

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PATHOLOGIE  
PROF. DR. MATTHIAS EVERT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Untersuchung des Einflusses der Tumordinfiltrationstiefe, auch im Verhältnis zur Tumorgroße,  
auf die Prognose und das Therapieansprechen beim Plattenepithelkarzinom der Zunge und des  
Mundbodens

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Andrii Melnychenko

2020



AUS DEM INSTITUT FÜR PATHOLOGIE  
PROF. DR. MATTHIAS EVERT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Untersuchung des Einflusses der Tumorinfiltrationstiefe, auch im Verhältnis zur Tumorgroße,  
auf die Prognose und das Therapieansprechen beim Plattenepithelkarzinom der Zunge und des  
Mundbodens

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Andrii Melnychenko

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Matthias Evert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl
Tag der mündlichen Prüfung:	15.09.2020

*Meiner Mutter  
in großer Dankbarkeit  
gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Zielstellung.....</b>	<b>6</b>
1.1.Risikofaktoren.....	8
1.2.Histologische Einteilung.....	9
1.3.TNM-Klassifikation.....	11
1.4.Therapieansätze.....	14
1.5.Fragestellung.....	16
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
2.1.Patienten.....	17
2.2.Material.....	20
2.3.Methoden.....	20
2.3.1.  Optische Auswertungsverfahren.....	20
2.3.2.  Statistische Auswertung.....	21
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1.Risikofaktoren.....	23
3.2.Verteilung der Infiltrationstiefen.....	24
3.3.T-Stadium, Grading, Stadieneinteilung und R-Status definitiv.....	25
3.4.Bezug der Infiltrationstiefe zur Lokalisation, zum Grading und zum pT- Stadium.....	28
3.5.Regionärer Lymphknotenbefall.....	32
3.6.Chirurgie, adjuvante Radiotherapie oder Radio-Chemotherapie bei der Behandlung von Studienpatienten.....	32
3.7.Rezidivverhalten.....	33
3.8.Analyse der Überlebensdaten.....	36
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>51</b>
4.1.Geschlechts- und Altersverteilung.....	51
4.2.Die Rolle von Nikotin und Alkoholmissbrauch anhand unseres Patientenpools....	52
4.3.Diagnose.....	53
4.4.Therapeutische Maßnahmen.....	53
4.5.Sterbedaten und Prognosen.....	55
4.6.Mögliche Fehlerquellen.....	59
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>

<b>6. Anhang.....</b>	<b>62</b>
6.1.Tabellenverzeichnis.....	62
6.2.Abbildungsverzeichnis.....	62
<b>7. Literatur und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
Selbständigkeitserklärung.....	71
Danksagung.....	72
Ethikvotum der Ethikkommission.....	73

## 1. Einleitung und Zielstellung

Weltweit werden jedes Jahr mehr als 630.000 neue Fälle von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert, die damit die sechsthäufigste Krebserkrankung darstellen [1,2]. Der Anteil der Männer ist in etwa doppelt so hoch wie der der Frauen. Dabei werden die meisten Fälle in Südostasien und Europa gezählt [3].

Das Plattenepithelkarzinom (engl. squamous cell carcinoma) der Mundhöhle zählt zu den malignen epithelialen Neoplasien des Kopf-Hals-Bereichs, und mit einer Häufigkeit von etwa 95% zu den am meisten auftretenden und bedeutsamsten Tumoren der Mundhöhle. Zudem zählt es zu den häufigsten malignen Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich überhaupt [4,5]. Es tritt überall im Bereich der Mundschleimhaut auf, besonders im Bereich des anterioren und lateralen Mundbodens, retromolar, am seitlichen Zungenrand, aber auch am Gaumenbogen. Klinisches Erscheinungsbild ist meistens erst eine schmerzlose Schleimhautveränderung, der danach eine Ulzeration folgt [6]. Diese Tumoren werden durch die transformierenden Zellen in der Basalzellschicht hervorgerufen, die das normale Epithel ersetzen [7]. Die Karzinogenese ist oft ein jahrelang dauernder, komplexer und multifaktorieller Prozess, verursacht durch genetische Alterationen in den Epithelzellen [8].

In Deutschland lag die Zahl der neuen Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens im Jahr 2014 bei Männern bei 9.130 zu insgesamt 4.095 Sterbefällen. Bei Frauen waren die Zahlen entsprechend 3.700 zu 1.353. Dabei sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei den Frauen in den letzten 15 Jahren leicht angestiegen, während bei den Männern zuletzt ein Rückgang erkennbar ist. Bei beiden Geschlechtern haben Sterberaten und Erkrankungsraten in den Altersgruppen ab etwa 60 Jahren eher zugenommen, bei den jüngeren dagegen abgenommen [9].

Insgesamt wird laut WHO (World Health Organisation) von einer steigenden Inzidenz für Mundhöhlenkarzinome weltweit in den nächsten Jahrzehnten ausgegangen [10].

Im Zeitraum von 2002 bis 2016 wurden in den Regionen Niederbayern und Oberpfalz 1.407 bösartige Neubildungen der Mundhöhle gemeldet. Davon 1.025 Männer im Durchschnittsalter von 59,54 Jahren und 382 Frauen im Durchschnittsalter von 65,87 Jahren. Dabei erkrankten die Männer ca. 3-mal öfter als die Frauen. Die Inzidenz steigt zunächst mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Höchststand mit dem 6. Lebensjahrzent [11].

Für das klinische Management ergibt sich die Aufgabe, zuverlässige Parameter zu identifizieren, die den Behandlungsablauf und die Prognose bestimmen können. Diese Parameter können in epidemiologische (Alter, Geschlecht, Ethnie, Alkohol- und/oder Nikotinkonsum), klinische (TNM-Klassifikation, Lokalisation) und histologische (perineurale und vaskuläre Invasion, Grading, Dicke des Tumors, Infiltrationstiefe) unterteilt werden [12].

Viele Autoren finden die Tumordinfiltrationstiefe wichtiger für die Überlebensprognose als die Tumorgroße [13,14,15]. Als erster erwähnte dies Breslow, der maligne Melanome untersuchte und sie von der tiefsten Stelle bis zur Höhe der granulären Zellschicht der oberen Epidermis maß [16].

Die Dicke des Tumors und die Infiltrationstiefe sind nicht das Gleiche, obwohl viele Autoren diese zwei Begriffe wie Synonyme verwenden [17,12]. „Infiltrationstiefe“ bedeutet die Infiltration des Tumors ins Gewebe unterhalb der Oberfläche des ursprünglichen Epithels. Falls diese durch Tumor zerstört wurde, wird sie rekonstruiert und dient als Messpunkt. Andererseits beinhaltet die „Dicke des Tumors“ seine endgültige Größe und gibt im Falle eines exophytisch-proliferativen Wachstumsmusters keinen Auskunft über die wirkliche Tiefe der Infiltration [12]. Leider geht aus den meisten von uns analysierten Studien nicht hervor, ob tatsächlich die Dicke des Tumors oder die Infiltrationstiefe gemessen wurde.

Unter Beachtung, dass gesundes Gewebe besseren Widerstand gegenüber vertikalem als superfiziell Wachstum leistet [18], ist es sinnvoll anzunehmen, dass die aggressiveren Tumoren diejenigen sind, die eine Tendenz zum Wachstum in die Tiefe aufweisen [19].

## 1.1. Risikofaktoren

Die häufigste Krebsursache in den Industrieländern ist Tabakkonsum. Laut der Deutschen Krebsgesellschaft gehen bis zu 90% der Malignome im Bereich der Mundhöhle, des Kehlkopfes und der Lunge auf das Konto von Tabakrauch [20].

Bei starken Rauchern ist das Risiko für Mundhöhlenkarzinome um den Faktor 3,43 und für Pharynxkarzinome um 6,76 erhöht [21]. Dabei spielen vor allem die durch den Tabak produzierten Präkanzerogene wie Nitrosamine, Benzpyrene und verschiedene aromatische Amine eine Rolle. Diese Stoffe führen zu genomischen Veränderungen in den für die Tumorentstehung wichtigen Genen, wie p53 [22].

Neben Tabakkonsum stellen auch Alkoholabusus, mangelnde Mundhygiene, fehlerhafter Zahnersatz sowie Fehlernährung die Risikofaktoren, sogenannte Noxen, dar, die als einzelne Faktoren dienen oder sich auch gegenseitig begünstigen können. Menschen mit Diabetes vom Typ 2, ausgeprägter Immunschwäche, einigen seltenen Vorerkrankungen sowie auch transplantierte und knochenmarktransplantierte Patienten weisen ebenfalls ein höheres Risiko auf, an Tumoren der Mundhöhle zu erkranken [9].

Die neueren Untersuchungen zeigen, dass auch das humane Papillomavirus (HPV) ein Hochrisikofaktor für die Tumorentstehung ist, generell im Bereich des Zungengrundes, der Rachenmandeln und des Oropharynx [23,24]. Die Ursache der karzinogenen Wirkung des HPV liegt an der Expression der viralen Onkoproteine E6 und E7. E6 ist verantwortlich für die Degradation und Destabilisierung des Tumorsuppressorproteins p53, E7 für das Tumorsuppressorprotein pRb [25]. Und das führt zu einer Deregulation der Kontrolle über den Zellzyklus [26].

HPV wird aktuell als die Ursache für den Anstieg der auftretenden Fälle der Kopf-Hals-Tumoren in zahlreichen geographischen Regionen weltweit gehandelt [27]. In erster Linie sind hiervon jüngere Patienten betroffen [28].

In einer Meta-Analyse aus 44 Ländern von 12,163 Patienten, die an Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erkrankt waren, ließ sich HPV DNA

in 46% der Fälle im Oropharynx, zu 22% im Pharynx und zu 24% in der Mundhöhle nachweisen. Insgesamt trat die Assoziation zu HPV in Nordamerika in 60% und in Europa in 41% der Fälle auf [29].

Verschiede Studien zeigen den starken Anstieg des Anteils der HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in den USA und manchen europäischen Ländern, was auch auf die sexuellen Praktiken unter den jüngeren Menschen zurückgeführt wird [30,31].

Das Risiko, an einer durch HPV induzierten Tumorerkrankung zu sterben, ist aber höchstens halb so hoch wie durch eine konventionelle [32], insbesondere wegen des guten Ansprechens auf Radio- und Chemotherapie [33].

Ein weiteres Risiko für den Krankheitsablauf stellen das Wachstumsmuster und die Invasionstiefe des Tumors dar. So zeigten sich in der Studie von van Es et al. in 57% der Fälle eine Tiefeninvasion von 5 mm oder mehr, ein spinnennetzartiges Wachstumsmuster in 51%, ein perineurales Wachstum in 16% und Angioinvasion in 3% der Fälle als Indikatoren für eine schlechtere Prognose [34].

## **1.2. Histologische Einteilung**

Der histopathologische Befund ist für die Prognoseabschätzung der Plattenepithelkarzinome von zentraler Bedeutung.

Histologisch ist der Differenzierungsgrad der wichtigste Faktor. So werden die untersuchten Tumoren in 4 verschiedene Kategorien eingeteilt. Als Beurteilungsgrundlagen werden hierfür Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, Vorliegen von Nekrosen und das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb des Tumorgewebes herangezogen [6]. Aber auch im einzelnen Tumor können die verschiedenen Abschnitte stark variieren.

Aktuell wird ein numerisches System für das Grading verwendet [35]:

- Grad X – Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden;
- Grad 1 – gut differenziert;
- Grad 2 – mäßig differenziert;
- Grad 3 – schlecht differenziert;
- Grad 4 – undifferenziert.

Als wichtigste Parameter für eine realistische Prognose gelten neben dem Grading derzeit der R-Status (Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor), die Tumorgröße (T-Status) und der Lymphknotenstatus (N-Status) [35,36].

Der R-Status erfasst den Tumorstatus nach der chirurgischen Behandlung und spiegelt die Therapieeffekte wider, beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen und liefert die zuverlässigsten Voraussagen zur Prognose. Die Definitionen der R-Klassifikation sind [35]:

- RX – Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden;
- R0 – Kein Residualtumor;
- R1 – Mikroskopischer Residualtumor;
- R2 – Makroskopischer Residualtumor.

In Bezug auf die regionären Lymphknoten wird folgende Aufteilung angewendet [35]:

- NX – Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden;
- N0 – Keine regionären Lymphknotenmetastasen;
- N1-N3 – Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten.

Zudem gelten als wichtige Faktoren auch die Invasion von Lymph- und Blutgefäßen, die Infiltration von Nerven (Pn-Status) und die Ausdehnung ins Weichgewebe [35]:

- L – Lymphgefäßinvasion;
- LX – Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden;
- L0 – Keine Lymphgefäßinvasion;
- L1 – Lymphgefäßinvasion.

- V – Veneninvasion;
- VX – Veneninvasion kann nicht beurteilt werden;
- V0 – Keine Veneninvasion;
- V1 – Mikroskopische Veneninvasion;
- V2 – Makroskopische Veneninvasion.

### 1.3. TNM-Klassifikation

Für die genauere Einordnung einer Tumorerkrankung, auch im Hinblick auf die Behandlung und Prognose, wurde von der UICC (Union International Contre le Cancer) eine Klassifikation entwickelt, die die Erkrankung mit Hilfe der drei primären Faktoren, und zwar

- Primärtumorgröße (T),
- regionärer Lymphknotenbefund (N) und
- der Anwesenheit der Fernmetastasen (M)

beschreiben soll.

Die TNM-Klassifikation ermöglicht jedoch nicht immer eine präzise Abbildung von Patientengruppen, die sich prognostisch mit statistischer Signifikanz unterscheiden. Ein wichtiger Schritt in dieser Richtung wurde 2017 mit der Einführung der aktuellen 8. Auflage gemacht, die in den Stadien pT1–3 jetzt zusätzlich zur Größe die Einbeziehung der Invasionstiefe ( $\leq 5$  mm,  $> 5$  und  $\leq 10$  mm,  $> 10$  mm) beinhaltet.

**Tabelle 1:** TNM: Klinische Klassifikation [35]:

<b>T – Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	- Tumor 2 cm oder weniger in größter

	<p>Ausdehnung und mehr als 5mm aber nicht mehr als 10mm maximale Invasionstiefe;</p> <p>- Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10mm maximale Invasionstiefe</p>
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe von mehr als 10mm
T4a	<p>- Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. Alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase);</p> <p>- Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut</p>
T4b	Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>N2a</b> Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung;</li> <li>- <b>N2b</b> Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung;</li> <li>- <b>N2c</b> Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung</li> </ul>
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>N3a</b> Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung;</li> <li>- <b>N3b</b> Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung</li> </ul>
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Ausgehend von der TNM-Klassifikation können die Tumoren zur Beurteilung der Progression der Erkrankung in vier Tumorstadien eingeteilt werden. So wird zwischen den frühen (I und II) und den fortgeschrittenen (III und IV) Tumorstadien unterschieden (Tab. 2).

**Tabelle 2:** Einteilung der Tumorstadien – Lippen und Mundhöhle [35]:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0

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

#### 1.4. Therapieansätze

Die multimodale Behandlung der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich umfasst aktuell die Chirurgie, häufig gefolgt von einer Radio-(Chemo)therapie. Außerdem gibt es noch andere Therapiemöglichkeiten, wie zum Beispiel monoklonale Antikörper und die photodynamische Therapie, die v.a. in der Behandlung von Frühstadien (Cis (=Carcinoma in situ), T1, T2) der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich effektiv ist [1].

Die Plattenepithelkarzinome können die regulierenden Mechanismen des Immunsystems ausnutzen und somit ihr Wachstum fördern [37]. Hierbei handelt es sich um den Programmed cell death 1 (PD-1) – Programmed death-ligand 1 (PD-L1) Signalweg. Nach der Bindung des Rezeptors PD-1, der auf verschiedenen Immunzellen vorkommt, mit seinem Liganden PD-L1, der sich auf Tumor- und tumorassoziierten Immunzellen befindet, kommt es zu der Hemmung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antwort [38,39]. Die neueren Untersuchungen zeigten, dass die PD-L1 Expression in Tumorzellen durch die Bestrahlung erhöht werden kann. Es scheint somit einen Einfluss auf die Strahlensensibilität des Tumors zu geben [40].

Das Hauptziel bei der chirurgischen Tumorentfernung ist das tumorfreie Überleben, die vitalen Strukturen und Funktionen sollen dabei möglichst erhalten werden [41]. Die Resektion des Primärtumors soll mit einem Sicherheitsabstand von wenigstens 0,5 cm am fixierten histologischen Präparat erfolgen, um eine sichere Tumorfreiheit an den Resektionsrändern zu erzielen. Manchmal erweist sich das Erreichen dieses

Wertes als unmöglich wegen der dichten Nachbarschaft zu lebenswichtigen anatomischen Strukturen.

Bei den Tumoren, die nach der UICC-Stadieneinteilung dem Stadium I oder II zugeordnet werden können, wird in der Regel mittels chirurgischer Resektion, in Einzelfällen mit alleiniger Bestrahlung behandelt. Für diese Patientengruppen kann eine gute Prognose mit einer Überlebensrate von ca. 90% in den ersten 2 Jahren erwartet werden [42]. Da aber ca. zwei Drittel aller oralen Plattenepithelkarzinome erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt werden (III und IV), wird meistens zur multimodalen Therapie gegriffen [43].

Das Erzielen besserer Therapieerfolge kann daher nur bei der Behandlung der kleineren Tumoren bei effizienter Früherkennung erreicht werden. Die Prognose wird erheblich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung beeinflusst, was auch im Wesentlichen entscheidend für den Erfolg einer möglichen Therapie ist [44]. Wegen der fehlenden Schmerzsymptomatik im Frühstadium der Erkrankung werden die oralen Plattenepithelkarzinome und ihre Vorläuferläsionen häufig nicht oder nur als Zufallsbefund bei der oralen Inspektion im Rahmen der zahnärztlichen Routineuntersuchung entdeckt [45,46]. Eine Verschleppung der Diagnose von mehr als 4 Wochen bedingt eine signifikant schlechtere Prognose [44]. Somit ergibt sich die wichtige Rolle des Zahnarztes bei der Routineuntersuchung der Schleimhäute der Patienten, die nicht viel Zeit in Anspruch nimmt, aber einen großen Einfluss auf die Prognose und den Verlauf der möglichen Krankheit hat.

Je nach Lokalisation des Primärtumors und seiner Aggressivität, vor allem aber seiner Lage im engen Netz von Lymphgefäßen, werden die unterschiedlichen Lymphregionen des Halses von der Metastasierung betroffen. Die Tumoren der Zunge und des Mundbodens streuen zunächst in die submandibulären, die oberen und die mittleren jugularen und seltener die segmentalen Lymphknoten. Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastase liegt bei einem T1-Karzinom etwa bei 10% und steigt mit der Größe des Tumors auf etwa 50% bei einem T4-Karzinom an. Deswegen wurden verschiedene Operationstechniken entwickelt, die die entsprechenden Lymphknotenregionen berücksichtigen. Im Jahr 1991 schlugen Robbins, Smith et al. eine standardisierte Terminologie der Neck Dissection vor, die im Rahmen des offiziellen Reports der US-Akademie für Kopf-Hals-Chirurgie

vorgelegt wurde. Diese Terminologie bleibt bis heute die am meisten verbreitete und akzeptierte [47].

### **1.5. Fragestellung**

Im Rahmen dieser Dissertation sollte der Einfluss der Tumordinfiltrationstiefe, auch im Verhältnis zur TumorgroÙe, auf die Überlebensprognose und das Therapieansprechen festgestellt werden.

Bisher wurde die Tumordinfiltrationstiefe nicht näher angegangen, erst in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde dieser Parameter für die Analyse eingeschlossen.

Die Grundlage für die vorliegende Arbeit war die Erfassung der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Zunge oder des Mundbodens, welche in den Abteilungen für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Regensburg registriert und behandelt wurden. Die Diagnostik und weitere histopathologische Aufarbeitung sämtlicher Tumoren erfolgte im Institut für Pathologie der Universität Regensburg.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war daher, anhand der gesammelten und analysierten Daten eines größeren Patientenkollektivs den Zusammenhang zwischen der Tumordinfiltrationstiefe und dem Gesamtüberleben, auch im Verhältnis zur TumorgroÙe, beim Plattenepithelkarzinom der Zunge und des Mundbodens zu untersuchen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Die vorliegende Analyse wurde retrospektiv durchgeführt.

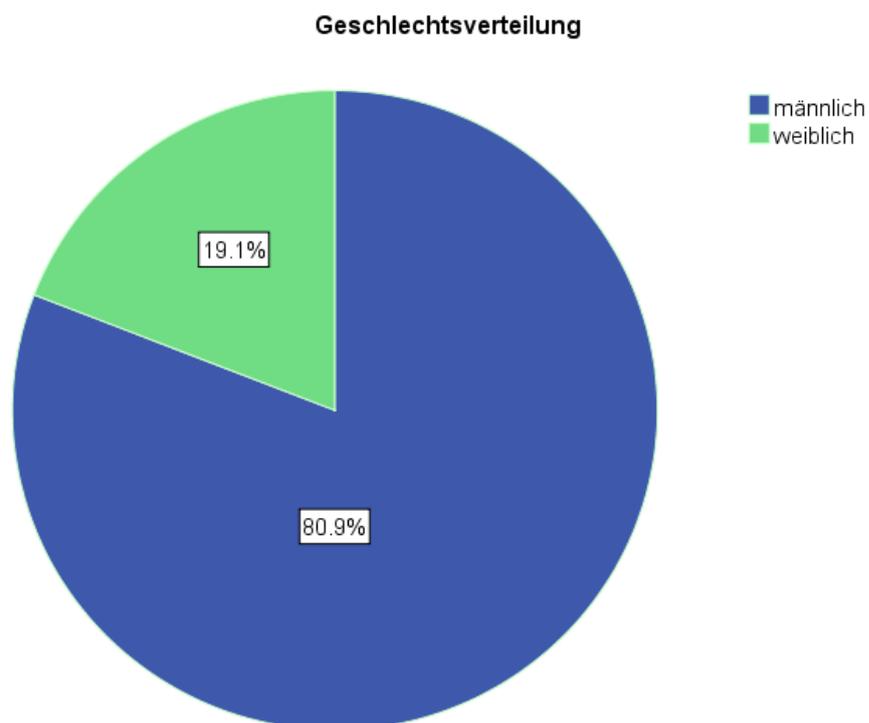
Insgesamt wurden die Daten und die Gewebeproben von 165 Patienten analysiert, bei denen zwischen 2000 und 2007 die Diagnosen Plattenepithelkarzinom der Zunge oder des Mundbodens festgestellt worden sind und die sich in den Abteilungen für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Regensburg in Behandlung befanden. Für die Analyse geeignet erwiesen sich 136 Fälle. Ausschlusskriterien waren unter anderem die Unvollständigkeit der Patienten- oder der Follow-up-Daten.

Demographische Daten, histopathologische Befunde, Therapiedaten, klinischer Verlauf und Ergebnisse der Verlaufskontrollen wurden anhand von Krankendaten der Universitätsklinik Regensburg, des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg und des Tumorzentrums Regensburg erhoben.

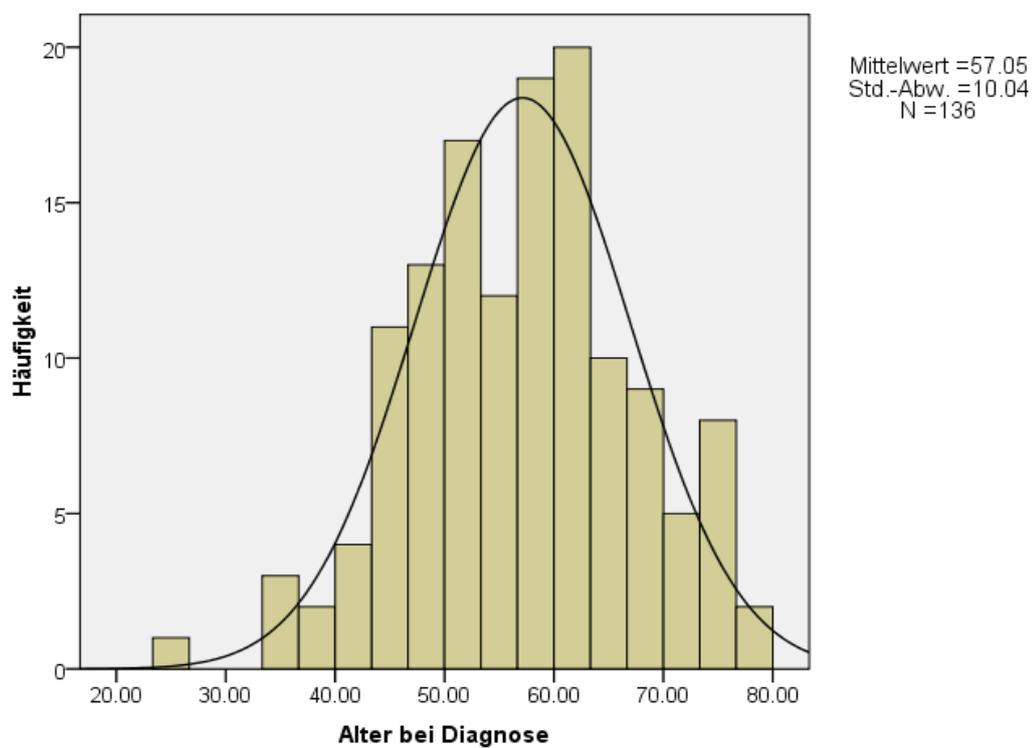
Die Ermittlung der Patientendaten erfolgte anhand des SAP-Systems.

Je nach Allgemeinzustand und Tumorstadium bestanden multimodale Therapien aus Operation, Bestrahlung und/oder Chemotherapie.

Es sind 110 Männer (80,9%) und 26 Frauen (19,1%) im Patientenkollektiv zusammengefasst. Deren mittleres Alter betrug  $57,1 \pm 10,0$  Jahre (Median 57,7 Jahre), wobei die Männer im Durchschnittsalter  $56,7 \pm 9,8$  Jahre und die Frauen  $59,2 \pm 11,1$  Jahre erkrankten, was den Daten des Regensburger Tumorzentrums [11] und im Prinzip der allgemeinen Datenlage entspricht, wonach sich der Peak des Auftretens des Plattenepithelkarzinoms der Zunge und des Mundbodens im 5. und 6. Lebensjahrzent befindet. Der jüngste Patient war 26,4 Jahre, der älteste 79,4 Jahre alt (Abb. 1, 2):

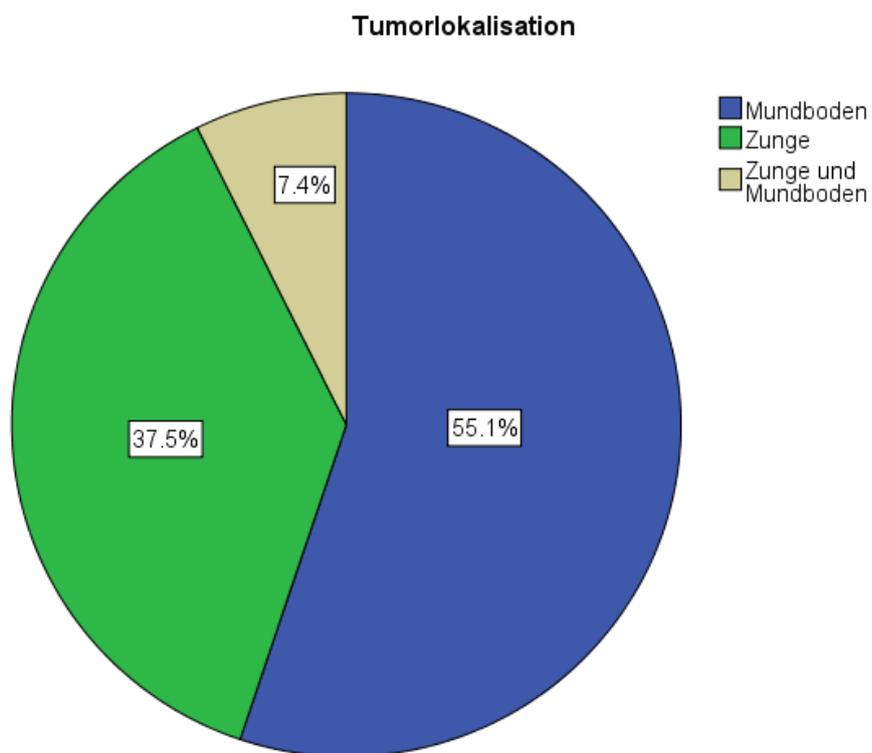


*Abb. 1. Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung*



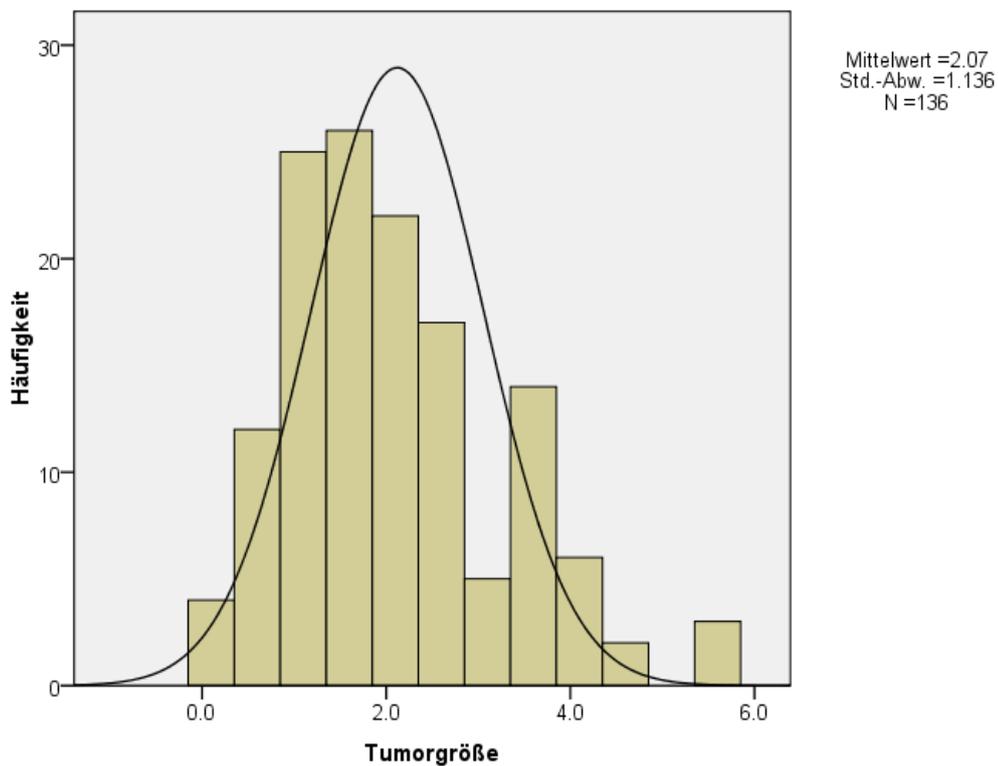
*Abb. 2. Alter bei Diagnose (Häufigkeit in %)*

Jeweils 75 (55,1%) der Patienten hatten den Tumor im Bereich des Mundbodens, 51 (37,5%) im Bereich der Zunge und 10 (7,4%) sowohl am Mundboden als auch an der Zunge (Abb. 3).



**Abb. 3.** Lokalisation des Tumors bei den Patienten

Die mittlere Tumorgröße bei unserem Patientenkollektiv betrug  $2,07 \pm 1,14$  cm. Der kleinste Tumor war 0,1 cm groß, der größte 5,5 cm (Abb. 4).



**Abb. 4.** Tumorgröße bei den Patienten (Häufigkeit in %)

## 2.2. Material

Als Material dienen die formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben der oben verzeichneten Patienten, die zur Analyse und Messung im Lager des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg ausgesucht wurden. Alle klinischen Daten wurden vollständig erhoben und wurden tabellarisch aufgeführt.

## 2.3. Methoden

### 2.3.1. Optische Auswertungsverfahren

Die Auswertung der Gewebeproben erfolgte folgendermaßen:

- falls die epitheliale Schicht durch den Tumor vollständig zerstört wurde, wurde die ursprüngliche Oberfläche anhand einer imaginären Linie rekonstruiert und die Messung erfolgte bis zum tiefsten Punkt des invasiven Tumors von dieser Linie aus. Dabei wurden exophytische und papilläre Tumoranteile nicht mit einbezogen;
- die Tumoren mit einer Infiltrationstiefe unter 1 cm wurden mit elektronischem Mikroskop Leica Leitz DM RBE mikroskopiert und mit dem Programm NIS-Elements Version 4.30 vermessen. Weitere Komponenten, die bei diesem Verfahren angewandt wurden: Videokamera - Nikon DS-Fi 2, Bildverarbeitungseinheit – Nikon DS-U3, Betriebssystem - Windows 10, Monitor - hp EliteDisplay E242;
- die Tumoren mit einer Infiltrationstiefe von mehr als 1 cm wurden mit dem Mikroskop Carl Zeiss Axiostar plus 1169-149 mikroskopiert und mit einem adaptierten Lineal vermessen.

### **2.3.2. Statistische Auswertung**

Alle ermittelten Patientendaten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2013 (Version 15.0.5093.1000) erfasst.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mittels SPSS für Windows (Version 17.0).

Univariate Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Tests durchgeführt.

Tumorspezifisches Überleben wurde definiert als Zeitraum zwischen der Diagnose und durch den Tumor hervorgerufenem Tod des Patienten oder dem Ende der Nachbeobachtungszeit.

Als tumorfreies Überleben wird der Zeitraum zwischen Ende der Therapie und Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten bezeichnet.

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  definiert.

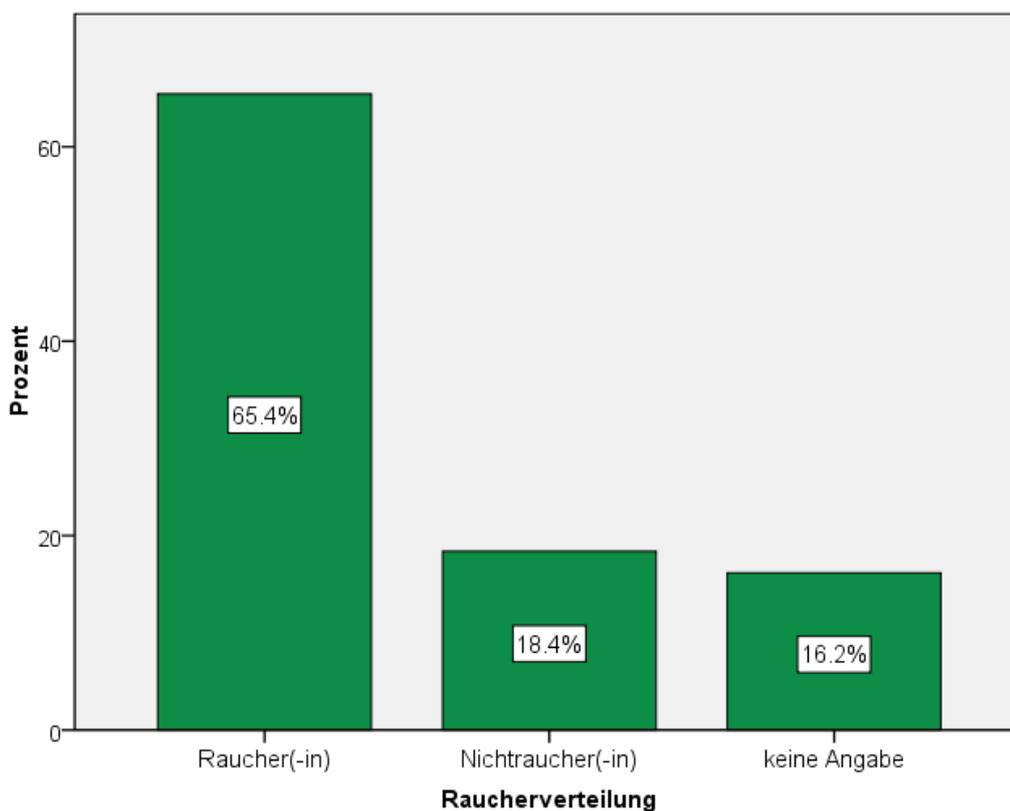
Aufgrund des explorativen Charakters der Arbeit konnte auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Risikofaktoren

Als die wichtigsten Risikofaktoren für eine Erkrankung werden das Rauchen und der regelmäßige Alkoholkonsum gewertet.

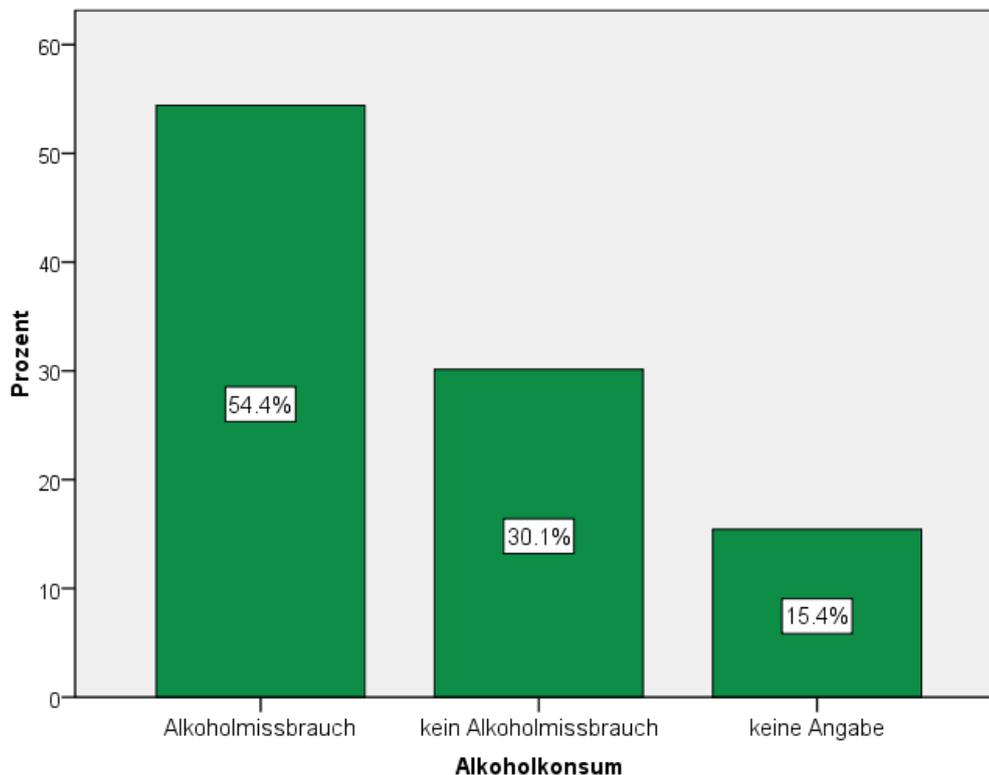
So betrug die Zahl der Raucher(-innen) insgesamt 89 (65,4%), der Nichtraucher(-innen) 25 (18,4%) und bei 22 Patienten (16,2%) gab es diesbezüglich keine Angabe (Abb. 5). Unter den Männern waren 66,4% Raucher und unter den Frauen 61,5% Raucherinnen. Bundesweit allerdings rauchten im Studienzeitraum (2000-2007) 34,3-31,3% der Männer und 22,2-21,8% der Frauen. Somit war die Raucherquote unter den Studienpatienten überdurchschnittlich hoch [49].



**Abb. 5.** Raucherverteilung unter den Patienten

Es waren 74 (54,4%) Personen, die angaben, regelmäßig zu trinken (unter den Männern waren es 56,4% und unter den Frauen 46,2%), 41 (30,1%) antworteten mit „Nein“ und bei 21 (15,4%) konnte der Alkoholmissbrauch retrospektiv nicht

recherchiert werden (Abb. 6). Im Studienzeitraum (2000-2007) betrug der Anteil der Bundesbürger, die missbräuchlich Alkohol konsumierten, 31,2-24,0% bei den Männern und 24,7-20,5% bei den Frauen. Damit wird klar, dass unsere Studienpatienten auch beim Alkoholmissbrauch deutlich öfter präsent waren [49].



**Abb. 6.** Alkoholkonsum unter den Patienten

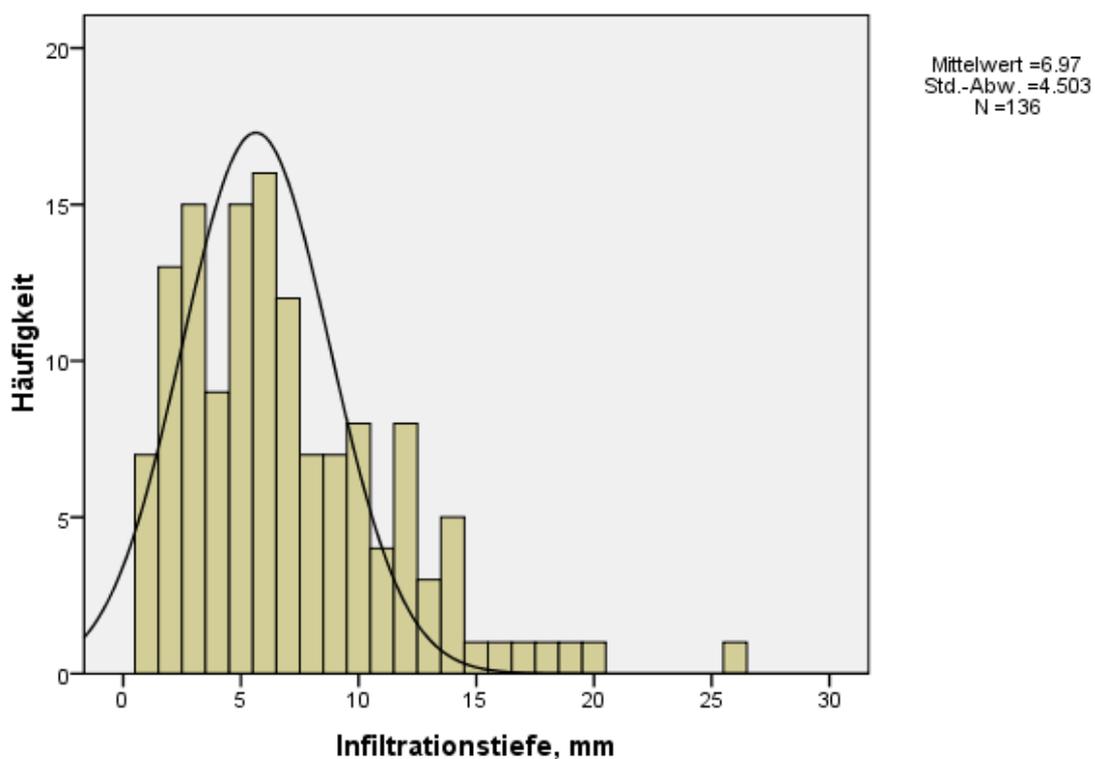
Außerdem gaben 67 (49,3%) der Patienten an, sowohl zu rauchen, als auch regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

### 3.2. Verteilung der Infiltrationstiefen

In der Tabelle 3 und Abbildung 7 ist die Verteilung der Infiltrationstiefen unseres Patientenkollektivs präsentiert:

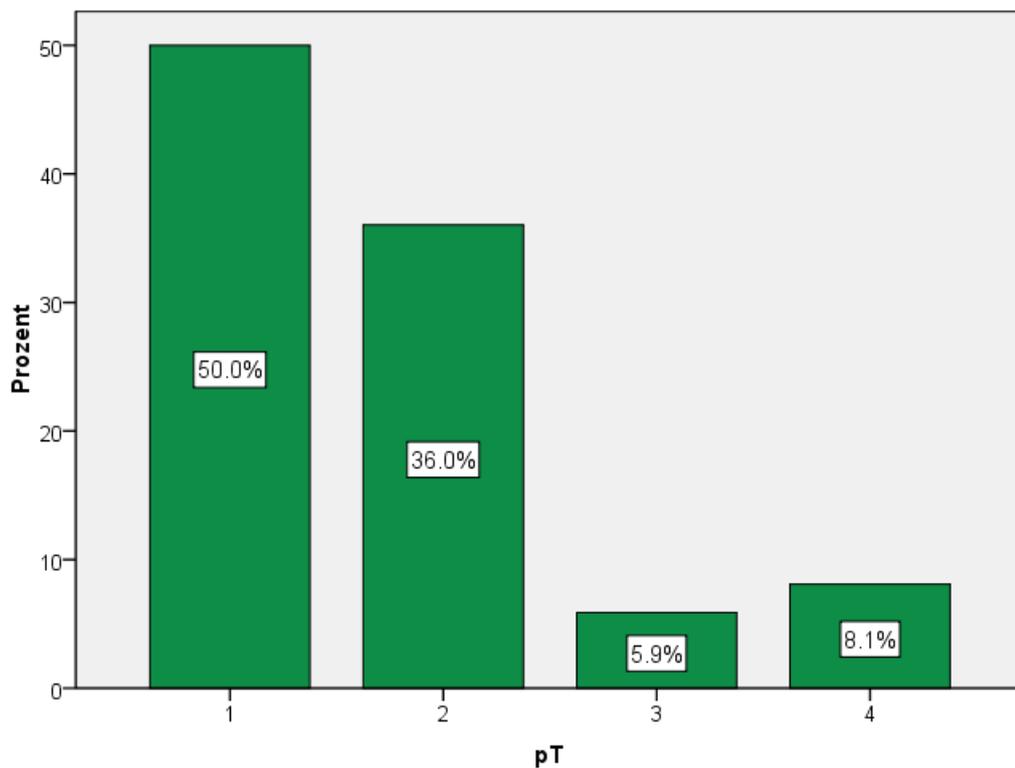
**Tabelle 3: Infiltrationstiefen (in mm)**

Mittelwert	6.97
Median	6.00
Standardabweichung	4.50
Minimum	1,00
Maximum	26,00

**Abb. 7. Verteilung der Infiltrationstiefen (Häufigkeit in %)**

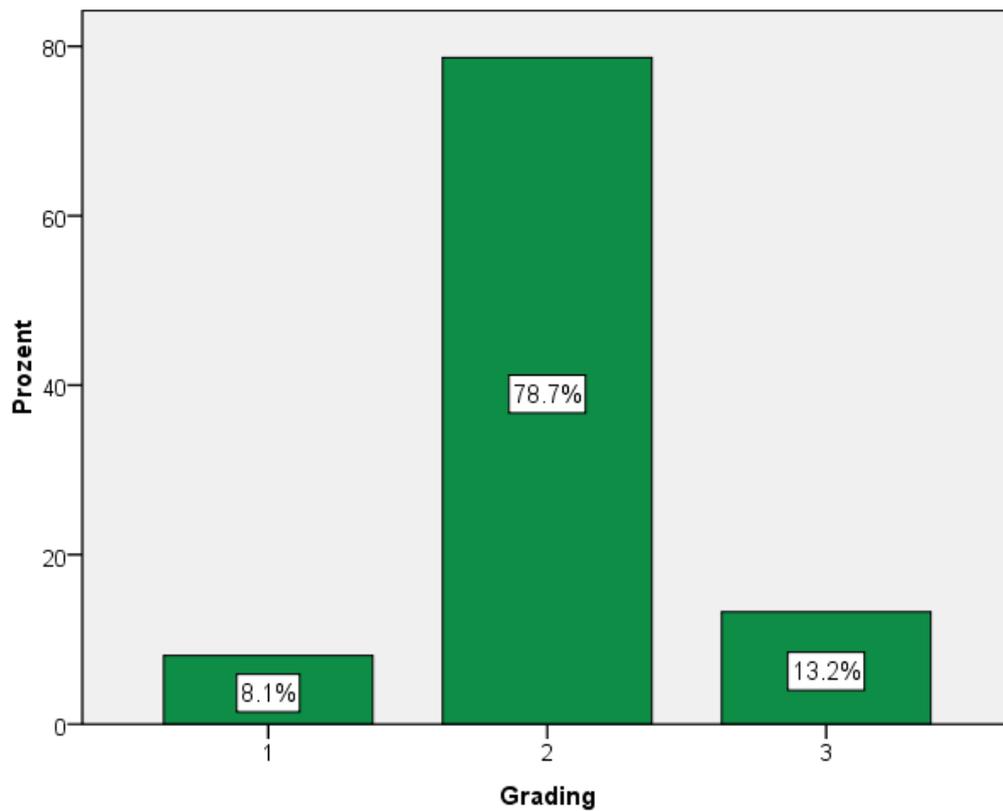
### 3.3. T-Stadium, Grading, Stadieneinteilung und R-Status definitiv

68 Patienten (50,0%) hatten ein Tumorstadium von pT1, 49 (36,0%) pT2, 8 (5,9%) pT3 und bei 11 (8,1%) wurde pT4 in Bezug auf den Primärtumor festgestellt (Abb.8).

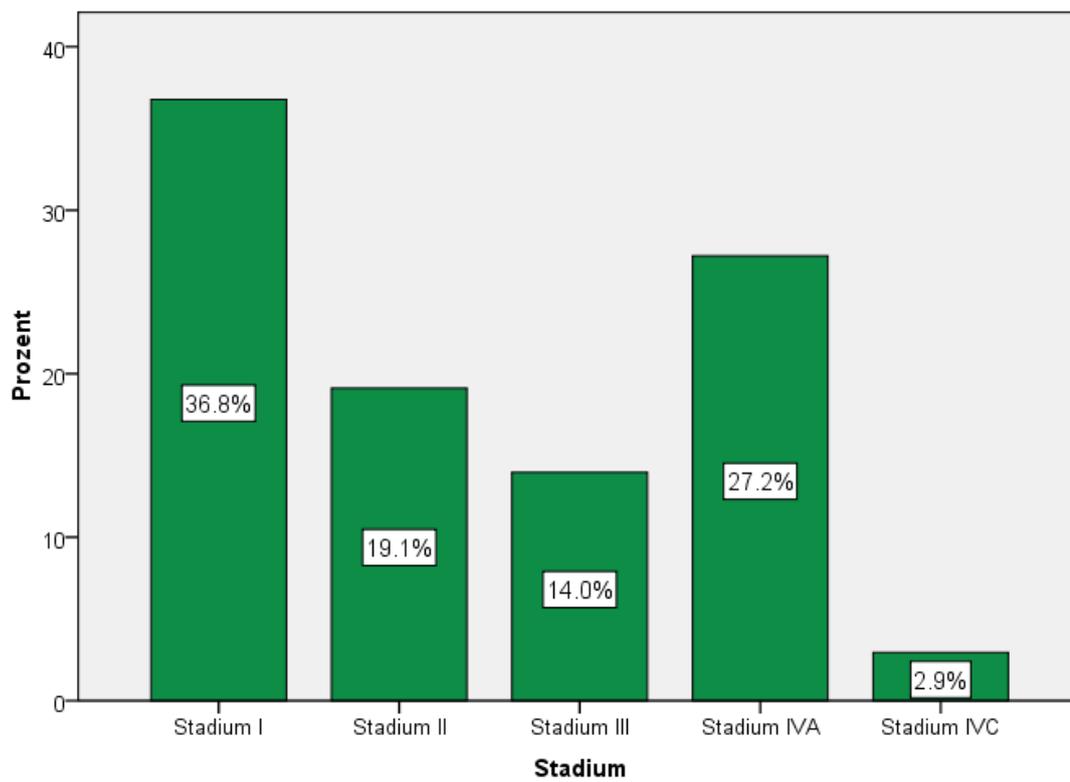


**Abb. 8.** *pT-Stadium bei den Patienten*

Beim Grading hatten 11 Patienten (8,1%) den Grad 1 (gut differenzierter Tumor), die meisten Patienten (107 oder 78,7%) den Grad 2 (mäßig differenzierter Tumor) und 18 (13,2%) den Grad 3 (schlecht differenzierter Tumor) (Abb. 9). (Näheres zur Gradingeinteilung s. Kapitel 1.2)

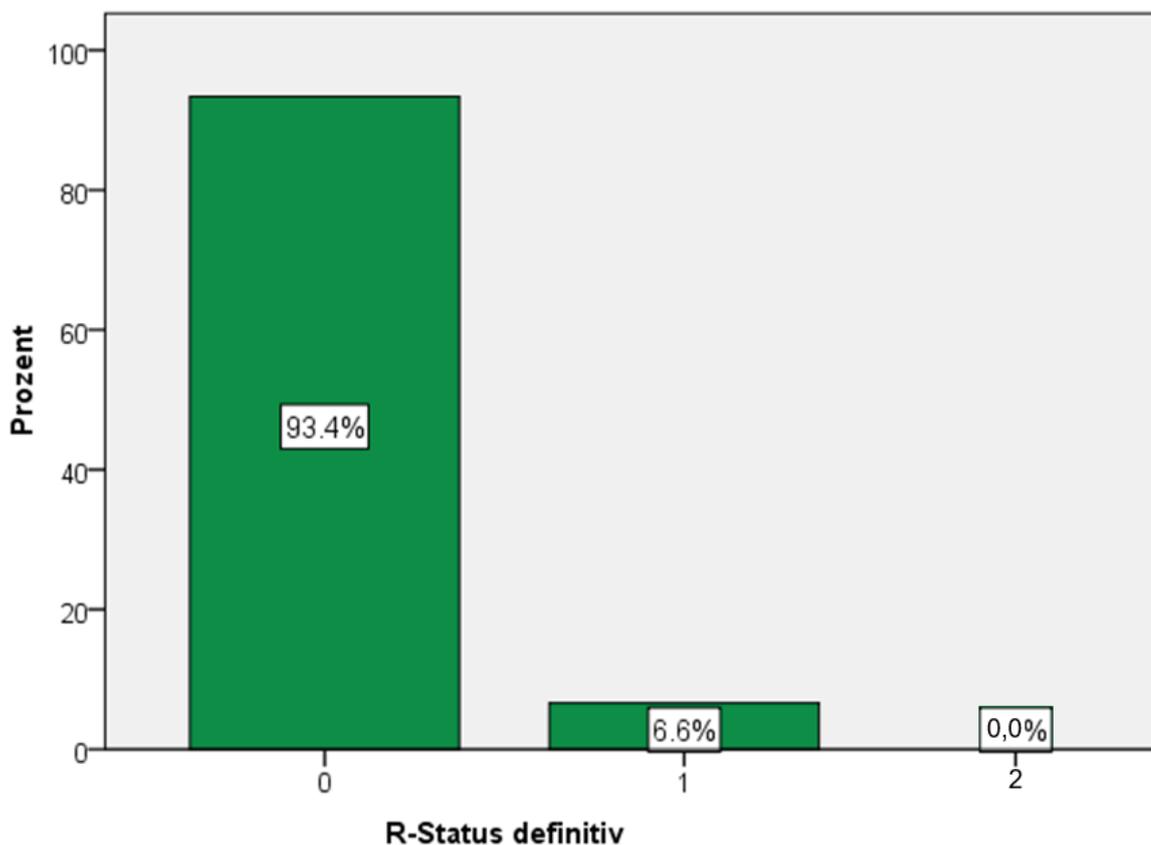


*Abb. 9. Gradingeinteilung bei den Patienten*



*Abb. 10. Tumorstadien nach der UICC-Klassifikation*

Dank der vorhandenen Staginguntersuchungen konnte die Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation erfolgen [35]. Fünfzig (36,8%) von unseren Patienten befanden sich im Stadium I, 26 (19,1%) im Stadium II, 19 (14,0%) im Stadium III, bei 37 (27,2%) und 4 (2,9%) waren es bereits entsprechend Stadium IVA und IVC (Abb. 10).



**Abb. 11.** R-Status definitiv

Bei 93,4% (n=127) der Studienpatienten konnte der R0-Status nach der Operation erreicht werden, bei den restlichen 6,6% (n=9) war dies nicht der Fall: es blieb beim R1-Status mit Bezug auf den Residualtumor (näher zur Einteilung siehe Kapitel 1.2) (Abb. 11).

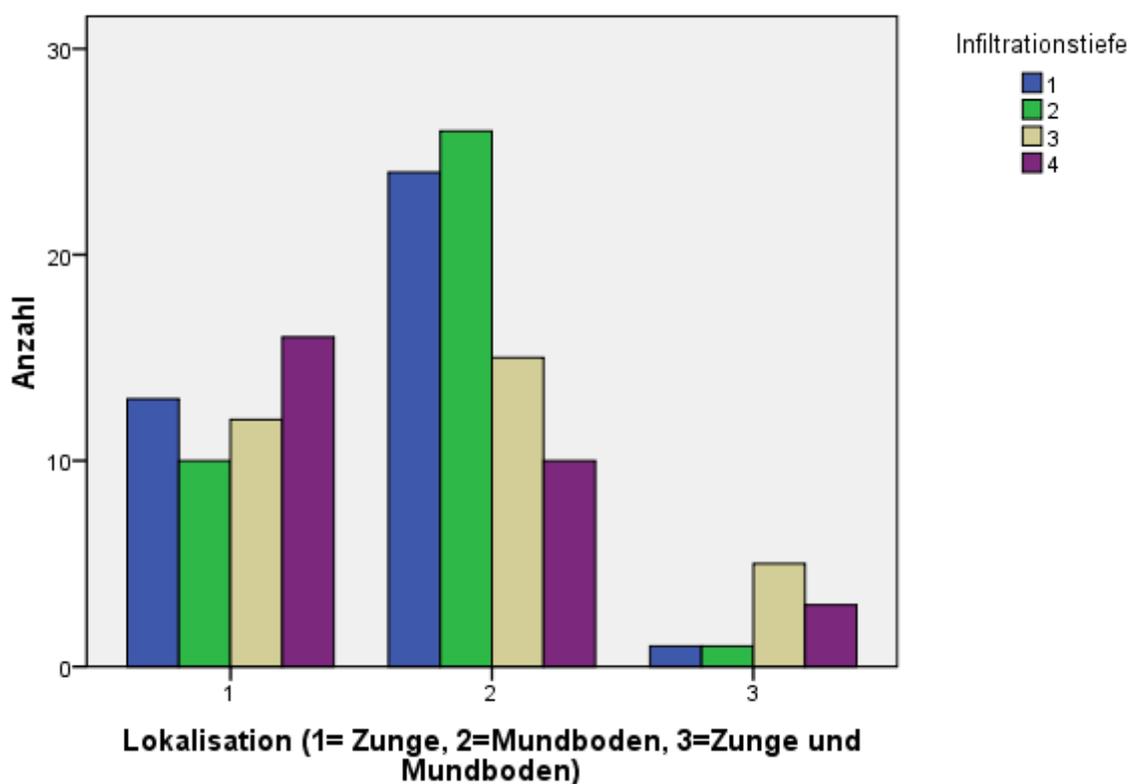
### **3.4. Bezug der Infiltrationstiefe zur Lokalisation, zum Grading und zum pT-Stadium**

Die folgenden Tabellen und Bilder präsentieren den Bezug der Infiltrationstiefe der Tumoren in unserem Patientenkollektiv zur Tumorlokalisierung, zum Grading und zum

pT-Stadium. Die Infiltrationstiefen wurden in 4 Gruppen unterteilt (Näheres dazu siehe Kapitel 3.8, s.39)

**Tabelle 4:** Bezug der Infiltrationstiefe zur Lokalisation des Tumors

Anzahl	Infiltrationstiefe				Gesamt
	1	2	3	4	
Lokalisation (1= Zunge, 1	13	10	12	16	51
2=Mundboden, 2	24	26	15	10	75
3=Zunge und Mundboden) 3	1	1	5	3	10
Gesamt	38	37	32	29	136



**Abb. 12.** Bezug der Infiltrationstiefe zur Lokalisation des Tumors

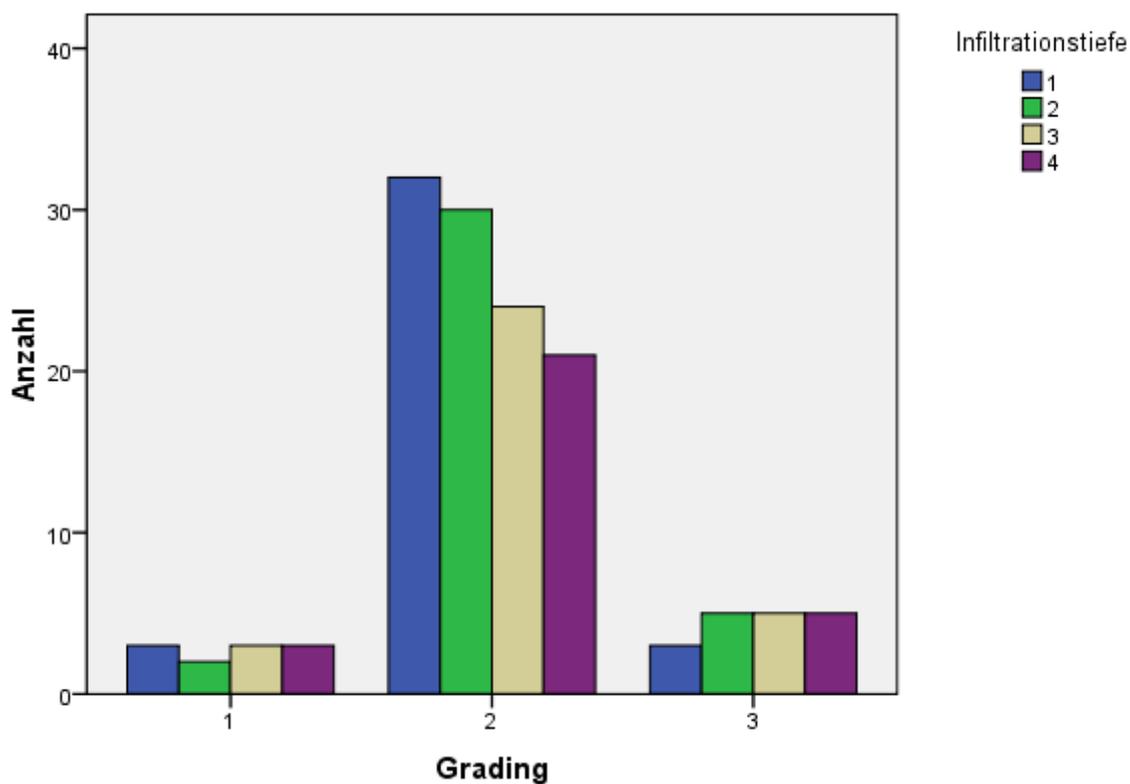
Die Tabelle 4 und Abbildung 12 zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv die Infiltrationstiefen der Tumoren der Zunge annähernd gleich verteilt waren, während

die Mundbodentumoren eher eine geringe und die Tumoren, die sowohl die Zunge als auch den Mundboden betrafen, eher eine höhere Infiltrationstiefe verzeichnen.

**Tabelle 5:** Bezug der Infiltrationstiefe zum Grading des Tumors

Anzahl

		Infiltrationstiefe				Gesamt
		1	2	3	4	
Grading	1	3	2	3	3	11
	2	32	30	24	21	107
	3	3	5	5	5	18
Gesamt		38	37	32	29	136



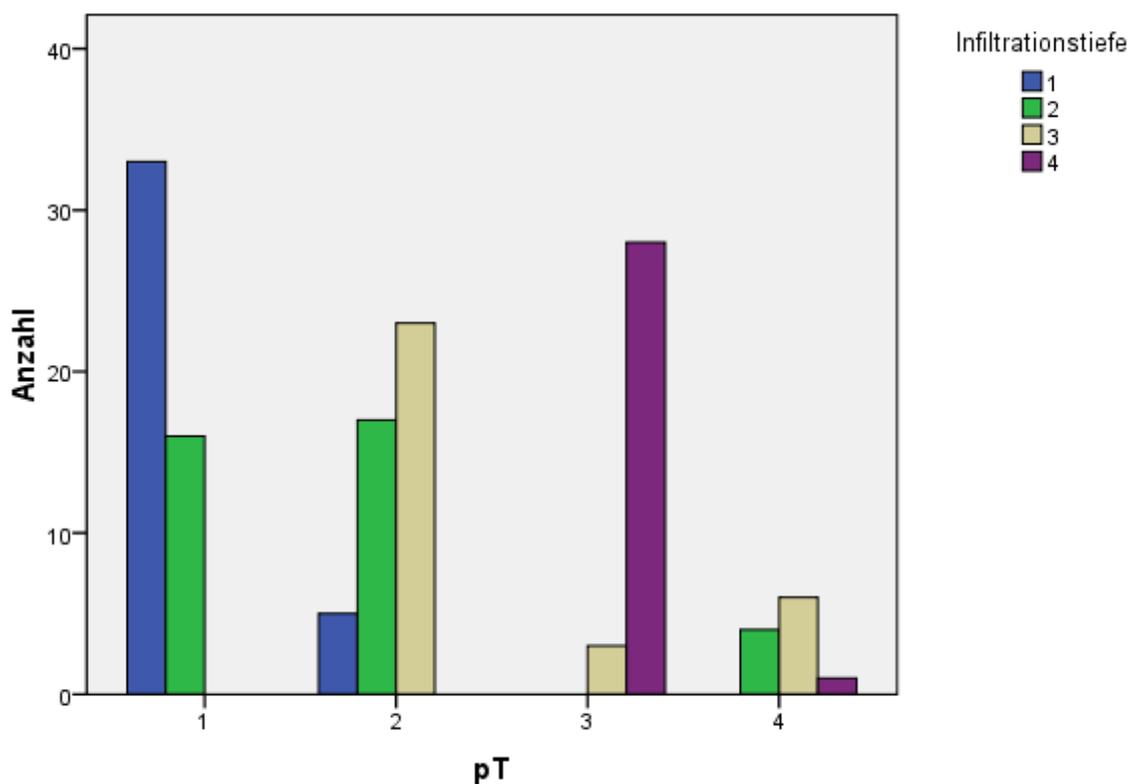
**Abb. 13.** Bezug der Infiltrationstiefe zum Grading des Tumors

Im Bezug zum Grading waren die Infiltrationstiefen bei G1 und G3 nahezu gleich verteilt, während bei G2 eher die geringen Infiltrationstiefen präsent waren.

**Tabelle 6:** Bezug der Infiltrationstiefe zum pT-Stadium des Tumors

Anzahl

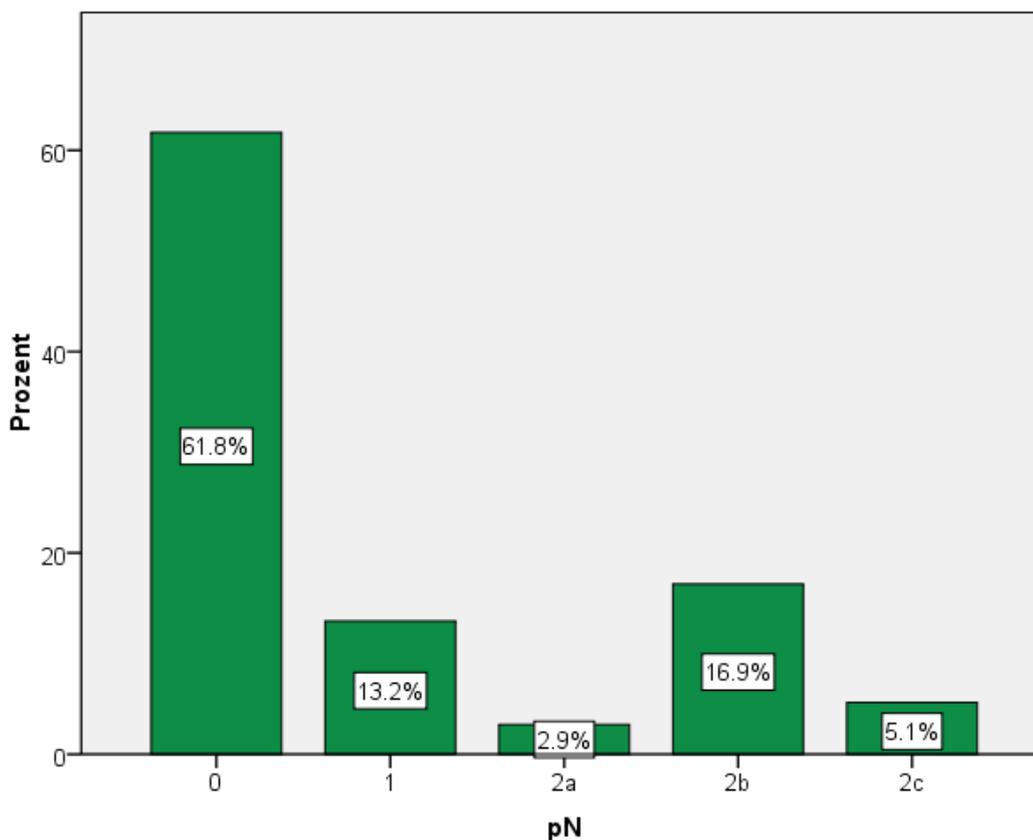
		Infiltrationstiefe				Gesamt
		1	2	3	4	
pT	1	33	16	0	0	49
	2	5	17	23	0	45
	3	0	0	3	28	31
	4	0	4	6	1	11
Gesamt		38	37	32	29	136

**Abb. 14.** Bezug der Infiltrationstiefe zum pT-Stadium des Tumors

In der Tabelle 6 und Abbildung 14 ist anhand unseres Patientenkollektivs zu sehen, dass mit steigendem pT-Stadium auch die Infiltrationstiefen der Tumoren zunehmen: so waren sie bei pT1 unter 6,00 mm (mehrheitlich aber unter 3,00 mm), während bei pT3 ausschließlich über 6,00 mm (hauptsächlich sogar über 10,00 mm). Diese Korrelation ergibt sich aber teilweise zwangsläufig aus der TNM-Klassifikation, die zu Teilen auf der Infiltrationstiefe basiert.

### 3.5. Regionärer Lymphknotenbefall

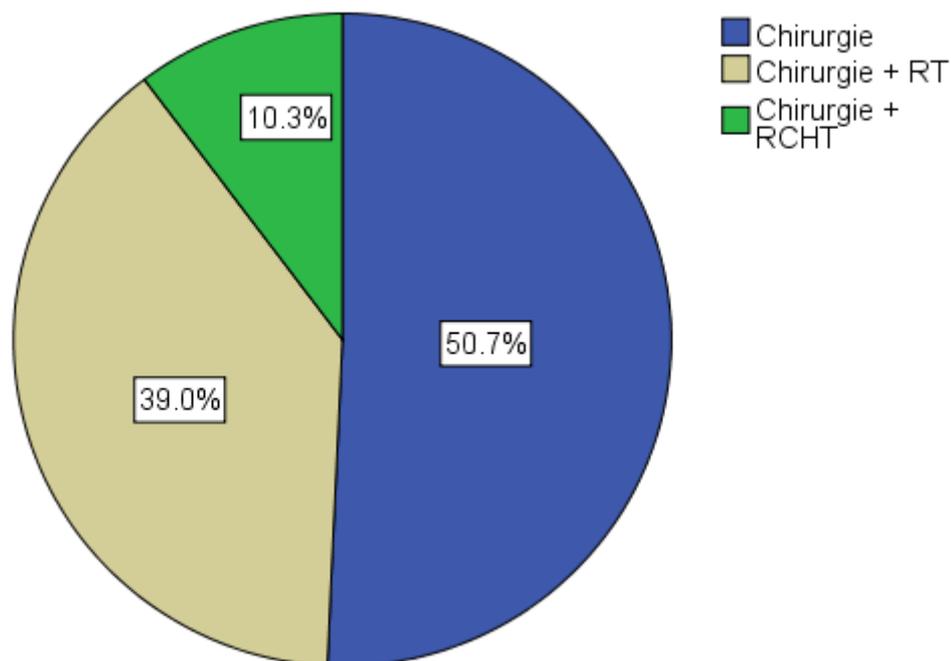
Bei 61,8% der Patienten (n=84, bei 74 davon (88,1%) wurde eine Neck Dissection durchgeführt und bei 10 (11,9%) keine) wurde der pN-Status als 0 eingestuft, bei 13,2% (n=18) pN1, bei 2,9% (n=4) pN2a, bei 16,9% (n=23) pN2b und bei 5,1% (n=7) pN2c (Abb. 15).



*Abb. 15. Regionaler Lymphknotenbefall*

### 3.6. Chirurgie, adjuvante Radiotherapie (RT) oder Radio-Chemotherapie (RCHT) bei der Behandlung von Studienpatienten

Etwas mehr als die Hälfte (50,7%, n=69) der Patienten wurde mittels alleiniger Operation behandelt, in den restlichen Fällen (49,3%, n=67) wurde eine adjuvante RT oder RCHT angewendet (entsprechend 39,0%, n=53 und 10,3%, n=14) (Abb. 16).



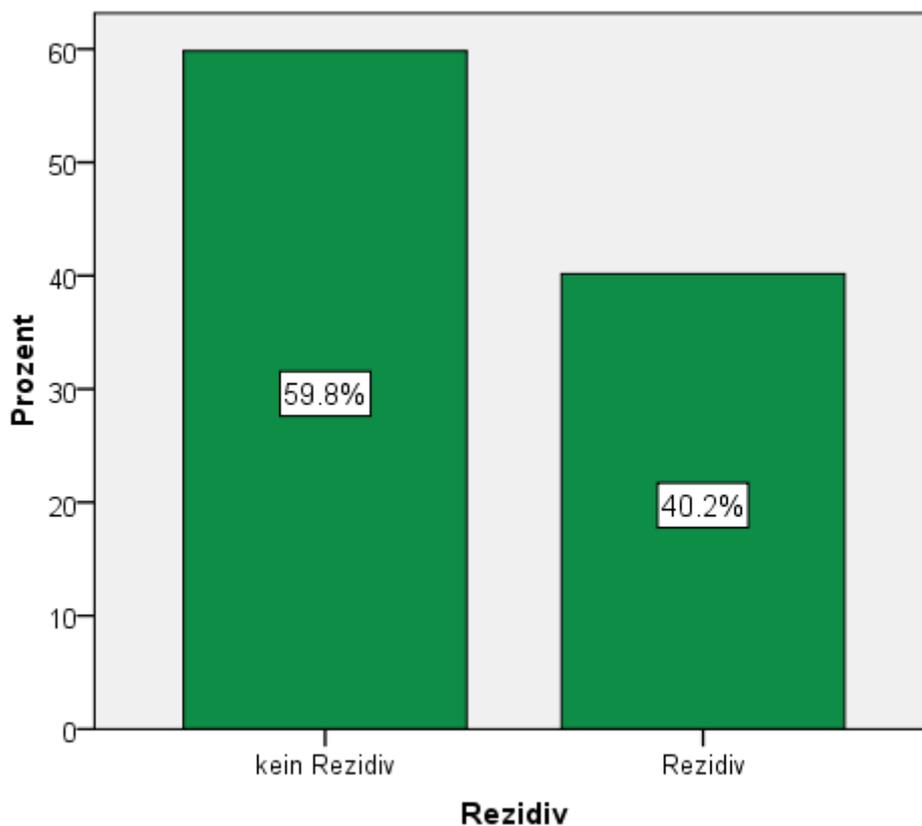
**Abb. 16.** Chirurgie, adjuvante Radiotherapie (RT) oder Radio-Chemotherapie(RCHT) bei der Behandlung

Anhand der vorhandenen Daten konnte man feststellen, dass die Radiotherapie bei unseren Studienpatienten mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 61,73 Gy durchgeführt wurde (Medianwert - 60,00 Gy) und Cisplatin sich als Chemotherapeutikum der Wahl erwies.

### 3.7. Rezidivverhalten

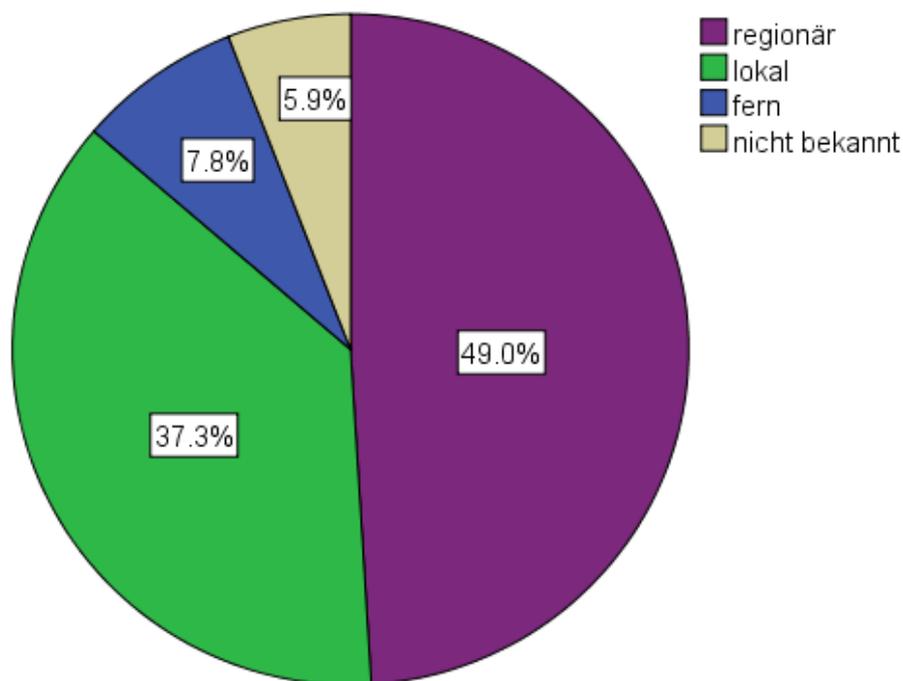
Für die Analyse des Rezidivauftritts wurden 9 Patienten wegen des fehlenden R0-Status (9 mit R1-Status) aus der Analyse herausgenommen.

Bei den verbliebenen 127 Studienpatienten kam es bei 59,8% (n=76) zu keinem Rezidivaufreten im Studienzeitraum, bei 40,2% (n=51) jedoch zum Rezidiv des Tumors (Abb. 17), obwohl aufgrund des Noxenprofils und der teilweise hohen zeitlichen Latenz nicht immer festzulegen ist, ob sich um ein Rezidiv oder einen Zweitumor handelt (siehe weiter unten).



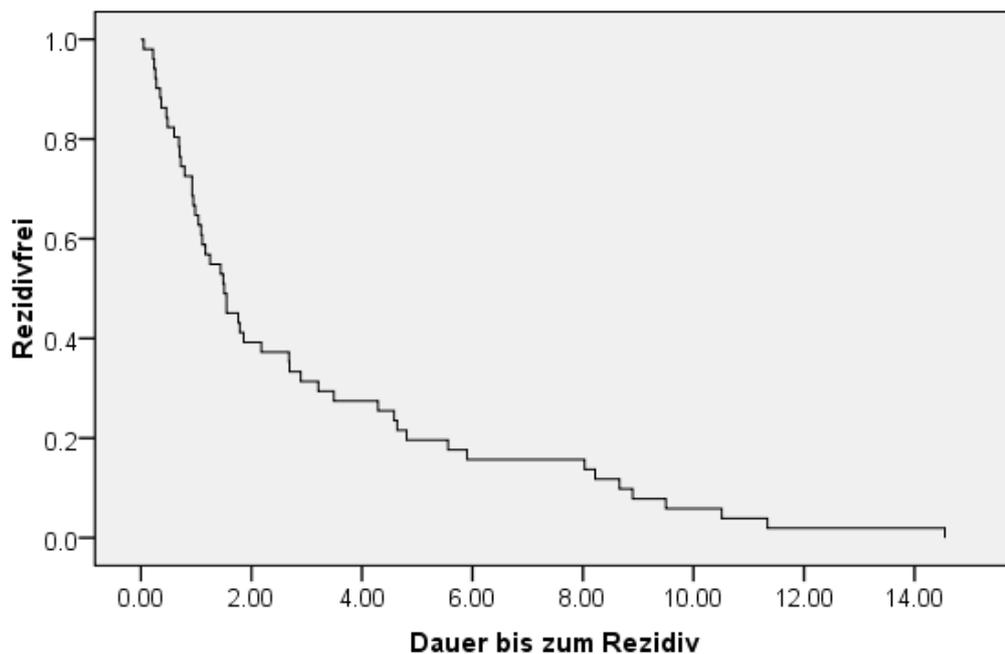
**Abb. 17.** Rezidivaufreten bei initial R0-resezierten Patienten

Was die Rezidivfreiheit angeht, also das Ausbleiben der erneuten Tumorbesiedlung nach der Behandlung des Primärtumors, handelte es sich um regionäre (49,0%, n=25) und lokale (37,3%, n=19) Rezidive, bei 7,8% (n=4) um Fernrezidive und bei den restlichen 5,9 (n=3) gab es hierzu keine Angabe. Abb. 18 zeigt die Lokalisation der aufgetretenen Tumorrezidive.



**Abb. 18.** Rezidivlokalisierung bei den Patienten

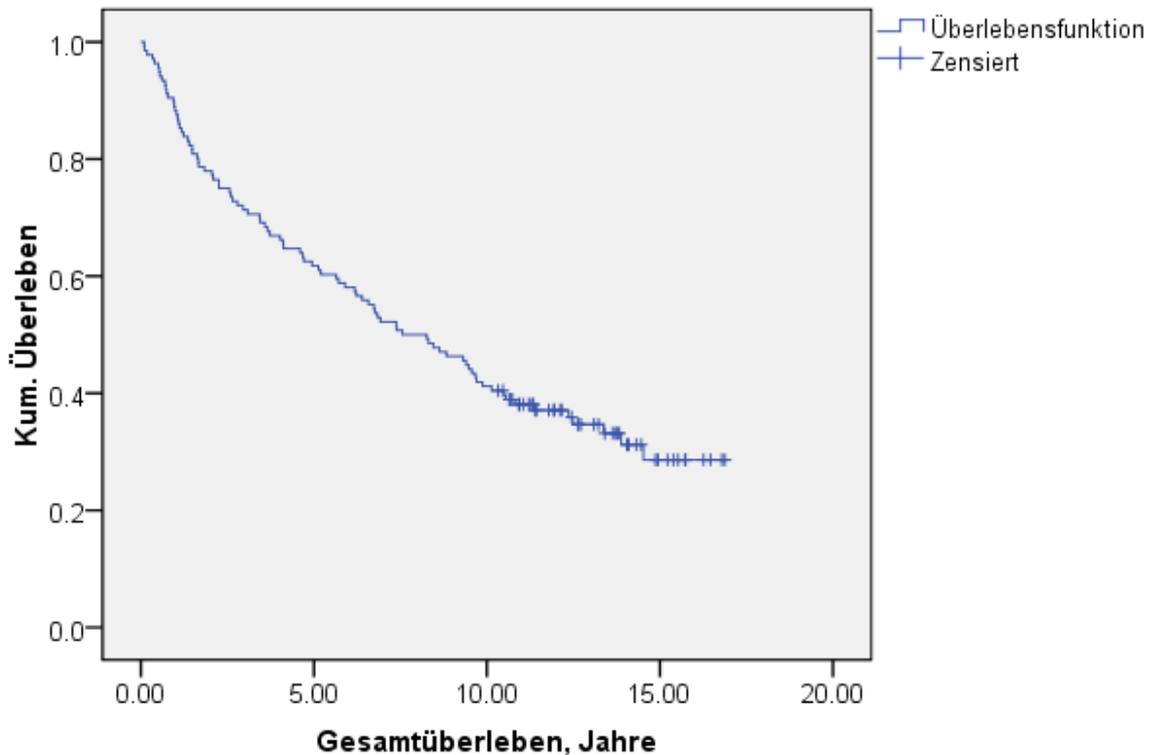
Im Durchschnitt dauerte es 36,53 Monate (3,04 Jahre) bis ein Rezidiv auftrat. Im kürzesten Fall trat es schon nach 0,60 Monaten (0,05 Jahre), im längsten – nach 174,64 Monaten (14,55 Jahre) auf. Wobei im ersten Fall mit Sicherheit vom Rezidiv des Ersttumors zu sprechen ist und nach fast 15 Jahren wohl eher von einem Zweittumor auszugehen ist. Von 51 Patienten bekamen 18 (35,3%) nach 1 Jahr, 31 (60,8%) nach 2 Jahren, 35 (68,6%) nach 3 Jahren und 41 (80,4%) nach 5 Jahren ein Rezidiv (Abb. 19). Insgesamt kann man davon ausgehen, dass es sich in den ersten 2-4 Jahren beim Neuauftreten des Tumors eher um ein Rezidiv handelt, danach eher um einen Zweittumor im Rahmen eines sog. „kanzerogenen Feldeffektes“.



*Abb. 19. Dauer bis zum Rezidiv in Jahren (Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier)*

### 3.8. Analyse der Überlebensdaten

Abb. 20 zeigt die Gesamtüberlebenskurve (Overall Survival) unseres Patientenkollektives.



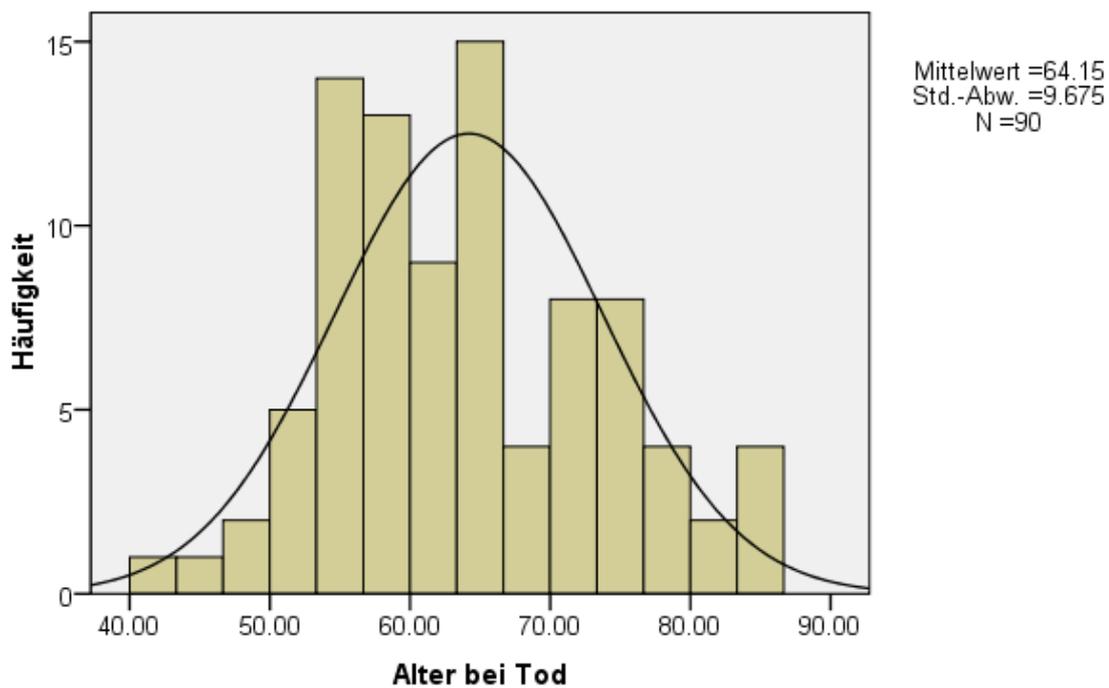
**Abb. 20.** Kumulatives Gesamtüberleben (nach Kaplan-Meier)

Laut den Daten aus dem Tumorzentrum Regensburg beim Durchführen der Analyse (Stand: 1. Woche im Februar 2018) waren 90 Patienten (66,2%) verstorben. Davon 52 (38,2%) Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose. Die 5-Jahres-Überlebensrate (= Anteil der Patienten, die 5 Jahre nach der Erstdiagnose am Leben sind) betrug dementsprechend 61,8%.

Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 88,2% (n=120), nach zwei Jahren bei 77,9% (n=106, nach drei Jahren bei 71,3% (n=97).

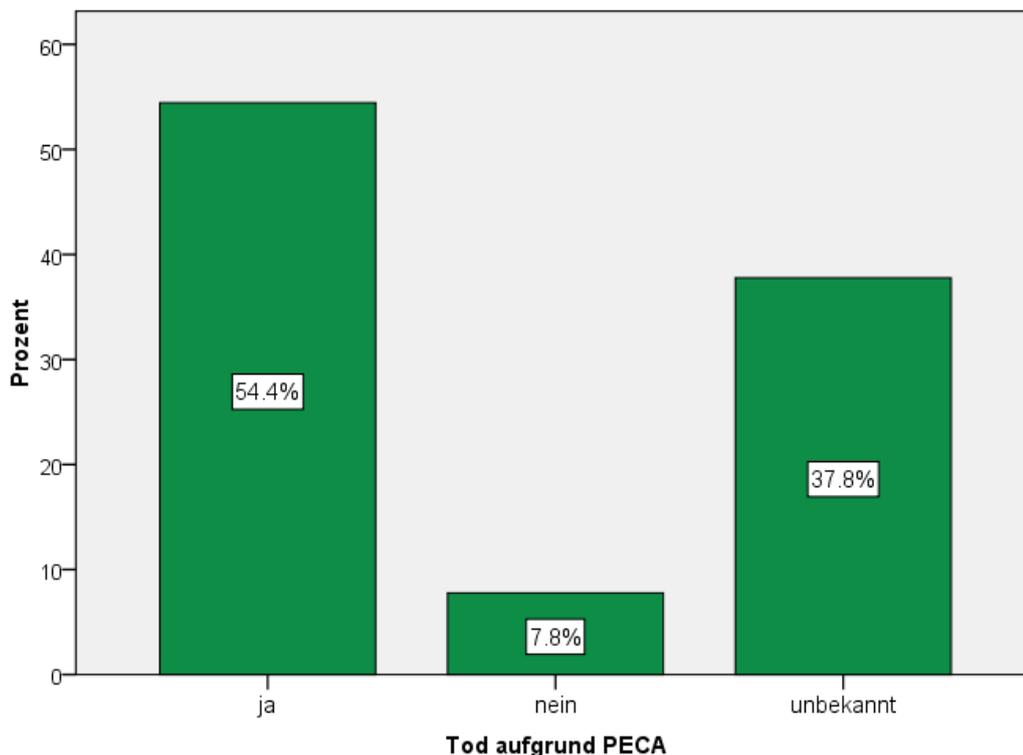
Die Patienten der vorliegenden Studie sind mit durchschnittlich  $64,2 \pm 9,7$  Jahren gestorben (Median 63,4, Minimum 40,7, Maximum 85,6) (Abb. 21).

Laut des Statistischen Bundesamts hatten die Bundesbürger zum Zeitpunkt der Studie (2000-2007) in der gleichen Altersgruppe wie das Durchschnittsalter unserer Patienten eine Lebenserwartung von 79,6 Jahren bei Männern und 83,9 Jahren bei Frauen [51]. Unsere männlichen Patienten starben mit 63,7 und die weiblichen mit 66,6 Jahren.



**Abb. 21.** Alter bei Tod

Bei den Verstorbenen war die Todesursache nach Angaben des Tumorzentrums Regensburg in 54,4% (n=49) der Fälle tumorbedingt, bei 7,8% (n=7) nicht tumorbedingt und bei 37,8% (n=34) war die Todesursache unbekannt (Abb. 22).



**Abb. 22.** *Tod aufgrund PECA*

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Tumorgröße (maximale Ausdehnung des Tumores, TG; unabhängig von Muskel- oder Knocheninfiltration) und der Infiltrationstiefe wurden die Tumorgrößen in drei Gruppen unterteilt, so wie sie in der TNM-Klassifikation unterteilt werden (näher zur Klassifikation siehe Kapitel 1.3):

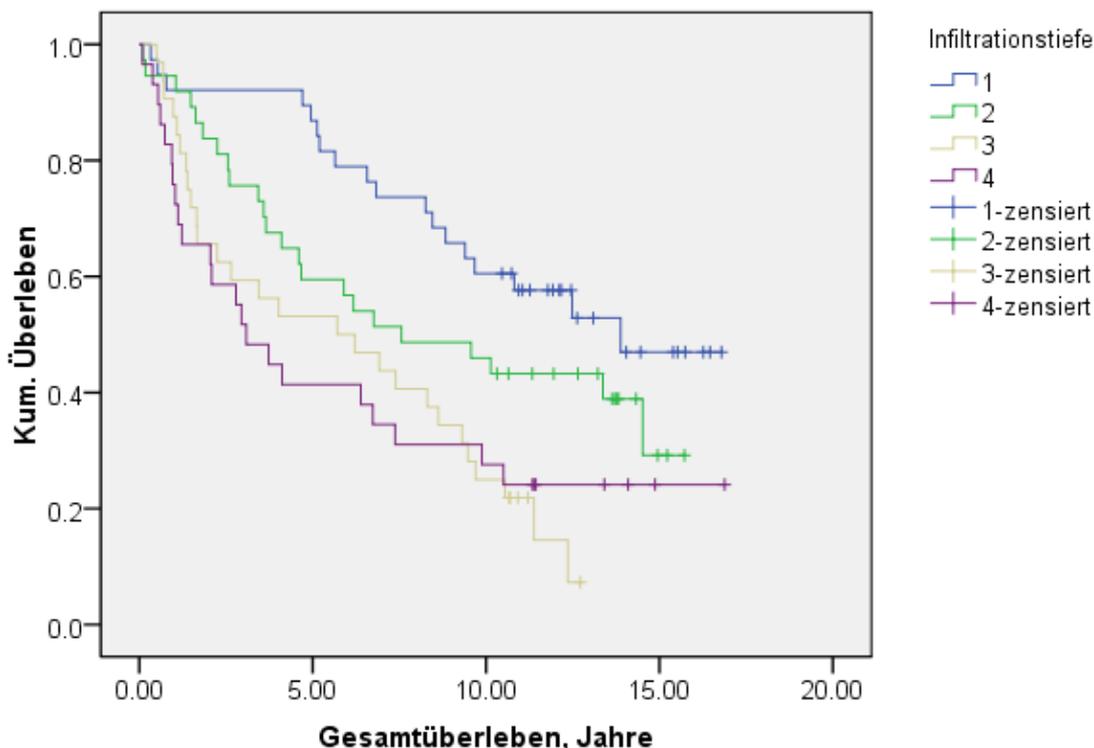
1. Gruppe: < 2cm;
2. Gruppe: 2 – 4 cm;
3. Gruppe: > 4 cm.

Die geringste Infiltrationstiefe betrug 1,00 mm, die größte 26,00 mm, Mittelwert 6,97 mm (Median 6,00 mm). Für die Analyse der Überlebensdaten bezogen auf die Infiltrationstiefe (mit Hinsicht auf diesen Medianwert) wurden die Tumoren abweichend von der TNM-Klassifikation in folgende vier Gruppen unterteilt, deren Patientenzahl annähernd gleich ist, aber eine bessere Stratifizierung zulässt:

1. <3,00 mm;
2. 3,00 – 6,00 mm;
3. 6,01 – 10,00 mm;
4. >10,00 mm.

In der 1. Gruppe (Infiltrationstiefe) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 86,8% (33 von 38 Patienten in dieser Gruppe lebten nach 5 Jahren nach der Erstdiagnose), in der 2. Gruppe 59,5% (22 von 37), in der 3. Gruppe 53,1% (17 von 32), und in der 4. Gruppe nur noch 41,4% (12 von 29). Das Ergebnis hat Signifikanz (Log Rank-Statistik)  $p=0,001$  (Abb. 23):

$n(1)=38, n(2)=37, n(3)=32, n(4)=29, p=0,001$



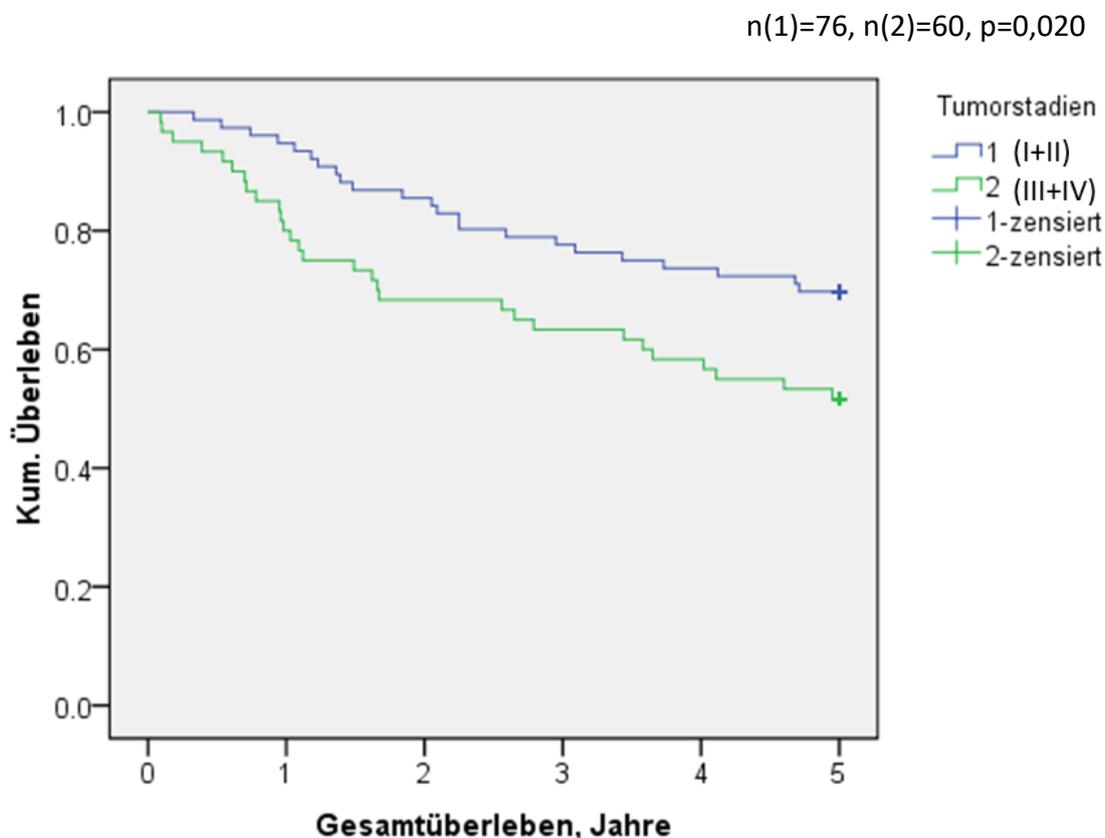
**Abb. 23.** Überlebensdaten bezogen auf die Infiltrationstiefe

Zur weiteren Analyse des postoperativen Verlaufs bei unseren Studienpatienten eignet sich ebenfalls die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR).

Betrachtet man die Überlebensfunktion unseres Patientenkollektivs hinsichtlich der Stadieneinteilung, so wird klar, dass wie erwartet die fortgeschrittenen Tumorstadien einen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung haben. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Tumorstadien in 2 Gruppen unterteilt:

1. Gruppe: Tumorstadium I + II;
2. Gruppe: Tumorstadium III + IV.

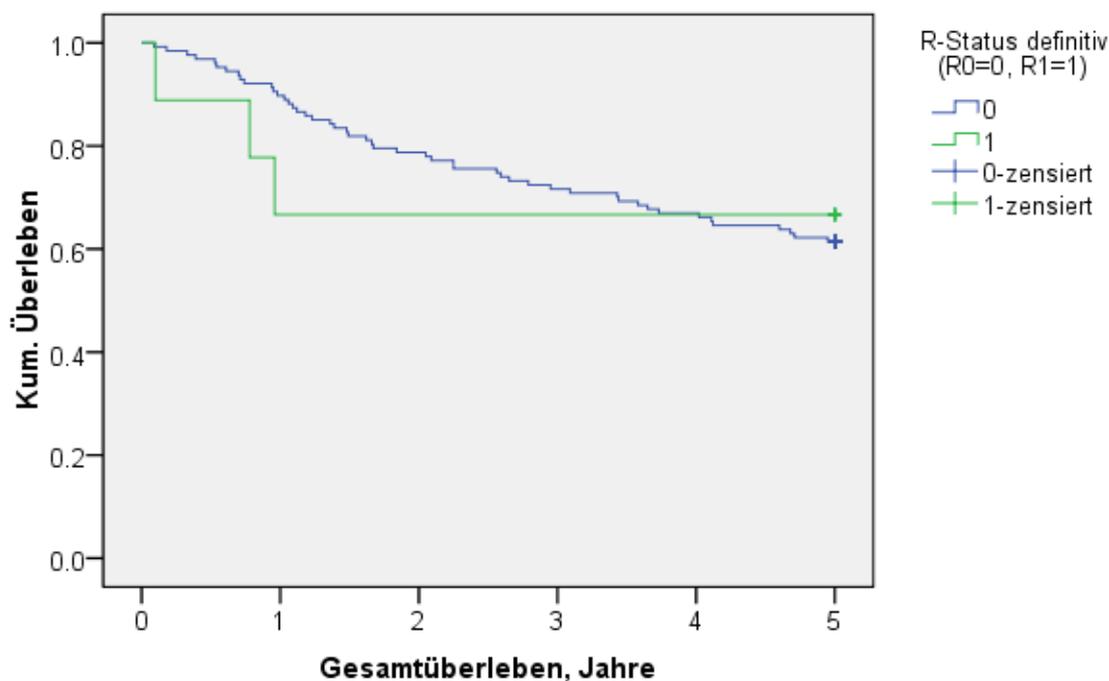
In der Abb. 24 werden die Ergebnisse gezeigt. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der 1. Gruppe betrug 69,7% (53 von 76 Patienten lebten nach fünf Jahren), in der 2. Gruppe – 51,7% (31 von 60) (Signifikanz (Log Rank-Statistik)  $p=0,020$ ).



**Abb. 24.** 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf die Tumorstadien (1 = I+II, 2 = III+IV)

In der folgenden Kurve (Abb.25) ist zu sehen, dass die Patienten, bei denen ein R0-Status erreicht werden konnte, von Anfang an eine bessere Überlebensfunktion aufweisen als die Patienten mit einem R1-Status. Dies änderte sich jedoch nach 4 Jahren: die 5-Jahres-Überlebensrate bei R0 betrug 61,4% und bei R1 noch 66,7%. Dementsprechend konnte keine Signifikanz erreicht werden:  $p=0,598$  (Log Rank-Statistik), worauf wiederum unter anderem das ungleichmäßige Verhältnis zwischen den R0- und R1-Gruppen in Bezug auf die Patientenzahl einen Einfluss haben kann: R0 = 127 (93,4%) und R1 = 9 (6,6%).

n(1)=127, n(2)=9, p=0,598

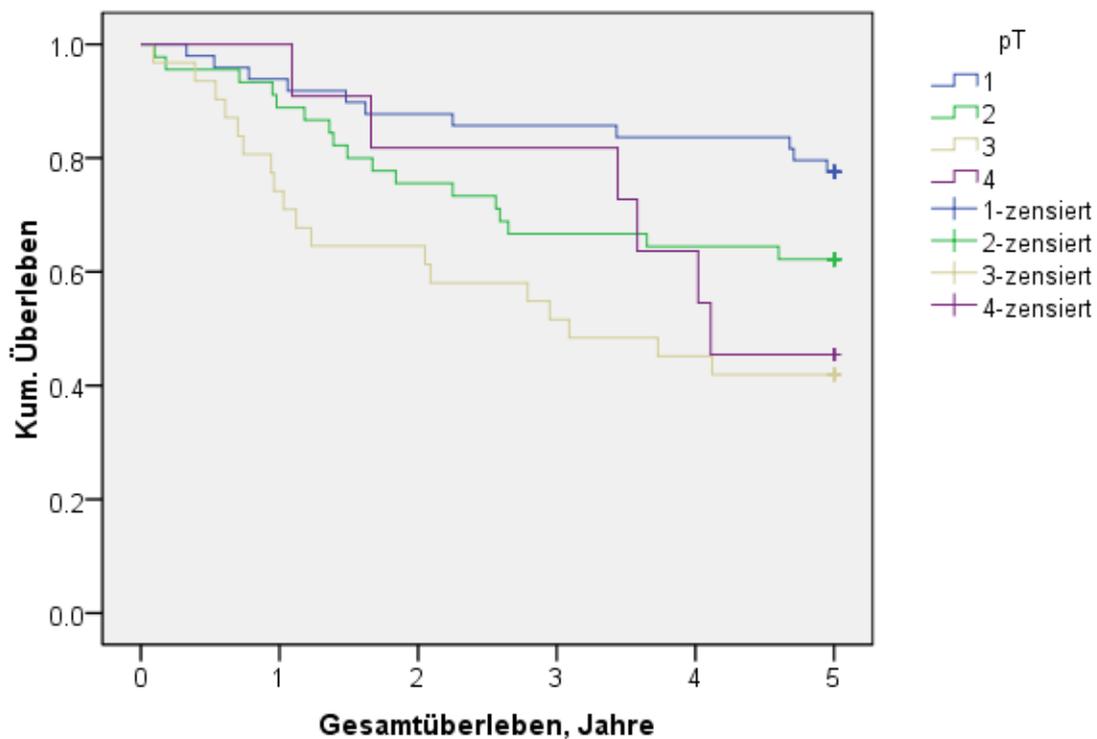


**Abb. 25.** 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf R-Kategorie

Wie zu erwarten war, hatten in den ersten 5 Jahren die Patienten mit einem pT1-Stadium die besten Überlebenschancen (77,6%); mit steigendem pT-Stadium verschlechterten sie sich (Abb. 26): 62,2% bei pT2, 41,9% bei pT3 und 45,5% bei pT4. Auch wurden separat die Fälle bei pT=1 und pT=2 präsentiert (Abb. 27,28). In unserer Studie wurde ein Signifikanzniveau (Log Rank-Statistik) von  $p = 0,005$  erreicht. Leider war anhand der Patientenakten nicht immer nachvollziehbar, wie der pT4-Status vergeben wurde und wir nahmen die offiziellen Daten aus der Patientenakte im EDV-System der Klinik.

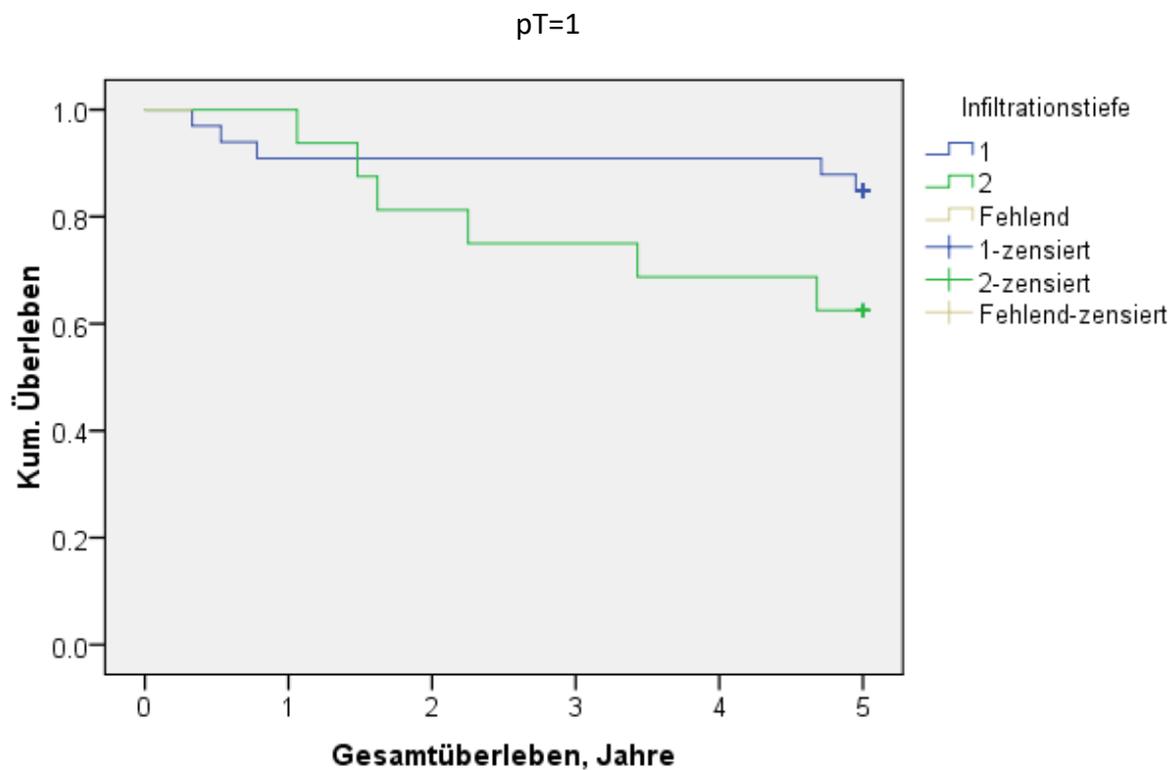
Bei einer Infiltrationstiefe von 3,00 mm ergab sich ein signifikanter ( $p = 0,005$ ) Unterschied im 5-Jahres-Überleben sowohl in der Gruppe der pT1-Tumoren als auch bei den pT2-Tumoren (Abb. 27 und Abb. 28).

$n(1)=68, n(2)=49, n(3)=8, n(4)=11, p=0,005$



*Abb. 26. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf pT-Kategorie*

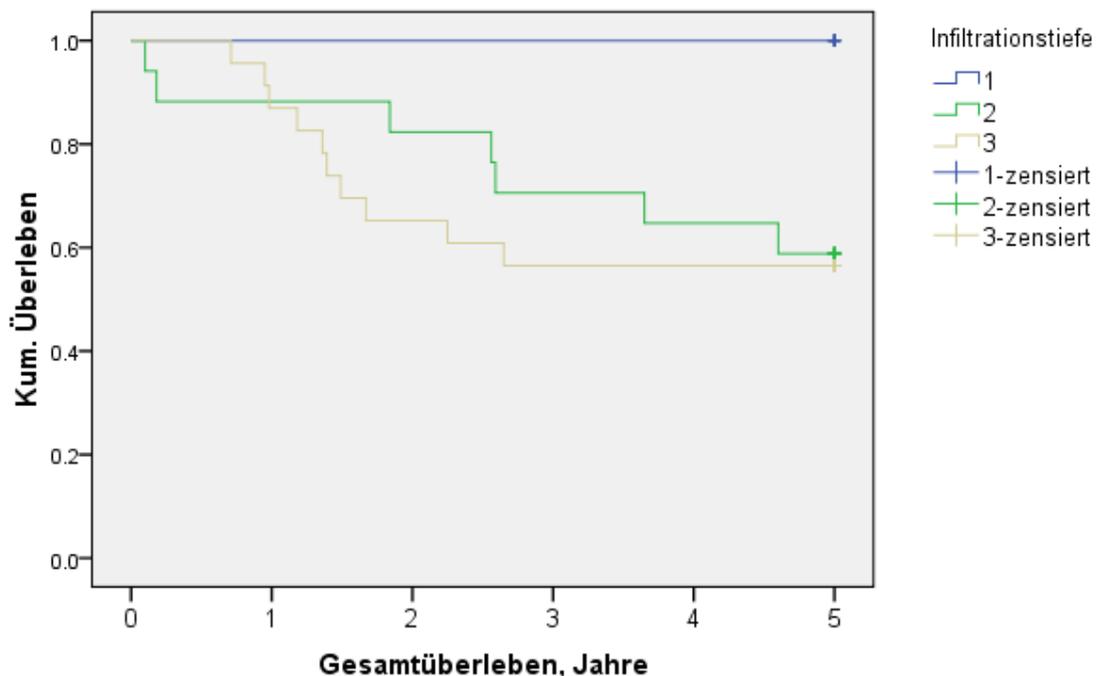
$n(1)=33, n(2)=16, p=0,005$



*Abb. 27. 5-Jahres-Überlebensdaten bei pT=1*

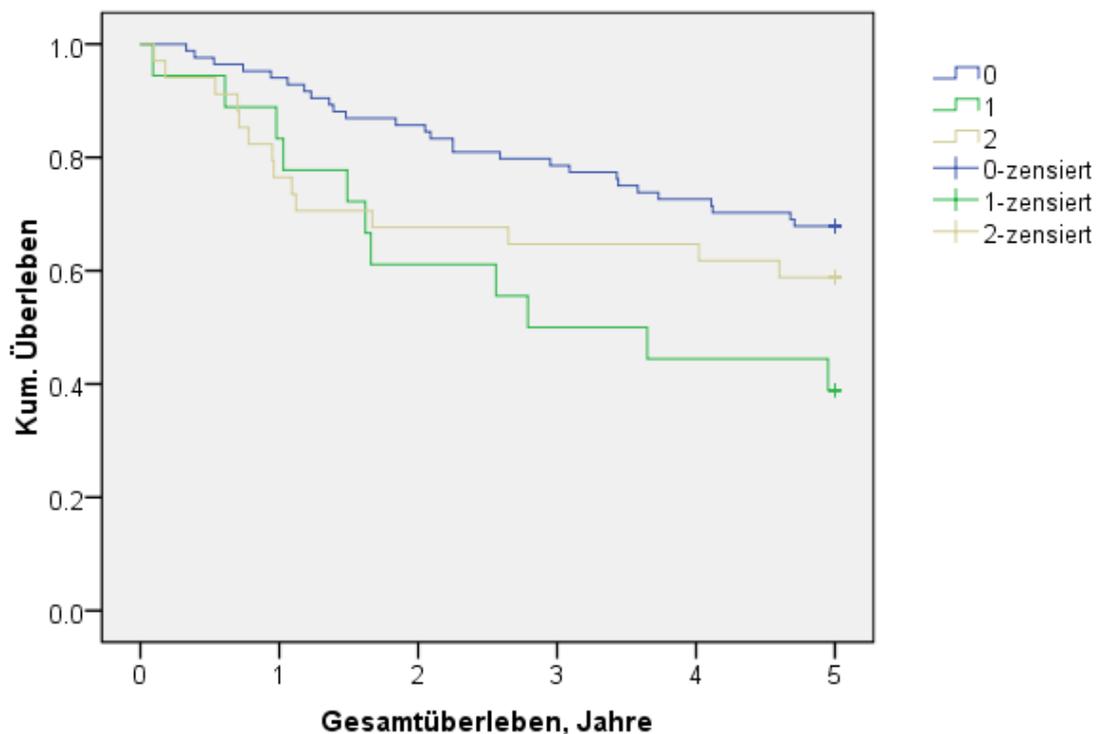
$n(1)=5, n(2)=17, n(3)=23, p=0,005$

$pT=2$



**Abb. 28.** 5-Jahres-Überlebensdaten bei  $pT=2$

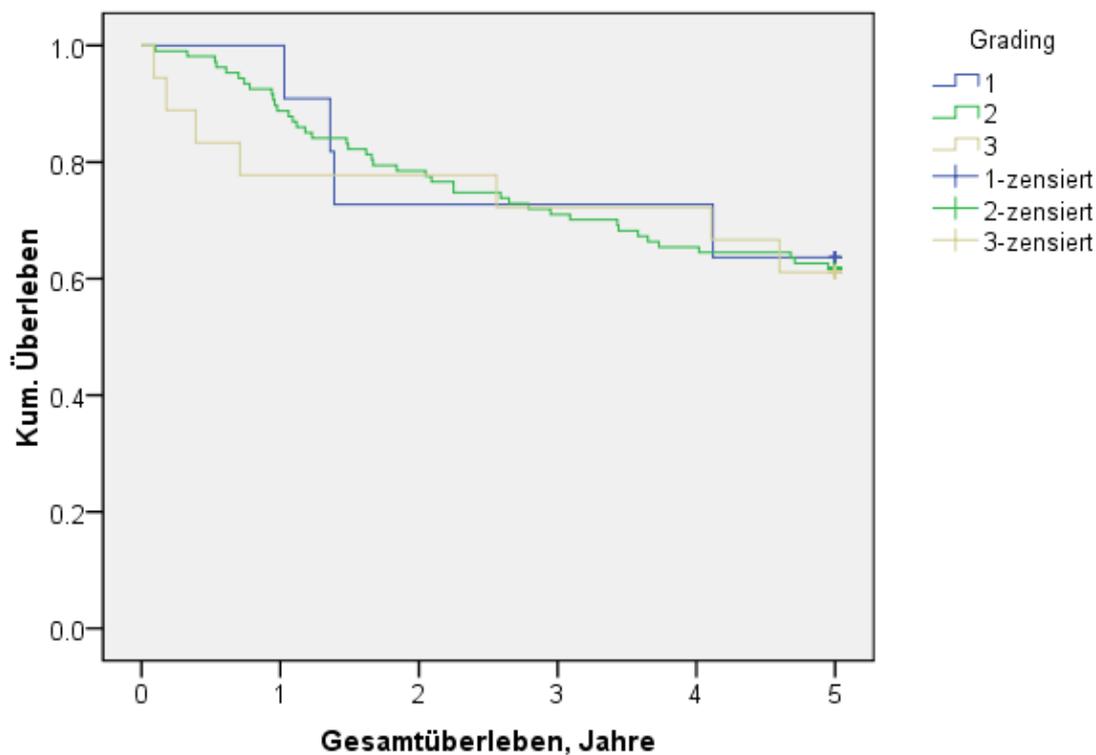
Auch beim Nodalstatus ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit den 5-Jahres-Überlebensdaten ( $p = 0,038$ ). Es waren hauptsächlich die  $pN0$ - und  $pN2$ -Fälle repräsentiert und bei ihnen sieht man den Einfluss auf die Überlebenschancen: die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei  $pN0$  67,9%, bei  $pN2$  58,8%. Die  $pN1$ -Fälle ergaben angesichts des geringen Patientenanteils aber keine klaren Ergebnisse (Abb. 29).

$n(0)=84, n(1)=18, n(2)=34, p=0,038$ 


*Abb. 29. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf pN-Kategorie*

Nicht so ganz eindeutig ergab sich die Situation hinsichtlich des Gradings (näher dazu s. Kapitel 1.2 und Kapitel 3.3.). Wir konnten keine Signifikanz zwischen Grading und 5-Jahres-Überlebensrate feststellen. Die Überlebenschancen waren bei G1 63,6%, bei G2 61,7% und bei G3 61,1%, ( $p = 0,976$ ) (Abb. 30).

n(1)=11, n(2)=107, n(3)=18, p=0,976



**Abb. 30.** 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf Grading

Hinsichtlich der Analyse des Einflusses der verschiedenen Therapiemaßnahmen auf die Überlebenschancen bei verschiedenen Tumorinfiltrationstiefen wurde die Tabelle 7 erstellt. In diesem Fall wurde die 5-Jahres-Überlebensrate als Grundlage verwendet:

**Tabelle 7:** 5-Jahres-Überlebensrate beim Vergleich von Infiltrationstiefe zu Therapiemaßnahmen

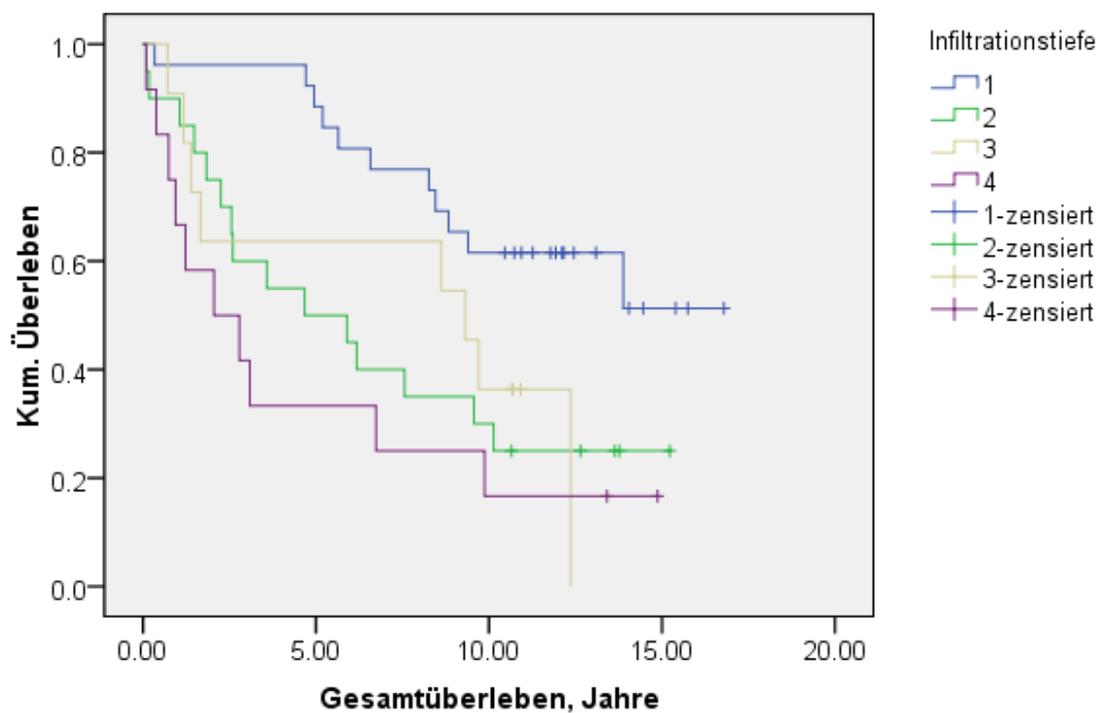
Therapiemaßnahmen	Infiltrationstiefe, mm	5-Jahresüberlebensrate
Chirurgie	< 3	88,5% (23 von 26)
	3 – 6	50,0% (10 von 20)
	6 – 10	63,6% (7 von 11)
	> 10	33,3% (4 von 12)
<b>Gesamt</b>		<b>63,8% (44 von 69)</b>
Chirurgie + RT	< 3	80,0% (8 von 10)
	3 – 6	66,7% (10 von 15)
	6 – 10	46,7% (7 von 15)

	> 10	38,5% (5 von 13)
<i>Gesamt</i>		56,6% (30 von 53)
Chirurgie + RCHT	< 3	-*
	3 – 6	-*
	6 – 10	50,0% (3 von 6)
	> 10	75,0% (3 von 4)
<i>Gesamt</i>		60,0% ( 6 von 10)

\* - alle Fälle waren zensiert

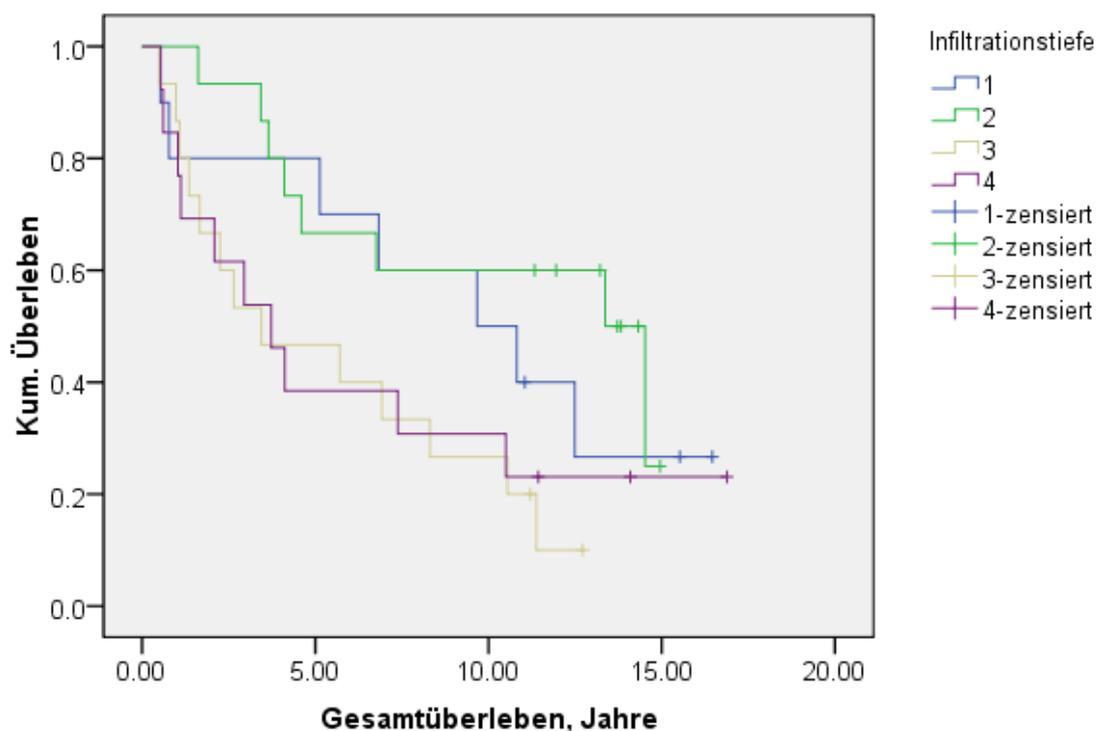
Die Abb. 31-33 zeigen die Unterschiede bei den Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen und therapeutischen Maßnahmen ( $p = 0,001$ ):

$n(1)=26, n(2)=20, n(3)=11, n(4)=12, p=0,001$



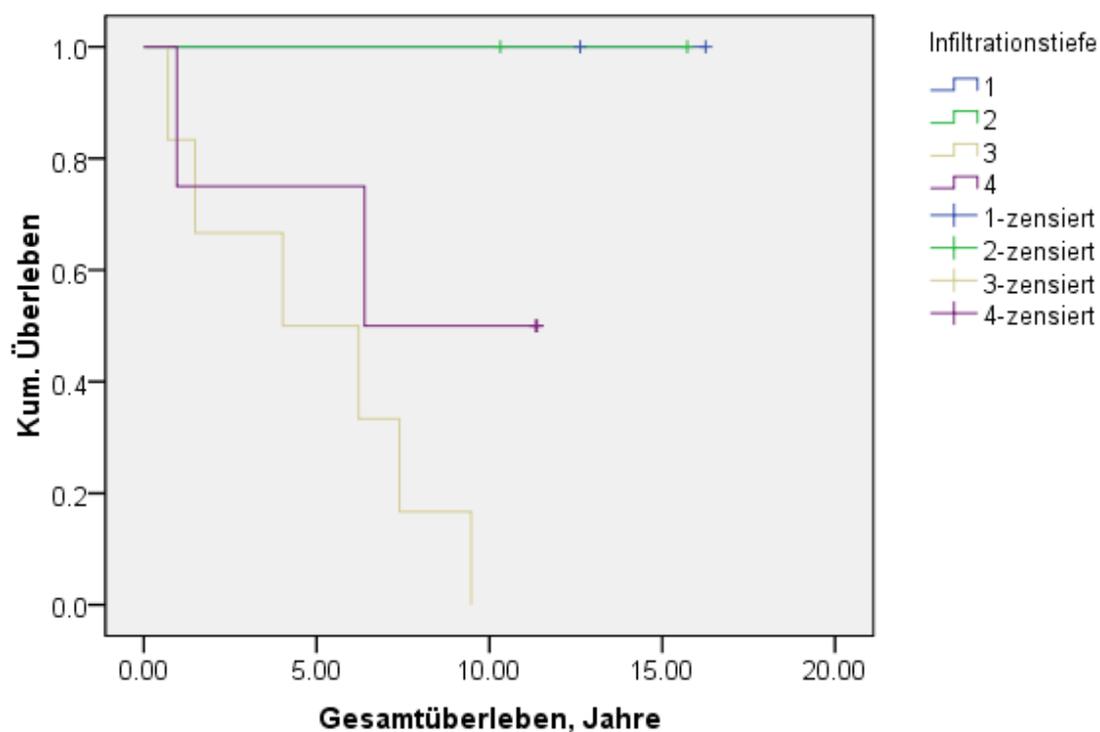
**Abb. 31.** Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen bei chirurgischer Behandlung

$n(1)=10, n(2)=15, n(3)=15, n(4)=13, p=0,001$



**Abb. 32.** Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen bei chirurgischer Behandlung in Kombination mit Bestrahlung

$n(1)=0, n(2)=0, n(3)=6, n(4)=4, p=0,001$



**Abb. 33.** Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen bei chirurgischer Behandlung in Kombination mit Bestrahlung und Chemotherapie

Die Infiltrationstiefen und die Tumorgrößen wurden ebenfalls wie oben in diesem Kapitel beschrieben in Gruppen dichotomisiert analysiert (Tab. 8):

**Table 8: Infiltrationstiefe im Vergleich zur Tumorgröße**

Anzahl		Tumorgröße		Gesamt
		1	2+3	
Infiltrationstiefe	1+2	58	17	75
	3+4	18	43	61
Gesamt		76	60	136

Der durchgeführte Fisher-Exact-Test (2-seitig) ergab die Signifikanz  $p < 0,000$ , somit ergibt sich hier ein direkter Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und der Tumorgröße anhand unseres Patientenkollektivs. Was aber nicht gleich bedeutet, dass die Bestimmung der Infiltrationstiefe überflüssig ist und in allen Tumorstadien alleine die Tumorgröße über den Krankheitsverlauf und die Prognose entscheidet.

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Tumordinfiltrationstiefe und der Metastasierung in die Halslymphknoten (näher zum pN-Status s. Kapitel 3.5.) wurden die Tumordinfiltrationstiefen und pN-Status auch hier dichotomisiert (Tab. 9):

**Table 9: Infiltrationstiefe im Vergleich zur Metastasierung in die Halslymphknoten**

Anzahl		pN		Gesamt
		0	1+2 (inkl. 2a,2b,2c)	
Infiltrationstiefe	1+2	53	22	75
	3+4	31	30	61
Gesamt		84	52	136

Der durchgeführte Fisher-Exact-Test (2-seitig) ergab die Signifikanz  $p = 0,022$ , was das gestellte Signifikanzniveau erreicht. So lässt sich anhand unseres Patientenkollektivs erkennen, dass es mit steigender Tumordinfiltrationstiefe in die Richtung eines höheren pN-Status geht und somit die Infiltrationstiefe die

Lymphknotenmetastasierung des Halses beeinflusst. Auch ist zu erwähnen, dass bei den größeren Infiltrationstiefen - Gruppen 3 und 4 - die pN+-Fälle prozentual höher sind als bei den Gruppen 1 und 2: 49,2% (30 von 61) zu 29,3% (22 von 75).

**Tabelle 10:** Tumorgröße (TG) im Vergleich zur Metastasierung in die Halslymphknoten

Anzahl	pN-Status		Gesamt
	pN0	pN1+2	
Tumorgröße TG1	55	21	76
TG2+3	29	31	60
Gesamt	84	52	136

In der Tabelle 10 wurde ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Metastasierung in die Halslymphknoten analysiert. Wie vorher wurden die Tumorgrößen und der pN-Status auch hier dichotomisiert. Der durchgeführte Fisher-Exact-Test (2-seitig) ergab die Signifikanz  $p = 0,005$ , was das gestellte Signifikanzniveau erreicht. So lässt sich anhand unseres Patientenkollektivs erkennen, dass eine steigende Tumorgröße mit einem höheren pN-Status einhergeht und somit die Tumorgröße die Lymphknotenmetastasierung des Halses beeinflusst.

## **4. Diskussion**

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, das Kollektiv aus 136 Patienten, die an Plattenepithelkarzinomen der Zunge und des Mundbodens erkrankt waren, auf den Einfluss der Tumorinfiltrationstiefe auf die Prognose und Metastasierung, auch im Verhältnis zur Tumorgroße, zu untersuchen und die Aussagefähigkeit der Hypothese zu prüfen, dass eine größere Tumorinfiltrationstiefe eine schlechtere Prognose für den Betroffenen bedeutet.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Krankenunterlagen der zwischen 2000 und 2007 behandelten Patienten, die die Diagnosen Plattenepithelkarzinom der Zunge oder des Mundbodens hatten und die sich in den Abteilungen für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie oder Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Regensburg in Behandlung befanden.

### **4.1. Geschlechts- und Altersverteilung**

Unter 136 Patienten liegt der männliche Anteil mit 80,9% deutlich über dem weiblichen mit 19,1%. Damit beträgt das Verhältnis von Männern zu Frauen 4:1. Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs betrug 57,1 Jahre.

In den anderen Studien lagen vergleichbare Werte bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung vor. Z. B. in der Studie von Kreppel et al. mit 300 Patienten war dieses Verhältnis 2,3:1 (69,3% zu 30,7%) und sie waren im Durchschnitt 58,9 Jahre alt [52]. Auch in einer umfangreichen Studie vom Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (kurz DÖSAK) wurden 1038 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen erfasst und dort betrug das Verhältnis Männer zu Frauen 4:1 (79,4%:20,6%). Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren [53].

Das häufigere Vorkommen männlicher Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle dürfte sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen bereits

veröffentlichen Studien an dem verstärkten Nikotin- und Alkoholkonsum gegenüber demjenigen bei Frauen liegen.

#### **4.2. Die Rolle von Nikotin und Alkoholmissbrauch anhand unseres Patientenpools**

Das erhöhte Auftreten der Mundhöhlenkarzinome durch das Rauchen ist ein generell anerkannter Fakt. Und so sind auch die meisten unserer Patienten Raucher. Eine weitere Noxe, die das Risiko einer Erkrankung an Karzinom in der Mundhöhle erhöht, ist der Alkoholmissbrauch. Außerdem unterstützen sich die beiden Faktoren gegenseitig.

All das kann man anhand dieser repräsentativen Analyse nur belegen, denn 65,4% der Patienten waren Raucher, 54,4% gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Somit war die Raucher- bzw. Trinkerquote fast doppelt so hoch wie im Bundesdurchschnitt. Die gegenseitige Begünstigung der beiden Noxen konnte auch belegt werden, da 49,3% der Patienten sowohl rauchten, als auch regelmäßig Alkohol konsumierten. Dabei kann man vermuten, dass der reale Konsum höher liegt, da neben den bewussten Falschangaben auch die unbewusste Fehlbeurteilung eigenen Verhaltens vorkommen kann.

In der Studie von Boffetta et al. wurde die Hypothese vom karzinogenen Effekt des Tabakrauches und des Alkohols unterstützt. Auch scheinen die einzelnen Regionen der Mundschleimhaut verschiedene Sensibilität in Bezug auf unterschiedliche Alkoholmengen aufzuweisen: Mundboden- und Zungenkarzinome traten am häufigsten bei Alkoholmissbrauch auf [54].

Laut Statistischem Bundesamt Deutschland starben im Jahre 2014 an mit dem Rauchen in Verbindung gebrachten Krebserkrankungen 74,4 Männer und 37,3 Frauen je 100.000 Einwohner, was im Vergleich zum Jahr 2005 einen Rückgang bei den Männern (damals 86,7 je 100.000) und einen Anstieg bei den Frauen bedeutet (damals 30,6 je 100.000) [55].

### **4.3. Diagnose**

Die Diagnose Plattenepithelkarzinom ergibt sich durch Analyse klinischer, radiologischer und histologischer Befunde. Das TNM-Schema gilt als empfohlenes Standardverfahren für das Staging, obwohl es hinsichtlich seiner Sinnhaftigkeit von vielen Wissenschaftlern bezweifelt wird [19]. Vor allem der Parameter der Tumorgroße ist umstritten, da er sich nicht immer direkt auf die Prognose auswirkt [56]: manche großen Tumoren wachsen langsam, während manche kleinen die Patienten innerhalb kürzester Zeit töten; viele Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle werden als T2 eingestuft (2-4 cm), obwohl es sehr unwahrscheinlich ist, dass bei solchem Größenunterschied die Prognose gleich ist [57].

50,0% der Patienten in unserem Patientenkollektiv hatten ein Tumorstadium von pT1, 36,0% pT2, 5,9% pT3 und bei 8,1% wurde pT4 im Bezug auf den Primärtumor festgestellt.

### **4.4. Therapeutische Maßnahmen**

Die Chirurgie bleibt die wichtigste therapeutische Methode bei der Behandlung oraler Plattenepithelkarzinome. Die postoperative Radiotherapie alleine oder in Kombination mit der Chemotherapie wird adjuvant zur Unterstützung der operativen Maßnahmen oder auch palliativ eingesetzt [58].

Auch unsere Patienten wurden alle operiert, in rund der Hälfte aller Fälle kamen noch die Radio- oder Radio-Chemotherapie zum Einsatz (s. Kapitel 4.5)

Unsere Studienpatienten wurden mit einer Gesamtdosis zwischen 50,40 und 66,00 Gy bestrahlt (durchschnittliche Gesamtdosis 61,73 Gy, Medianwert - 60,00 Gy). Diese Werte entsprechen den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft [50]. In einer Studie von Garzino-Demo et al. mit 525 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, erhielten 222 (42,3%) eine postoperative Radio- oder Radio-Chemotherapie mit einer Gesamtdosis zwischen 54,00 und 66,00 Gy, entsprechend den operativ erreichten Resektionsabständen [59].

In Rahmen der Radio-Chemotherapie war Cisplatin das Chemotherapeutikum der Wahl, was auch den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft entspricht [50].

Die Deutsche Krebsgesellschaft zusammen mit den Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet die Leitlinien zur Therapie von Krebserkrankungen basierend auf zahlreichen Studien. Laut der Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ aus dem Jahr 2012 sollen die operablen Karzinome der Mundhöhle in fortgeschrittenen Stadien mit einer Kombination aus Operation und Radiochemotherapie behandelt werden. Laut den Studienergebnissen zur adjuvanten Therapie fortgeschrittener Kopf-Hals Karzinome wird empfohlen, bei Vorliegen von Resektionsrändern unter 5 mm und bei extrakapsulärem Tumorwachstum die Radiochemotherapie mit Cisplatin vorzunehmen, sofern eine Indikation für eine Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Gesamtsituation gestellt wurde. Während eine Dosis von 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen, verteilt über 5 Tage/Woche bei durchschnittlichem Risiko als ausreichend angesehen wird, soll in den beschriebenen Fällen eines stark erhöhten Risikos für ein Tumorrezidiv die adjuvante Strahlentherapie mit einer konventionellen Fraktionierung und mit nicht weniger als 57,6 Gy appliziert werden. So kann laut Autoren bei einer knappen R0- oder einer R1-Resektion mit Dosen von mindestens 60 Gy eine lokale Tumorkontrolle in bis zu 92% erreicht werden. Besonders bei extrakapsulärem Lymphknotenwachstum steht Indikation für eine Dosiserhöhung auf mindestens 63 Gy in Fraktionierungen von 1,8 Gy oder ein Boost auf 66 Gy in 33 Fraktionen. Eine postoperative akzelerierte Strahlentherapie soll im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie keine Vorteile in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate bieten. Zudem laut der Leitlinie sollte die Zeitspanne von der Operation bis zur Beendigung der Strahlentherapie höchstens 11 Wochen betragen, weil damit die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben signifikant beeinflusst werden. Bei Patienten mit histopathologischen Kriterien für ein erhöhtes Rezidivverhalten soll nach Resektion des Mundhöhlenkarzinoms eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen, da die Kombination mit der Chemotherapie (Cisplatin) zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, des krankheitsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens führt. Dieser Effekt sollte sich besonders nach R1-Resektionen und bei befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum auswirken [50].

Wie aus unseren Ergebnissen zu entnehmen ist, bei denen die unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten beim Vergleich von Infiltrationstiefe zu Therapiemaßnahmen gezeigt werden, stellt sich die alleinige chirurgische Resektion bei einer Infiltrationstiefe bis 3 mm als die bessere Therapiemöglichkeit gegenüber der Chirurgie mit Radiotherapie dar. Es scheint bei dieser geringen Tiefe vorteilhafter zu sein, nur zu operieren, da die zusätzliche Bestrahlung bei gegebener Begleitmorbidität keinen Überlebensvorteil bringt. Mit steigenden Infiltrationstiefen sind auch die Vorteile der Radio- oder Radio-Chemotherapie zu sehen. Vor allem bei besonders großen Infiltrationstiefen (ab 10 mm), wobei der Fallzahl in der Gruppe der radiochemotherapierten sehr gering ist (s. Tab. 6).

Bei alleiniger chirurgischer Therapie erlaubt die Infiltrationstiefe (falls  $<3$  mm) eine bessere Prognoseabschätzung als die Tumorgröße bzw. das T-Stadium (Abb. 26 vs. Abb. 31). Und vor allem innerhalb der pT2-Tumoren ist die Infiltrationstiefe (Schwellenwert auch hier 3 mm) ein guter Diskriminator, weniger gut innerhalb der Gruppe der pT1-Tumoren

In ihrer Studie zur Untersuchung des Einflusses der Tumordinfiltrationstiefe auf die Lymphknotenmetastasen bei den T1-2-Plattenepithelkarzinomen der Zunge empfehlen O-charoenrat et al. bei Tumordinfiltrationstiefen ab 5 mm auch die chirurgische Behandlung (prophylaktische Neck Dissection) oder Bestrahlung des Halses, um eine spätere zervikale Metastasierung zu vermeiden; bei Tumordinfiltrationstiefen unter 5 mm sei die Beobachtung zu empfehlen, um einer Übertherapierung zu entgehen [60].

D’Cruz et al. in ihrer Studie zur Untersuchung der elektiven vs. therapeutischen Neck Dissection bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in früheren Stadien (T1,T2) haben vermutet, dass bei geringer Tumordinfiltrationstiefe  $\leq 3$  mm auf die Neck Dissection verzichtet werden kann [61].

#### **4.5. Sterbedaten und Prognosen**

In verschiedenen Studien, die sich der prognostischen Thematik gewidmet haben, findet man vergleichbare (näher dazu s. Kapitel 4.7) Ergebnisse, was die

Überlebensraten angeht. So betrug bei Spiro et al. die 2-Jahres-Überlebensrate 86,0%, allerdings wurden nur die N0-Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Zunge und des Mundbodens eingeschlossen [62]. Garzino-Demo et al. untersuchten ihrerseits verschiedene Literaturquellen und fanden heraus, dass die 5-Jahres-Überlebensraten sich zwischen 58,0% und 94% bewegten. In einer eigenen Studie kamen sie auf 71,4% [59].

Die durchgeführten Überlebensanalysen ergaben, dass die Tumordinfiltrationstiefe ( $p = 0,001$ ), das pT-Stadium mit Bezug auf den Primärtumor ( $p = 0,005$ ), das UICC-Stadium ( $p = 0,020$ ) und der pN-Status die wichtigsten Faktoren waren, die das Überleben beeinflussten (Tab. 11).

**Tabelle 11:** Überlebensanalysen

<b>Variable</b>	<b>Log-Rank Test</b>
Infiltrationstiefe	0,001
pT-Stadium	0,005
UICC-Stadium	0,020
pN-Status	0,046
M-Status	0,397
R-Status	0,598
Grading	0,976

Weniger dagegen wirkten sich die Fernmetastasierung ( $p = 0,397$ ), die unvollständige Resektion ( $p = 0,598$ ) und das Grading ( $p = 0,976$ ) aus, was eher an die relativ geringe Anzahl der Patienten im Kollektiv zurückzuführen ist. Garzino-Demo et al. konnten in ihrer Studie von 2015 mit 525 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen unter anderem sowohl einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Staging, der Metastasierung in Lymphknoten als auch zwischen Grading und dem Patientenüberleben feststellen [59]. Im Gegensatz dazu fanden Al-Rajhi et al. in der Studie zu Frühstadien des Plattenepithelkarzinoms der Zunge aber keinen signifikanten Einfluss des Gradings auf das Überleben [63]. In unserer Studie konnte keine Signifikanz im Zusammenhang zwischen Grading und 5-Jahres-Überlebensrate festgestellt werden. Zwar waren die Überlebenschancen bei einem gut differenziertem

Tumor (G1) die besten (63,6%), bei mäßig differenziertem (G2) etwas schlechter (61,7%) und bei einem schlecht differenziertem (G3) die schlechtesten (61,1%), die Differenz aber war sehr klein und von geringer Bedeutung ( $p = 0,976$ ). Der Grund hier ist wohl die entscheidende Rolle des Stadiums bei diesen Tumoren auf den Verlauf der Erkrankung und dementsprechend auf die Überlebenschancen.

In unserem Patientenkollektiv hatten die Tumoren mit der geringsten Infiltrationstiefe signifikant die besten Überlebenschancen. Auch konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und der Tumorgroße, Metastasierung und pN-Status festgestellt werden (Signifikanz nach Fisher-Exact-Test (2-seitig) jeweils  $p < 0,000$ ,  $p = 0,026$ ,  $p = 0,022$ ).

Wie in der Einleitung und Zielstellung (Kapitel 1) erwähnt wurde, herrscht nicht immer Klarheit darüber, ob in anderen Studien wirklich die tatsächliche Infiltrationstiefe oder nur die Dicke des Tumors analysiert wurde.

In der Studie von Garzino-Demo et al. wurden 150 pT1-Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Zunge und des Mundbodens untersucht. Im Falle, dass die Infiltrationstiefe unter 4 mm blieb, wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 95,2% festgestellt. Bei einer Infiltrationstiefe ab 4 mm betrug sie 72,3% [59]. Dies kann als Nachweis gesehen werden, dass im Vergleich zu unseren Ergebnissen bei vergleichbaren Tumordinfiltrationstiefen die kleineren Tumoren mit signifikant besseren Überlebenschancen einhergehen.

Al-Rajhi et al. kamen in ihrer Studie zum Ergebnis, dass Plattenepithelkarzinome der Zunge in Frühstadien (T1-2, N0) bis zu einer Tiefe von 10 mm einen signifikanten Vorteil fürs Überleben bedeuten. Allerdings war es wiederum nicht klar, ob die Infiltrationstiefe oder die Dicke des Tumors gemeint wurde, da beide Begriffe verwendet wurden [63].

In ihrer Studie über Plattenepithelkarzinome der Zunge aus dem Jahr 2002 wiesen Gonzales-Moles et al. deutlich darauf hin, dass sie für die Messung der Dicke des Tumors nur die Schnitte mit der sichtbaren nahen Mucosa für die Analyse genommen haben [64], was unmittelbar der Infiltrationstiefe entspricht. Und sie kamen zum

Ergebnis, dass die Tumordinfiltrationstiefe den größten Einfluss auf das Überleben hat. Die Ergebnisse der Studie ähneln den unseren: ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Überleben sowohl für den pT-Status als auch den pN-Status. Die 5-Jahres-Überlebensrate von 81 Patienten betrug 68,5%, bei einer Infiltrationstiefe  $\leq 3$  mm 85,7%, 4-7 mm 58,3%,  $>7$  mm 57,0%.

Es herrscht weiterhin Uneinigkeit wie man die verschiedenen Infiltrationstiefen gruppiert. So bestimmten Brown et al. 3 mm als Teilungsgrenze [65], Moore et al. definierten fünf Gruppen und fanden auch heraus, dass zwischen der steigenden Infiltrationstiefe und sinkenden Überlebenschancen ein signifikanter Zusammenhang besteht [56]. Urist et al. definierten in ihrer Studie zur oralen Mukosa die Grenze für die Einleitung der Patienten entsprechend ihrer Überlebensprognose als 6 mm [15].

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich ab einer Infiltrationstiefe von 3 mm ein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben sowohl in der Gruppe der pT1-Tumoren als auch im Tumorstadium pT2, so dass hier für diese frühen Stadien eine differenzierte Risikostratifizierung anhand der Infiltrationstiefe möglich ist.

Eine Studie von Spiro et al. zeigte, dass bei einer Tumortiefe bis 2 mm in der Regel keine tumorbedingten Sterbefälle auftreten, unabhängig vom Tumorstadium. Doch mit steigender Tumortiefe, eher als mit dem Tumorstadium, sinken die Überlebenschancen. Allerdings wurden hier, wie oben erwähnt, nur die N0-Fälle des Plattenepithelkarzinoms der Zunge und des Mundbodens miteingeschlossen [62].

Außerdem konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und der Tumorgroße anhand unseres Patientenkollektivs festgestellt werden. Bei der Durchführung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ergab sich die Signifikanz  $p < 0,000$ , somit bestätigte sich der vermutete Zusammenhang. So zeigte sich die Tendenz von den größeren Tumoren auch tiefer zu infiltrieren, was wiederum mit den schlechteren Überlebensprognosen einhergeht.

#### **4.6. Mögliche Fehlerquellen**

Wie immer bei retrospektiven Untersuchungen, die sich auf die vorhandenen Behandlungsunterlagen stützen, besteht ein Risiko der falschen Interpretation der Fakten wegen mangelnder Dokumentation.

Deswegen ist für eine statistisch relevante Aussage wichtig, eine ausreichende Patientenzahl im Kollektiv zu haben, damit mögliche Fehl- oder Falschangaben das Endergebnis nicht verfälschen.

## 5. Zusammenfassung

**Zielsetzung:** In der vorliegenden Arbeit sollte anhand der gesammelten und analysierten Daten eines größeren Patientenkollektivs der Zusammenhang zwischen der Tumordinfiltrationstiefe und der Prognose der Überlebenszeit, auch im Verhältnis zur Tumorgröße, beim Plattenepithelkarzinom der Zunge und des Mundbodens und das Ansprechen auf verschiedene Therapien untersucht werden.

**Material und Methode:** Im Laufe der vorliegenden Recherche wurden die Gewebeproben von insgesamt 136 Patienten mit dem Primärtumorlokalisationsort in der Zunge oder dem Mundboden aus den Jahren 2000-2007 untersucht.

**Ergebnisse:** Alle Patienten wurden operiert, 39,0% bekamen zusätzlich adjuvante Radiotherapie, 10,3% adjuvante Radio-Chemotherapie. Bei einer Infiltrationstiefe bis 3 mm kann die alleinige Chirurgie in Abwesenheit anderer Risikofaktoren (Angioinvasion, Perineuralscheideninfiltration, knapper Resektionsstatus) die bessere Therapiemöglichkeit darstellen (5-Jahres-Überlebensrate 88,5%). Es scheint bei dieser geringen Tiefe vorteilhafter zu sein, nur zu operieren, da die zusätzliche Bestrahlung auch eine erhöhte Morbidität mit sich bringt. Mit steigenden Infiltrationstiefen sind die Vorteile der adjuvanten Radio- oder Radio-Chemotherapie zu sehen. Vor allem bei besonders großen Infiltrationstiefen (ab 10 mm) treten diese hervor. 40,2% der Studienpatienten bekamen im Laufe der Zeit ein Rezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei insgesamt 61,8%. Die besten Überlebenschancen hatten Patienten mit geringster Tumordinfiltrationstiefe (86,8% bei bis 3 mm; 59,5% bei 3-6 mm; 53,1% bei 6-10; 41,4% bei über 10mm), mit kleinster Tumorgröße (77,6% bei pT1; 62,2% bei pT2; 41,9% bei pT3; 45,5% bei pT4), bei niedrigem initialen Tumorstadium (69,7% bei I und II; 51,7% bei III und IV) und niedrigstem pN-Status (67,9% bei pN0, 38,9% bei pN1 und 25,0% bei pN2). Neben einem direkten Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und der Tumorgröße konnte gezeigt werden, dass die Infiltrationstiefe die Metastasierung beeinflusst. Außerdem ließ sich anhand unseres Patientenkollektivs erkennen, dass die steigende Tumordinfiltrationstiefe einen höheren pN-Status mit sich zieht und somit die Infiltrationstiefe die Lymphknotenmetastasierung des Halses beeinflusst. Nach unseren Ergebnissen erlaubt die Bestimmung einer Infiltrationstiefe von max. 3 mm bzw. 3-6 mm eine differenzierte Risikostratifizierung in Bezug auf das

5-Jahres-Überleben sowohl in der Gruppe der pT1-Tumoren als auch im Tumorstadium pT2.

### **Schlussfolgerung:**

1. Die Tumordinfiltrationstiefe ist einer der wichtigsten Parameter für die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Zunge und des Mundbodens und erlaubt insbesondere bei niedrigen Tumorstadien eine differenzierte Stratifizierung. Die Überlebenschancen sinken mit steigender Infiltrationstiefe, besonders ab 3 mm.
2. Es besteht in unserem Patientenkollektiv ein direkter Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und der Tumorgroße.
3. Es scheint bei geringen Infiltrationstiefen (unter 3 mm) vorteilhafter zu sein, nur zu operieren. Mit steigenden Infiltrationstiefen sind die Vorteile der adjuvanten Radio- oder Radio-Chemotherapie zu sehen.
4. Weitere Studien sind indiziert, um die Kriterien für die Messung und Gruppierung dieses wichtigen prognostischen Parameters zu standardisieren.

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM: Klinische Klassifikation.....	11
Tabelle 2: Einteilung der Tumorstadien – Lippen und Mundhöhle.....	13
Tabelle 3: Infiltrationstiefen (in mm).....	25
Tabelle 4: Bezug der Infiltrationstiefe zur Lokalisation des Tumors.....	29
Tabelle 5: Bezug der Infiltrationstiefe zum Grading des Tumors.....	30
Tabelle 6: Bezug der Infiltrationstiefe zum pT-Stadium des Tumors.....	31
Tabelle 7: 5-Jahres-Überlebensrate beim Vergleich von Infiltrationstiefe zu Therapiemaßnahmen.....	46
Tabelle 8: Infiltrationstiefe im Vergleich zur Tumorgröße.....	49
Tabelle 9: Infiltrationstiefe im Vergleich zur Metastasierung in die Halslymphknoten.....	49
Tabelle 10: Tumorgröße (TG) im Vergleich zur Metastasierung in die Halslymphknoten.....	50
Tabelle 11: Überlebensanalysen.....	56

### 6.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung....	18
Abb. 2. Alter bei Diagnose (Häufigkeit in %).....	18
Abb. 3. Lokalisation des Tumors bei den Patienten.....	19
Abb. 4. Tumorgröße bei den Patienten (Häufigkeit in %).....	20
Abb. 5. Raucherverteilung unter den Patienten.....	23

Abb. 6. Alkoholkonsum unter den Patienten.....	24
Abb. 7. Verteilung der Infiltrationstiefen (Häufigkeit in % ).....	25
Abb. 8. pT-Stadium bei den Patienten.....	26
Abb. 9. Gradingeinteilung bei den Patienten.....	27
Abb. 10. Tumorstadien nach der UICC-Klassifikation.....	27
Abb. 11. R-Status definitiv.....	28
Abb. 12. Bezug der Infiltrationstiefe zur Lokalisation des Tumors.....	29
Abb. 13. Bezug der Infiltrationstiefe zum Grading des Tumors.....	30
Abb. 14. Bezug der Infiltrationstiefe zum pT-Stadium des Tumors.....	31
Abb. 15. Regionaler Lymphknotenbefall.....	32
Abb. 16. Chirurgie, adjuvante Radiotherapie (RT) oder Radio-Chemotherapie(RCHT) bei der Behandlung.....	33
Abb. 17. Rezidivaufreten bei initial R0-resezierten Patienten.....	34
Abb. 18. Rezidivlokalisierung bei den Patienten.....	35
Abb. 19. Dauer bis zum Rezidiv in Jahren (Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier).....	36
Abb. 20. Kumulatives Gesamtüberleben (nach Kaplan-Meier).....	37
Abb. 21. Alter bei Tod.....	38
Abb. 22. Tod aufgrund PECA.....	39
Abb. 23. Überlebensdaten bezogen auf die Infiltrationstiefe.....	40
Abb. 24. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf die Tumorstadien (1 = I+II, 2 = III+IV).....	41
Abb. 25. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf R-Kategorie.....	42
Abb. 26. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf pT-Kategorie.....	43
Abb. 27. 5-Jahres-Überlebensdaten bei pT=1.....	43

Abb. 28. 5-Jahres-Überlebensdaten bei pT=2.....	44
Abb. 29. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf pN-Kategorie.....	45
Abb. 30. 5-Jahres-Überlebensdaten bezogen auf Grading.....	46
Abb. 31. Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen bei chirurgischer Behandlung.....	47
Abb. 32. Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen bei chirurgischer Behandlung in Kombination mit Bestrahlung.....	48
Abb. 33. Gesamtüberlebensdaten nach Infiltrationstiefen bei chirurgischer Behandlung in Kombination mit Bestrahlung und Chemotherapie.....	48

## 7. Literatur und Quellenverzeichnis

1. Santos LL, Oliveira J, Monteiro E, Santos J, Sarmento C. Treatment of Head and Neck Cancer with Photodynamic Therapy with Redaporfin: A Clinical Case Report. *Case Rep Oncol* 2018; 11: 769-776
2. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371:1695-1709
3. IARC, I.A.f.R.o.C. United Nations Development Programme; GLOBOCAN Global Burden of Cancer Study 2012
4. Ziober AF, Patel KR, Alawi F et al. Identification of a gene signature for rapid screening of oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5960-5971
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29
6. Schwenzer Ehrenfeld. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. Georg Thieme Verlag, 2010: 57-60
7. Böcker W et al. *Pathologie*. Elsevier, Urban & Fischer, 2008: 123-127
8. Tanaka T, Ishigamori R. Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J Oncol*, 2011: 603740
9. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Krebs in Deutschland für 2013-2014*
10. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol* 2004; 40(2): 110-119
11. <http://tumorzentrum-regensburg.de/files/Daten/Dokumente/Veroeffentlichungen/Jahresberichte/Jahresbericht2017.pdf>
12. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head & Neck* 2015; 12: 1080-1091

13. Myers JN, Eckins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 222: 44–51
14. Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, Kido Y, Sunakawa H, Kohama G. Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1997; 80: 351–356
15. Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, Visscher DW, Maddox WA. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987; 154: 411–414
16. Breslow A. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 1979; 6: 208–212
17. Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. The relationship of proliferating cell density at the invasive tumor front with prognostic and risk factors in human oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 204–208
18. Howaldt HP, Frenz M, Pitz H. Proposal for a modified T-classification for oral cancer. *The DOSAK. J Cranio-maxillo-fac Surg* 1993; 21: 96–101
19. Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzalez-Moles S. Importance of tumor thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol* 2002; 38: 394-397
20. <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft.html>
21. Gardini S et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122(1): 155-164
22. Hunter KD, Parkinson EK, Harrison PR. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(2): 127-135
23. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-1956
24. Weiterbildung Psychosoziale Onkologie - WPO e.V. (2015) Weiterbildung Psychosoziale Onkologie. <http://wpo-ev.de/> (Stand: 17.05.2015)

25. Neville BW, et al. Oral and maxillofacial pathology. Elsevier Health Sciences 2015: 374-388
26. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol* 2014; 44(6): 1799-1805
27. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C: Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3235-3242
28. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(6): 407-420
29. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjose S, Trottier H: HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1319-1331
30. Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Dent Res* 2014; 93(7): 29-36
31. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009; 125(2): 362-366
32. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24(17): 2606-2611
33. Nguyen NP, Chi A, Nguyen LM, Ly BH, Karlsson U, Vinh-Hung V. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity. *QJM (Journal of the Association of Physicians)* 2010; 103 (4): 229-236
34. van Es RJJ, van Nieuw Amerongen N, Slootweg PJ et al. Resection Margin as a Predictor of Recurrence at the Primary Site for T1 and T2 Oral Cancers. Evaluation of Histopathologic Variables. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122(5): 521-525

35. Wittekind Ch. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2017: 28-30
36. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures (engl. Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers) *Bull Cancer* 2009; 96(4): 369-378
37. Schoenfeld JD. Immunity in head and neck cancers. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(1): 12-17
38. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of PD-1 the Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J Exp Med* 2000; 192(7): 1027-34
39. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(19): 12293-12297
40. Fiedler M, Weber F, Ettl T, et al. Biological predictors of radio sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 18. März 2017 (online)
41. Haddad RI, Shin DM. Recent Advances in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1143-1154
42. Güneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol* 2014; 50(12): 1131-1136
43. Yao M, Epstein JB, Modi BJ, Pytynia KB, Mundt AJ, Feldman LE. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2007; 43(3): 213-23
44. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2001; 37: 94-98
45. Hullmann M. Identifikation des oralen Plattenepithelkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen mittels konventioneller Bürstenbiopsie. 2010: 1
46. Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 1989; 64: 932-935

47. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngolog Head Neck Surg* 1991; 117: 601-605
48. Bikowski K, Danker H, Gauler T, Mantey W, Wolff K-D. Mundhöhlenkrebs. Leitlinienprogramm Onkologie 2014
49. Der „Tabakatlas Deutschland 2015“ des Deutschen Krebsforschungszentrums in der Helmholtz-Gemeinschaft. 1. Auflage 2015.  
<https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-2015-final-web-dp-small.pdf>
50. [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de) – Mundhöhlenkarzinom. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Stand 12.2012
51. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=3F2FE3110610B55D4A1F3D8291B9B877.GO\\_2\\_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1555513071656&levelid=1555512972314&step=2](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=3F2FE3110610B55D4A1F3D8291B9B877.GO_2_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1555513071656&levelid=1555512972314&step=2)
52. Kreppel M, Drebber U, Rothamel D, Eich HT, Kübler A, Scheer M, Zöller JE. Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33(10): 1467-1475
53. Kovacs AF, Megahed W, Scholz M, Sader R. Survival improvement of a unicentric overall population in 20 years: 1038 patients with oral and oropharyngeal squamous cell cancer 1983-2004. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2007; 11(5): 267-283
54. Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garginkel L. Carcinogenetic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1992; 52(4): 530-533
55. Statistisches Bundesamt Deutschland, Pressemitteilung Nr. 182 vom 31. Mai 2016
56. Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg* 1986; 121: 1410-1414
57. Moore C, Flynn MB, Greenberg RA. Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer* 1986; 58: 158-162

58. Shah JP, Gil Z: Current concepts in management of oral cancer. *Surg Oral Oncol* 2009; 45: 394-401
59. Garzino-Demo P, Zavattero E, Franco P, Fasolis M, Tanteri G, Mettus A et al.: Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44: 1414-1421
60. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, Rhys-Evans P. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 386-390
61. D’Cruz A.K., Vaish R., Kapre N., Dandekar M., Gupta S. et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 521-529
62. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive Value of Tumor Thickness in Squamous Carcinoma Confined to the Tongue and Floor of the Mouth. *Am J Surg* 1986; 152: 345-50
63. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J et al. ,Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncol* 2000; 36: 508-514
64. Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzalez-Moles S. Importance of tumor thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol* 2002; 38: 394-397
65. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1195–1202

### **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Melnychenko Andrii geboren am 03.07.1989 in Znamjanka (Ukraine), erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

eigenhändige Unterschrift  
des Promovenden

## **Danksagung**

Herrn **Prof. Dr. Matthias Evert** und **Dr. Florian Weber** herzlichen Dank für die Überlassung des Themas, die Hilfe bei der Mikroskopie, die Betreuung dieser Arbeit und die stettige Hilfsbereitschaft;

Herrn **Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl** ebenfalls danke ich vom ganzen Herzen für die Betreuung, Hilfe bei der Datensuche und organisatorischen Fragen;

Frau **Doris Gaag** und Herrn **Rudolf Jung** für die Hilfe beim Aussuchen der Gewebeproben;

Der **Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie** für die Bereitstellung der klinischen Daten ihrer Patienten;

Dem **Team vom Institut für Pathologie** für die Unterstützung und freundliche Atmosphäre;

Auch möchte ich meiner Familie und allen, die mich ermunterten haben, ganz herzlich ein „Dankeschön“ sagen.

**Gültiges Ethikvotum Nr. 17-760-101 der Ethikkommission an der Universität  
Regensburg**