        |
| 4.8 MULTIVARIANZANALYSE                                   | 47        |
| <b>5. DISKUSSION</b>                                      | <b>48</b> |
| 5.1 VOR- UND NACHTEILE DER RETROSPEKTIVEN STUDIE          | 48        |
| 5.2 DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE                            | 49        |
| <b>6. DISKUSSION DER HYPOTHESEN</b>                       | <b>55</b> |
| <b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b>                                 | <b>71</b> |
| <b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>                           | <b>73</b> |
| <b>9. TABELLENVERZEICHNIS</b>                             | <b>74</b> |
| <b>10. LITERATUR</b>                                      | <b>75</b> |
| <b>11. DANKSAGUNG</b>                                     | <b>89</b> |

---

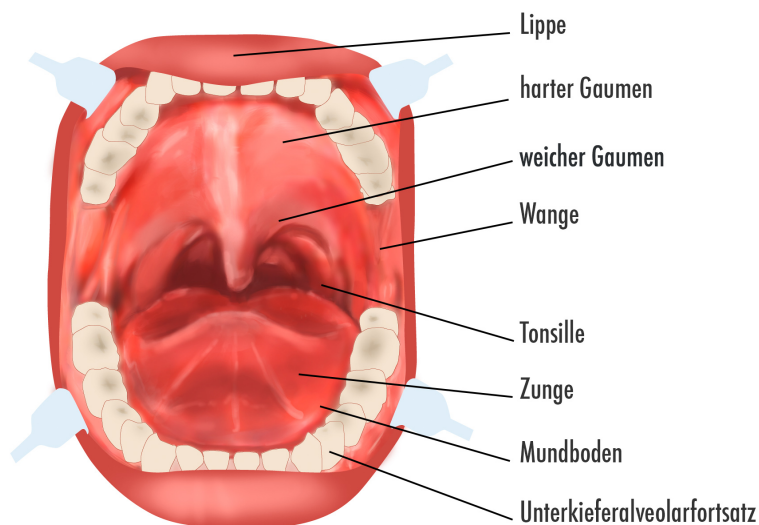
## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|              |  |
|--------------|--|
| %            | Prozent  |
| ca.          | circa  |
| CT           | Computertomografie   |
| DGMKG        | Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie                                   |
| DÖSAK        | Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich |
| Dr.med.      | Doctor medicinae   |
| Dr.med.dent. | Doctor medicinae dentariae   |
| Gl.          | Glandula   |
| HNO          | Hals-, Nasen- und Ohrenarzt  |
| LK           | Lymphknoten  |
| LN. ; Lnn.   | Lymphonodus; Lymphonodi (Pl.)  |
| M./Mm.       | Musculus / Musculi (Pl.)   |
| MDT          | Magen-Darm-Trakt   |
| MKG          | Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie   |
| MRT          | Magnet Resonanz Tomografie   |
| MSH          | Mundschleimhaut  |
| n            | Fallzahl / Stichprobe  |
| ND           | Neck Dissection  |
| OK           | Oberkiefer   |
| PD.          | Privatdozent   |
| PECA         | Plattenepithelkarzinom   |
| Prof.        | Professor  |
| s.           | siehe  |
| SIN          | squamöse intraepitheliale Neoplasie  |
| Syn.         | Synonym  |
| TNM          | Classification of malignant Tumors   |
| UICC         | Union internationale contre le cancer  |
| UK           | Unterkiefer  |
| WHO          | World Health Organisation  |
| z.B.         | zum Beispiel   |

---

# 1. Einleitung

Die Mundhöhle (s. Abbildung I) ist ein mit der Mundschleimhaut (MSH) ausgekleideter anatomischer Zugang zum Verdauungstrakt und weist ein mehrschichtiges Plattenepithel zum Schutz vor Abrieb durch aufgenommene Nahrung auf. Aus diesem Plattenepithel können bösartige Tumore entstehen. Die vorliegende Dissertation befasst sich näher mit diesem Thema. Begrenzt wird die Mundhöhle durch die Lippen, die Wangen, den Gaumen, die Gaumenbögen, den Tonsillarbereich, die Zunge und den Mundboden (Gerhard, Aust et al. 2006). Wesentliche Bestandteile der Mundhöhle sind Zunge, Zähne, MSH, Speicheldrüsen und das Produkt der Speicheldrüsen, der Speichel (Welsch und Deller 2010).



**Abbildung I: Mundhöhle**

Viele biologische Aufgaben werden der Mundhöhle zugeordnet, wie die Aufnahme und mechanische Zerkleinerung der Nahrung durch die Zähne und die chemische Verdauung der Nahrung durch den enzymhaltigen Speichel aus den Speicheldrüsen. Die Mundhöhle stellt mittels des Enzyms Amylase durch die Spaltung der Kohlenhydrate den ersten Abschnitt der menschlichen Verdauung von Nahrungsmitteln dar. Durch die damit verbundene Aufrechterhaltung des Energiebedarfes des Körpers in Kombination mit dem

---

Geschmacksinn ist der Mensch in der Lage, über die Schleimhaut der Zunge Geschmack in verschiedenen Qualitäten zu empfinden.

Die dazu benötigten Sinneszellen sind auf der Zunge und teilweise auf der Rachenschleimhaut zu finden. Die aufgenommene Nahrung wird mit dem Geschmacks-, Tast-, Temperatur- und Schmerzsinne auf Verzehrbarekeit überprüft, dann mithilfe der Zunge zu einem Bolus durchmischt, geformt und verschluckt (Waldeyer 2002).

Die Mundhöhle hat für die Phonetik, die Lautbildung und für die zwischenmenschliche sprachliche Kommunikation eine große Bedeutung. Außerdem spiegelt das Gesicht mit der mimischen und perioralen Muskulatur beim Lächeln oder beim Trauern die psychische Verfassung des Menschen wider (Adler, Herrmann et al. 2002; Junqueira und Carneiro 2005; Gerhard, Aust et al. 2006; Bork, Burgdorf et al. 2008).

Der Mund spielt eine große Rolle für die ersten zwischenmenschlichen Beziehungen der Menschen, sei es beim Stillen des Kleinkindes oder in anderer Weise wie z. B. beim Sprechen. Das zentrale Nervensystem ist über die MSH, die Kaumuskulatur, die Zähne und die Zunge in dieser Region stark neural repräsentiert. Aus diesem Grund ist der Mund gegenüber Störfaktoren sehr empfindlich. Im Krankheitsfall, bedingt z. B. durch eine Xerostomie post radiationem oder andere Krankheiten wie Tumoren, ist die Lebensqualität eines Menschen stark beeinflusst. Auf der anderen Seite sind die Kompensationsmöglichkeiten, wie Schonhaltung der Kiefermuskulatur für als störend empfundene Faktoren nicht zu unterschätzen (Adler, Herrmann et al. 2002).

Bei großen Anstrengungen und hohem Sauerstoffbedarf kann die Mundhöhle als ein Teil der oberen Atemwege beim Ein- und Ausatmen fungieren, indem größere Luftvolumina hindurchgeschleust werden als durch die anatomisch engeren Nasenwege (Rost und Appell 2001; Siebert, Breuer et al. 2004; Drake und Vogl 2007).

Keime, Noxen oder andere schädliche Stoffe gelangen mit der Nahrung durch die Mundhöhle in den MDT und müssen dort unschädlich gemacht werden. Eine Form der immunologisch unspezifischen Abwehr des Menschen ist die enzymatische Verdauung der Mikroorganismen. Diese Verdauung fängt bereits mit dem Kauakt durch das Enzym Lysozym der Speicheldrüsen an und wird im Magen durch weitere Enzyme fortgeführt. Eine weitere Abwehrfunktion im Mund erfüllen die Antikörper. Immunglobulin A bindet sich an die Mikroorganismen und aktiviert Makrophagen oder T-Killer-Zellen, die wiederum die Mikroorganismen verdauen. Diese Abwehrzellen, zu denen auch die B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und dendritischen Zellen gehören, befinden sich sowohl

---

im Blut als auch in der Sulkusflüssigkeit. Sie werden über die sekundären lymphatischen Organe gefördert (Schiebler und Korf 2007; Bork, Burgdorf et al. 2008).

Mikrobiologisch gesehen besiedeln viele Keime die Mundhöhle. Im Speichel liegt deren Zahl bei  $10^9$ /ml. Die vielen Nischen der Zähne, der Zunge, der Tonsillarkrypten, der Wangenschleimhaut, des Gaumens und der Gingiva stellen eine Besiedlungsoberfläche und ökologische Landschaften für Mikroorganismen dar. Diese Keime haben Zugriff auf die vorhandenen Nährstoffe und bilden eine stabile Mundflora. Wenn die Widerstandskraft der Mundhöhle oder die natürliche Reinigung des Speichels abnimmt, können diese Keime jedoch auch eine negative Auswirkung auf die Mundhöhle haben (Köhler, Fleischer et al. 2001).

---

# 1.1 Anatomie der Mundhöhle

## 1.1.1 Makroskopische Anatomie

### 1.1.1.1 Mundschleimhaut (Tunica mucosa oris)

Die makroskopische Unterteilung der Mundhöhle wird in drei Bereiche vorgenommen. Diese sind der Mundvorhof (Vestibulum oris), die eigentliche Haupthöhle (Cavum oris propria) und die Schlundenge (Isthmus faucium), die in den Pharynx überleitet (Benninghoff und Drenckhahn 2002; Schiebler und Korf 2007). Die Mundhöhle ist mit Ausnahme der Zähne mit einer dreischichtigen MSH ausgekleidet. Diese wird auch als Tunica mucosa oris bezeichnet (Pschyrembel 2011).

Eine funktionelle Unterteilung der MSH ist wie folgt möglich (Schwenzer und Ehrenfeld 2000):

1. **mastikatorische MSH:** verhorntes (auch keratinisiertes) Plattenepithel im Bereich von mechanisch beanspruchten Schleimhäuten ohne spezifische Zellaufgaben, wie der harte Gaumen und die Gingiva;
2. **auskleidende MSH:** unverhorntes Plattenepithel; Kaufunktionell wird die auskleidende Schleimhaut kaum beansprucht, wie z. B. der weiche Gaumen, die Wangen, die Zungenunterseite, der Mundboden, die Alveolarfortsätze und der Mundvorhof;
3. **spezialisierte MSH:** verhorntes Plattenepithel mit zusätzlicher Funktion wie Geschmacksempfindung auf der Zunge.

Zu den Aufgaben der MSH gehören die Barriere- und die Permeabilitätsfunktion gegenüber dem Eindringen von Mikroorganismen und Noxen. Die MSH ist in der Lage, einerseits Medikamente durch die Mucosa passieren zu lassen, andererseits Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen nicht passieren zu lassen.

Mikroanatomische Strukturen wie die desmosomale Zellverbindung oder der Hemidesmosomenapparat übernehmen diese Aufgabe. Diese Barriere muss auch physikalisch-mechanischen Belastungen beim Kauen von fester Nahrung standhalten. Die MSH kann als Schutzfaktor zwischen dem Körper und der Außenwelt angesehen



---

werden, sie zählt zu den angeborenen mechanischen Immunitäten des Körpers (Bork, Burgdorf et al. 2008).

### **1.1.1.2 Zähne (Dentes)**

Menschen sind diphyodont, d. h., sie haben ein Wechselgebiss mit einem Milchgebiss und einem bleibenden Gebiss. Der Durchbruch der Milchzähne beginnt mit sechs Monaten und wird mit dem permanenten Gebiss im Alter von sechs Jahren weitergeführt (Riede 2009; Welsch und Deller 2010). Außerdem ist das menschliche Gebiss heterodont, d. h., dass die Zähne spezielle Funktionen und Formen haben: Es gibt Schneide-, Eck-, Backen- und Mahlzähne. Das Milchgebiss beinhaltet insgesamt zwanzig Zähne, acht Schneidezähne, vier Eckzähne und acht Molaren. Das permanente Gebiss beinhaltet insgesamt 32 Zähne, acht Schneidezähne, vier Eckzähne, acht Prämolaren und zwölf Molaren (Drake und Vogl 2007). Makroskopisch wird ein Zahn in die Zahnkrone (Corona dentis), den Zahnhals (Cervix dentis) und die Zahnwurzel (Radix dentis) unterteilt.

Eine anatomische Besonderheit ist die embryologische Abstammung der Zähne, die sowohl aus dem Ektoderm als auch aus dem Mesoderm stammen. Die Schmelzschicht stammt aus dem Ektoderm, während Dentin, Pulpa und Zement aus dem Mesoderm stammen (Bork, Burgdorf et al. 2008).

### **1.1.1.3 Speicheldrüsen (Glandulae salivariae)**

Bei der Verdauung und in der Abwehr spielt eine große Anzahl an Speicheldrüsen eine bedeutende Rolle. Die Speicheldrüsen werden in mehrere kleine in der MSH gelegene Gl. salivariae minores und drei große paarige außerhalb der MSH gelegene Gl. salivariae majores unterschieden.

Die Gl. salivariae majores sind jeweils von einer fibrösen Kapsel umhüllt. Sie geben ihren Speichel durch ein Netzwerk von feinen Gängen in einen größeren Ausführungsgang, den Ductus excretorius, ab. Dieser wiederum führt in die Mundhöhle. Zu den Gl. salivariae minores zählen die Gl. labiales, buccales, palatinae und linguales. Zu den Gl. salivariae majores gehören die Gl. parotidea, submandibularis und sublingualis. Der Speichelfluss ist tageszeitlichen Schwankungen unterworfen. Nicht alle Speicheldrüsen produzieren

---

den gleichen Speichel. Zum einen gibt es den eher serösen Speichel (aus der Gl. parotidea und Gl submandibularis) und auf der anderen Seite den eher mukösen Speichel (aus der Gl. sublingualis) (Benninghoff und Drenckhahn 2002).

#### **1.1.1.4 Kaumuskulatur (Musculi masticatorii)**

Im menschlichen Körper sind vier verschiedene paarige Kaumuskeln zu finden. Eingeteilt werden sie in Adduktoren (Kieferschließer) und Abduktoren (Kieferöffner). Zu den Adduktoren zählen die Mm. masseter, temporalis und pterygoideus medialis und zu den Abduktoren zählt der M. pterygoideus lateralis. Nerval werden alle Kaumuskeln über den N. mandibularis (V3) versorgt (Benninghoff und Drenckhahn 2002).

#### **1.1.2 Mikroskopische Anatomie**

Histologisch wird die MSH in drei Schichten eingeteilt (s. Abbildung II) (Lippert 2006):

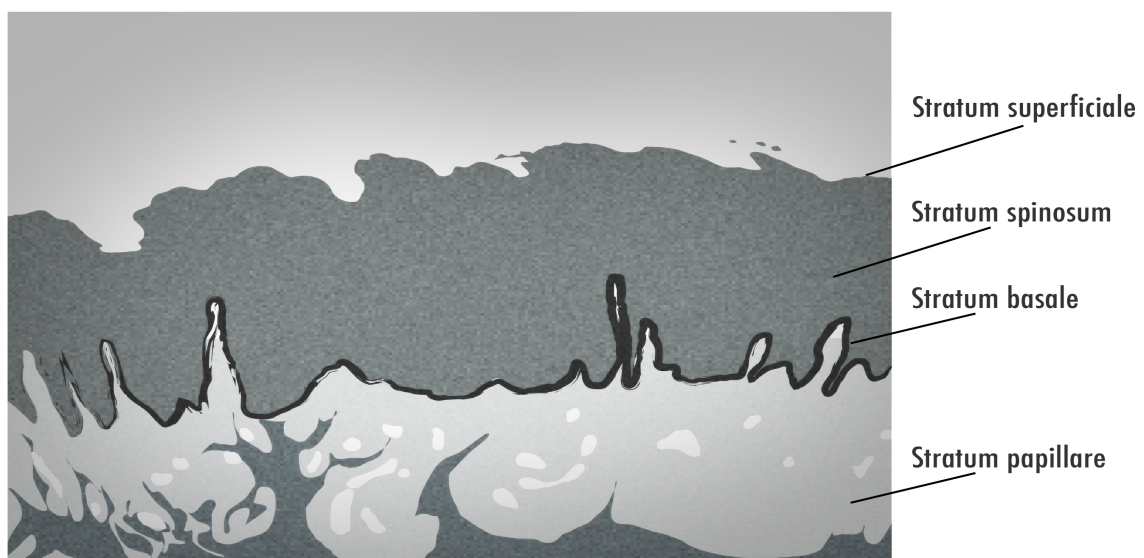
- 1. Epithel:** Einteilung je nach Lokalisation in unverhorntes oder verhorntes mehrschichtiges Plattenepithel;
- 2. Lamina propria:** Synonym für die Bindegewebsschicht, die feine Blutgefäße aufweist. In der Lamina propria der MSH ist keine muskuläre Schicht zu finden. Die Lamina propria ist mit dem Epithel verzahnt, enthält als freie Zellen vor allem Lymphozyten oder Makrophagen und geht ohne eine scharfe Begrenzung in die Tela submucosa über;
- 3. Tela submucosa:** In dieser Schicht sind viele seröse Schleimdrüsen oder regionalbezogene kleine Speicheldrüsen zu finden wie z. B. auf den Lippen. In der Regel ist diese Schicht locker, jedoch an einigen Stellen über straffe Fasern mit dem Kieferknochen und mit dem Periost verbunden.

Die MSH hat den gleichen Schichtaufbau wie die äußere Haut (s. Abbildung II). Der Unterschied besteht darin, dass die Keratinisierung weitgehend fehlt. Durch diese Tatsache erscheint die MSH hellrosa, da die feinen Gefäße besser durchscheinen. Eine

---

der lokoregionären Ausnahmen ist der Gaumen. An dieser Stelle der Mundhöhle ist die Schleimhaut ortho- und parakeratinisiert (Bork, Burgdorf et al. 2008).

Eine weitere Ausnahme ist die masticatorische Schleimhaut, die keratinisiert ist und einen Teil der Mundhöhle bedeckt (s. Seite 8). Weitere Unterschiede zur normalen äußeren Haut sind der Aufbau der Submukosa, die Struktur der Lamina propria, die Morphologie der Epithel-Bindegewebs-Grenze und die Stärke des Epithels (Schwenzer und Ehrenfeld 2000).



**Abbildung II: Histologie der MSH**

---

## 1.2 Anatomie des Lymphsystems

Zur Historie der Lymphgefäße ist festzuhalten, dass schon um 300–250 v. Chr. die Anatomen Herophilos und Erasistratos einen Teil der Anatomie des Lymphsystems ergründeten. Damals bezeichneten sie Lymphgefäße als Gefäße mit „weißem Blut“, „ungefärbter Flüssigkeit“ oder auch als „milchhaltige Darmmaterie“ (Werner 2002). Der menschliche Körper hat etwa 800 Lymphknoten (LK), davon sind 300 (ca. 37 %) im zervikalen Halsbereich zu finden (Som 1987; Werner, Dunne et al. 2002; Cohnen 2012). Die Hauptfunktion des lymphatischen Systems ist die Abwehr von Erregern und Fremdzellen sowie Tumorzellen. Dieses System erfüllt mit der Produktion von Antikörpern, der Differenzierung von B-Lymphozyten oder auch mit der Proliferation von T-Lymphozyten einen zentralen Teil des spezifischen Immunsystems des menschlichen Körpers (Benninghoff und Drenckhahn).

Im histologischen Feinbau und in der topografischen Anatomie ähnelt das Lymphgefäßsystem dem Venensystem.

Die Anatomie des Lymphsystems besteht aus zwei grundlegenden Bereichen. Der erste ist das Lymphsystem mit den Lymphgefäßen, die in das Venensystem fließen. Der zweite Bereich beinhaltet die lymphatischen Organe, die wiederum in die primären (mit Thymus als einzigem Organ) und in die sekundären lymphatischen Organe (wie Lymphfollikel, Milz, Tonsillen, und LK) unterteilt werden (Benninghoff und Drenckhahn 2002).

Der Lymphabfluss der Mundhöhle erfolgt über die Lnn. submandibulares, Lnn. submentales und Lnn. sublingualis zu den Lnn. jugulodigastrici und von dort wiederum zu den tieferen LK des Halses, den Lnn. cervicales profundi. Klinisch gesehen sind die Lnn. von großer Bedeutung, da nicht nur Keime und toxische Substanzen, sondern auch Tumorzellen dort abgefiltert werden und über die Blutbahn in andere Organe als Metastasen gelangen können (Benninghoff und Drenckhahn 2002).

Zu den Lnn. submandibulares gehören in der Regel fünf bis acht Knoten, die entlang des Unterkieferrandes im Trigonum submandibulare zu finden sind. Diese LK verfügen über Zuflüsse aus dem Mittelteil des Gesichts, den Zähnen, dem Zahnfleisch, der Zunge und dem Mundboden.

Vom seitlichen Teil der Zunge verlaufen die Zuflüsse in die Lnn. sublinguales, die wiederum über die Lnn. submandibulares verbunden sind. Zu den Lnn. submentales gehören in der Regel ein bis zwei Knoten, die unterhalb des Kinns zwischen Venter ant. des M. digastricus, Zungenbein und dem Kinn liegen.

---

Die Quellen dieser LK befinden sich in der Haut, der Unterlippe, dem Kinn und der Zungenspitze. Der weitere Abfluss erfolgt über die Lnn. submandibularis in die Lnn. cervicales profundi (Benninghoff und Drenckhahn 2002).

Auffällige LK können klinisch ertastet und untersucht werden oder mittels radiologischer Methoden wie Sonografie, Lymphszintigraphie, MRT oder CT dargestellt und beurteilt werden (Ludwig, Rieger et al. 2010).

## **1.3 Erkrankungen der Mundhöhle**

Die häufigsten Erkrankungen der Mundhöhle sind Karies, Gingivitis und Parodontitis (Schwenzer und Ehrenfeld 2000).

Karies (Zahnfäule) ist eine Erkrankung der Zahnhartsubstanz. Diese Erkrankung hat ihren Ursprung in einem multifaktoriellen Geschehen. Hierbei spielen die Zusammensetzung der Bakterienbesiedlung in der Mundhöhle, die Mundhygiene, angeeignete Essgewohnheiten, die mechanische Belastung und die Wirkungszeit von niedermolekularen Kohlenhydraten in der Mundhöhle eine wesentliche Rolle. Durch diese Faktoren kommt es zu einer Demineralisation und Proteolyse des Schmelzes und zur Zerstörung des Zahnes (Ettinger 1999; Gängler 2005).

Entzündungen des Zahnhalteapparates (Gingivitis und Parodontitis) gehören zusammen mit Karies zu den häufigsten intraoralen Erkrankungen. Die Gingivitis bezieht sich allein auf eine Entzündung der Gingiva und die Parodontitis auf die Entzündung des Zahnhalteapparates. Die meisten Fälle entstehen durch eine mangelnde Mundhygiene, die damit verbundene Plaquebesiedlung und einige Cofaktoren, wie Stoffwechselstörungen oder auch das Rauchen von Zigaretten (Bork, Burgdorf et al. 2008).

Die MSH kann sich benigne oder maligne verändern. Zu diesen Veränderungen zählen verschiedene Arten von Zysten, die Morsicatio buccarum, Hämangiome, präkanzeröse Läsionen (Leukoplakien/Erythroplakie) sowie das PECA.

Außerdem können sich allgemeine Infektionen in der Mundhöhle manifestieren. Die häufigsten Infektionen der Mundhöhle werden durch Herpesviren verursacht. Eine weitere Infektion ist z. B. eine Pilzinfektion (Soor). Diese Infektion kommt vor allem bei Patienten mit einem Immundefizit vor. In seltenen klinischen Fällen kann es durch

---

Mangelzustände zu einer Entzündung der Zunge und der Mundhöhle kommen (Ship, Miller et al. 1977; Owotade, Patel et al. 2013).

Des Weiteren können sich Systemerkrankungen in der Mundhöhle niederschlagen. Dazu zählen Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Pemphigus vulgaris, Lichen der MSH oder weitere Erkrankungen wie Anämie, Leukämie, Diabetes mellitus, das Sjögren-Syndrom oder Tuberkulose (Fistarol und Itin 2009).

Als häufigste hereditäre Veränderung der Mundhöhle ist die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte in all ihren Formen mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:500 zu erwähnen (Schwenzer und Ehrenfeld 2010).

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der häufigsten malignen MSH-Erkrankung, dem PECA der Mundhöhle und dessen Metastasierungsverhalten in den regionären zervikalen Lymphknoten.

---

## 1.4 Mundhöhlenkarzinom

Mundhöhlenkarzinome umfassen alle malignen plattenepithelialen Tumore der MSH und der Zunge. Diese Karzinome gehören zum squamösen Typ, d. h., sie entstehen aus den Zellen der Schleimhaut des Oberflächenepithels. Außerdem weist das PECA der MSH alle Kriterien der Malignität auf (s. Tabelle I). Zu diesen Kriterien gehört eine entdifferenzierte Tumorzelle. Damit ist die Umwandlung einer differenzierten Zelle in eine weniger differenzierte bzw. entdifferenzierte dysplastische Tumorzelle gemeint. Weitere Kriterien sind das Wachstum ohne Kontrollmechanismen und hohe Mitoseraten. Außerdem sind das invasive Wachstum und das infiltrierende Verhalten des Tumors in Nachbarstrukturen weitere Kennzeichen. Das letzte Kriterium ist das Metastasierungsverhalten, das die lymphogene oder hämatogene Metastasierung umfasst.

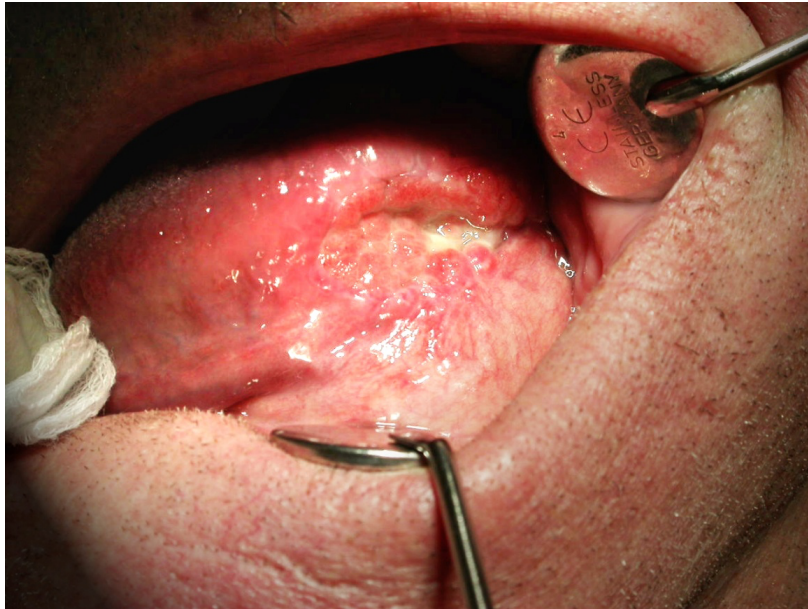
|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Zelldifferenzierung</b> | <b>entdifferenzierte Tumorzelle</b>                     |
| <b>Wachstumsrate</b>       | <b>unkontrolliertes Wachstum, hohe Mitoserate</b>       |
| <b>Wachstumsverhalten</b>  | <b>invasiv wachsend</b>                                 |
| <b>Metastasierung</b>      | <b>lokal lymphogen und in seltenen Fällen hämatogen</b> |

**Tabelle I: Malignitätskriterien bei Tumoren**

Beim Mundhöhlenkarzinom liegt histologisch gesehen das PECA vor. Betroffen sind hierbei über 90 % aller malignen Tumore in der Mundhöhle (Weinberg und Estefan 2002; Wolff, Follmann et al. 2012) (s. Abbildung III). Definitionsgemäß ist das PECA (Oral-Squamos-Cell-Carzinoma) eine maligne Geschwulst, die ihren histologischen Ursprung in den Plattenepithelien der Mundhöhle oder der Zungenschleimhaut hat und alle Malignitätskriterien erfüllt (Riede 2009).

---

Das PECA kann auch von einem anderen Gewebe ausgehen, das selbst kein Plattenepithel aufweist, aber die Fähigkeit zu einer Plattenepithelmetaplasie hat. Diese Tatsache wird z. B. bei einem Lungenkarzinom häufig beobachtet.



**Abbildung III: PECA der Zunge**

Das Mundhöhlenkarzinom wurde als die „vergessene Krankheit“ (Meskin 1994) bezeichnet, da in der Öffentlichkeit das Bewusstsein über diese Krankheit und die Kenntnis der Problematik der Mundhöhlenerkrankungen für die Patienten relativ gering ist (Warnakulasuriya, Harris et al. 1999; Vora, Yeoman et al. 2000; Cruz, Le Geros et al. 2002). Die Patienten empfinden anfangs oft keinen Schmerz. Aus diesem Grund kommt es zu zeitlichen Verzögerungen von der Diagnose bis zur Behandlung der Erkrankung (Hollows, McAndrew et al. 2000; Jones, Hargrove et al. 2002; Pitiphat, Diehl et al. 2002). Im Vergleich zum Mundhöhlenkarzinom ist die Präsenz beispielsweise des Mammakarzinoms in den Medien größer (Blanchard, Erlich et al. 2002). Daher ist die Früherkennung der Präkanzerosen des PECA eine relevante Aufgabe von Ärzten und Zahnärzten.

Das PECA der Mundhöhle kann in allen Regionen auftreten. Vor allem sind die Zunge, der Mundboden, die Wangenschleimhaut, die retromolare Region, der harte Gaumen und die MSH des Alveolarfortsatzes betroffen (Strutz und Wolf 2009). Unabhängig vom Standort des Mundhöhlenkarzinoms metastasieren das Mundhöhlenkarzinom bevorzugt



---

lymphogen in die ipsilateralen oder auch bilateralen regionalen Lymphknoten des Halses (Riedel 2001; Reuter 2006; Riede 2009).

Eine hämatogene Metastasierung ist selten. Hierbei entsteht meist ein direkter Kontakt des Tumors zu kleineren venösen Gefäßen oder über das Lymphsystem zum Venensystem (Bartsch 1996; Riede 2009). Auch bei einer N0-Situation, also klinisch und radiologischer unauffälliger Situation, tritt im Verlauf bei 1,9–5 % der Patienten eine Lymphknotenmetastase auf (Frerich 2010).

Vom Bereich des Mundbodens metastasieren die Primärtumore in die ipsilateralen submentalen LK und Karzinome der hinteren Zungendrittel bevorzugt in die digastrischen und oberen jugulären LK (Bröcker 2004). Studien über das Metastasierungsverhalten im Oberkiefer sind unterrepräsentiert. Das PECA im Oberkiefer metastasiert bevorzugt in die ipsilaterale Seite der oberen jugulären Lymphknotengruppe des Halses (Kurt 2015).

Primäre Fernmetastasen sind selten, können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die häufigsten Fernmetastasen des Mundhöhlenkarzinoms sind in der Lunge, der Leber und im Knochenmark zu finden (Schwenzer und Ehrenfeld 2010).

Das Mundhöhlenkarzinom wird über das TNM-System klassifiziert. Dieses ist eine klinische und pathologische Klassifizierung von Tumoren in Tumorgöße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen von der UICC und der WHO.

Die WHO und die UICC haben sich um eine Vereinheitlichung der Tumornomenklatur bemüht und das TNM-System erschaffen (Siewert 2007). Pierre Denox entwickelte diese Einteilung 1943–1950 mit, woraufhin die UICC dieses System im Jahr 1950 fortsetzte (Sobin 2001). Diese Methode erleichtert Ärzten und Wissenschaftlern die Beschreibung von bösartigen Tumoren nach festgelegten Regeln in verschiedenen Gruppen und Stadien. Diese Beschreibung kann für die Planung und Durchführung einer Therapie genutzt werden. Dem Patienten kann eine individuelle Prognose über den Verlauf der Behandlung gegeben werden.

Dadurch besteht eine weltweite Vergleichbarkeit von Tumorentstehung, Therapie und postoperativem Ergebnis zwischen verschiedenen Behandlungszentren. Außerdem können Ärzte schnelle und spezifische Angaben im Rahmen eines Stagings über das Ausmaß der Tumorerkrankung vor der Operation machen.

---

## 1.5 Ätiologie und Epidemiologie

Die Entwicklung eines PECA im Kopf-Hals-Bereich ist ein multifaktorielles Geschehen. In den westlichen Ländern zählen zu den Hauptrisikofaktoren der chronische Alkohol- und Tabakkonsum. Dabei ist das Entartungsrisiko jeweils um bis zu 6 % und bei der Kombination beider Risikofaktoren um bis zu 30 % erhöht (Lippman, Spitz et al. 1994; La Vecchia, Tavani et al. 1997; Corrao, Bagnardi et al. 1999; Howaldt, Vorast et al. 2000; Altieri, Bosetti et al. 2002; Talamini, Bosetti et al. 2002; Sasaki, Moles et al. 2005; Wolff 2012).

Weitere Risikofaktoren sind rauchfreier Kautabak (Critchley und Unal 2003), eine einseitige Ernährung mit übermäßigem Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen (Levi, Pasche et al. 2000; Bosetti, Talamini et al. 2002; Bosetti, Gallus et al. 2003), schlechte Mundhygiene (Llewellyn, Linklater et al. 2003), eine HPV-16 Infektion (Cruz, Le Geros et al. 2002; Dahlstrom, Adler-Storthz et al. 2003; Herrero, Castellsague et al. 2003), chronische Traumen, Entzündungen und ein geschwächtes Immunsystem (Strutz und Wolf 2009; Schwenzer und Ehrenfeld 2010).

Das Mundhöhlenkarzinom entsteht entweder de novo oder (in den meisten Fällen) aus vorbestehenden präkanzerösen Läsionen, wie z. B. der oralen Leukoplakie (s. Kapitel 1.6) (Forastiere, Koch et al. 2001).

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes wurden im Jahr 2010 rund 477.300 Krebsneuerkrankungen diagnostiziert. Dabei waren 252.400 Männer (53 %) und 224.900 Frauen (47 %) betroffen (GEKID 2013). Weltweit gesehen steht das Mundhöhlenkarzinom an der sechsten Stelle aller Krebserkrankungen (Carr 1983; Day, Davis et al. 2003). In Deutschland ist die Krebsneuerkrankung der Mundhöhle beim männlichen Geschlecht die fünfthäufigste und beim weiblichen Geschlecht die fünfzehnthäufigste Krebserkrankung (Riede 2009; GEKID 2013).

Mit einem Mundhöhlenkarzinom waren im Jahr 2010 Männer mit 9.480 Fällen auffällig häufiger betroffen als Frauen mit 3.480 Fällen (GEKID 2013). Der durchschnittliche Altersgipfel von Krebserkrankungen liegt bei beiden Geschlechtern bei 69 Jahren. Beim Mundhöhlenkarzinom beginnt die Erkrankung bei den Männern mit 61 Jahren früher als bei den Frauen mit 65 Jahren (Carr 1983; GEKID 2013).

---

Aktuell nehmen die Neuerkrankungs- und Sterberaten bei Mundhöhlenkarzinom beim männlichen Geschlecht nicht mehr, beim weiblichen Geschlecht dagegen in geringen Maßen zu (GEKID 2013). Die statistische Überlebensrate eines an einem PECA erkrankten Patienten hängt vom Tumorstadium und der pathologischen Tumorformel ab. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt im Durchschnitt bei 52,4 % (bei Männern 47 % und bei Frauen 55 %). Abhängig vom T- oder N-Stadium beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei einem T1-Tumor 85 %, bei einem T2-Tumor 60 % und bei einem T3-Tumor 30 % (Howaldt, Vorast et al. 2000).

Bei der Lokalisation zeigt sich, dass das PECA der Wange und des weichen Gaumens insgesamt eine schlechtere Prognose hat als Karzinome mit anderen Lokalisationen im Mund (Strutz und Wolf 2009). Bei der Auswertung der DÖSAK von 2008 wurde ohne Differenzierung nach einzelnen Tumorformeln oder Therapieformen diese Statistik aufgestellt. Nach der Tumorformel ist die Prognose der Patienten mit T1-Tumoren besser als die von Patienten mit T2- oder T3-Tumoren. Des Weiteren verschlechtert sich die Prognose eines Patienten bei regionären Metastasen oder Fernmetastasen (Schwenzer und Ehrenfeld 2010).

## **1.6 Präkanzeröse Läsionen**

Maligne Erkrankungen der Mundhöhle entstehen nicht in einem kurzen Zeitraum, sondern über Monate und Jahre entweder de novo oder (in den meisten Fällen) aus einer präkanzerösen Läsion (Wolff, Follmann et al. 2012). Eine präkanzeröse Läsion oder auch Präkursorläsion ist als ein potenzielles Vorstadium einer malignen Veränderung definiert. Zu diesen Veränderungen zählen die Leukoplakie und die Erythroplakie. Im klinischen Alltag wird eine weiße, nicht abwischbare Läsion der MSH, die keiner Ursache oder Veränderung exakt zugeordnet werden kann, als Leukoplakie bezeichnet (Thompson 2006) (s. Abbildung IV).



**Abbildung IV: Leukoplakie in der Mundhöhle**

Histologisch weist die Leukoplakie eine vermehrte oder abnormale Verhornung der MSH auf. Diese Verhornung kann wie in vielen Fällen eine Präkanzerose oder eine benigne Veränderung sein (Axell 2001; van der Waal und Scully 2011).

Gemäß der Fachliteratur weist eine Leukoplakie eine bösartige Transformationsrate von 4,4–17 % im Laufe von vier bis zehn Jahren auf (Beck-Mannagetta und Hutarew 2009). Eine mechanische Irritation der MSH von Zähnen und Prothesen oder eine chemische Irritation durch das Rauchen von Zigaretten ist möglich und kommt als Ursache in Betracht. In manchen Fällen können keine erfassbaren Gründe genannt werden, deshalb können Leukoplakien idiopathischer Natur sein. Außerdem kann eine Präkanzerose ein Teilsymptom von erworbenen oder erblichen Krankheiten sein (Bork, Burgdorf et al. 2008).

Eine präkanzeröse Läsion kann ohne großen Aufwand meist im Rahmen einer Untersuchung entdeckt werden. Diese Untersuchung der MSH sollte nicht nur in der zahnärztlichen Praxis, sondern auch durch einen MKG-Chirurgen, HNO- oder Hausarzt durchgeführt werden. Aus diesem Grund ist das regelmäßige Screening des Patienten, vor allem des Risikopatienten, essenziell für die Prävention von Mundhöhlenkarzinom. Laut der DGMKG muss bei Verdacht einer persistierenden Präkanzerose nach einer zwei- bis

vierwöchigen Beobachtungszeit und Ausschaltung aller Störfaktoren, eine Biopsie durchgeführt werden (DGMKG 2010).

Die Aussagekraft einer Biopsie ist vom Ausmaß, also von der gewonnenen Menge an Untersuchungsmaterial, abhängig. Die aufschlussreichste Information über den Tumor ergibt eine Exzisionsbiopsie. Einen geringeren Informationsgehalt hat eine Inzisionsbiopsie und am geringsten ist dieser bei einer Feinnadelbiopsie (Siewert 2007). Mit einer Biopsie können potenziell tumorverdächtige Schleimhautveränderungen histologisch auf ihre Dignität untersucht werden. Falls in der Histologie oder Zytologie eine dysplastische Veränderung festzustellen ist, sollte die gesamte Läsion entfernt werden (Kunkel und Hertrampf 2010). Eine Fehlinterpretation des Befundes durch den Behandler, z. B. als eine Prothesendruckstelle, kann die Diagnose verzögern. Aus diesem Grund ist es für den Patienten schwierig, eine Veränderung der MSH wahrzunehmen oder als bedrohlich einzustufen. Durch eine Studie wurde jedoch nachgewiesen, dass Patienten, die mithilfe eines Informationsblatts über Karzinome im Kopf- und Halsbereich informiert wurden, die Risikofaktoren stärker mieden als Patienten, die keine Aufklärung über dieses Thema erhalten haben (Humphris, Freeman et al. 2004). Neben der WHO-Klassifikation, die Dysplasien in Abhängigkeit von der dysplastischen Veränderungen in niedrige Dysplasie, moderate Dysplasie, hochgradige Dysplasie und Endstufe in das Carcinoma in situ einstuft, existieren noch zwei weitere gleichberechtigte Klassifikationen für Präkanzerosen: die Ljubljana-Klassifikation und die SIN-Klassifikation (Driemel, Hertel et al. 2006) (s. Tabelle II).

| <b>WHO-Klassifikation</b> | <b>Squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN) 2005</b> | <b>Ljubljana-Klassifikation squamöse intraepitheliale Neoplasien (SIL)</b> |
|---------------------------|---|--|
| squamöse Hyperplasie      |   | squamöse einfache Hyperplasie  |
| leichte Dysplasie         | SIN I   | basale, parabasale Hyperplasie   |
| mittelgradige Dysplasie   | SIN II  | atypische Hyperplasie  |
| hochgradige Dysplasie     | SIN III   | atypische Dysplasie  |
| Carcinoma in situ         | SIN III   | Carcinoma in situ  |

**Tabelle II: Klassifikation der Präkanzerose**

---

## 1.7 Klassifikation der zervikalen Lymphknoten

Zur Erleichterung der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms haben sich im klinischen Alltag Klassifikationssysteme der zervikalen LK durchgesetzt. Die Einteilung der Halslymphknoten nach Robbins ist stark verbreitet (s. Abbildung V) (Robbins, Medina et al. 1991; Robbins 1999; Gregoire, Coche et al. 2000).

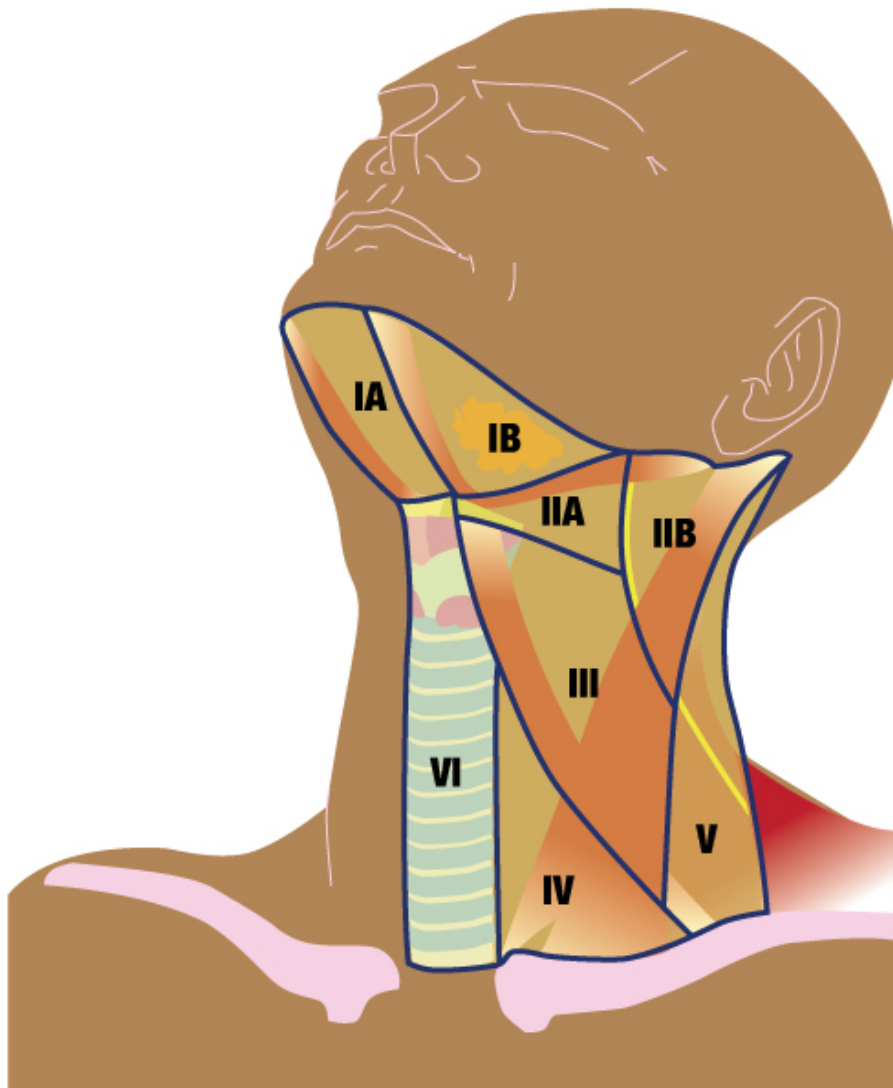


Abbildung V: Klassifikation nach Robbins

Hierbei wird die Regio cervicales lateralis der einen Halsseite in sechs dreidimensionale Gebiete aufgliedert. Diese Gebiete werden unter anderem als ‚Level‘ bezeichnet. Die ersten zwei Level (I und II), werden jeweils noch einmal in eine Gruppe A und B

---

unterteilt. In der Summe hat diese Klassifikation acht Gruppen pro Halsseite (s. Abbildung V).

Die submentale Gruppe wird als Level IA bezeichnet und ist durch den Unterkieferbasalrand und die beiden vorderen Bäuche des M. digasticus begrenzt.

Die submandibuläre Gruppe, Level IB, wird durch den Unterkieferbasalrand, den vorderen Bauch des M. digastricus und den hinteren Bauch des M. digastricus begrenzt. Diese Region enthält die Gl. submandibularis, den N. lingualis, den Ramus marginalis des N. facialis und den N. hypoglossus.

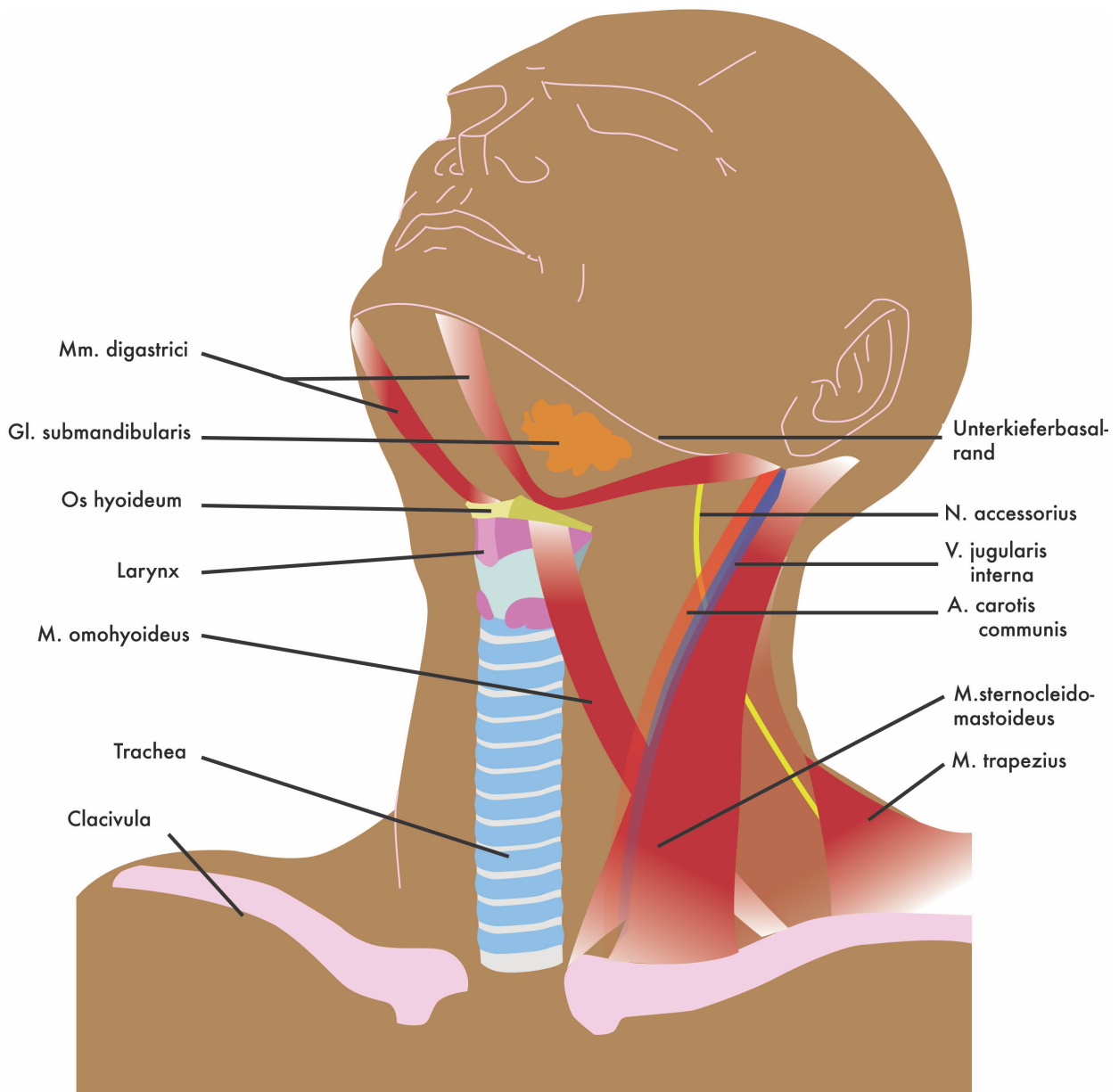
Die Level II, III und IV bilden die jugulären LK entlang der V. jugularis interna in der Gefäßnervenscheide des Halses und enthalten neben dem Hauptanteil der Halslymphknoten die großen Halsgefäße, den N. vagus, den Plexus cervicalis und den N. accessorius.

Level II wird auch die obere juguläre Gruppe genannt und durch den N. accessorius in das kraniale Level IIB und das kaudale Level IIA eingeteilt. Kranial wird das Level II von der Schädelbasis und dem Os mastoideum, ventral vom hinteren Bauch des M. digastricus und dorsal vom M. sternocleidomastoideus gebildet. Die untere Begrenzung des Level II wird durch das Os hyoideum gebildet.

Kaudal des Os hyoideum beginnt das Level III, auch als mittlere juguläre Gruppe bezeichnet. Die dorsale Begrenzung ist auch hier der M. sternocleidomastoideus und die ventrale Grenze wird durch den Schildknorpel gebildet.

Unterhalb des M. omohyoideus geht das Level III in das Level IV über und wird als die untere juguläre Gruppe bezeichnet. Das Level IV reicht in seiner kaudalen Ausdehnung bis zur Clavicula und wird nach ventral durch den M. sternohyoideus und nach dorsal vom M. sternocleidomastoideus begrenzt.

Das hintere Halsdreieck (Level V) umfasst alle LK dorsal des M. sternocleidomastoideus, ventral des M. trapezius und kranial der Clavicula. Der N. accessorius tritt am Hinterrand des M. sternocleidomastoideus in diesem Level erneut auf. Das Level VI enthält alle präalaryngealen LK medial der beiden Gefäßnervenscheiden (Robbins, Medina et al. 1991; Robbins 1999; Gregoire, Coche et al. 2000).



**Abbildung VI: Regio cervicales lateralis**



---

## 2. Problemstellung, Hypothesen und Ziel der Arbeit

In der deutschen S3-Leitlinie über das Mundhöhlenkarzinom wurde die schlechte Studienlage über die Indikation zur ND bei Mundhöhlenkarzinomen kritisiert (Wolff 2012). Aktuell existieren verschiedene Therapiekonzepte in den deutschen Tumorzentren bei der Behandlung der zervikalen LK. Während die elektive ND in der Fachliteratur ein essenzieller und unumstrittener Teil der Therapie von Unterkieferkarzinomen ist, wird bei PECA-Karzinomen des Oberkiefers und der Lippe die elektive ND immer noch diskutiert.

In einer wissenschaftlichen Studie wurde die Metastasierungsrate von Oberkieferkarzinomen untersucht (Kurt 2015) und die Indikation der elektiven LK-Ausräumung überprüft. Das Ergebnis dieser Studie zeigte mit 25 % LK-Metastasen eine etwas niedrigere Metastasierungsrate bei den OK-Karzinomen als für alle in der Fachliteratur beschriebenen Mundhöhlenkarzinome. Aber die hohe Metastasierungsrate ließ die Schlussfolgerung zu, dass eine elektive ND auch bei Oberkieferkarzinomen sinnvoll ist.

Mit dieser Folgearbeit soll das Metastasierungsverhalten von Unterkieferkarzinomen in allen Facetten (Metastasierungsrate, Lokalisation, Risikofaktoren) untersucht werden, um die Indikationstellung zur elektiven ND zu untermauern.

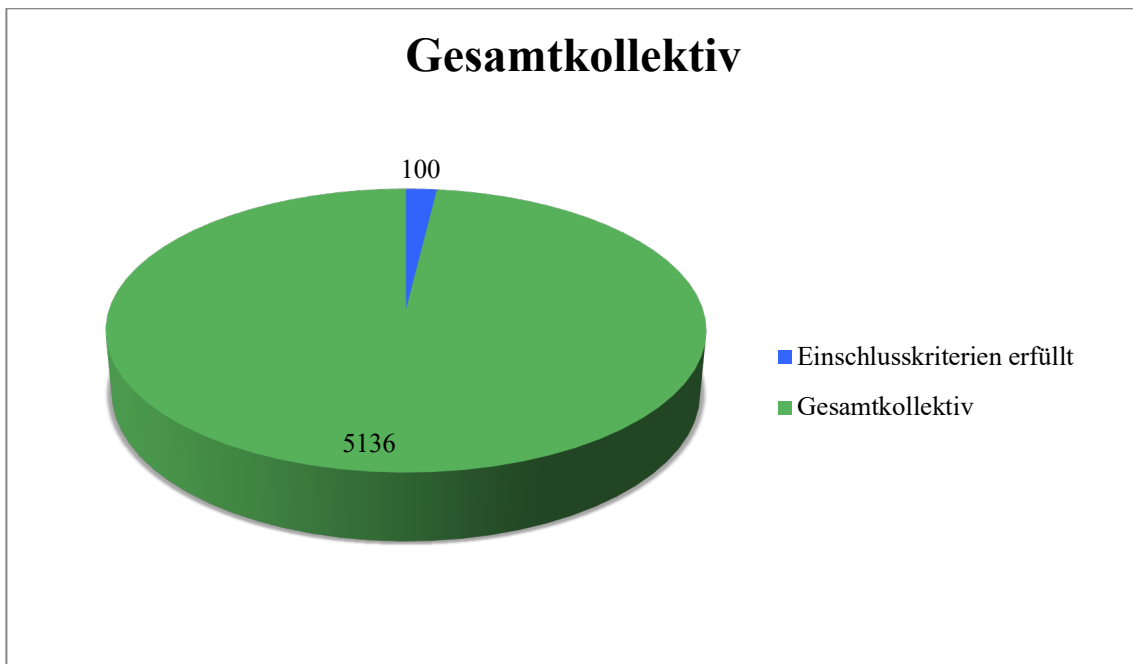
In der vorliegenden Dissertation werden folgende Hypothesen untersucht:

1. Plattenepithelkarzinome des UK metastasieren im hohem Ausmaß in die zervikalen LK sowohl ipsilateral als auch kontralateral.
2. Verschiedene Risikofaktoren korrelieren mit der Metastasierung der LK beim Mundhöhlenkarzinom des UK.
3. Das unterschiedliche Metastasierungsverhalten und die Risikofaktoren wirken sich auf die Indikationsstellung zur elektiven ND aus.
4. Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Metastasierungsrate und im Metastasierungsverhalten zwischen OK- und UK-Karzinomen.

---

### 3. Patienten und Methoden

Als Grundlage der Studie wurden hundert Patienten mit Unterkieferkarzinomen aus der gesamten Datenbank der interdisziplinären Tumorkonferenz für Kopf-Hals-Tumoren des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität (im Zeitraum vom 12.05.2005 bis zum 03.01.2012) verwendet. Es konnten hundert Patienten mit den passenden Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien aus dem Gesamtkollektiv der Studie mit 5.136 Patienten identifiziert werden (s. Abbildung VII).



**Abbildung VII: Patientenübersicht**

Der Antrag dieser akademischen Arbeit wurde am 08.03.2012 zur Beurteilung an die medizinische Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität von München gestellt und genehmigt. Die Projektnummer der vorliegenden Arbeit lautet 2777/10.

---

### 3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium war die histologische Diagnose eines PECA der oralen Schleimhäute. Für die Studie wurden Patienten mit PECA unter der Interkalarlinie ausgewählt, bei denen ein klinisch-radiologischer Verdacht oder eine histologisch gesicherte Unterkieferinfiltration mit der Folge einer Unterkieferresektion vorlag.

Diese Patienten wurden als Unterkieferkarzinompatienten definiert. Von der Studie ausgenommen waren alle Patienten mit Mundboden- und Zungenkarzinomen, die keine direkte Lagebeziehung zum Unterkiefer zeigten. Ein weiteres Einschlusskriterium war die durchgeführte ND, da ansonsten eine Auswertung der LK-Metastasen nicht möglich wäre (s. Tabelle III). Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einer anderen histologischen Entität der Mundhöhle (z. B. Mukoepidermoidkarzinom), weil das Metastasierungsverhalten der anderen Entitäten in der Fachliteratur unterschiedlich angegeben wird. Patienten mit synchronen Kopf-Hals-Zweitkarzinomen wurden ebenfalls ausgeschlossen, da eine zervikale LK-Metastase ansonsten nicht eindeutig dem Primarius zugeordnet werden könnte. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine nicht durchgeführte ND auch bei gesichertem PECA des Unterkiefers (s. Tabelle III).

|  |
|--|
| <b>Einschlusskriterien:</b>  |
| <b>PECA der Mundhöhle des Unterkiefers<br/>ND durchgeführt</b>   |
| <b>Ausschlusskriterien:</b>  |
| <b>andere histologische Entitäten der Mundhöhle<br/>keine ND durchgeführt<br/>Zungen- und Mundbodenkarzinome ohne Lagebeziehung zum UK<br/>Patienten mit synchronen PECA im Kopf-Hals-Bereich<br/>Patienten mit PECA im Oropharynx<br/>Karzinome aus der buccalen Region</b> |

**Tabelle III: Übersicht über die Einschluss- und Ausschlusskriterien**

---

## 3.2 Material und Methode

Im Folgenden wird beschrieben, welche Materialien herangezogen wurden, um die Datenerhebung der Patienten ausführlich zu erfassen. In Anbetracht dessen wird die Methodik der wissenschaftlichen Arbeit näher beleuchtet.

Im Zeitraum von Mai 2005 bis Januar 2012 haben sich Patienten an der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität TU München rechts der Isar mit einem histologisch gesicherten Karzinom der Mundhöhle einer Therapie unterzogen. Diese Patienten bilden die Stichprobe der vorliegenden retrospektiven Studie.

Initial wurden die Patienten mit den passenden Einschlusskriterien aus dem Intranet der interdisziplinären Tumorkonferenz einzeln selektiert und herausgefiltert. Die Informationen über die Patienten, wie der Tumorkonferenzbeschluss, pathologische Befunde, alle bekannten Befunde von Staginguntersuchungen und alle Operationsberichte stammen aus dem SAP-System des Klinikums rechts der Isar. In diesem Rahmen wurden alle ermittelten Informationen in der vorprogrammierten Excel-Tabelle erfasst, sortiert, und archiviert.

Zuletzt erfolgte die statistische Auswertung mit der Unterstützung von Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie.

## 3.3 Datenerhebung

Alle Tumorkonferenzbeschlüsse, Pathologiebefunde, MRT-Befunde, CT-Befunde und OP-Berichte der Studienpatienten wurden ausgedruckt und digital bzw. analog archiviert. Zur schnelleren Digitalisierung wurden die Dokumente mit einer digitalen Fotokamera der Marke Sony Cybershot DSC-W30 6.0 Mega Pixels abfotografiert.

Mithilfe des Texterkennungsprogramms ABBYY Finereader Professional (Version 8.0) gelang es auf diese Art und Weise, die Hauptmenge der Daten mit einer geringen Fehlerquote zu digitalisieren und in die Tabellenkalkulationssoftware von Microsoft Excel 2010 für Mac (Version 14.3.9) einzufügen.

---

Aus den Dokumenten wurden biometrische Daten (Name, Vorname, Geschlecht, Alter) erfasst. Im nächsten Schritt wurden die Diagnosen und Nebendiagnosen kodiert. Aus den klinischen Befunden und Stagingbefunden wurden die Staginguntersuchung und die klinische TNM-Klassifikation extrahiert und archiviert.

Zuletzt wurden die OP-Berichte und die Therapie der jeweiligen Patienten mit der genauen präoperativen und postoperativen Tumorformel notiert (s. Tabelle IV). Darüber hinaus wurden aus den OP-Berichten die Operation am Primarius, die Art der ND und die Rekonstruktionsmethoden ebenfalls in die Excel-Tabelle eingefügt. Anhand der pathologischen Befunde wurde die pathologische und klinische TNM-Klassifikation kodiert.

Das Hauptaugenmerk wurde dabei auf die LK-Metastasen gelegt. Neben der Metastasierungsrate wurden die Lokalisationen der Metastasen insgesamt, Fernmetastasen, die ipsilateralen und kontralateralen Metastasen erfasst (s. Tabelle IV).

| <b>Folgende Daten wurden erhoben:</b>        |
|--|
| <b>Name</b>                                  |
| <b>Vorname</b>                               |
| <b>Geburtsdatum</b>                          |
| <b>Alter</b>                                 |
| <b>Geschlecht</b>                            |
| <b>Karnofsky-Index</b>                       |
| <b>Diagnose/Nebendiagnose</b>                |
| <b>Zweitkarzinom</b>                         |
| <b>Staging (MRT/CT)</b>                      |
| <b>präoperative Tumorformel</b>              |
| <b>Therapie (OP-Bericht)</b>                 |
| <b>postoperative Tumorformel (LK-Status)</b> |
| <b>Tumorkonferenzbeschluss</b>               |

**Tabelle IV: Datenauswertung**

---

## 3.4 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden mittels Microsoft Excel 2010 für Mac (Version 14.3.9) in eine Datenbank eingetragen. In Tabellenform konnte diese Datenbank in das Statistikprogramm von IBM Statistical SPSS Standard (Version 22.0) übertragen werden. Anhand des SPSS wurde dieses Datenmaterial statistisch ausgewertet und grafisch dargestellt.

Excel und SPSS gehören zur Standardsoftware einer wissenschaftlichen Arbeit. Aus diesem Grund wurden diese Programme für dieses Projekt ausgewählt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\leq 0,05$  festgelegt. Die Auswertung der Daten wurde mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum errechnet. Zur statistischen Analyse konnten der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test und der Fisher-Test angewendet werden. Abschließend erfolgte eine Multivarianzanalyse in Bezug auf die Metastasierung der zervikalen LK.

Mithilfe von Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München konnte eine wissenschaftliche Analyse der Statistik durchgeführt werden.

---

## 4. Ergebnisse

Diese Studie enthält eine Stichprobe von Insgesamt n = 100 Patienten mit einem Unterkieferkarzinom, die alle aufgestellten Kriterien erfüllen (s. Tabelle V).

| <b>Patienten:</b>         | <b>n</b>   |
|---------------------------|------------|
| <b>Studienpopulation:</b> | <b>100</b> |

**Tabelle V: Studienpopulation**

### 4.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 63,1 Jahren am Tag der Operation. Die Altersspanne reichte von 27 bis 86 Jahren. Der Median der Altersverteilung liegt bei 63 Jahren (s. Tabelle VI).

| <b>Alter</b> | <b>Minimum</b> | <b>Median</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Maximum</b> |
|--------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|
| <b>Jahre</b> | <b>27</b>      | <b>63</b>     | <b>63,1</b>       | <b>86</b>      |

**Tabelle VI: Maßzahlen der Altersverteilung**

---

## 4.2 Geschlecht

In der Studienpopulation sind 76 % der Patienten männlich (n = 76) und 24 % weiblich (n = 24) (s. Tabelle VII und Abbildung VIII).

| Geschlecht | männlich | %  | weiblich | %  | Gesamt |
|------------|----------|----|----------|----|--------|
| Patienten  | 76       | 76 | 24       | 24 | 100    |

Tabelle VII: Geschlechterverteilung in den Gruppen

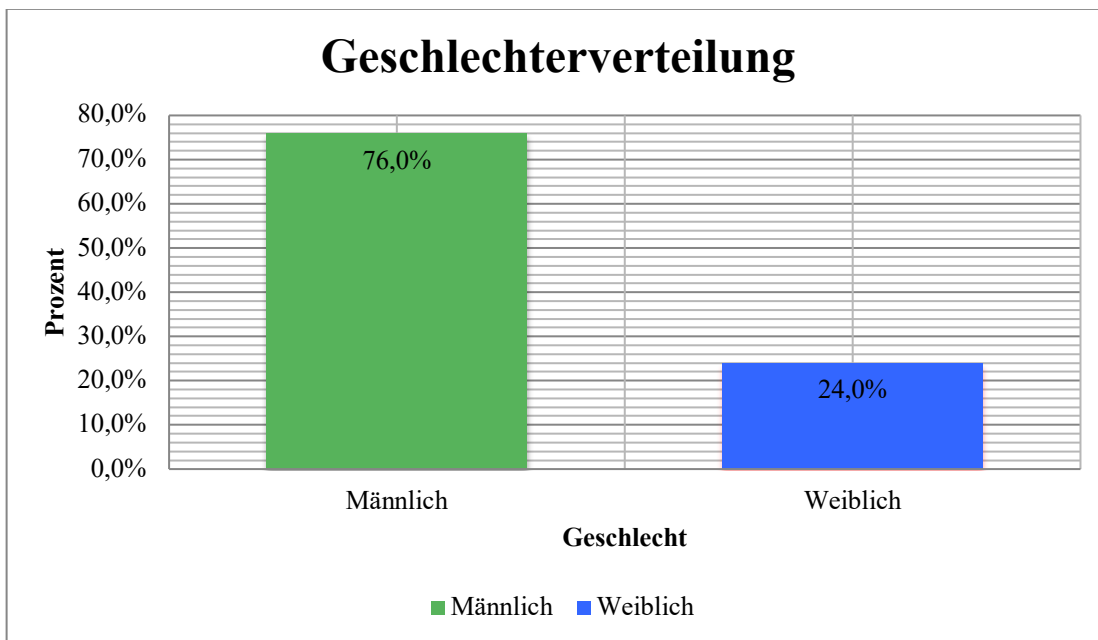


Abbildung VIII: Geschlechterverteilung in den Gruppen



### 4.3 Bildgebung

In der Studienpopulation ist bei 8 % der Patienten (n = 8) eine MRT, bei 83 % der Patienten eine CT (n = 83) und bei 9 % der Patienten sowohl eine CT als auch eine MRT durchgeführt worden (s. Tabelle VIII und Abbildung IX).

| Bildgebung | MRT     | CT        | MRT + CT | Gesamt |
|------------|---------|-----------|----------|--------|
| Patienten  | 8 (8 %) | 83 (83 %) | 9 (9 %)  | 100    |

Tabelle VIII: Verteilung der Bildgebung

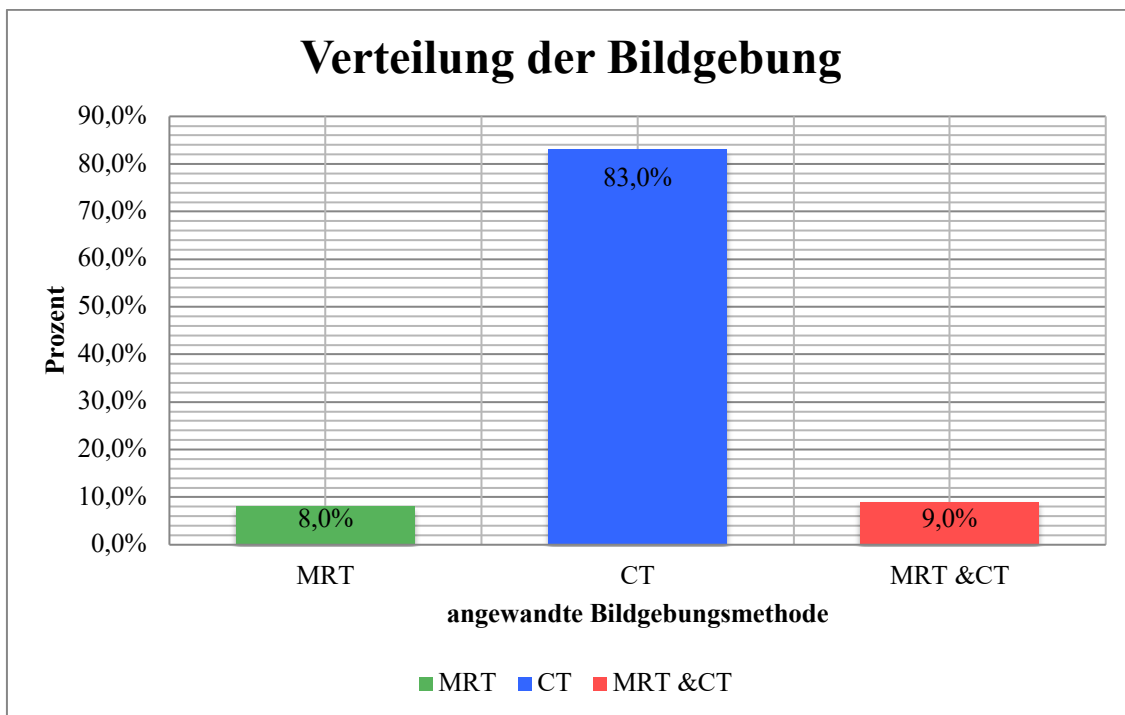


Abbildung IX: Verteilung der Bildgebung

## 4.4 Histologische Parameter

### 4.4.1 Tumorgröße (T-Stadium)

Die Tumorgröße (T-Stadium) ist zur besseren Vergleichbarkeit in zwei Gruppen zusammengefasst. T1- und T2-Tumoren bilden die erste Gruppe, während T3- und T4-Tumoren die zweite Gruppe bilden. In der Studienpopulation sind 38 % der Patienten (n = 38) mit T1- oder T2-Tumoren klassifiziert und 62 % der Patienten (n = 62) mit T3- oder T4-Tumoren (s. Tabelle IX und Abbildung X).

| Tumorgröße T-Stadium | T1/T2 | %  | T3/T4 | %  | Gesamt |
|----------------------|-------|----|-------|----|--------|
| Patienten            | 38    | 38 | 62    | 62 | 100    |

Tabelle IX: Verteilung der Tumorgrößen

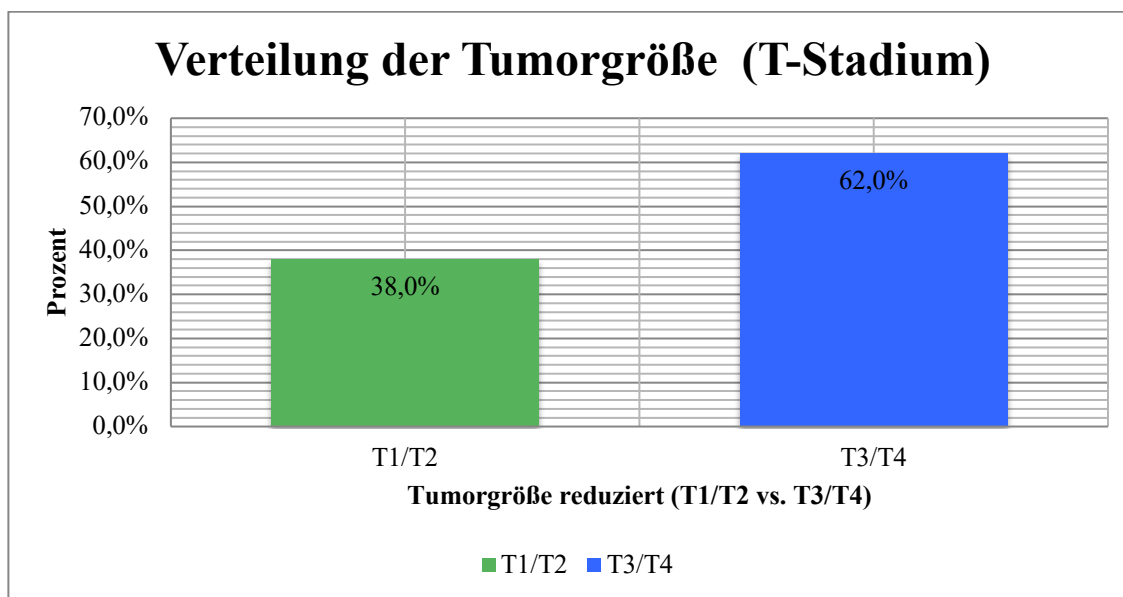


Abbildung X: Verteilung der Tumorgrößen

## 4.4.2 Differenzierungsgrad

Im Patientenkollektiv haben 10 % (n = 10) der Patienten einen Differenzierungsgrad des Tumors von G1, 53 % der Patienten (n = 53) ein Grading von G2 und bei 27 % der Patienten (n = 27) ist ein Differenzierungsgrad von G3 nachweisbar. Ein Differenzierungsgrad von G4 war bei keinem der Patienten zu sehen (s. Tabelle X und Abbildung XI).

| Differenzierungsgrad | G1 | %    | G2 | %    | G3 | %    | G4 | Gesamt |
|----------------------|----|------|----|------|----|------|----|--------|
| Patienten            | 10 | 10 % | 53 | 53 % | 27 | 27 % | 0  | 100    |

Tabelle X: Differenzierungsgrad in Gruppen

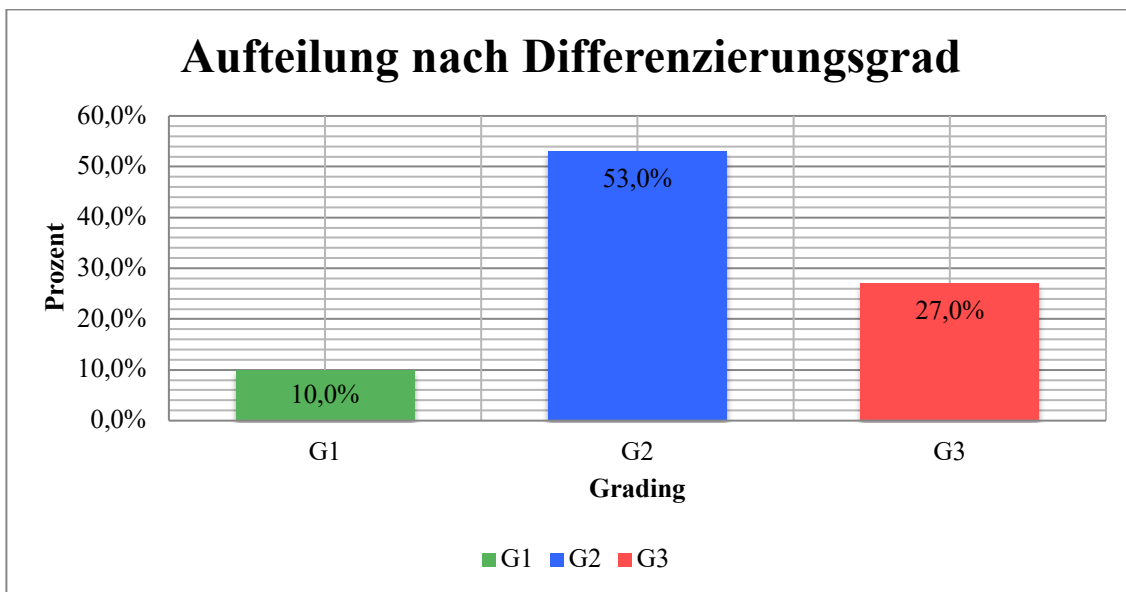


Abbildung XI: Differenzierungsgrad in Gruppen

### 4.4.3 Resektionsstatus

Bei 14 % der Patienten aus der Stichprobe (n = 14) wurde postoperativ ein Residualtumor (R1 oder R2) nachgewiesen. Bei 86 % der Patienten (n = 86 %) ist dagegen kein Residualtumor aufgetreten (s. Tabelle XI und Abbildung XII).

| Resektionsstatus | R1/2 | %  | R0 | %  | Gesamt |
|------------------|------|----|----|----|--------|
| Patienten        | 14   | 14 | 86 | 86 | 100    |

Tabelle XI: Verteilung des Resektionsstatus

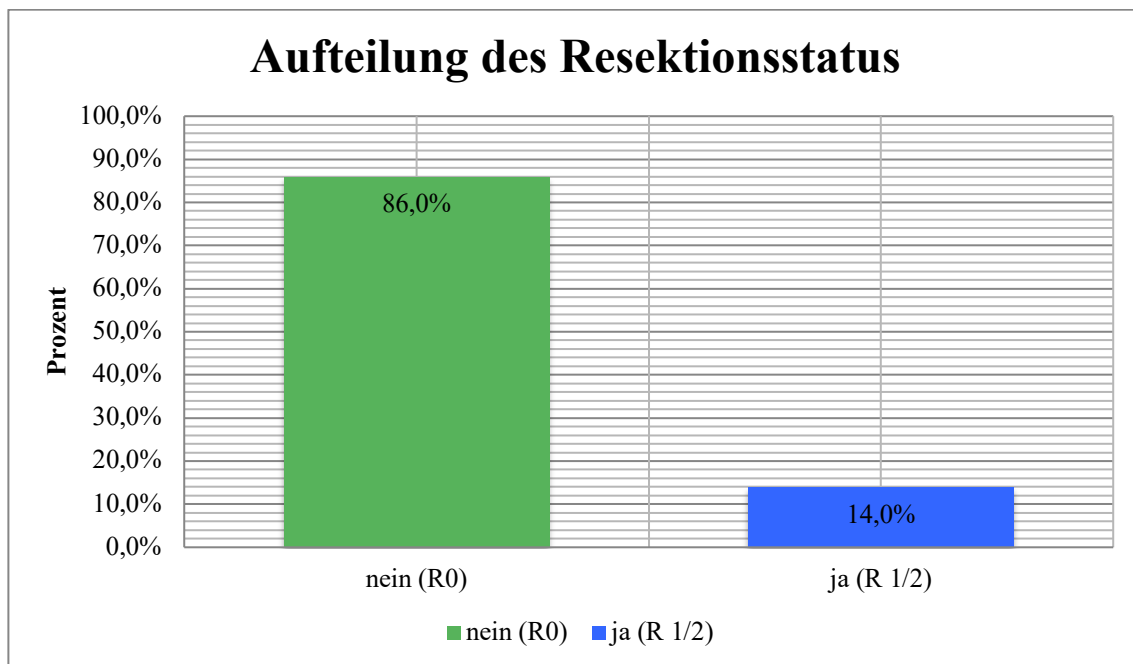


Abbildung XII: Verteilung des Resektionsstatus

---

#### 4.4.4 Weitere Parameter

Bei den restlichen Parametern handelt es sich um die Knocheninvasion, die perineurale Invasion, die Gefäßinvasion und den Tumordurchmesser. In der Studienpopulation konnte bei 51 % der Patienten eine Knocheninvasion des Tumors festgestellt werden. Eine perineurale Invasion ist bei 5 % der Patienten, eine Gefäßinvasion bei 2 % der Patienten festgestellt worden. Außerdem wurde ein durchschnittlicher Tumordurchmesser von insgesamt 3,08 cm ermittelt (s. Tabelle XII).

| <b>Pathologische Parameter</b> | <b>n</b>  | <b>%</b>  | <b>cm</b>   |
|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|
| <b>Knocheninvasion</b>         | <b>51</b> | <b>51</b> | -           |
| <b>Perineuralinvasion</b>      | <b>5</b>  | <b>5</b>  | -           |
| <b>Gefäßinvasion</b>           | <b>2</b>  | <b>2</b>  | -           |
| <b>Tumordurchmesser</b>        | -         | -         | <b>3,08</b> |

**Tabelle XII: Faktoren mit positiver Korrelation**

#### 4.4.5 Rezidiv des Primarius

An einem Rezidiv des Primarius waren 6 % der Patienten aus der Stichprobe (n = 6) erkrankt. Bei 94 % der Patienten (n = 94) wurde kein Rezidiv nachgewiesen (s. Tabelle XIII und Abbildung XIII).

| Rezidive  | Ja | % | Nein | %  | Gesamt |
|-----------|----|---|------|----|--------|
| Patienten | 6  | 6 | 94   | 94 | 100    |

Tabelle XIII: Verteilung der Rezidive

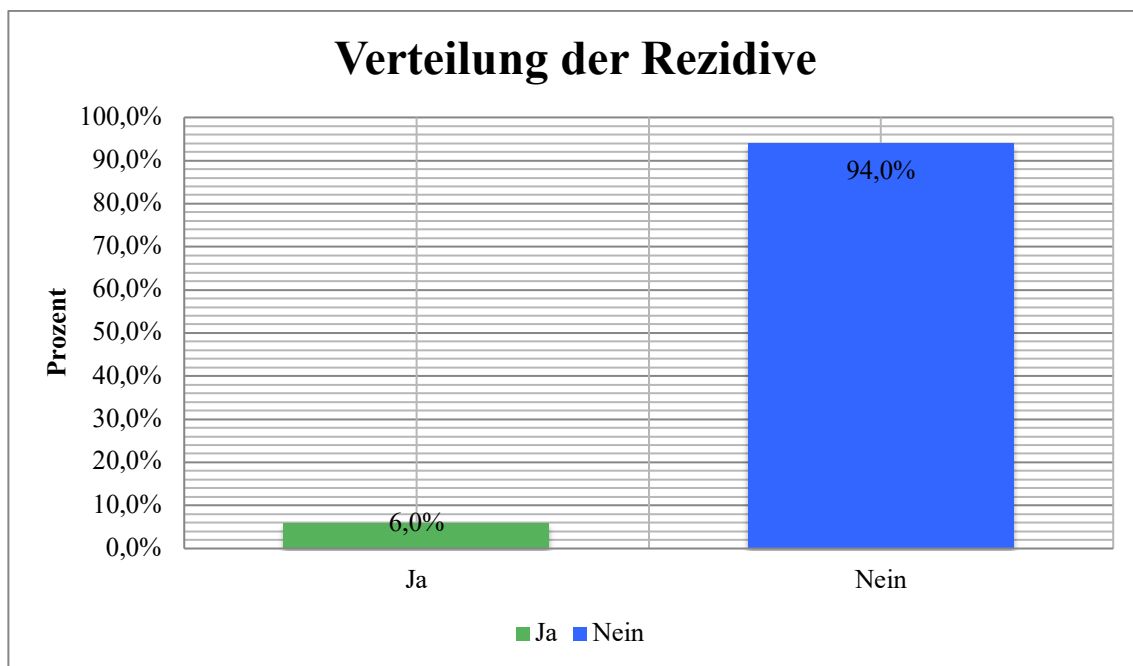


Abbildung XIII: Verteilung der Rezidive

## 4.5 Lymphogene Metastasierung

### 4.5.1 Lymphogene Metastasierung zum OP-Zeitpunkt

Bei 36 % der Patienten (n = 36) wurde eine primäre LK-Metastase festgestellt. Die anderen 64 % der Patienten (n = 64) wiesen keine primären LK-Metastasen auf (s. Tabelle XIV und Abbildung XIV).

| Metastasen zum OP-Zeitpunkt | LK + | %  | LK - | %  | Gesamt |
|-----------------------------|------|----|------|----|--------|
| Patienten                   | 36   | 36 | 64   | 64 | 100    |

Tabelle XIV: Verteilung der LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt

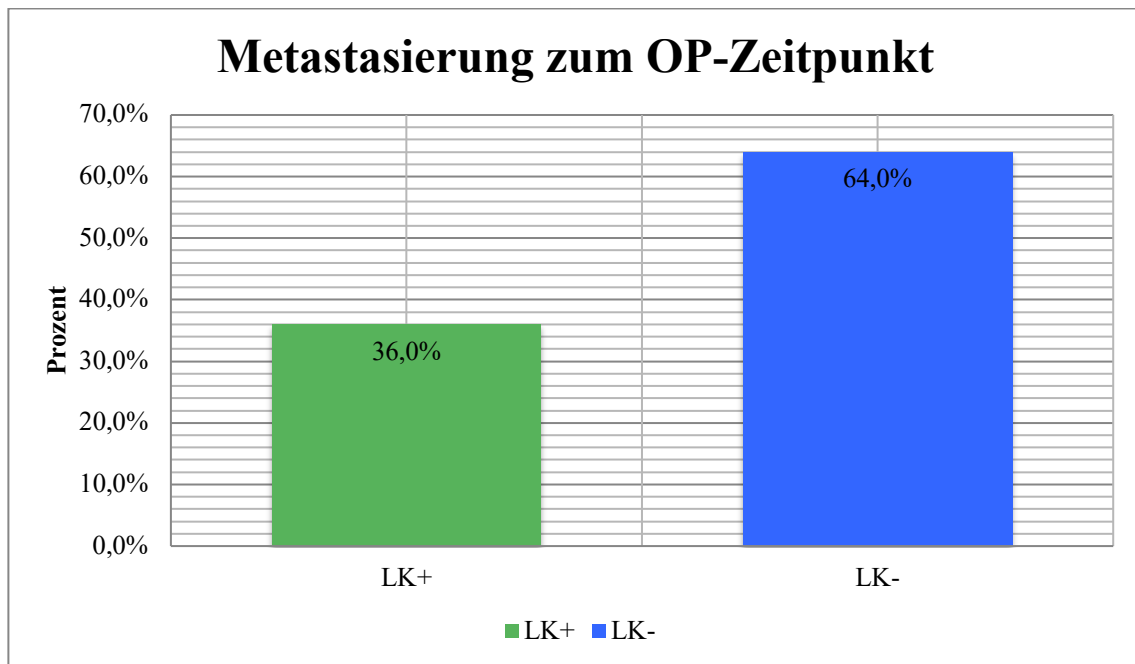


Abbildung XIV: Verteilung der LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt

## 4.5.2 Lymphogene Metastasierung im Verlauf

Bei 8 % der Patienten aus der Stichprobe (n = 8) ist eine LK-Metastase im Verlauf der weiteren Behandlung entstanden und bei 92 % der Patienten (n = 92) wurde im weiteren Verlauf keine LK-Metastase nachgewiesen (s. Tabelle XV und Abbildung XV).

| LK-Metastasen im Verlauf | LK + | % | LK - | %  | Gesamt |
|--------------------------|------|---|------|----|--------|
| Patienten                | 8    | 8 | 92   | 92 | 100    |

Tabelle XV: Verteilung der LK-Metastasen im Verlauf

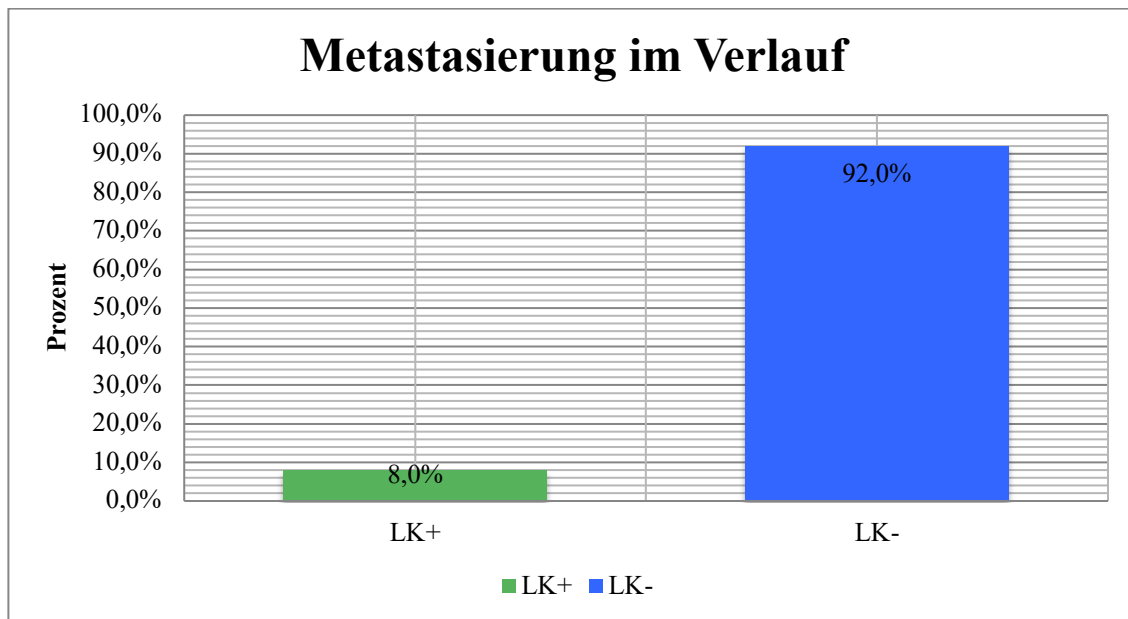


Abbildung XV: Verteilung der LK-Metastasen im Verlauf



### 4.5.3 Lymphogene Metastasierung insgesamt

Insgesamt wurde bei 44 % der Patienten aus der Stichprobe (n = 44) eine LK-Metastase nachgewiesen. Bei 56 % der Patienten aus der Studie (n = 56) sind keine LK-Metastasen aufgetreten (s. Tabelle XVI und Abbildung XVI).

| LK-Metastasen | LK + | %  | LK - | %  | Gesamt |
|---------------|------|----|------|----|--------|
| Patienten     | 44   | 44 | 56   | 56 | 100    |

Tabelle XVI: Verteilung der LK-Metastasen insgesamt

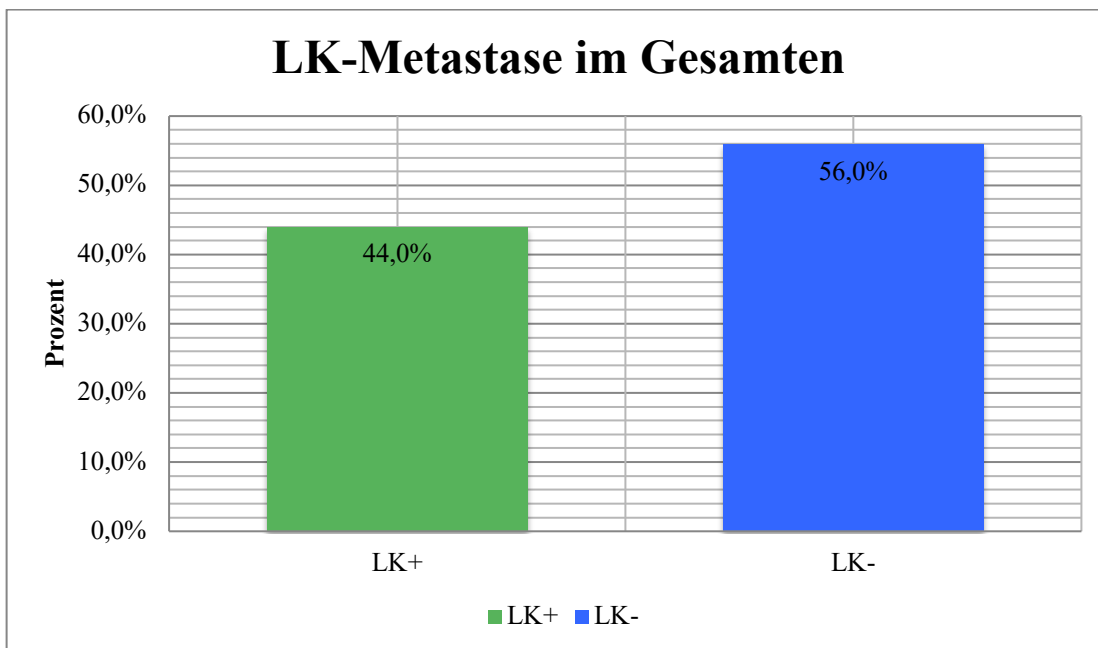


Abbildung XVI: Verteilung der LK-Metastasen insgesamt

---

## 4.5.4 Lokalisation der lymphogenen Metastasen

### 4.5.4.1 Lokalisation der Metastasen nach Robbins

Bei den 44 Patienten mit LK-Metastasen sind vor allem das Level I mit 46,48 % und das Level II mit 28,17 % betroffen. Bei Level III liegt in 16,90 % der Fälle eine Metastase vor. Die Level IV und V sind mit 2,82 % und 5,63 % seltener betroffen (s. Tabelle XVIIAbbildung XVII).

| Einteilung nach Robbins | %       |
|-------------------------|---------|
| Level I                 | 46,48 % |
| Level II                | 28,17 % |
| Level III               | 16,9 %  |
| Level IV                | 2,82 %  |
| Level V                 | 5,63 %  |

Tabelle XVII: Lokalisation der LK-Metastase nach Robbins

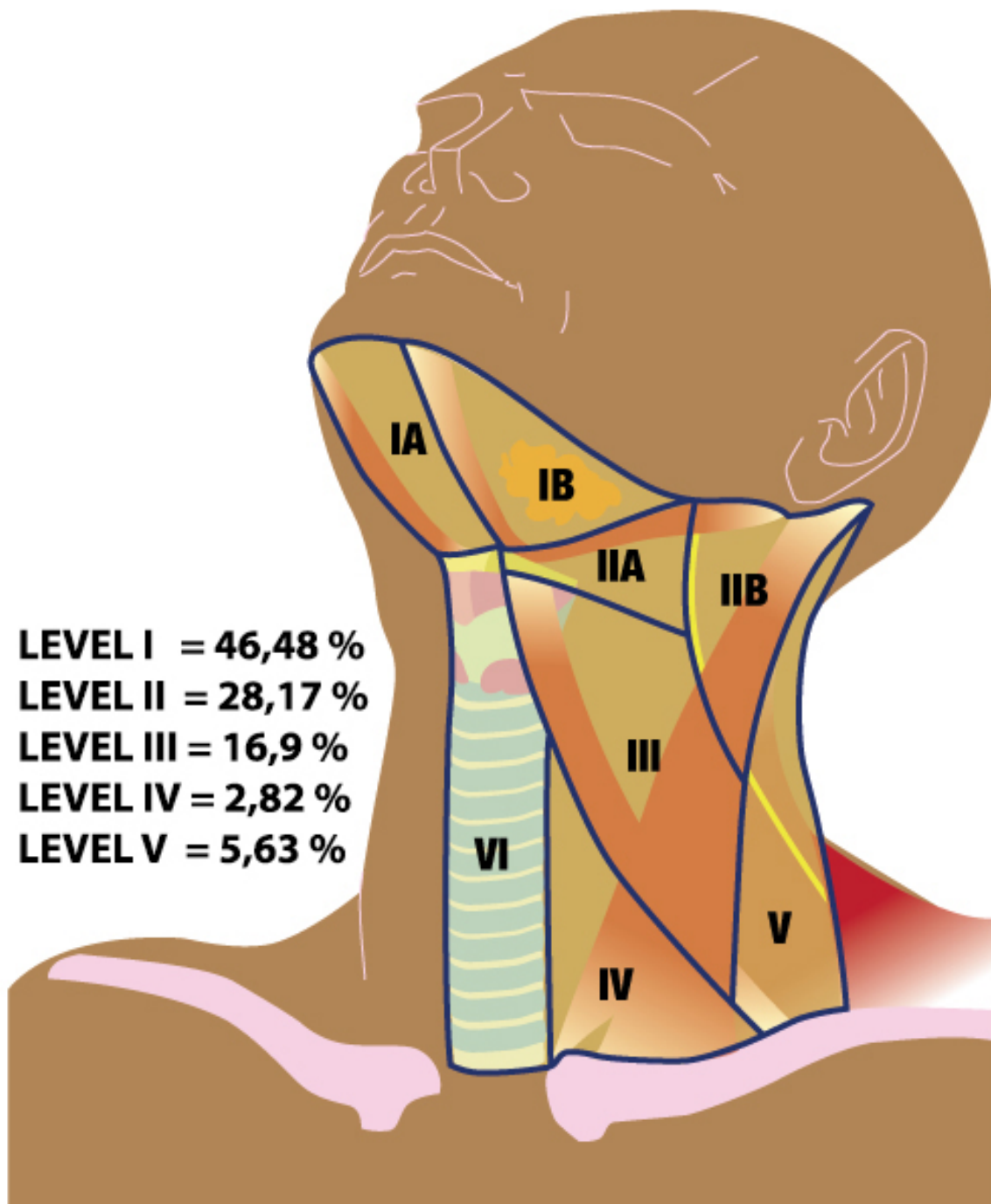


Abbildung XVII: Beidseitige Lokalisation der LK-Metastase nach Robbins

#### 4.5.4.2 Ipsilaterale und kontralaterale lymphogene Metastasierung nach Robbins

In der Studienpopulation traten 86 % der Lymphknotenmetastasen ipsilateral und 14 % kontralateral auf (s. Abbildung XVIII).

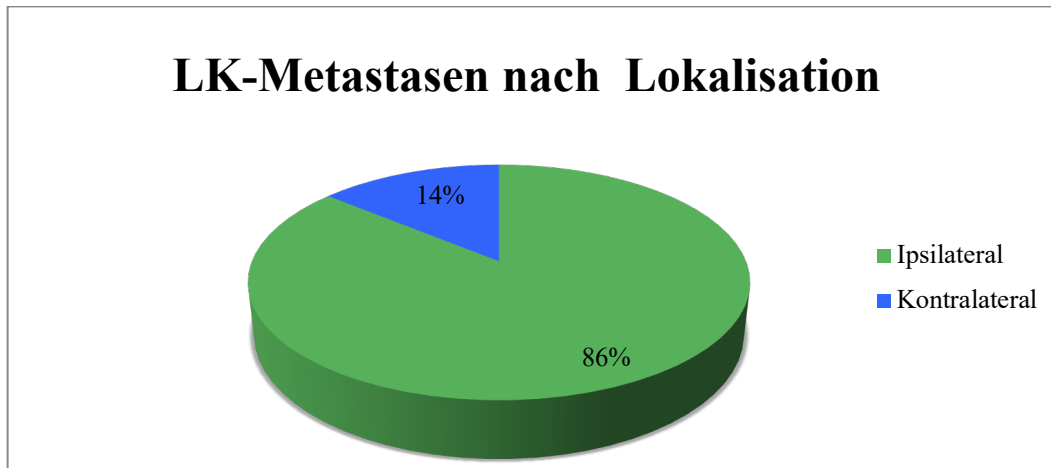


Abbildung XVIII: Ipsilaterale und kontralaterale Verteilung der LK-Metastasen

Von den ipsilateralen LK-Metastasen sind 51,56 % der Fälle im Level I, 26,56 % im Level II und 17,18 % im Level III vorzufinden. Nur selten sind die Level IV mit 1,56 % und V 3,14 % betroffen. Bei den kontralateralen Metastasen ist das Level II mit 32 % die größte Gruppe. Das Level I und das Level III sind jeweils in 24 % der Fälle betroffen. Nur selten sind die Level IV (4 %) und V (8 %) betroffen (s. Tabelle XVIII und Abbildung XVIII).

| Einteilung nach Robbins | Metastasen | ipsilateral (86 %) | kontralateral (14 %) |
|-------------------------|------------|--------------------|----------------------|
| Level I                 | 46,48 %    | 51,56 %            | 24 %                 |
| Level II                | 28,17 %    | 26,56 %            | 32 %                 |
| Level III               | 16,9 %     | 17,18 %            | 24 %                 |
| Level IV                | 2,82 %     | 1,56 %             | 4 %                  |
| Level V                 | 5,63 %     | 3,14 %             | 8 %                  |

Tabelle XVIII: ipsilaterale und kontralaterale Verteilung der LK-Metastasen

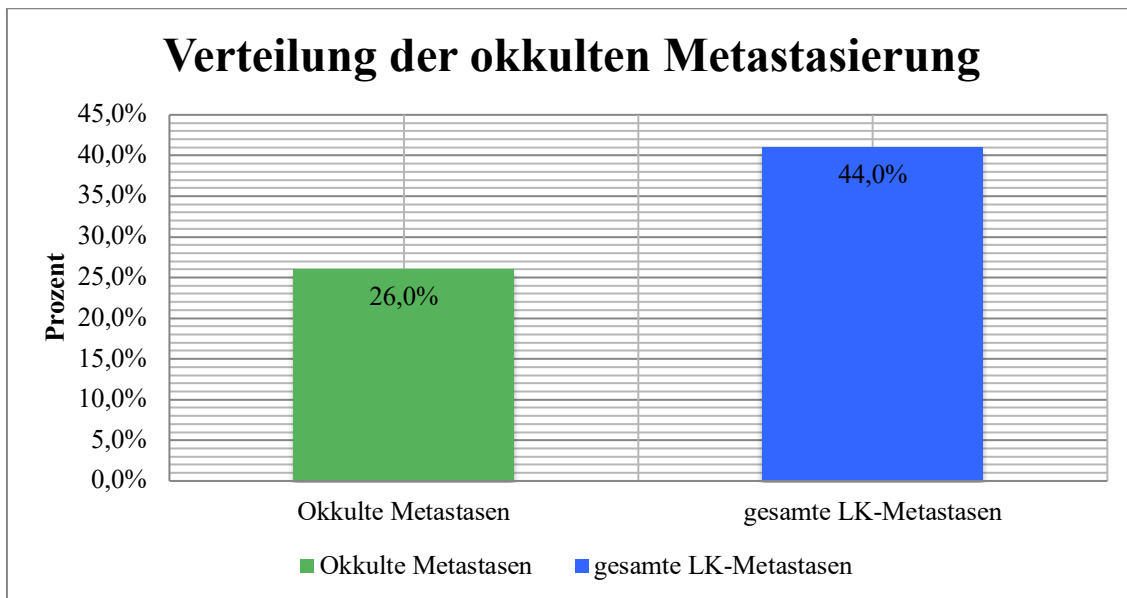
---

## 4.6 Okkulte Metastasierung

### 4.6.1 Okkulte Metastasierung

In der Studienpopulation wurde eine Sensitivität des Stagings bei 36,59 % und eine Spezifität bei 72,88 % ermittelt. Von insgesamt 44 als positiv eingestuften Metastasen konnten 18 Metastasen im Rahmen des Stagings entdeckt werden und 26 wurden nicht detektiert.

Die okkulte Metastasierungsrate liegt daher bei 26 % (s. Abbildung XIX).



**Abbildung XIX: Verteilung der okkulten Metastasen**

---

## 4.7 Fernmetastasen

Bei 2 % der Patienten aus der Stichprobe (n = 2) wurden Fernmetastasen nachgewiesen. Bei 98 % der Patienten (n = 98) sind keine Fernmetastasen aufgetreten (s. Tabelle XIX und Abbildung XX ).

| Fernmetastasen | M+ | % | M - | %  | Gesamt |
|----------------|----|---|-----|----|--------|
| Patienten      | 2  | 2 | 98  | 98 | 100    |

Tabelle XIX: Verteilung der Fernmetastasen

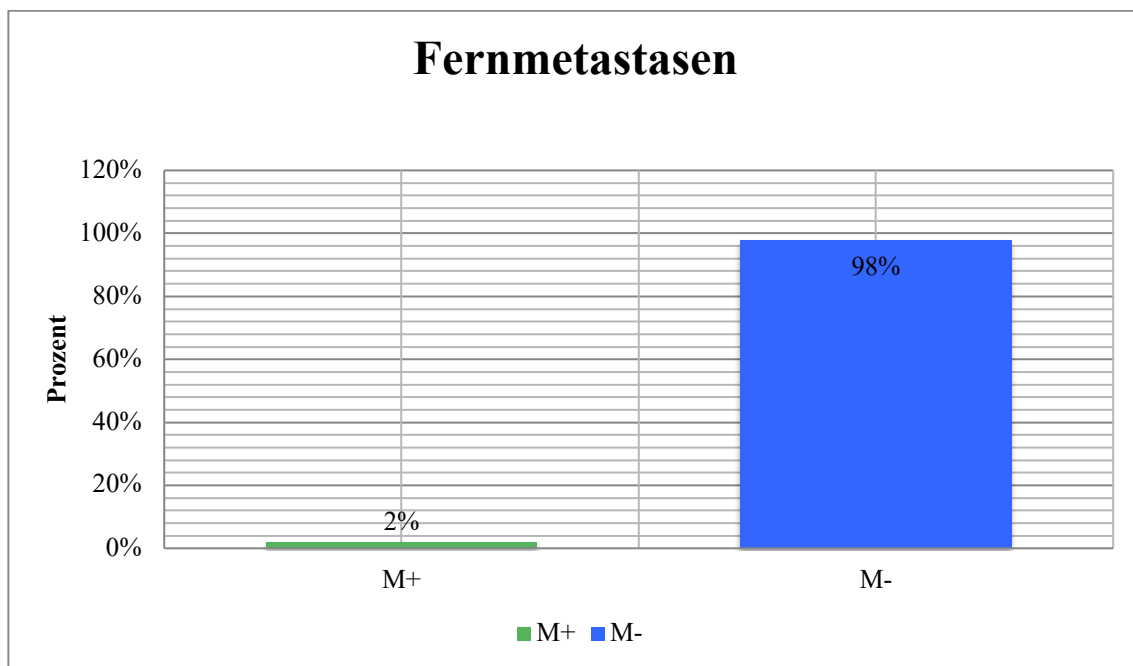


Abbildung XX: Verteilung der Fernmetastasen

---

## 4.8 Multivarianzanalyse

In der Gesamtstichprobe wurde eine Multivarianzanalyse in Bezug auf die lymphogene Metastasierung durchgeführt. Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen den Variablen Tumordurchmesser ( $p = 0,017$ ) und Differenzierungsgrad ( $p = 0,045$ ) ermittelt (s. Tabelle XX).

| Faktor               | p-Wert |
|----------------------|--------|
| Tumordurchmesser     | 0,017  |
| Differenzierungsgrad | 0,045  |

**Tabelle XX: Risikofaktoren mit positiver Korrelation**

Außerdem konnte keine Korrelation im Zusammenhang mit der lymphogenen Metastasierung und dem Resektionsstatus ( $p = 0,534$ ), der perineuralen Invasion ( $p = 0,562$ ), dem T-Stadium ( $p = 0,566$ ), dem Alter ( $p = 0,784$ ), der Knocheninvasion ( $p = 0,856$ ), der Gefäßinvasion ( $p = 0,887$ ), der Rezidivrate ( $p = 0,985$ ) sowie dem Geschlecht ( $p = 1$ ) festgestellt werden (s. Tabelle XXI).

| Faktor               | p-Wert |
|----------------------|--------|
| Knocheninvasion      | 0,856  |
| perineurale Invasion | 0,562  |
| T-Stadium            | 0,566  |
| Alter                | 0,784  |
| Resektionsstatus     | 0,534  |
| Gefäßinvasion        | 0,887  |
| Rezidivrate          | 0,985  |
| Geschlecht           | 1      |

**Tabelle XXI: Risikofaktoren mit negativer Korrelation**

---

## 5. Diskussion

### 5.1 Vor- und Nachteile der retrospektiven Studie

Der Ausdruck ‚restropektiv‘ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet ‚zurückblickend‘. In einer retrospektiven Studie haben alle relevanten Begebenheiten zum Zeitpunkt der Studie bereits stattgefunden und wurden z. B. in einer Patientenakte dokumentiert. Zum Zeitpunkt der Dokumentation ist oft die Fragestellung der Studie nicht bekannt. Aus diesem Grund werden die bereits dokumentierten Daten retrospektiv zu einem anderen Zeitpunkt aufbereitet. Diese Art von Studiendesign wird vor allem in der Epidemiologie benutzt, indem ein kausaler Zusammenhang zwischen einer mutmaßlichen Ursache und einer Krankheit ermittelt wird (Wermuth 2006).

Zu den Vorteilen einer retrospektiven Studie gehören die ethische Unbedenklichkeit, der geringe Zeitaufwand, keine Wartezeit bezüglich der Studienergebnisse, die schnelle Durchführung und die geringeren Kosten (Weiß 2007).

Zu den Nachteilen einer retrospektiven Studie gehören die Anfälligkeit für mangelhafte Daten, unvollständige oder falsche Angaben, z. B. in Patientenakten, und die fehlende Möglichkeit zur Beeinflussung der gemessenen Daten. In der Regel lassen sich die Daten nicht ergänzen oder korrigieren. Fehler in der Datenbank werden oft nicht bemerkt (Weiß 2007). Bei retrospektiven Arbeiten mittels Befragung der Patienten (Fragebogen, Interview etc.) können Fehler im Erinnerungsvermögen vorhanden sein, unvollständige oder gar falsche Angaben gemacht werden. In der Epidemiologie gibt es den Begriff des Bias, der einen systematischen Fehler bezeichnet. Wenn in einer Studie System betreffende Fehler wie z. B. im Studiendesign vorliegen, können daraus Fehler in der Auswertung entstehen. Diese Fehler sind nicht durch einen Zufall entstanden. Ein solcher Bias kann nicht zu 100 % vermieden werden. Das heißt, dass z. B. Patienten, die erkrankt sind, sich intensiver mit der Vergangenheit oder der Krankheit selbst beschäftigen als die Vergleichsgruppe. Allein aus diesem Grund können Unterschiede in den beiden Gruppen beobachtet werden (Dette 2006). Zuletzt ist zu sagen, dass der Evidenzgrad einer retrospektiven Studie für eine ausreichende Prüfung der Hypothesen dieser Studie nicht ausreichend ist und aus diesem Grund weitere prospektive Studien durchgeführt werden müssen.



---

## 5.2 Darstellung der Ergebnisse

### 5.2.1 Alter

In dieser Studie wurde über die Statistik ein gesamter Altersdurchschnitt der männlichen und weiblichen Patienten von insgesamt 65 Jahren am Tag der Operation errechnet.

Damit stimmen die Werte mit den in der Fachliteratur angegebenen Werte überein; hierbei ist das Alter am Tag der Operation mit 65 Jahren angegeben (GEKID 2006). Bei genauerer Betrachtung sind Männer mit 61 Jahren im Durchschnitt früher erkrankt als Frauen mit 69 Jahren (GEKID 2006). In einer der neueren Studien wird das Erkrankungsalter bei Männern mit 61 Jahren, bei Frauen mit 65 Jahren und insgesamt mit 63 Jahren angegeben (GEKID 2013). Diese Erkrankung wird zunehmend bei jüngeren Patienten festgestellt. In der Vergangenheit lag der Altersdurchschnitt bei siebzig Jahren (Breuninger, Günther et al. 2005), nach der vorliegenden Studie bei 65 Jahren und gemäß anderen Studien sogar bei einem noch geringeren Alter (Krolls und Hoffman 1976; Weber, Reuther et al. 1992; Howaldt, Vorast et al. 2000; Lingen, Chang et al. 2000; Reuther, Posselt et al. 2006).

In der Fachliteratur sind signifikante Altersunterschiede beim Mundhöhlenkarzinom verschiedener Lokalisationen festzustellen. Dies kann mithilfe anatomischer Begebenheiten zu erklären versucht werden.

Im UK haben Risikofaktoren wie Alkohol und Tabak (s. Kapitel 1.5) eine längere Kontaktzeit zur MSH als im OK. Aufgrund des Speichelflusses oder auch der Gravitationskraft können Noxen über einen längeren Zeitraum wirken. Dadurch ist nicht nur das Risiko zur Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms erhöht, es kommt auch zu einem frühzeitigen Eintritt dieser Erkrankung.

Diese Tatsache wurde beim Lippenkarzinom in Bezug auf Zigarettenkontakt mit der Lippe während des Rauchens und auf die Kazinomentstehung nachgewiesen (Perea-Milla Lopez, Minarro-Del Moral et al. 2003).

---

## 5.2.2 Geschlecht

Der Anteil an erkrankten männlichen Patienten an einem Mundhöhlenkarzinom liegt laut der vorliegenden Studie bei 68,1 % und bei den weiblichen Patienten bei 31,9 %. Mit einem Verhältnis von 3:1 sind männliche Patienten im Hinblick auf das Mundhöhlenkarzinom insgesamt öfter betroffen als weibliche Patienten. Diese Tatsache, dass Männer vom Mundhöhlenkarzinom häufiger betroffen sind als Frauen, zeigt sich auch in der Fachliteratur (Breuninger, Günther et al. 2005; Horch 2007; GEKID 2013). In einer großen DÖSAK-Studie mit 6.341 Patienten lagen die Werte bei den männlichen Patienten im Bereich von 77 % und bei den weiblichen Patienten im Bereich von 22 % (Howaldt, Vorast et al. 2000). In einer anderen Studie waren im Jahr 2010 bei 9.340 Fällen auffällig häufiger Männer betroffen als Frauen mit 3.490 Fällen. Das ergibt einen prozentualen Anteil von 72 % Männern und 27 % Frauen (GEKID 2013).

Die leicht unterschiedlichen Werte sind auf die DÖSAK-Studie zurückzuführen, denn hierbei wurden auch Oropharynxkarzinome mit einbezogen, die vor allem bei männlichen Patienten signifikant öfter anzutreffen sind (Hilgert 2006). In einer anderen Arbeit mit 1.000 Patienten lag der männliche Anteil bei 75 % und der weibliche Anteil bei 24 % (Eckardt, Barth et al. 2004). Auch in dieser Arbeit wurden die Oropharynxkarzinome mitberücksichtigt. Für beide Geschlechter ist seit 1980 ein Anstieg der Mundhöhlenkarzinome festzustellen. Seit 1990 sind die Erkrankungen beim männlichen Geschlecht rückläufig, insbesondere bei jüngeren Männern unter fünfzig Jahren. Bei Frauen sind die Werte weitgehend konstant, außer in der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahren, hier ist ein Anstieg festzustellen (Bertz 2010). Diese Erkenntnis kann die abweichenden Zahlen der neueren Studien ebenfalls erklären. Der Trend zeigt, dass der Hauptrisikofaktor des Rauchens sich bei den Frauen geändert und sich dem der Männer angepasst hat. In der Vergangenheit standen Männer im Mittelpunkt der Tabakindustrie, z. B. wurden Soldaten in den beiden Weltkriegen des zwanzigsten Jahrhunderts mit Zigaretten versorgt. Erst danach wurde der Markt für Frauen erweitert. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass sich das Verhältnis der betroffenen Patienten in der Zukunft von 3:1 ausgleichen wird (Heidelberg 2008). Es fällt auf, dass bei der Betrachtung der Karzinome im Oberkiefer das Geschlechterverhältnis mit 55 % zu 45 % fast ausgeglichen ist. Dieses Ergebnis stärkt die These der Kontaktzeit von Risikofaktoren zur MSH (s. Kapitel 5.2.1).

---

### 5.2.3 Bildgebung

Im Rahmen des Stagings spielt neben der klinischen Untersuchung, wie visuelle oder palpatorische Diagnostik, die Bildgebung eine zunehmend bedeutendere Rolle. Denn in einigen Studien wurde nachgewiesen, dass sowohl die MRT als auch die CT der alleinigen klinischen Untersuchung überlegen sind. Die Größe, Ausbreitung und Infiltration des Primärtumors oder auch fragliche LK sind klinisch oft schwierig zu beurteilen und werden teilweise über- oder unterschätzt (Merritt, Williams et al. 1997; Hao, Ai et al. 2012). Den bedeutendsten Anteil an der Bildgebung haben auf der einen Seite die genaue Diagnostik des Primarius und auf der anderen Seite das Herausfiltern von eventuellen Metastasen. In der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten eine Schnittbildgebung durchgeführt. Bei 8 % der Patienten ist eine MRT und bei 83 % der Patienten eine CT durchgeführt worden. Insgesamt bei 9 % der Probanden wurde sowohl eine CT als auch eine MRT veranlasst. In der DÖSAK-Studie bekamen 67 % der Patienten eine CT und 20 % der Patienten eine MRT (Howaldt, Vorast et al. 2000). Die Angaben über die Effizienz von CT oder MRT für die Krebsdiagnostik sind in der Fachliteratur nicht einheitlich und nicht eindeutig (Wolff 2012). Im Rahmen einer Studie wurde festgestellt, dass die CT für die Beurteilung besser geeignet ist als eine MRT (Curtin, Ishwaran et al. 1998). Mittels CT konnten 78 % der befallenen LK auch histologisch bestätigt werden (Umeda, Nishimatsu et al. 1998). Im Rahmen einer anderen Studie wurde festgestellt, dass der Weichteilkontrast und die geringere Artefaktbildung für eine MRT sprechen (Leslie, Fyfe et al. 1999). Eine Kombination beider Diagnostikmittel hat keinen Vorteil gezeigt (Wolff 2012). Die CT wird seitens der Patienten als angenehmer empfunden als die MRT aufgrund der schnelleren Untersuchung (Wolff 2012). In dieser Studie liegt der Wert für okkulte Metastasen bei 26 %, die Sensitivität der MRT- bzw. CT-Diagnostik bei 36,59 % und die Spezifität bei 72,88 %. In der Fachliteratur besteht Einigkeit darüber, dass das Staging allein mit einer CT, MRT oder einer Kombination beider nicht ausreichend ist. Auch bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligen Patienten wurde eine hohe Zahl der okkulten Metastasen von 20–40 % nachgewiesen. Dasselbe gilt auch für die vorliegende Studie. Aus diesem Grund wurde langezeit eine elektive ND propagiert. Bei Verzicht auf diese ist die Prognose für den Patienten schlechter (Byers 1985; Spiro, Spiro et al. 1988; Smith, O'Brien et al. 2004; Wolff 2012; D'Cruz, Vaish et al. 2015).

---

## 5.2.4 Histologische Parameter

### 5.2.4.1 Tumorgröße

Die Tumorgröße (T-Stadium) ist zur besseren Vergleichbarkeit in zwei Gruppen zusammengefasst. T1- und T2-Tumoren bilden die erste Gruppe, während T3- und T4-Tumoren die zweite Gruppe bilden. In der Studienpopulation sind 38 % der Patienten (n = 38) mit T1- oder T2-Tumoren klassifiziert und 62 % der Patienten (n = 62) mit T3- oder T4-Tumoren klassifiziert. In der Fachliteratur wurden sowohl ähnliche als auch abweichende Zahlen bei der Gesamtpopulation ermittelt. In mehreren Studien lagen die Werte für das T1- oder T2-Stadium bei 35–64 % und im T3- oder T4-Stadium bei 35–54 % (Howaldt, Vorast et al. 2000; Reuther, Posselt et al. 2006; GEKID 2013).

Eine Erklärung für die abweichenden Zahlen kann im Verhalten des Patienten und der Aufklärung über das Mundhöhlenkarzinom in der Bevölkerung gesucht werden. Die meisten Patienten sind nicht in der Lage, diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen, sei es bedingt durch die Compliance oder durch das mangelnde Wissen über die Risikofaktoren für das Mundhöhlenkarzinom (Wolff 2012).

Die Aufklärungsrate ist gering. Ärzte und Zahnärzte sind die einzige Chance, Vorstufen bei einem Patienten zu erkennen. Aus diesem Grund kann das PECA in den T-Stadien weiter voranschreiten. Der Patient spürt oft keinen Schmerz, sodass die eventuell entdeckte Veränderung im Mund als nicht problematisch empfunden wird. Diese Schmerzlosigkeit stellt bei der beginnenden Erkrankung des PECA in der Mundhöhle eine Gefahr dar. Bis Symptome wie Schluckbeschwerden, Blutung, Foetor ex ore oder Verlust von Zähnen auftreten, ist der Tumor schon weiter vorangeschritten.

### 5.2.4.2 Differenzierungsgrad

Im Patientenkollektiv haben 10 % (n = 10) der Patienten einen Differenzierungsgrad des Tumors von G1, 53 % der Patienten (n = 53) ein Grading von G2 und bei 27 % der Patienten (n = 27) ist ein Differenzierungsgrad von G3 nachweisbar. Ein Differenzierungsgrad von G4 war bei keinem der Patienten zu sehen. Zu diesem Thema finden sich in der Fachliteratur verschiedene Angaben. In der großen Mehrheit der Studien wird festgehalten, dass das G2-Stadium mit 42–76 % am häufigsten vorkommt.

---

An zweiter Stelle werden entweder das G3-Stadium mit 19-26 % oder das G1-Stadium mit 3–29 % genannt (Charabi, Topping et al. 2000). Das G4–Stadium liegt bei 1–3 %. Dieser Wert ist generell bei großen Fallzahlen zu sehen (Howaldt, Vorast et al. 2000; Riedel 2001; Reuther, Posselt et al. 2006; Tarek 2006; Horch 2007).

In einer anderen Studie wurden stark davon abweichende Werte mit G1 von 58 %, G2 von 24 %, G3 von 1,4 % und G4 von 1 % ermittelt (Lo, Kao et al. 2003). Die Erklärung für die Streuung der Werte kann in der Identifikation und Interpretation der Tumorresektate über die Pathologie gesehen werden. Außerdem kann es sein, dass von Chirurgen Fehler bei der Entnahme des Resektates gemacht werden (Campanale, Frey et al. 1985). Für die Einteilung der Differenzierungsgrade muss der Pathologe systematisch arbeiten und viel Erfahrung haben. Eine einheitliche objektive Identifikation für Tumorresektate zwischen den verschiedenen Pathologie-Instituten ist nicht möglich, denn die Beurteilung ist trotz dem Bemühen um Objektivität und systematischem Vorgehen subjektiv. Die Validität der Werte ist durch die Subjektivität des Pathologen bzw. Chirurgen und durch retrospektives Arbeiten eingeschränkt.

#### **5.2.4.3 Resektionsstatus**

Per definitionem wird von einem Residualtumor gesprochen, wenn Tumorreste nach Abschluss der Therapie nachgewiesen werden (Bröcker 2004). In dieser Studie konnte bei 14 % der Patienten (n = 14) postoperativ ein Residualtumor (R1/R2) nachgewiesen werden. Der größte Anteil der Patienten von 86 % hatte keinen Residualtumor (n = 86 %) (s. Tabelle XI und Abbildung XII). In einer vergleichbaren retrospektiven Studie von Kruchten et al. konnten ähnliche Werte ermittelt werden. Von 136 Patienten, die operativ versorgt wurden, hatten 86,5 % einen R0-Status und 13,5 % einen höheren Status (R1/2) (Kruchten 2011). Der R-Status ist in der Fachliteratur nur im Zusammenhang mit verschiedenen Therapieregimen unterschiedlich angegeben. Wenn z. B. keine Operation, sondern eine Bestrahlung als Therapie erfolgt, dann erhöht sich dieser Wert um bis zu 30 % (Wolff, Follmann et al. 2012).

---

#### **5.2.4.4 Weitere Parameter**

In dieser Studie wurden weitere Parameter, wie die Knocheninvasion, perineurale Invasion, Gefäßinvasion und Tumordurchmesser, erhoben. Diese und andere Parameter gehören zu den histopathologischen Befunden des Tumorsektats. Mit diesen Werten kann die weitere Behandlung innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz bestimmt werden (Wolff, Follmann et al. 2012). In der vorliegenden Studie konnte bei 51 % der Patienten eine Knocheninvasion des Tumors festgestellt werden. Eine perineurale Invasion wurde bei 5 % der Patienten, eine Gefäßinvasion bei 2 % der Patienten festgestellt. Außerdem wurde ein durchschnittlicher Tumordurchmesser von insgesamt 3,08 cm ermittelt (s. Tabelle XII). Vergleichbare Werte in der Fachliteratur zu finden, erwies sich als schwierig. Beschrieben wird dort hingegen die Tatsache, dass eine Invasion des Tumors in die lokale Umgebung wie Knochen, Nerven oder Gefäße die Prognose des Überlebens eines Patienten verschlechtert (Wolff, Follmann et al. 2012).

#### **5.2.4.5 Rezidive**

Von einem Rezidiv wird bei einem histologisch gleichartigen Tumor gesprochen, der sich nach einer onkologischen Therapie innerhalb von zwei Jahren an der gleichen Lokalisation bildet (Bröcker 2004). In dieser Studie sind an einem Rezidiv vom Primarius 6 % der Patienten (n = 6) erkrankt. Bei 94 % der Patienten (n = 94) wurde kein Rezidiv nachgewiesen (s. Tabelle XIII und Abbildung XIII). In der Fachliteratur sind höhere Werte von bis zu 25 % zu finden (Koo, Lim et al. 2006; Wolff, Follmann et al. 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie fielen im Vergleich niedriger aus als in der Fachliteratur. Hierfür können mehrere Gründe genannt werden, wie z. B. die Fehlerquelle des unerfahrenen Operateurs und die Fehlerquellen in der Schnellschnittdiagnostik der Pathologie. Auch banale Fehlerquellen, wie eine mangelhafte oder fehlende Dokumentation von den Daten können die Werte verfälschen.

---

## 6. Diskussion der Hypothesen

### 6.1.1 Hypothese I

**Plattenepithelkarzinome des UK metastasieren im hohem Ausmaß in die zervikalen LK sowohl ipsilateral als auch kontralateral.**

Die bedeutendsten prognostischen Faktoren für den Patienten mit dem Leiden eines PECA sind die korrekte und frühzeitige Diagnose der Erkrankung, das Staging sowie die Behandlung des Primarius und der Metastasierung in den regionären zervikalen LK.

Diese vier Faktoren beeinflussen das weitere Überleben des Patienten, denn mittels der vier essenziellen Bereiche in der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms wird die optimale Versorgung des Patienten gewährleistet. Das Ziel bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms ist die regionäre Tumorkontrolle mit geringen funktionellen und ästhetischen Einschränkungen für den Patienten (Wolff 2012). Aus diesen Gründen und da nachgewiesen ist, dass eine kurativ intendierte Operation mit einer LK-Ausräumung des PECA vorteilhaft ist, ist die Behandlung der Metastasierung des PECA in den zervikalen LK ein relevantes und diskussionswürdiges Thema (Shah und Gil 2009).

Seit 1972 ist bekannt, dass das PECA der Mundhöhle in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung bevorzugt in die regionäre LK des zervikalen Halses metastasiert (Lindberg 1972). In der Arbeit von Lindberg wurden 2.044 Patienten mit einem PECA retrospektiv untersucht. Darauf folgte die Unterteilung des zervikalen Halses in anatomische Regionen mit LK-Paketen.

Die Problematik der Diskussion dieser Hypothese ist, dass das Mundhöhlenkarzinom in der Fachliteratur mit dem gesamten Spektrum des OK, der Zunge, des Mundbodens und des UK sowie teilweise auch des Oropharynxkarzinoms und der Lippen betrachtet wird. Eine Unterteilung nach einzelnen Regionen der Mundhöhle wird nicht konsequent durchgeführt. Eine solche Unterteilung kann als elementare Voraussetzung für die Therapie und Prognose dieser Erkrankung betrachtet werden. Auch wenn die Entität des PECA an der Lippe oder am Oropharynx gleich bzw. ähnlich sind, so ist das klinische Erscheinungsbild nicht identisch.

Diese Tatsachen spiegeln sich in vielen Veröffentlichungen wider und werden hier näher betrachtet. In der vorliegenden Studie konnten zusammenfassend die folgenden

---

Informationen bezüglich des Metastasierungsverhalten des PECA ermittelt werden (s. Tabelle XXII). Zum OP-Zeitpunkt hatten 36 % der Patienten eine LK-Metastase. Im Verlauf konnte bei 8 % der Patienten und insgesamt bei 44 % der Patienten eine LK-Metastase nachgewiesen werden. Als Lokalisation der LK-Metastasen insgesamt ist das Level I mit 46 % häufiger betroffen als das Level II mit 28 %.

Außerdem ist mit 86 % der LK-Metastasen die ipsilaterale Seite des Halses betroffen. Hierbei ist das Level I mit 56,56 % am häufigsten vertreten. Okkulte Metastasen konnten bei 26 % der Patienten festgestellt werden. Zuletzt konnte eine positive Korrelation mit Bezug auf Tumordurchmesser (0,017) und Differenzierungsgrad (0,045) ermittelt werden.

| <b>Zusammenfassung der Studie</b>   |
|---|
| <b>36 % der Patienten haben eine LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt.</b>   |
| <b>8 % der Patienten haben eine LK-Metastase im Verlauf.</b>  |
| <b>44 % der Patienten haben insgesamt eine LK-Metastase.</b>  |
| <b>Insgesamt sind die Level I mit 46 % und II mit 28 % am häufigsten betroffen.</b>                                     |
| <b>86 % der LK-Metastasen sind auf der ipsilateralen Seite und am häufigsten ist mit 56,56 % das Level I betroffen.</b> |
| <b>26 % der Patienten haben eine okkulte Metastasen.</b>  |
| <b>Es gibt eine positive Korrelation mit Tumordurchmesser (0,017) und Differenzierungsgrad (0,045).</b>                 |

**Tabelle XXII: Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zur Erklärung der Begriffe ‚LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt‘, ‚LK-Metastase im Verlauf‘ und ‚LK-Metastasen insgesamt‘ ist zu sagen, dass in der Fachliteratur die Synonyme ‚primäre LK-Metastase‘, ‚sekundäre LK-Metastase‘ und ‚LK-Metastasen in toto‘ verwendet werden (Schrader, Brachvogel et al. 2008).



---

Des Weiteren gibt es wenige Studien zu dieser speziellen Fragestellung über das Metastasierungsverhalten des PECA im UK, aufgeteilt in die ipsilaterale und die kontralaterale Seite des Halses inklusive der Aufteilung in die Klassifikation nach Robbins. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass in den meisten Studien z. B. das Zungen- oder Oropharynxkarzinom als UK-Karzinom inbegriffen ist. Außerdem werden oft alle Karzinome des UK, wie z. B. das PECA, das adenoidzystische Karzinom und das Mukoepidermoidkarzinom, in einer Studie erwähnt, obwohl das PECA 90 % der malignen Tumorentitäten der Mundhöhle auslöst. Aus diesem Grund ist die Diskussion der ermittelten Ergebnisse erschwert.

In der vorliegenden Studie wurde bei 36 % der Patienten eine LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt, bei 8 % der Patienten eine LK-Metastase im Verlauf und bei 44 % der Patienten LK-Metastasen insgesamt festgestellt (Tabelle XXII). Als vergleichbare Studien konnten nur die von Krunchten et. al gefunden werden. In dieser Studie konnte festgestellt werden, dass bei einem Patientenkollektiv mit 378 Patienten bei 39,4 % eine Metastasierung zum OP-Zeitpunkt auftrat. In einer Studie von Riedel et. al konnten in einem Patientenkollektiv von 774 bei 16 % Metastasen im Verlauf beschrieben werden. Diese Differenz durch die unterschiedlich großen Patientenkollektive, die unterschiedlichen Auswahlkriterien und die unterschiedliche Einteilung der Tumore in der Mundhöhle erklärt werden.

Eine Beurteilung der LK-Metastasen insgesamt kann eher mit den Daten aus der Fachliteratur verglichen werden. Denn dieses Phänomen ist dort stärker vertreten.

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurde insgesamt bei 44 % der Patienten eine LK-Metastase entdeckt.

Diese Werte stimmen mit den Werten in der Fachliteratur überein, denn in der Arbeit von Reuther wurde trotz neoadjuvanter Strahlentherapie vor der Operation bei 34 % der Patienten eine LK-Metastase entdeckt (Reuther, Posselt et al. 2006).

In der großen DÖSAK-Studie mit 6.341 Patienten wurde bei rund einem Drittel der Patienten eine Metaste entdeckt (Howaldt, Vorast et al. 2000). In einer weiteren Arbeit wurde nachgewiesen, dass bei 66 % der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom keine LK-Metastasen nachgewiesen wurden (Buck 2004).

Aus mehreren retrospektiven Studien ist zu erkennen, dass die Rate von LK-Metastasen des PECA im Unterkiefer von 20% bis 40% höher liegt (Shah, Candela et al. 1990; Jones, Phillips et al. 1993; Mamelle 2000; Reuter 2006).

---

Zur Lokalisation und Verteilung der Metastasen ist zu sagen, dass im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit vor allem die Level I mit 46,48 % und II mit 28,17 % der Fälle betroffen sind. In den restlichen Leveln traten Metastasen seltener auf, im Level III mit 16,90 %, im Level IV mit 2,82 % und im Level V mit 5,63 % der Patienten. Zu erwähnen ist, dass 86 % aller LK-Metastasen im UK auf der ipsilateralen Seite anzutreffen sind. Die kontralaterale Seite ist mit 14 % seltener betroffen (s. Tabelle XXII).

In einer vergleichbaren Studie wurden bei 99 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom bei 79 % der Patienten ipsilaterale und bei 20 % kontralaterale LK-Metastasen entdeckt (Eckert, Lautner et al. 2009).

Die prospektive Studie von Yuen et al. mit 72 Patienten zeigt, dass eine selektive LK-Ausräumung von Level I–III zu empfehlen ist, da hierbei die Patienten mit einer N0-Situation durch strikte Kontrollen überwacht wurden und bei 22 % der Patienten während der Überwachungszeit eine Metastase entdeckt werden konnte. Welche Level genau betroffen sind, kann nicht festgestellt werden (Yuen, Ho et al. 2009).

Die Frage, welche Level beim Mundhöhlenkarzinom vorwiegend betroffen sind, ist in der Fachliteratur jedoch eindeutig beantwortet. Auch bei klinisch unauffälligem LK-Status konnte eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in den Leveln I–III festgestellt werden (Vandenbrouck, Sancho-Garnier et al. 1980; Ho, Lam et al. 1992; van den Brekel, Castelijns et al. 1998).

In der vorliegenden Studie sind auf der ipsilateralen Seite des Halses LK-Metastasen zu 51,56 % der Fälle im Level I zu finden. Das Level II ist in 26,56 % der Fälle und das Level III in 17,18 % der Fälle betroffen. Nur selten sind die Level IV (1,56 %) und V (3,13 %) betroffen. Auf der kontralateralen Seite ist das Level II mit 32 % am häufigsten betroffen. Level I und Level III sind jeweils mit 24 % der Fälle betroffen. Nur Selten waren das Level IV (4 %) und das Level V (8 %) betroffen.

Zu diesem Thema ist der Fachliteratur zu entnehmen, dass die Wahrscheinlichkeit einer kontra- oder bilateralen Metastasierung bei Karzinomen des Mundbodens erhöht ist, vor allem bei Karzinomen der mittleren Lage (Kowalski, Bagietto et al. 1999; De Zinis, Bolzoni et al. 2006). Genauere Zahlen zu ipsilateralen oder kontralateralen Verteilungen der Level konnten nicht gefunden werden.

Sobald LK-Metastasen außerhalb der zervikalen Region auftreten, werden sie als Fernmetastasen eingestuft (Hermanek, Seib et al. 1997; Wittekind 1999). Sie tritt eher bei fortgeschrittenen Tumoren auf, da eine hämatogene Metastasierung mit einer

---

Gefäßinvasion des PECA zu erklären ist. Außerdem werden Fernmetastasen selten festgestellt, ohne dass eine zervikale LK-Metastase schon vorher bestand (Werner, Dunne et al. 2002). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde bei 2 % der Patienten eine Fernmetastase entdeckt. In der Fachliteratur sind in Bezug auf Fernmetastasen ähnliche Angaben zu finden. Sie sind insgesamt selten zu finden (1–1,5 %). Wenn sie auftreten, dann überwiegend in der Lunge, Leber oder im Knochen (Howaldt, Vorast et al. 2000; Schwenzer und Ehrenfeld 2000; Riedel 2001; Horch 2007).

In einer anderen Studie wurden Werte von bis zu 20% ermittelt. Hierbei sind jedoch die Oropharynxkarzinome mitenthalten. Das andere Metastasierungsverhalten des Oropharynxkarzinoms ist in der Fachliteratur bekannt (Carr 1983; Reuter 2006). Ein weiterer Wert bezüglich der Fernmetastasen kann der aktuellen Leitlinie S3 *Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie* entnommen werden. Hierbei liegt der Wert bei 4–33 % diese Streuung liegt daran, dass Zweitkarzinome miteinberechnet sind (Wolff 2012). Anhand dieser Daten kommt eine Fernmetastase vernachlässigbar selten vor und hat aus diesem Grund eine geringe Bedeutung für die Therapie.

Zusammenfassend deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass die Hypothese als zutreffend angesehen werden kann. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um mit einem höheren Evidenzgrad diese Frage sicherer zu beantworten.

---

## 6.1.2 Hypothese II

### Verschiedene Risikofaktoren korrelieren mit der Metastasierung der LK beim Mundhöhlenkarzinom des UK.

In dieser Arbeit wurde eine Multivarianzanalyse in Bezug auf die lymphogene Metastasierung in der Gesamtstichprobe durchgeführt. In dieser Analyse konnte eine positive Korrelation mit Tumordurchmesser ( $p = 0,017$ ) und Differenzierungsgrad ( $p = 0,045$ ) ermittelt werden.

Des Weiteren konnte keine Korrelation mit der lymphogenen Metastasierung im Resektionsstatus ( $p = 0,534$ ), der Perineuralinvasion ( $p = 0,562$ ), dem T-Stadium ( $p = 0,566$ ), dem Alter ( $p = 0,784$ ), der Knocheninvasion ( $p = 0,856$ ), der Gefäßinvasion ( $p = 0,887$ ), der Rezidivrate ( $p = 0,985$ ) und dem Geschlecht ( $p = 1$ ) gefunden werden (s. Tabelle XXIII).

| Faktor               | p-Wert |
|----------------------|--------|
| Tumordurchmesser     | 0,017  |
| Differenzierungsgrad | 0,045  |
| T-Stadium            | 0,566  |
| Knocheninvasion      | 0,856  |
| Perineuralinvasion   | 0,562  |
| Alter                | 0,784  |
| Resektionsstatus     | 0,534  |
| Gefäßinvasion        | 0,887  |
| Rezidivrate          | 0,985  |
| Geschlecht           | 1      |

Tabelle XXIII: Risikofaktoren positive/negative Korrelation

---

Die Tumordicke des Primarius korreliert mit dem Auftreten einer LK-Metastase (s. Tabelle XXIII). Viele Autoren bestätigen diesen Zusammenhang zwischen Tumordicke und dem Auftreten einer LK-Metastase (Byers, El-Naggar et al. 1998; Howaldt, Kainz et al. 1999; Veness, Morgan et al. 2005; Wolff 2012). Mit zunehmender Tumordicke ist nicht nur die Wahrscheinlichkeit für eine LK-Metastase erhöht, sondern auch die Prognose der Patienten verschlechtert sich (Wolff, Follmann et al. 2012).

Es ist auffallend, dass das T-Stadium keine Korrelation mit der LK-Metastasierung zeigt. Diese Ergebnisse können mit der folgenden Theorie erklärt werden. Tumoren, die einen kleinen Durchmesser von beispielsweise unter 2 cm haben, wurden als T4-Tumoren eingestuft, wenn bei diesen eine Infiltration der Nachbarstrukturen (Knocheninvasion) nachgewiesen wurde. Aufgrund der direkten Lagebeziehung der Mundschleimhaut in vielen Bereichen der Mundhöhle zum OK/UK ist eine Infiltration des Knochen früh möglich. Diese Tatsache verfälscht die Auswertung der Statistik. Aus diesem Grund gibt es aus der DÖSAK-Studie den Vorschlag, die Tumordicke zukünftig in die TNM-Klassifikation miteinzubeziehen (Howaldt, Frenz et al. 1993). Dies ist mit der neuen UICC-Klassifikation eingeführt worden, hierbei ist die Tumordicke miteinbezogen (Wittekind 2010).

Auch die vorliegende Arbeit konnte eine positive Korrelation mit dem Tumordurchmesser nachweisen, jedoch keine Korrelation mit dem T-Stadiums.

In den meisten Studien wird eine Diskussion dieser Faktoren in Zusammenhang mit der Prognose der Patienten durchgeführt. Letztendlich kann dazu gesagt werden, dass die T1- und T2-Tumore besser auf die Therapieregime ansprechen als die T3- und T4-Tumore. Im Umkehrschluss kann daraus abgeleitet werden, dass das T-Stadium oder die Tumorgöße das Metastasierungsverhalten beeinflussen (Wolff 2012). Denn es ist bekannt, dass eine Metastasierung in den zervikalen LK die Prognose des Patienten verschlechtert (Tankere, Camproux et al. 2000; Gonzalez-Moles, Esteban et al. 2002).

Einige Autoren sind sich darüber einig, dass ein Zusammenhang zwischen lymphogenen Metastasen und einer Tumordicke von 4 mm besteht. Patienten mit einem Tumordurchmesser ab 4 mm werden als Hochrisikopatienten eingestuft, denn bei diesen Patienten wurden signifikant häufiger zervikale LK-Metastasen entdeckt (Lim, Zhang et al. 2004; Huang, Hwang et al. 2009).

---

Der Differenzierungsgrad des Primarius korreliert in der vorliegenden Studie mit dem Auftreten einer zervikalen LK-Metastasierung (s. Tabelle XXIII). Mit dem Differenzierungsgrad kann die Aggressivität eines Tumors auf histologischer Ebene beschrieben werden. Je höher das Grading ausfällt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit sowohl einer ipsilateral als auch einer kontralateralen zervikalen LK-Metastase (Barzan und Talamini 1996; Sparano, Weinstein et al. 2004; Koo, Lim et al. 2006). Die meisten Autoren sind sich in diesem Thema einig.

Passend zur vorliegenden Studie empfehlen Wang et al., bereits in frühen Stadien bei mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren ein aggressives chirurgisches Vorgehen in Kombination mit einer Chemotherapie (Wang, Chen et al. 2009). Dies wird damit begründet, dass dadurch die Rezidivrate gesenkt und die Prognose der Patienten verbessert wird (Platz, Fries et al. 1985; Woolgar und Scott 1995). Studien wie diese unterstützen die Annahme das eine positive Korrelation des Differenzierungsgrades mit dem Auftreten von LK-Metastasen vorhanden ist.

Über die ermittelten negativen Korrelationen wie Knocheninvasion, perineurale Invasion oder T-Stadium ist festzuhalten, dass in der Fachliteratur ebenfalls kein Zusammenhang gesehen wird (Wolff 2012).

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass es Risikofaktoren gibt, die mit der LK-Metastasierung in Zusammenhang stehen. Hier sind in Zukunft Profile für jeden Patienten individuell denkbar. Anhand dieser Profile und der ausgesetzten Risikofaktoren kann ein individuelles Therapiekonzept für jeden Patienten erstellt werden.

---

### 6.1.3 Hypothese III

#### **Das unterschiedliche Metastasierungsverhalten und die Risikofaktoren wirken sich auf die Indikationstellung zur elektiven ND aus.**

Die Frage nach einem optimalen Behandlungskonzept für das Mundhöhlenkarzinom und dessen Metastasierungsverhalten in den regionären LK wird seit über 200 Jahren in der Wissenschaft diskutiert. Im Jahr 1796 wurde von Benjamin Bell die Entfernung von befallenen und auffälligen LK am Hals beschrieben (Bell 1796). Es ist zu bedenken, dass aus heutiger Sicht der Status der zervikalen LK einen erheblichen prognostischen Faktor für den Patienten des Mundhöhlenkarzinoms darstellt (Massano, Regateiro et al. 2006; Schrader, Brachvogel et al. 2008).

Aus wissenschaftlicher Sicht ist die Entscheidung für oder gegen eine elektive ND bei einem Mundhöhlenkarzinom extrem relevant für das Wohlergehen des Patienten.

Zu diesem Thema gibt es etliche Diskussionen in der Fachliteratur, die hier näher betrachtet werden. Letztendlich gibt es zwei Möglichkeiten der Behandlung; entweder wird von Anfang an eine elektive ND auch bei einer N0-Situation durchgeführt oder es wird eine konservative Behandlungsmöglichkeit gewählt, indem nur der Primarius operiert und der Hals geschont wird.

Mit der zweiten Wahl wird die sogenannte Wait-and-see-Strategie verfolgt. Dabei wird eine für den Patienten eventuell unnötige operative Belastung vermieden (Werner, Dunne et al. 2002).

Bei dieser Strategie hat der Patient zwar den Vorteil, dass er nicht am Hals operiert wurde, eine spätere Metastase kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Außerdem spielt hierbei die Erfahrung des Behandlers eine große Rolle, denn die prä- und postoperative Diagnostik darf nur von hochspezialisierten Behandlern durchgeführt werden (Wolff, Follmann et al. 2012).

In der Fachliteratur ist nachgewiesen worden, dass bei der Wait-and-see-Methode ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko für eine spätere LK-Metastase gezeigt hat und dass die krankheitsfreie Überlebenszeit signifikant verkürzt ist (Huang, Kang et al. 2008; D'Cruz, Siddachari et al. 2009; Wolff, Follmann et al. 2012; D'Cruz, Vaish et al. 2015). Außerdem

---

geht das Nachholen einer ND im späteren Verlauf der Erkrankung mit einer schlechteren Prognose einher (Wolff, Follmann et al. 2012).

Eine weitere große Rolle spielt die Compliance des Patienten, d. h., ob er an den Nachsorgeprogrammen überhaupt teilnimmt und frühzeitige körperliche Symptome erkennen kann (Werner, Dunne et al. 2002).

Andere Autoren haben nachgewiesen, dass auch bei optimalem präoperativen Stagings die okkulte Metastasierungsrate hoch ist. Diese kann neben der absoluten Metastasierungsrate als entscheidender Parameter dafür gesehen werden, ob eine elektive ND vorgenommen werden sollte oder nicht.

Viele Studien konnten Werte zwischen 20 % und 30 % ermitteln (van den Brekel, van der Waal et al. 1996; Byers, El-Naggar et al. 1998; Werner, Dunne et al. 2002; Jegoux, Caze et al. 2006; Kowalski und Sanabria 2007; Schmitz, Machiels et al. 2009; Wolff, Follmann et al. 2012). Die okkulte Metastasierungsrate in der vorliegenden Arbeit liegt mit 26 % in diesem Bereich, der in der Fachliteratur angegeben wird. Bisher gibt es keine prospektiven Studien, in denen eindeutig festgelegt wird, ab welcher okkulten Metastasierungsrate die elektive ND einen Überlebensvorteil bringt. Das ist ein erhebliches Problem, mit dem sich auch diese Arbeit befassen muss. Erfahrungsgemäß sind okkulte Metastasierungswerte von 10–15 % jedoch die Grenze zur Indikationstellung der elektiven ND (Wolff, Follmann et al. 2012).

Zusammenfassend kann eine zurückhaltende, nicht operative Vorgehensweise der zervikalen LK nicht aufrechterhalten werden. Eine weitere Frage die ebenfalls nicht beantwortet werden kann, ist die Frage, wie über eine postoperative Radio- oder Chemotherapie entschieden werden kann, wenn kein LK-Status vorliegt. Die histopathologische Untersuchung ist die sicherste Methode für eine Ermittlung von tatsächlich befallenen LK (van den Brekel, Castelijns et al. 1998).



---

Unter Beachtung der neuen Leitlinie von Wolff und der vorhandenen Literatur muss zum jetzigen Zeitpunkt jedoch bei allen Mundhöhlenkarzinomen unter Berücksichtigung aller möglichen Fehlerquellen im Staging, bei der Diagnostik, in der Bildgebung und in der Histopathologie eine Empfehlung für eine elektive ND gegeben werden.

Allein aus chirurgisch-onkologischer Sicht und aus der Aggressivität des Mundhöhlenkarzinoms sowie der damit verbundenen Verminderung der Lebensqualität des Patienten ist diese Annahme gerechtfertigt.

Ob in der Zukunft ein detailliertes Risikoprofil mit allen Risikofaktoren einen stärkeren Einfluss über die elektive ND einnimmt, ist offen. Zusammenfassend kann dazu gesagt werden, dass anhand der heutigen Studien eine Empfehlung für eine elektive ND gegeben werden muss.

---

## 6.1.4 Hypothese IV

**Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Metastasierungsrate und im Metastasierungsverhalten zwischen OK- und UK-Karzinomen.**

Um diese Hypothese zu diskutieren, wurde unter anderem die Studie von Kurt et al. herangezogen. Diese Studie beschäftigt sich mit dem Metastasierungsverhalten der OK-PECA in lokoregionären Gebieten (Kurt 2015).

Mit einem Patientenkollektiv von insgesamt sechzig Patienten konnte bei 21,7 % zum OP-Zeitpunkt und bei 6,7 % im Verlauf eine LK-Metastase entdeckt werden. Insgesamt ist bei 25 % Patienten eine LK-Metastase, also eine primäre und sekundäre LK-Metastase entdeckt worden. Zum ipsilateralen Metastasierungsverhalten ist zu sagen, dass das Level II mit 45,8 %, das Level III mit 33,3 %, das Level I mit 12,5 % und das Level IV mit 4,2 % betroffen ist. Die okkulte Metastasierungsrate liegt bei 16,7 % (s. Tabelle XXIV).

| <b>Zusammenfassung der Studie Kurt et al.</b>  |
|--|
| <b>21,7 % der Patienten haben eine LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt.</b>  |
| <b>6,7 % der Patienten haben eine LK-Metastase im Verlauf.</b>   |
| <b>25 % der Patienten insgesamt haben eine LK-Metastase.</b>   |
| <b>auf der ipsilateralen Seite des Halses sind die Level II mit 45,8 % und III mit 33,3 % am häufigsten betroffen.</b> |
| <b>16,7 % haben eine okkulte Metastase.</b>  |

**Tabelle XXIV: Zusammenfassung der Studie Kurt et al. 2012**

---

Eine Vergleich zwischen dieser Studie und der Studie von Kurt et al. konnte zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von LK-Metastasen zum OP-Zeitpunkt gibt. Im OK traten signifikant seltener zervikale Metastasen auf ( $p = 0,036$ ).

Des Weiteren zeigte diese Analyse, dass es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von LK-Metastasen zwischen OK- und UK-Karzinomen (OK 25 % / UK 44 %) insgesamt gibt ( $p = 0,042$ ). Im UK kommen häufiger LK-Metastasen vor, die Metastasierungsrate der OK-Karzinome mit einem Anteil von 25 % ist jedoch erheblich.

Diese Unterschiede zwischen OK- und UK-Karzinomen kann mittels der konstanten Drainagewege der Lymphe erklärt werden (Werner, Dunne et al. 2002). Einen anderen Zusammenhang zu finden, ist schwierig.

Aus klinischer Sicht ist der Zeitpunkt der Entdeckung des Karzinoms ausschlaggebend. Denn je später diese Entdeckung stattfindet, desto wahrscheinlicher entsteht eine Metastase. Je länger der Tumor wachsen kann, desto wahrscheinlicher ist die Absiedlung von Tumorzellen. Wenn Faktoren wie Compliance des Patienten oder Fehlinterpretation der Ärzte ausgeschlossen werden, machen sich beide Lokalisationen früh bemerkbar, denn die Einsicht in der klinischen Untersuchung ist für beide Lokalisationen ähnlich. Eine Ausnahme sind PECA des Zungengrundes, denn diese werden in der Regel sehr spät entdeckt.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Strecke, die eine Tumorzelle zu den zervikalen LK ablegen muss. Im OK ist die Entfernung weiter als im UK. Dies kann zu einem signifikanten Unterschied zwischen OK- und UK-Karzinomen in Bezug auf die Metastasierung zum OP-Zeitpunkt führen. Außerdem kann es sein, dass Tumorzellen, die abgesiedelt sind, aber noch nicht in den zervikalen LK angekommen sind, übersehen werden.

In einer weiteren Studie von Simental et al. konnten wie in der vorliegenden Arbeit die gleichen Metastasierungswerte im OK ermittelt werden. In dieser Veröffentlichung liegt die Rate der OK-Metastasen insgesamt bei 34,6 % und die okkulte Metastasierung bei 27 % (Simental, Johnson et al. 2006). Es zeigt sich kein Unterschied zu den Werten in der vorliegenden Studie.

| <b>Zusammenfassung der Ergebnisse I</b>  |  |
|--|--|
| <b>UK-Karzinom</b><br>Metastasen zum OP-Zeitpunkt = 36 %<br>Metastasen im Verlauf = 8 %<br>Metastasen insgesamt = 44 %<br>okkulte Metastasen = 26 %<br>Fernmetastasen = 2 %  | <b>OK-Karzinom</b><br>Metastasen zum OP-Zeitpunkt = 21,7 %<br>Metastasen im Verlauf = 6,7 %<br>Metastasen insgesamt = 25 %<br>okkulte Metastasen = 16,7 %<br>Fernmetastasen = 10 % |
| <b>LK-Metastase zum OP-Zeitpunkt OK/UK (p = 0,036)</b><br><b>LK-Metastase insgesamt OK/UK (p = 0,042)</b><br><b>Altersunterschied OK/UK (p = 0,002)</b><br><b>Lokalisation Primarius / LK-Metastase (p = 0,04)</b> |  |

**Tabelle XXV: Zusammenfassung der Ergebnisse I**

Zur Lokalisation der Metastasen in der zervikalen Halsregion wurden die Ergebnisse für eine bessere Darstellung in einer Tabelle zusammengefasst (s. Tabelle XXVI). Hierbei wurde das System von Robbins und dessen Einteilung der LK-Metastasen nach den Leveln I–V verwendet.

Insgesamt sind die Level I–III mit einer Metastase von ca. 20–40 % betroffen. Diese Werte konnte auch in der Fachliteratur nachgewiesen werden, denn die Level IV und V sind seltener betroffen (Wolff 2012).

Der Unterschied zwischen dem OK und dem UK zeigt sich in den ersten drei Leveln. Anhand der Ergebnisse ist zu erkennen, dass im OK vor allem die Level II und III betroffen sind und im UK die Level I und II.

Dies kann mit den anatomischen Strukturen erklärt werden, denn je nach Tumorlokalisierung in der Mundhöhlenetage sind die bevorzugten Gebiete einer Metastase definiert. Diese Einteilung muss in allen drei Ebenen vorgenommen werden. Je kranialer die Tumorlokalisierung ist, desto weniger ist das Level I betroffen. Je dorsaler die Tumorlokalisierung ist, desto weniger ist das Level I betroffen (s. Tabelle XXVI).

| <b>Zusammenfassung der Ergebnisse II: Einteilung nach Robbins</b> |               |                |
|---|---------------|----------------|
| <b>Level I</b>  | <b>12,5 %</b> | <b>46,48 %</b> |
| <b>Level II</b>   | <b>45,8 %</b> | <b>28,17 %</b> |
| <b>Level III</b>  | <b>33,3 %</b> | <b>16,9 %</b>  |
| <b>Level IV</b>   | <b>4,2 %</b>  | <b>2,82 %</b>  |
| <b>Level V</b>  | <b>0 %</b>    | <b>5,63 %</b>  |
|   | <b>OK</b>     | <b>UK</b>      |

**Tabelle XXVI: Zusammenfassung der Ergebnisse II**

Die Ergebnisse dieser Studie und der aktuellen Fachliteratur sind eindeutig. Die Diskussion über die Therapieregime der OK- und UK-Karzinome unterschiedlich zu gestalten, ist aus heutiger Sicht nicht tragbar.

Aus ätiologischer oder pathologischer Sicht ist kein Unterschied zwischen OK- und UK-Karzinomen festzustellen, denn die häufigste Art ist bei beiden das PECA.

Es stellen sich folgende Fragen: Warum sind dennoch die Therapieregime in manchen Zentren unterschiedlich? Reicht der Unterschied zwischen den okkulten Metastasen im OK- und UK-Karzinomen aus, um einen unterschiedlichen Therapieansatz zu diskutieren?

Es wäre folgerichtig, wenn eine okkulte Metastasierungsrate von 14–27 % im OK und 20–40 % im UK die Diskussion über die notwendige elektive ND beendete (Spiro, Spiro et al. 1988; Kligerman, Lima et al. 1994; Henick, Silver et al. 1995; McGuirt, Johnson et al. 1995; Cole und Hughes 1997; Byers, El-Naggar et al. 1998; O'Brien, Traynor et al. 2000; Hao und Tsang 2002; Nieuwenhuis, Castelijns et al. 2002; Crean, Hoffman et al. 2003; Simental, Johnson et al. 2006; Akhtar, Ikram et al. 2007; Montes, Carlson et al. 2011; Beltramini, Massarelli et al. 2012; Wolff 2012; Kurt 2015).

Die Literaturanalyse in dieser Arbeit zeigt einen signifikanten Unterschied im Metastasierungsverhalten (okkult und gesamt) von Mundhöhlenkarzinomen in

---

Abhängigkeit der Lokalisation (OK/UK). Diese Daten reichen aber nicht aus, um die Indikation der elektiven ND beim Mundhöhlenkarzinom in Abhängigkeit von der Lokalisation zu verändern. Hierzu sind weitere Studien notwendig.

Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patientengruppen OK- und UK-Karzinom wurde festgestellt ( $p = 0,002$ ). Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der OK-Karzinome lag bei 68,67 Jahren und in der Gruppe der UK-Karzinomen bei 63,09 Jahren.

In der Fachliteratur zeigen sich die gleichen Werte. In mehreren Studien über das OK-Karzinom wurde gezeigt, dass das Durchschnittsalter zwischen 66 und 73 Jahren liegt (Kruse und Gratz 2009; Beltramini, Massarelli et al. 2012; Sagheb, Sagheb et al. 2014). Im UK liegen die Werte zwischen 55 und 60 Jahren (Takushima, Harii et al. 2001; Wiseman, Swede et al. 2003).

Zur Lokalisation des Primarius konnte eine Korrelation ( $p = 0,02$ ) über die zervikale LK-Metastasierung hergestellt werden. Weitere Autoren sehen ebenfalls diesen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primarius und der zervikalen Metastasierungsrate (Kim, Kusukawa et al. 1993; Remmert, Rottmann et al. 2001; Jerjes, Upile et al. 2010).

In den genannten Studien werden alle Mundhöhlenkarzinome als Ganzes und Zungenkarzinome für sich genommen betrachtet. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass dieser Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primarius und dessen zervikaler LK-Metatase besteht.

Die anatomische Verbindung des lymphatischen Gewebes der Mundhöhle in die zervikalen LK ist bis auf Einzelfälle vorhersehbar. Die Drainagewege der Lymphe können als konstant betrachtet werden und daraus kann die Korrelation der Lokalisation des Primarius mit der Metastasierung abgeleitet werden (Werner, Dunne et al. 2002).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es signifikante Unterschiede zwischen dem OK- und UK-Karzinom der Mundhöhle in Bezug auf die Metastasierung gibt. Es müssen jedoch mehr prospektive Studien durchgeführt werden, um mit einem höheren Evidenzgrad eine belastbare Aussagen über die optimale Therapieform der Lymphabflusswege treffen zu können.

---

## 7. Zusammenfassung

In dieser Studie konnte eine Metastasierungsrate von 44 % für die UK-Karzinome (n = 100) nachgewiesen werden. Das UK-Karzinom metastasierte mit 86 % bevorzugt in die ipsilaterale Seite des Halses, in die kontralaterale mit 14 %. In Bezug auf die Lokalisation metastasierte das UK-Karzinom am häufigsten in die Leveln I (46,48 %), II (28,17 %) und III (16,9 %). Damit traten 91,55 % der UK-Metastasen in den Leveln I–III auf. Die Sensitivität des Stagings in Bezug auf das Erkennen von LK-Metastasen lag bei 36,59 %, die Spezifität hingegen bei 72,88 %. Bei 44 Patienten mit nachgewiesenen LK-Metastasen konnten nur 18 Fälle im Staging diagnostiziert werden, wohingegen 26 hiervon unentdeckt blieben. Dies ergibt eine okkulte Metastasierungsrate von 26 %. In der multivariaten Analyse konnten der Tumordurchmesser ( $p = 0,017$ ) und der Differenzierungsgrad ( $p = 0,045$ ) als Prädilektionsfaktoren für das Auftreten von LK-Metastasen verifiziert werden. Alle anderen Faktoren, wie z. B. das Alter, das Geschlecht, das T-Stadium, die Knocheninvasion oder die Perineuralscheideninvasion, waren nicht mit dem Auftreten von zervikalen LK-Metastasen assoziiert.

Die Daten dieser Studie deuten darauf hin, dass eine elektive ND bei UK-Karzinomen in den Leveln I–III erfolgen sollte. Bei UK-Karzinomen sollte eine beidseitige Ausräumung bei einer mittigen Lage, einer geringen Differenzierung und großer Ausdehnung des Primarius erfolgen. Leider sind wenige prospektiven Studien vorhanden und die geringe Anzahl von retrospektiven Studien mit geringen Fallzahlen führen zum Entschluss, dass heute bei jedem Mundhöhlenkarzinom eine elektive ND in den Leveln I–III mindestens ipsilateral durchgeführt werden sollte (D'Cruz, Vaish et al. 2015). In Zukunft könnte jedoch ein Risikoprofil, in das Faktoren wie Lokalisation, Tumorgröße, Differenzierungsgrad und genetische Marker des Tumors einfließen können, individuell für jeden Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom darüber entscheiden, ob eine elektive ND indiziert ist. Weiterhin sollten umfangreichere Forschungsarbeiten zur Entdeckung von Präkanzerosen mithilfe von molekulargenetischen Methoden durchgeführt werden. Denn die frühzeitige Entdeckung und die dadurch bedingte frühzeitige Behandlung des Patienten ist essenziell für die Gesamtprognose und den Verlauf der Behandlung.

---

## Zusammenfassung auf Englisch

In this study, we confirmed a metastasis rate of 44% for carcinomas of the mandible (n = 100); 86% of these carcinomas metastasized to the ipsilateral side of the neck and 14% to the contralateral side. Regarding the locations of the metastases, the most common metastatic disease in the upper jaw was found at level I (46.48%), level II (28.17%), and level III (16.9%). Consequently, 91.55% of the mandible metastases appeared at levels I–III. The sensitivity and specificity of staging for lymph-node metastases were 36.59% and 72.88%, respectively. Out of 44 patients with proven lymph-node metastases, those of only 18 could be detected by staging. The metastases of the remaining 26 patients (of n = 100) could not be detected during staging. This resulted in an occult metastasis rate of 26%. With multivariate analysis, the tumor diameter (p = 0.017) and degree of differentiation (p = 0.045) could be verified as predictive factors for the occurrence of lymph-node metastases. No other factors, such as age, sex, T-stage, bone invasion, or perineural sheath invasion, were associated with the occurrence of cervical lymph-node metastasis. The data from this study suggest that elective neck dissection should be performed for mandibular carcinomas at levels I–III. Bilateral dissection should be performed for mandibular carcinomas in a central position with low differentiation and extensive expansion of the primary. A small number of retrospective studies with small case numbers indicates that elective neck dissection at levels I–III should currently be performed at least ipsilaterally for each oral carcinoma (D'Cruz, Vaish et al. 2015).

In the future, however, a risk profile, which could include factors such as tumor localization, tumor size, grade of differentiation, and genetic markers, specifically created for each oral cancer patient, could determine whether elective neck dissection is indicated or not. In my opinion, more extensive research on detecting precancerous lesions should be conducted using molecular genetic methods. Early discovery and consequent early treatment of patients is essential.



---

## 8. Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| ABBILDUNG I: MUNDHÖHLE .....   | 5  |
| ABBILDUNG II: HISTOLOGIE DER MSH.....  | 11 |
| ABBILDUNG III: PECA DER ZUNGE .....  | 16 |
| ABBILDUNG IV: LEUKOPLAKIE IN DER MUNDHÖHLE .....                                   | 20 |
| ABBILDUNG V: KLASSIFIKATION NACH ROBBINS .....                                     | 22 |
| ABBILDUNG VI: REGIO CEVICALES LATERALIS .....                                      | 24 |
| ABBILDUNG VII: PATIENTENÜBERSICHT .....  | 26 |
| ABBILDUNG VIII: GESCHLECHTERVERTEILUNG IN DEN GRUPPEN.....                         | 32 |
| ABBILDUNG IX: VERTEILUNG DER BILDGEBUNG .....                                      | 33 |
| ABBILDUNG X: VERTEILUNG DER TUMORGRÖßEN .....                                      | 34 |
| ABBILDUNG XI: DIFFERENZIERUNGSGRAD IN GRUPPEN .....                                | 35 |
| ABBILDUNG XII: VERTEILUNG DES RESEKTIONSSTATUS .....                               | 36 |
| ABBILDUNG XIII: VERTEILUNG DER REZIDIVE.....                                       | 38 |
| ABBILDUNG XIV: VERTEILUNG DER LK-METASTASE ZUM OP-ZEITPUNKT .....                  | 39 |
| ABBILDUNG XV: VERTEILUNG DER LK-METASTASEN IM VERLAUF.....                         | 40 |
| ABBILDUNG XVI: VERTEILUNG DER LK-METASTASEN INSGESAMT .....                        | 41 |
| ABBILDUNG XVII: BEIDSEITIGE LOKALISATION DER LK-METASTASE NACH ROBBINS .....       | 43 |
| ABBILDUNG XVIII: IPSILATERALE UND KONTRALATERALE VERTEILUNG DER LK-METASTASEN..... | 44 |
| ABBILDUNG XIX: VERTEILUNG DER OKKULTEN METASTASEN.....                             | 45 |
| ABBILDUNG XX: VERTEILUNG DER FERNMETASTASEN .....                                  | 46 |

---

## 9. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| TABELLE I: MALIGNITÄTSKRITERIEN BEI TUMOREN.....                                  | 15 |
| TABELLE II: KLASSIFIKATION DER PRÄKANZEROSE .....                                 | 21 |
| TABELLE III: ÜBERSICHT ÜBER DIE EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....         | 27 |
| TABELLE IV: DATENAUSWERTUNG .....   | 29 |
| TABELLE V: STUDIENPOPULATION .....  | 31 |
| TABELLE VI: MAßZAHLEN DER ALTERSVERTEILUNG .....                                  | 31 |
| TABELLE VII: GESCHLECHTERVERTEILUNG IN DEN GRUPPEN.....                           | 32 |
| TABELLE VIII: VERTEILUNG DER BILDGEBUNG.....                                      | 33 |
| TABELLE IX: VERTEILUNG DER TUMORGRÖßEN .....                                      | 34 |
| TABELLE X: DIFFERENZIERUNGSGRAD IN GRUPPEN .....                                  | 35 |
| TABELLE XI: VERTEILUNG DES RESEKTIONSSTATUS .....                                 | 36 |
| TABELLE XII: FAKTOREN MIT POSITIVER KORRELATION .....                             | 37 |
| TABELLE XIII: VERTEILUNG DER REZIDIVE.....  | 38 |
| TABELLE XIV: VERTEILUNG DER LK-METASTASE ZUM OP-ZEITPUNKT .....                   | 39 |
| TABELLE XV: VERTEILUNG DER LK-METASTASEN IM VERLAUF .....                         | 40 |
| TABELLE XVI: VERTEILUNG DER LK-METASTASEN INSGESAMT.....                          | 41 |
| TABELLE XVII: LOKALISATION DER LK-METASTASE NACH ROBBINS .....                    | 42 |
| TABELLE XVIII: IPSILATERALE UND KONTRALATERALE VERTEILUNG DER LK-METASTASEN ..... | 44 |
| TABELLE XIX: VERTEILUNG DER FERNMETASTASEN.....                                   | 46 |
| TABELLE XX: RISIKOFAKTOREN MIT POSITIVER KORRELATION .....                        | 47 |
| TABELLE XXI: RISIKOFAKTOREN MIT NEGATIVER KORRELATION .....                       | 47 |
| TABELLE XXII: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....                                 | 56 |
| TABELLE XXIII: RISIKOFAKTOREN POSTIVE/NEGATIVE KORRELATION .....                  | 60 |
| TABELLE XXIV: ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE KURT ET AL. 2012 .....                   | 66 |
| TABELLE XXV: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE I .....                               | 68 |
| TABELLE XXVI: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE II.....                              | 69 |

---

## 10. Literatur

- Adler, R., Herrmann, H. und Köhle, K. (2002). Psychosomatische Medizin. München, Urban & Fischer Verlag. **6. Auflage:** 1202.
- Akhtar, S., Ikram, M. und Ghaffar, S. Neck involvement in early carcinoma of tongue. Is elective neck dissection warranted? JPMA J Pak Med Assoc **57** (2007) 305-307
- Altieri, A., Bosetti, C., Talamini, R., Gallus, S., Franceschi, S., Levi, F., Dal Maso, L., Negri, E. und La Vecchia, C. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. Br J Cancer **87** (2002) 1227-1229
- Axell, T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. Acta odontologica Scandinavica **59** (2001) 315-319
- Bartsch, J. (1996). Zahn-, Mund- und Kiefererkrankungen: Kompendium für den 2. klinischen Studienabschnitt. Stuttgart, Ferdinand Enke. **4. Auflage:** 61-63.
- Barzan, L. und Talamini, R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **122** (1996) 1299-1302
- Beck-Mannagetta, J. und Hutarew, G. [Squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders of the oral mucosa]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete **60** (2009) 859-865
- Bell, B. (1796). A system of surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York. **6. Auflage:** 93-97, 482-386.
- Beltramini, G. A., Massarelli, O., Demarchi, M., Copelli, C., Cassoni, A., Valentini, V., Tullio, A., Gianni, A. B., Sesenna, E. und Baj, A. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. Oral Oncol **48** (2012) 97-101
- Benninghoff, D. und Drenckhahn, D. (2002). Mundhöhle & Lymphatisches System. Anatomie. München, Urban & Fischer Verlag. **16. Auflage:** 142, 176, 594 - 634.
- Bertz, H. (2010). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Robert-Koch-Institut. Berlin.
- Blanchard, D., Erblich, J., Montgomery, G. H. und Bovbjerg, D. H. Read all about it: the over-representation of breast cancer in popular magazines. Preventive medicine **35** (2002) 343-348

- 
- Bork, K., Burgdorf, W. und Hoede, N. (2008). Anatomie der Mundhöhle & Parodontopathien, bakterielle Erkrankungen der Gingiva und des Zahnhalteapparates. Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie. Stuttgart, Schattauer-Verlag. **3. Auflage:** 4-9, 145, 356-357.
- Bosetti, C., Gallus, S., Trichopoulos, A., Talamini, R., Franceschi, S., Negri, E. und La Vecchia, C. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **12** (2003) 1091-1094
- Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Negri, E., Franceschi, S., Airoldi, L. und La Vecchia, C. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* **87** (2002) 1230-1233
- Breuninger, H., Günther, S. und Wolff, K. D. (2005). Leitlinie Plattenepithelkarzinom. Tübingen. **12. Auflage:** 1-10.
- Bröcker, W. (2004). Maligne Tumoren. Pathologie. München, Elsevier - Urban & Fischer. **4. Auflage:** 665-667.
- Buck, G. Resultate der Behandlung des zervikalen Lymphabflusses bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Bereich von Mundhöhle, Mesopharynx, Hypopharynx und Larynx. (2004)
- Byers, R. M. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* **150** (1985) 414-421
- Byers, R. M., El-Naggar, A. K., Lee, Y. Y., Rao, B., Fornage, B., Terry, N. H., Sample, D., Hankins, P., Smith, T. L. und Wolf, P. J. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* **20** (1998) 138-144
- Campanale, R. P., 2nd, Frey, C. F., Farias, L. R., Twomey, P. L., Guernsey, J. M., Keehn, R. und Higgins, G. Reliability and sensitivity of frozen-section pancreatic biopsy. *Arch Surg* **120** (1985) 283-288
- Carr, I. Lymphatic metastasis. *Cancer metastasis reviews* **2** (1983) 307-317
- Charabi, B., Topping, H., Kirkegaard, J. und Hansen, H. S. Oral cancer--results of treatment in the Copenhagen University Hospital. *Acta oto-laryngologica. Supplementum* **543** (2000) 246-247
- Cohnen, M. (2012). Halsweichteile und Lymphknoten. Kopf-Hals-Radiologie Stuttgart, Thieme-Verlag. **1. Auflage:** 246.

- 
- Cole, I. und Hughes, L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N Z J Surg* **67** (1997) 860-865
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A. und Arico, S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* **94** (1999) 1551-1573
- Crean, S.-J., Hoffman, A., Potts, J. und Fardy, M. J. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck* **25** (2003) 758-762
- Critchley, J. A. und Unal, B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax* **58** (2003) 435-443
- Cruz, G. D., Le Geros, R. Z., Ostroff, J. S., Hay, J. L., Kenigsberg, H. und Franklin, D. M. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* **133** (2002) 1064-1071; quiz 1094
- Curtin, H. D., Ishwaran, H., Mancuso, A. A., Dalley, R. W., Caudry, D. J. und McNeil, B. J. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* **207** (1998) 123-130
- D'Cruz, A. K., Siddachari, R. C., Walvekar, R. R., Pantvaidya, G. H., Chaukar, D. A., Deshpande, M. S., Pai, P. S. und Chaturvedi, P. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head & Neck* **31** (2009) 618-624
- D'Cruz, A. K., Vaish, R., Kapre, N., Dandekar, M., Gupta, S., Hawaldar, R., Agarwal, J. P., Pantvaidya, G., Chaukar, D., Deshmukh, A., Kane, S., Arya, S., Ghosh-Laskar, S., Chaturvedi, P., Pai, P., Nair, S., Nair, D., Badwe, R., Head und Neck Disease Management, G. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* **373** (2015) 521-529
- Dahlstrom, K. R., Adler-Storthz, K., Etzel, C. J., Liu, Z., Dillon, L., El-Naggar, A. K., Spitz, M. R., Schiller, J. T., Wei, Q. und Sturgis, E. M. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **9** (2003) 2620-2626
- Day, T. A., Davis, B. K., Gillespie, M. B., Joe, J. K., Kibbey, M., Martin-Harris, B., Neville, B., Richardson, M. S., Rosenzweig, S., Sharma, A. K., Smith, M. M., Stewart, S. und Stuart, R. K. Oral cancer treatment. Current treatment options in oncology **4** (2003) 27-41

- 
- De Zinis, L. O. R., Bolzoni, A., Piazza, C. und Nicolai, P. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **263** (2006) 1131-1135
- Dette, H. (2006). Epidemiologie. Einführung in die medizinische Statistik. Berlin, Springer-Verlag. **2. Auflage**: 245.
- DGMKG (2010). Empfehlungen. Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, AMMF: 8.
- Drake, R. und Vogl, W. (2007). Kopf und Hals. Gray's Anatomie für Studenten. München, Elsevier - Urban & Fischer. **1. Auflage**: 1019-1047.
- Driemel, O., Hertel, K., Reichert, T. E. und Kosmehl, H. [Current classification of precursor lesions of oral squamous cell carcinoma principles of the WHO classification 2005]. *Mund Kiefer Gesichtschir* **10** (2006) 89-93
- Eckardt, A., Barth, E., Janssen, S. und Wegener, G. [Recurrent tumors in the oral and maxillofacial region. Results and treatment strategies in 20 years]. *Mund Kiefer Gesichtschir* **8** (2004) 217-222
- Eckert, A. W., Lautner, M. H., Dempf, R., Schubert, J. und Bilkenroth, U. [Prognostic factors for oral squamous cell carcinoma]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* **80** (2009) 138-143
- Ettinger, R. L. Epidemiology of dental caries. A broad review. *Dental clinics of North America* **43** (1999) 679-694, vii
- Fistarol, S. K. und Itin, P. H. [Oral manifestations of systemic diseases]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* **60** (2009) 866-877
- Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A. und Sidransky, D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* **345** (2001) 1890-1900
- Frerich, B. Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinie. *MKG-Chirurg* **3** (2010) Seiten: 16-24
- Gängler, P. (2005). Ätiologie und Pathogenese. Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie. Stuttgart, Thieme Verlag. **2. Auflage**: 112-113.
- GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. (2006) Seite: 20
- GEKID. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: 9. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. (2013)

- 
- Gerhard, A., Aust, G. und Doll, A. (2006). Mundhöhle und Kauapparat. Duale Reihe: Anatomie. Stuttgart, Thieme-Verlag. **1. Auflage**: 1003-1004.
- Gonzalez-Moles, M. A., Esteban, F., Rodriguez-Archilla, A., Ruiz-Avila, I. und Gonzalez-Moles, S. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol* **38** (2002) 394-397
- Gregoire, V., Coche, E., Cosnard, G., Hamoir, M. und Reychler, H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* **56** (2000) 135-150
- Hao, D., Ai, T., Goerner, F., Hu, X., Runge, V. M. und Tweedle, M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging* **36** (2012) 1060-1071
- Hao, S.-P. und Tsang, N. M. The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma (small star, filled). *Oral Oncol* **38** (2002) 309-312
- Heidelberg, D. K. (2008). Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle Band 9. Frauen und Rauchen in Deutschland. **1. Auflage**.
- Henick, D. H., Silver, C. E., Heller, K. S., Shaha, A. R., El, G. H. und Wolk, D. P. Supraomohyoid neck dissection as a staging procedure for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck* **17** (1995) 119-123
- Hermanek, P., Seib, H. und Wittekind, C. [TNM--current status. 1. Clinical significance and current status]. *Der Pathologe* **18** (1997) 153-159
- Herrero, R., Castellsague, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., Rajkumar, T., Sridhar, H., Rose, B., Pintos, J., Fernandez, L., Idris, A., Sanchez, M. J., Nieto, A., Talamini, R., Tavani, A., Bosch, F. X., Reidel, U., Snijders, P. J., Meijer, C. J., Viscidi, R., Munoz, N. und Franceschi, S. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* **95** (2003) 1772-1783
- Hilgert, E. Klinisch epidemiologische Analyse von 809 Patienten mit Oropharynxkarzinomen. German Medical Science GMS Publishing House (2006)
- Ho, C. M., Lam, K. H., Wei, W. I. und Lau, W. F. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol* **1** (1992) 73-78
- Hollows, P., McAndrew, P. G. und Perini, M. G. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *British dental journal* **188** (2000) 262-265

- 
- Horch, H. H. (2007). Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. München, Elsevier - Urban & Fischer. **4. Auflage**: 737-742.
- Howaldt, H. P., Frenz, M. und Pitz, H. Proposal for a modified T-classification for oral cancer. The DOSAK. J Craniomaxillofac Surg **21** (1993) 96-101
- Howaldt, H. P., Kainz, M., Euler, B. und Vorast, H. Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. DOSAK. J Craniomaxillofac Surg **27** (1999) 275-288
- Howaldt, H. P., Vorast, H., Blecher, J. C., Reicherts, M. und Kainz, M. Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister. Mund Kiefer Gesichtschir **4 Suppl 1** (2000) S216-225
- Huang, S.-F., Kang, C.-J., Lin, C.-Y., Fan, K.-H., Yen, T.-C., Wang, H.-M., Chen, I. H., Liao, C.-T., Cheng, A.-J. und Chang, J. T.-C. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. Cancer **112** (2008) 1066-1075
- Huang, S. H., Hwang, D., Lockwood, G., Goldstein, D. P. und O'Sullivan, B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. Cancer **115** (2009) 1489-1497
- Humphris, G. M., Freeman, R. und Clarke, H. M. Risk perception of oral cancer in smokers attending primary care: a randomised controlled trial. Oral Oncol **40** (2004) 916-924
- Jegoux, F., Caze, A., Mohr, E., Godey, B. und Le Clech, G. [Neck dissection for stage N0 oral cavity carcinoma]. Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris **123** (2006) 221-226
- Jerjes, W., Upile, T., Petrie, A., Riskalla, A., Hamdoon, Z., Vourvachis, M., Karavidas, K., Jay, A., Sandison, A., Thomas, G. J., Kalavrezos, N. und Hopper, C. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. Head & neck oncology **2** (2010) 9
- Jones, A. S., Phillips, D. E., Helliwell, T. R. und Roland, N. J. Occult Node Metastases in Head and Neck Squamous Carcinoma. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology **250** (1993) 446-449
- Jones, T. M., Hargrove, O., Lancaster, J., Fenton, J., Shenoy, A. und Roland, N. J. Waiting times during the management of head and neck tumours. J Laryngol Otol **116** (2002) 275-279



- 
- Junqueira, L. C. und Carneiro, J. (2005). Mundhöhle. Histologie. Berlin, Springer-Verlag. **6. Auflage**: 244.
- Kim, H. C., Kusakawa, J. und Kameyama, T. Clinicopathologic parameters in predicting cervical nodal metastasis in early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Kurume Med J* **40** (1993) 183-192
- Kligerman, J., Lima, R. A., Soares, J. R., Prado, L., Dias, F. L., Freitas, E. Q. und Olivatto, L. O. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* **168** (1994) 391-394
- Köhler, W., Fleischer, B. und Eggers, H. J. (2001). Mikrobielle Besiedlung des gesunden Menschen. Medizinische Mikrobiologie. München, Elviesier - Urban & Fischer. **8. Auflage**: 243.
- Koo, B. S., Lim, Y. C., Lee, J. S. und Choi, E. C. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & Neck* **28** (2006) 896-901
- Kowalski, L. P., Bagietto, R., Lara, J. R., Santos, R. L., Tagawa, E. K. und Santos, I. R. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* **21** (1999) 104-110
- Kowalski, L. P. und Sanabria, A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital* **27** (2007) 113-117
- Krolls, S. O. und Hoffman, S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. *J Am Dent Assoc* **92** (1976) 571-574
- Kruchten, A. (2011). Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, eine retrospektive Analyse von 215 Fällen unter besonderer Berücksichtigung der onkologischen Resultate multimodaler Therapiekonzepte sowie deren Nebenwirkungen. Gießen.
- Kruse, A. L. und Gratz, K. W. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 9 years. *Head & neck oncology* **1** (2009) 28
- Kunkel, M. und Hertrampf, K. Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (S2k). (2010)
- Kurt, A. Ist die elektive Neck Dissection bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Mundhöhlenetage indiziert?
- Eine retrospektive Studie über das Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen. (2015)

- 
- La Vecchia, C., Tavani, A., Franceschi, S., Levi, F., Corrao, G. und Negri, E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* **33** (1997) 302-312
- Leslie, A., Fyfe, E., Guest, P., Goddard, P. und Kabala, J. E. 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** (1999) 43-49
- Levi, F., Pasche, C., Lucchini, F., Chatenoud, L., Jacobs, D. R., Jr. und La Vecchia, C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *European journal of clinical nutrition* **54** (2000) 487-489
- Lim, S. C., Zhang, S., Ishii, G., Endoh, Y., Kodama, K., Miyamoto, S., Hayashi, R., Ebihara, S., Cho, J. S. und Ochiai, A. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **10** (2004) 166-172
- Lindberg, R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* **29** (1972) 1446-1449
- Lingen, M. W., Chang, K. W., McMurray, S. J., Solt, D. B., Kies, M. S., Mittal, B. B., Haines, G. K. und Pelzer, H. J. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head Neck* **22** (2000) 328-335
- Lippert, H. (2006). Mundhöhle. Lehrbuch Anatomie. München, Elsevier - Urban & Fischer. **7. Auflage:** 613-614.
- Lippman, S. M., Spitz, M., Trizna, Z., Benner, S. E. und Hong, W. K. Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer* **74** (1994) 2719-2725
- Llewellyn, C. D., Linklater, K., Bell, J., Johnson, N. W. und Warnakulasuriya, K. A. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* **39** (2003) 106-114
- Lo, W. L., Kao, S. Y., Chi, L. Y., Wong, Y. K. und Chang, R. C. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* **61** (2003) 751-758
- Ludwig, M., Rieger, J. und Ruppert, V. (2010). Lymphgefäßerkrankungen. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme Verlag. **2. Auflage:** 367-374.

- 
- Mamelle, G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. *Recent Results Cancer Res* **157** (2000) 193-200
- Massano, J., Regateiro, F. S., Januario, G. und Ferreira, A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **102** (2006) 67-76
- McGuirt, W. F., Johnson, J. T., Myers, E. N., Rothfield, R. und Wagner, R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **121** (1995) 278-282
- Merritt, R. M., Williams, M. F., James, T. H. und Porubsky, E. S. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **123** (1997) 149-152
- Meskin, L. H. Oral cancer--the forgotten disease. *J Am Dent Assoc* **125** (1994) 1042-1045
- Montes, D. M., Carlson, E. R., Fernandes, R., Ghali, G. E., Lubek, J., Ord, R., Bell, B., Dierks, E. und Schmidt, B. L. Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. *Head Neck* **33** (2011) 1581-1585
- Nieuwenhuis, E. J. C., Castelijns, J. A., Pijpers, R., van den Brekel, M. W. M., Brakenhoff, R. H., van der Waal, I., Snow, G. B. und Leemans, C. R. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* **24** (2002) 282-289
- O'Brien, C. J., Traynor, S. J., McNeil, E., McMahon, J. D. und Chaplin, J. M. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **126** (2000) 360-365
- Owotade, F. J., Patel, M., Ralephenya, T. R. und Vergotine, G. Oral Candida colonization in HIV-positive women: associated factors and changes following antiretroviral therapy. *Journal of medical microbiology* **62** (2013) 126-132
- Perea-Milla Lopez, E., Minarro-Del Moral, R. M., Martinez-Garcia, C., Zanetti, R., Rosso, S., Serrano, S., Aneiros, J. F., Jimenez-Puente, A. und Redondo, M. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer* **88** (2003) 1702-1707

- 
- Pitiphat, W., Diehl, S. R., Laskaris, G., Carstos, V., Douglass, C. W. und Zavras, A. I. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *Journal of dental research* **81** (2002) 192-197
- Platz, H., Fries, R. und Hudec, M. Retrospective DOSAK Study on carcinomas of the oral cavity: results and consequences. *Journal of maxillofacial surgery* **13** (1985) 147-153
- Pschyrembel, W. (2011). Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. **263. Auflage**.
- Remmert, S., Rottmann, M., Reichenbach, M., Sommer, K. und Friedrich, H. J. [Lymph node metastasis in head-neck tumors]. *Laryngo- rhino- otologie* **80** (2001) 27-35
- Reuter, P. (2006). Springer Lexikon Diagnose & Therapie. N. i. d. Mundhöhle. Berlin, Springer-Verlag. **1. Auflage**: 1049-1054.
- Reuther, T., Posselt, N. K., Rabbels, J. und Kubler, A. C. [Oral squamous cell carcinoma Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radio-chemotherapy]. *Mund Kiefer Gesichtschir* **10** (2006) 18-29
- Riede, U. N. (2009). Mundhöhle. Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie. Berlin, Springer-Verlag. **1. Auflage**: 326 - 327.
- Riedel, K. W. Metastasierungsverhalten von Mundhöhlenkarzinomen in Abhängigkeit vom Therapieregime. (2001)
- Robbins, K. T. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **125** (1999) 385-387
- Robbins, K. T., Medina, J. E., Wolfe, G. T., Levine, P. A., Sessions, R. B. und Pruet, C. W. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **117** (1991) 601-605
- Rost, R. und Appell, H. J. (2001). Internistische und neurologisch-psychiatrische Krankheitsbilder. Lehrbuch Sportmedizin. Köln, Deutsche Ärzte-Verlag: 330.
- Sagheb, K., Sagheb, K., Taylor, K. J., Al-Nawas, B. und Walter, C. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years. *Clinical oral investigations* **18** (2014) 1221-1227
- Sasaki, T., Moles, D. R., Imai, Y. und Speight, P. M. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. *J Oral Pathol Med* **34** (2005) 129-133

- 
- Schiebler, T. H. und Korf, H.-W. (2007). Mundhöhle und Kauapparat. Anatomie. Dresden, Steinkopff. **10. Auflage:** 605.
- Schmitz, S., Machiels, J. P., Weynand, B., Gregoire, V. und Hamoir, M. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **266** (2009) 437-443
- Schrader, J., Brachvogel, P., Schrader, A. J., Tavassol, F. und Eckardt, A. [Selective cervical lymph node dissection for primary, node-negative, oral squamous cell carcinoma: oncologic assessment and clinical relevance of prognostic factors for secondary local metastasis]. *Hno* **56** (2008) 901-907
- Schwenzer, N. und Ehrenfeld, M. (2000). Zahnärztliche Chirurgie: Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung. Stuttgart, Thieme-Verlag. **3. Auflage:** 123, 169 und 226.
- Schwenzer, N. und Ehrenfeld, M. (2010). Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Stuttgart, Thieme-Verlag. **4. Auflage:** 82-85.
- Shah, J. P., Candela, F. C. und Poddar, A. K. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* **66** (1990) 109-113
- Shah, J. P. und Gil, Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol* **45** (2009) 394-401
- Ship, II, Miller, M. F. und Ram, C. A retrospective study of recurrent herpes labialis (RHL) in a professional population, 1958-1971. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* **44** (1977) 723-730
- Siebert, C. H., Breuer, C. und Miltner, O. (2004). Nasenpflaster, Atmung. Tipps und Tricks Für Den Sportmediziner: Problemlösungen Von A-Z. Berlin, Springer-Verlag. **1. Auflage:** 221.
- Siewert, J. R. (2007). Diagnostik. Basiswissen Chirurgie. Berlin, Springer-Verlag. **1. Auflage:** 75-76.
- Simental, A. A., Jr., Johnson, J. T. und Myers, E. N. Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope* **116** (2006) 1682-1684
- Smith, G. I., O'Brien, C. J., Clark, J., Shannon, K. F., Clifford, A. R., McNeil, E. B. und Gao, K. Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg* **42** (2004) 494-500
- Sobin, L. H. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer* **91** (2001) 1589-1592
- Som, P. M. Lymph nodes of the neck. *Radiology* **165** (1987) 593-600

- 
- Sparano, A., Weinstein, G., Chalian, A., Yodul, M. und Weber, R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* **131** (2004) 472-476
- Spiro, J. D., Spiro, R. H., Shah, J. P., Sessions, R. B. und Strong, E. W. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* **156** (1988) 286-289
- Strutz, J. und Wolf, M. (2009). Lippen, Mundhöhle und Speicheldrüsen. Praxis der HNO-Heilkunde Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart, Thieme Verlag. **2. Ausgabe**: 554-556.
- Takushima, A., Harii, K., Asato, H., Nakatsuka, T. und Kimata, Y. Mandibular reconstruction using microvascular free flaps: a statistical analysis of 178 cases. *Plastic and reconstructive surgery* **108** (2001) 1555-1563
- Talamini, R., Bosetti, C., La Vecchia, C., Dal Maso, L., Levi, F., Bidoli, E., Negri, E., Pasche, C., Vaccarella, S., Barzan, L. und Franceschi, S. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control : CCC* **13** (2002) 957-964
- Tankere, F., Camproux, A., Barry, B., Guedon, C., Depondt, J. und Gehanno, P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* **110** (2000) 2061-2065
- Tarek, M. Expression von CD97 und seines Liganden CD55 in Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. (2006)
- Thompson, L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J* **85** (2006) 74
- Umeda, M., Nishimatsu, N., Teranobu, O. und Shimada, K. Criteria for diagnosing lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a study of the relationship between computed tomographic and histologic findings and outcome. *J Oral Maxillofac Surg* **56** (1998) 585-593; discussion 593-585
- van den Brekel, M. W., Castelijns, J. A. und Snow, G. B. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin North Am* **31** (1998) 601-620
- van den Brekel, M. W., van der Waal, I., Meijer, C. J., Freeman, J. L., Castelijns, J. A. und Snow, G. B. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* **106** (1996) 987-991
- van der Waal, I. und Scully, C. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 6. Co-morbidities. *Dental update* **38** (2011) 283-284

- 
- Vandenbrouck, C., Sancho-Garnier, H., Chassagne, D., Saravane, D., Cachin, Y. und Micheau, C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* **46** (1980) 386-390
- Veness, M. J., Morgan, G. J., Sathiyaseelan, Y. und Gebiski, V. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *ANZ J Surg* **75** (2005) 101-105
- Vora, A. R., Yeoman, C. M. und Hayter, J. P. Alcohol, tobacco and paan use and understanding of oral cancer risk among Asian males in Leicester. *British dental journal* **188** (2000) 444-451
- Waldeyer, A. J. (2002). Kopf, Cranium, und Hals, Collum. Anatomie des Menschens. Berlin, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. **17. Auflage:** 272-302.
- Wang, Y. H., Chen, Y. F., Guo, Z. M., Zhang, Q., Liu, T. R. und Chen, F. J. [Reasons for recurrence and prognostic analysis of early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue]. *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer* **28** (2009) 524-527
- Warnakulasuriya, K. A., Harris, C. K., Scarrott, D. M., Watt, R., Gelbier, S., Peters, T. J. und Johnson, N. W. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *British dental journal* **187** (1999) 319-322
- Weber, W., Reuther, J., Muhling, J., Ordnung, R. und Michel, C. [Statistical results in patients with squamous cell cancer of the mouth, 1981-1990 patient sample]. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie* **37** (1992) 33-36
- Weinberg, M. A. und Estefan, D. J. Assessing oral malignancies. *American family physician* **65** (2002) 1379-1384
- Weiß, C. (2007). Epidemiologische Studien. Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin, Springer-Verlag. **4. Auflage:** 250-255.
- Welsch, U. und Deller, T. (2010). Verdauungsorgane. Lehrbuch Histologie. München, Elsevier - Urban & Fischer. **3. Auflage:** 292 und 342.
- Wermuth, S. (2006). Forschung und Studien. Einführung in statistische Analysen. Berlin, Springer-Verlag. **1. Auflage:** 14.
- Werner, A. (2002). Lymphbahnen. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Berlin, Springer-Verlag. **1. Auflage:** 3.
- Werner, J. A., Dunne, A. A. und Lippert, B. M. [Indications for neck operation in undetected lymph node metastases. 1: Basic principles of lymphogenic

- 
- metastatic behavior of otorhinolaryngology cancers]. Hno **50** (2002) 253-262; quiz 262-253
- Werner, J. A., Dunne, A. A. und Lippert, B. M. [Indications for neck operation in undiagnosed lymph node metastases. 2. Neck dissection in the clinical N0 neck]. Hno **50** (2002) 370-378; quiz 378-379
- Wiseman, S. M., Swede, H., Stoler, D. L., Anderson, G. R., Rigual, N. R., Hicks, W. L., Jr., Douglas, W. G., Tan, D. und Loree, T. R. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. Ann Surg Oncol **10** (2003) 551-557
- Wittekind, C. [Prognostic factors in patients with squamous epithelium carcinoma of the head and neck area and their evaluation]. Laryngo- rhino- otologie **78** (1999) 588-589
- Wittekind, C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. Der Pathologe **31** (2010) 331-332
- Wolff, K. D. (2012). Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
- Wolff, K. D., Follmann, M. und Nast, A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. Deutsches Arzteblatt international **109** (2012) 829-835
- Woolgar, J. A. und Scott, J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. Head Neck **17** (1995) 463-472
- Yuen, A. P., Ho, C. M., Chow, T. L., Tang, L. C., Cheung, W. Y., Ng, R. W., Wei, W. I., Kong, C. K., Book, K. S., Yuen, W. C., Lam, A. K., Yuen, N. W., Trendell-Smith, N. J., Chan, Y. W., Wong, B. Y., Li, G. K., Ho, A. C., Ho, W. K., Wong, S. Y. und Yao, T. J. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. Head Neck **31** (2009) 765-772



---

## 11. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere bedanke ich mich bei Professor Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff und Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Jochen Weitz für die Ermöglichung der Famulatur und für ihre Unterstützung und Geduld. Ich bedanke mich für die Überlassung des Promotionsthemas, die unkomplizierte Terminvergabe und die optimalen Bedingungen für meine Arbeit.

Außerdem möchte ich einen aufrichtigen Dank an Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Nils Rohleder für die Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und für die engagierte Mitwirkung an der statistischen Auswertung richten.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums TU München für die Bereitstellung von Patientenunterlagen, die uneingeschränkte Benutzung der Personalcomputer und die organisatorische Hilfe.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Schwester Aysel Kurt und meiner Frau Emine Kurt für die Durchsicht der Arbeit und die vielen Hinweise, die zu deren Vollendung hilfreich waren. Zudem danke ich meinem Kommunikationsdesigner Volkan Basar, der die Zeichnungen für diese Dissertation erstellt und beschriftet hat. Herzlich danke ich auch meinem Bruder Ali Kurt für die Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit und für die Unterstützung in fachlichen Fragen.

Abschließend danke ich meinen Eltern, die mir auf dem Weg des Studiums und der Dissertation stets zur Seite standen. Durch ihre finanzielle Unterstützung konnte ich stets in Freiheit meinen eigenen Weg gehen.