

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSS DER INVASIONSTIEFE UND DES
SICHERHEITSABSTANDES AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF
EINES ORALEN PLATTENEPITHELKARZINOMES**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Miriam Johanna Neumeier

2020

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSS DER INVASIONSTIEFE UND DES
SICHERHEITSABSTANDES AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF
EINES ORALEN PLATTENEPITHELKARZINOMES**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Miriam Johanna Neumeier

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Matthias Evert

Tag der mündlichen Prüfung:

4. März 2021

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	8
1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom	8
1.1.1 Definition und Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiologie	10
1.1.2.1 Risikofaktoren für ein orales Plattenepithelkarzinom.....	10
1.1.2.2 Orale, potenziell maligne Veränderungen	12
1.1.3 Lokalisation und Morphologie	13
1.1.4 Karzinogenese	14
1.1.4.1 Histologischer Aufbau der Mundschleimhaut	14
1.1.4.2 Pathogenese	15
1.1.4.3 Invasion	17
1.1.4.4 Metastasierung	19
1.1.5 Diagnostik	20
1.1.6 Therapie	21
1.1.6.1 Chirurgische Resektion mit Neck dissection	22
1.1.6.2 Radiatio	23
1.1.6.3 Medikamentöse Therapie	24
1.1.7 Prognosefaktoren	24
1.1.7.1 Okkulte Metastasierung	25
1.1.7.2 Infiltrationstiefe	25
1.1.7.3 Sicherheitsabstand	26
1.2 Zielsetzung der Arbeit	27
2. PATIENTEN UND METHODEN	28
2.1 Patienten	28
2.2 Methoden	29
2.2.1 Histopathologische Aufbereitung des Tumorpräparates	29
2.2.1.1 Gefrierschnittuntersuchung.....	29
2.2.1.2 Paraffinschnitte	30
2.2.1.3 HE-Färbung	31
2.2.1.4 Tuschemarkierung	32
2.2.2 Vorbereitung zum Vermessen der Präparate	33
2.2.3 Digitale Vermessung der Schnittpräparate	34
2.2.3.1 Messung der Infiltrationstiefe	34
2.2.3.2 Distanz zum tiefen und seitlichen tumorfreien Resektionsrand	35
2.2.4 Anlegen einer Datenbank	37
2.2.5 Statistische Datenauswertung	38

2.2.6 Ethikvotum	39
<u>3. ERGEBNISSE</u>	<u>40</u>
3.1 Klassifizierung des Patientenkollektivs	40
3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten	40
3.1.2 Risikofaktoren	41
3.1.3 Tumorlokalisation	41
3.1.4 Tumortherapie	42
3.1.5 Zeitraum der Nachsorge	43
3.2 Tumoreigenschaften anhand der TNM-Klassifizierung	44
3.2.1 Staging	44
3.2.2 Tumorgröße (pT)	45
3.2.2.1 Einfluss auf das Gesamtüberleben	47
3.2.2.2 Einfluss auf das rezidivfreie Überleben	49
3.2.3 Regionaler Lymphknotenstatus (pN)	50
3.2.4 Fernmetastasen (M)	51
3.2.5 Weitere anatomische Strukturen zur Klassifizierung	52
3.2.6 Tumorgrading	52
3.3 Rezidive	53
3.4 Überlebensanalyse in Bezug auf den Resektionsstatus	56
3.4.1 Verteilung der tumorfreien Resektionsränder	56
3.4.2 Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben	57
3.4.3 Einfluss des Resektionsrandes auf rezidivfreies Überleben	58
3.5 Überlebensanalyse in Bezug auf die Infiltrationstiefe	60
3.5.1 Verteilung der Infiltrationstiefe im Patientenkollektiv	60
3.5.2 Einfluss der Infiltrationstiefe auf das Gesamtüberleben	61
3.5.3 Einfluss der Infiltrationstiefe auf rezidivfreies Überleben	61
3.5.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens	63
3.5.5 Cut-off-Wert der Infiltrationstiefe	63
3.5.6 Einfluss der Infiltrationstiefe auf Lymphknotenmetastasierung	64
<u>4. DISKUSSION</u>	<u>65</u>
4.1 Einfluss der Infiltrationstiefe	66
4.2 Einfluss des Resektionsrandes	70
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>75</u>
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>77</u>
<u>7. ANHANG</u>	<u>84</u>
7.1 Danksagung	84

7.2 Erklärung.....85

Abkürzungsverzeichnis:

AJCC	<i>engl.</i> American Joint Committee on Cancer
AWMF	<i>Abk.</i> Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCL	<i>engl.</i> collective cell invasion
CIS	<i>lat.</i> carcinoma in situ
CTLA-4	Zytotoxisches, T-Lymphozyten assoziiertes Antigen-4
CUP	<i>engl.</i> cancer of unknown primary origin
DFS	<i>engl.</i> disease free survival
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGF	<i>engl.</i> epidermal growth factor
EGFR	<i>engl.</i> epidermal growth factor receptor
EMT	epithelial mesenchymal transition
HE	Hämatoxylin-Eosin
HNSCC	<i>engl.</i> head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humanes Papilloma Virus
HRS	<i>engl.</i> histologic risk assessment score
IARC	<i>engl.</i> International Agency for Research on Cancer
IGF	<i>engl.</i> insulin-like growth factor
JÜR	Jahresüberlebensrate
LK	Lymphknoten
LRR	<i>engl.</i> local recurrence rate

MMP	Matrix-Metalloproteasen
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	<i>engl.</i> neck dissection
OLP	Oraler Lichen planus
OPMD	<i>engl.</i> oral potentially malignant disorders
OS	<i>engl.</i> overall survival
OSCC	<i>engl.</i> oral squamous cell carcinoma
OSF	Orale submuköse Fibrose
PD-1	<i>engl.</i> programmed-death 1
RFS	<i>engl.</i> recurrence free survival
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RCT	<i>engl.</i> radiochemotherapy
RT	<i>engl.</i> radiation therapy
SOHND	<i>engl.</i> supraomohyoid neck dissection
TAN	Tumorassoziierte Neutrophile
TGF	<i>engl.</i> transforming growth factor
TME	<i>engl.</i> tumor microenvironment
TSG	Tumorsuppressorgen
TT	<i>engl.</i> tumor thickness
UICC	<i>engl.</i> Union for International Cancer Control
WPOI	<i>engl.</i> worst pattern of invasion

1. EINLEITUNG

1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Krebserkrankungen stellen ein erhebliches gesundheitliches und gesellschaftspolitisches Problem dar und treten laut Erhebungen der IARC (*engl.* International Agency for Research on Cancer) im Rahmen des GLOBOCAN Projektes weltweit mit steigender Inzidenz auf. Im Jahr 2012 wurden mehr als 14 Millionen Neuerkrankungen diagnostiziert und mehr als acht Millionen Menschen starben weltweit an den Folgen, wie in Abbildung 1 gezeigt wird. Die Inzidenz für Krebserkrankungen in den Industriestaaten ist dabei doppelt so hoch wie in den Entwicklungsländern [1].

In den USA und in Deutschland ist eine Tumorerkrankung nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache [2],[3]. In der Bundesrepublik Deutschland (BRD) gibt es etwa 470.000 Krebsneuerkrankungen im Jahr, wobei annähernd ebenso viele Frauen wie Männer betroffen sind [4].

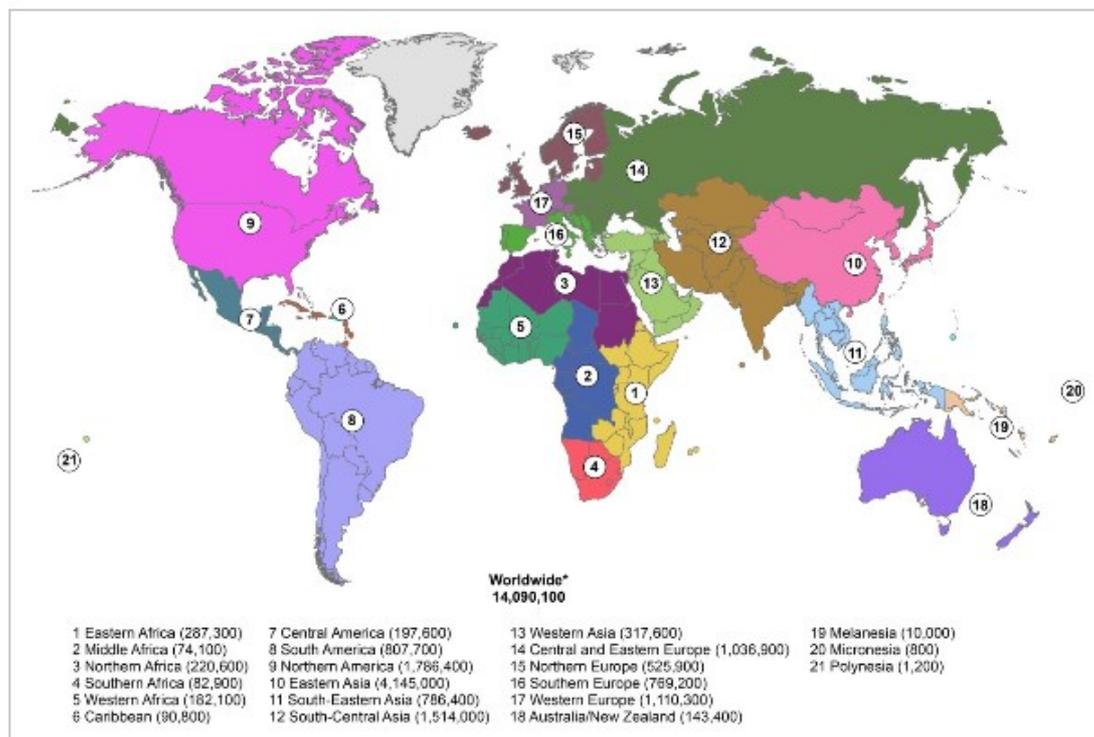


Abb. 1: Geschätzte Krebsneuerkrankungsrate für 2012 in 21 Regionen weltweit [1]

Zu den Kopf-Hals-Tumoren, die in der englischen Fachliteratur mit HNSCC (*engl.* head and neck squamous cell carcinoma) abgekürzt werden, gehören Malignome der Lippen, der Mund- und Nasenhöhle, der Nasennebenhöhlen, des Rachens, der Speicheldrüsen und des Kehlkopfes [5]. Auf Kopf-Hals-Tumoren entfallen dabei drei Prozent in den USA und zehn Prozent weltweit [6]. Malignome des oberen Aerodigestivtraktes stehen somit weltweit an sechster Stelle der Krebserkrankungen bei Männern und an achter Stelle bei Frauen [7]. Global gibt es pro Jahr rund 300.000 Neudiagnosen an HNSCC, wovon in Deutschland im Jahr 2014 bei den Männern mehr als 9.000 und bei den Frauen knapp 4.000 verzeichnet wurden. Damit sind Mundhöhle und Rachen in der BRD die neunthäufigste Tumorlokalisation bei Männern und stehen auf Platz 15 bei den Frauen, wie in Abbildung 2 dargestellt ist. Bei der Prognose für das Jahr 2018 war eine Projektion des Robert Koch-Instituts (RKI) sogar noch höher angesetzt. Die Erkrankungsrate ist seit 1999 bei Männern zurückgegangen, wohingegen für Frauen ein leichter Anstieg beobachtet wurde [4]. Das in der Mundhöhle auftretende Plattenepithelkarzinom wird mit OSCC (*engl.* oral squamous cell carcinoma) bezeichnet. Das Risiko, ein OSCC zu entwickeln, liegt in den Industriestaaten altersstandardisiert für Männer bei 0,8 % und für Frauen bei 0,3 % [1].

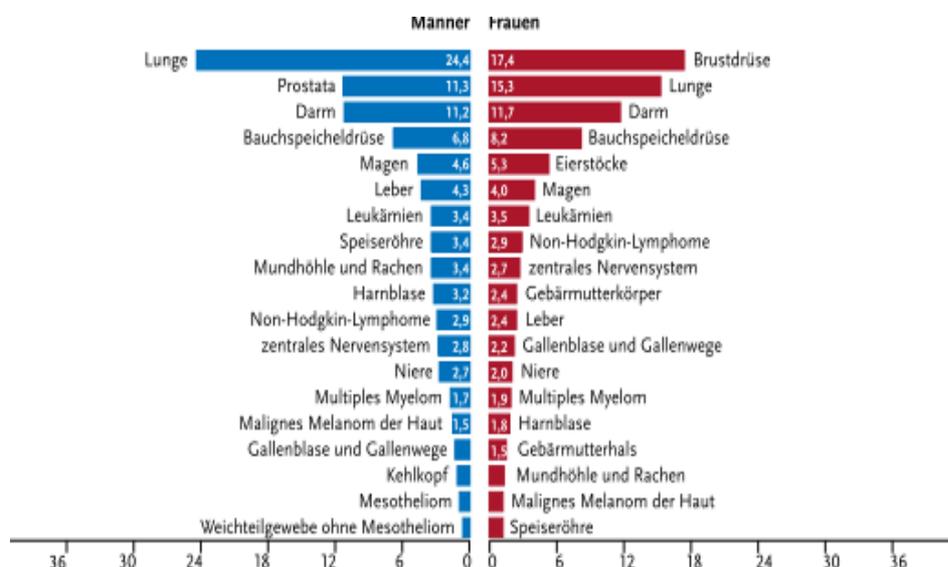


Abb. 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebssterbefälle in Deutschland im Jahr 2014 [4]

Das OSCC ist mit mehr als 90 % die häufigste Form bösartiger Neubildungen in der Mundhöhle [8],[9]. Die zweithäufigste histologische Entität ist mit etwa fünf Prozent das Adenokarzinom vor allem der großen Speicheldrüsen [4]. Seltener sind Tumore der kleinen Speicheldrüsen und des Weichgewebes [10]. Im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom der äußeren Haut, das als Spinaliom bezeichnet wird, ist die Metastasierungsrate von Plattenepithelkarzinomen an den Schleimhäuten mit 20 bis 40 % deutlich höher [11],[12].

Die Wahrscheinlichkeit für Erkrankte, fünf Jahre mit dieser Erkrankung zu überleben, liegt etwa bei 50 % [4],[12]. Jedoch ist dieser Wert stark abhängig vom Stadium des Tumors bei Erhebung der Diagnose. In einer Studie überlebten von den Patienten mit zervikaler Metastasierung annähernd 40 % einen Zeitraum von fünf Jahren, wohingegen 80 % der Patienten ohne Metastasen diesen Zeitraum überlebten [9]. Die meisten Neuerkrankungen sind im höheren Lebensalter zu verzeichnen. Demnach erkrankten Männer im Jahr 2014 am häufigsten zwischen 60 und 64 Jahren und Frauen fünf Jahre später mit einem zweiten Erkrankungsgipfel bei über 85 Jahren. Die Sterberate bei OSCC ist in den letzten 15 Jahren nahezu konstant geblieben [4].

Es ist von entscheidender Bedeutung, neue prognostische Parameter zu finden, um den Krankheitsverlauf verlässlich einzuschätzen. Nur dadurch können Patienten optimal therapiert werden [13].

1.1.2 Ätiologie

1.1.2.1 Risikofaktoren für ein orales Plattenepithelkarzinom

Zu den häufigsten Risikofaktoren für ein Mundhöhlenkarzinom zählen Rauchen und Rauchen in Kombination mit Alkohol [14]. Bei mindestens 75 % der Erkrankten sind Rauchen und Alkohol an der Karzinomentstehung beteiligt [15],[16]. Der Zigarettenrauch enthält unterschiedliche Karzinogene, die bei der Verbrennung entstehen und von denen die Kontaktkarzinogene überwiegen [17]. Diese können rezidivierende entzündliche Reaktionen verursachen [18]. Die mehr als 60 Karzinogene aus dem Zigarettenrauch können auch zu einer Mutation des

Tumorsuppressorproteins p53 führen [14]. Die Keratinozyten können durch zyto-genetische und epigenetische Veränderungen an Schlüsselproteinen wie p53 Dysplasien entwickeln [19],[20]. Die Pathogenese eines OSCC mit den molekularbiologischen Vorgängen auf Zellebene wird in Kapitel 1.1.4.2 näher erläutert.

Alkohol wirkt als lokaler und systemischer Risikofaktor. Einerseits erhöht er die Permeabilität des Epithels für Schadstoffe und die Kontaktkarzinogene aus dem Zigarettenrauch können leichter Dysplasien induzieren. Andererseits wirkt er genotoxisch und mutagen, was zu einem verringerten Speichelfluss führen kann [20]. Bei kombiniertem Alkohol- und Zigarettenkonsum multipliziert sich das Risiko für ein OSCC [14].

Weiterhin ist eine ungesunde Ernährung mit wenig Obst und Gemüse und dadurch einer geringen Aufnahme von Vitaminen, vor allem den Antioxidantien Vitamin A, C und E, ein Risikofaktor. Dagegen scheint eine ausgewogene Ernährung mit häufigem Verzehr von Obst, insbesondere Zitrusfrüchten und Fruchtsäften, präventiv zu wirken. Raucher profitieren von einer Ernährung mit grünen Gemüsesorten und Nahrungsmitteln mit hohem Beta-Karotin-Gehalt [21].

Ungünstig wirkt sich auch eine unzureichende Mundhygiene aus, weil dadurch die parodontal-pathogenen Bakterien *Prevotella tanneriae*, *Fusobacterium nucleatum* und *Prevotella intermedia* verstärkt auftreten. Sie verursachen eine Dysbalance der bakteriellen Besiedlung der Mundflora. Durch die von den zuvor genannten Keimen hervorgerufene Entzündung kommt es zur Freisetzung spezifischer Entzündungsmediatoren, welche die Immunreaktion auf Tumorzellen unterdrücken können [22].

Die parodontal-pathogenen Keime wurden zusätzlich häufiger bei Patienten mit Suchtmittelexposition gefunden. Deren chronisches Entzündungspotenzial kann die Onkogenese eines OSCC induzieren [23],[24].

Außerdem wird die Gingiva durch scharfe Zahnkanten oder ungenügend polierte prothetische Versorgungen gereizt. Bei Belassen der Störstelle entwickelt sich eine chronische Wunde. Infolgedessen werden Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren freigesetzt und die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Entartung des Gewebes steigt [25].

Bei einer Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV), vor allem des Risikotyps HPV16, wird die Karzinogenese von viralen Onkoproteinen bestimmt [26].

5 bis 20 % aller HNSCC sind mit HPV infiziert [27]. Am häufigsten sind mit 70 % Karzinome des Oropharynx mit humanen Papillomaviren assoziiert [28]. Diese Tumorgenese spielt vorwiegend bei jüngeren Patienten eine Rolle. Die Inzidenz HPV-positiver HNSCC steigt weltweit, wobei es große regionale Unterschiede gibt [29]. Die Prognose scheint bei HPV-positiven OSCC besser zu sein [30]. Durch eine konsequente Impfung könnten die Fallzahlen HPV-positiver OSCC deutlich gesenkt werden [26]. Die Immunisierung basiert auf Freisetzung eines Co-Inhibitor-Rezeptors, dem zytotoxischen, T-Lymphozyten assoziierten Antigen-4 (CTLA-4) und programmiertem Zelltod (*engl.* programmed-death 1: PD 1) [27].

1.1.2.2 Orale, potenziell maligne Veränderungen

Die Einteilung in prä-maligne Läsionen und Konditionen ist seit der neuesten WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumore von 2017 nicht mehr gültig. Stattdessen sind diese nun als orale, potenziell maligne Veränderungen (*engl.* Oral potentially malignant disorders: OPMD) zusammengefasst. OPMD sind definiert als morphologisch veränderte Gewebe, in denen die Wahrscheinlichkeit für eine Entartung erhöht ist [31]. Dazu zählen Leuko- und Erythroplakie, orale submuköse Fibrose (OSF), palatinale Schleimhautveränderungen durch „reverse smoking“ und einige seltenere Erkrankungen [32]. Eine Leukoplakie ist eine Mundschleimhautveränderung, die durch weißliche Verfärbung aufgrund gesteigerter Keratinisierung gekennzeichnet ist. Die Diagnose wird als Ausschlussdiagnose gestellt. Es wird eine homogene von einer nicht homogenen Form unterschieden, bei der das Transformationsrisiko erhöht ist [32],[33].

Erythroplakien treten vor allem am Mundboden und am weichen Gaumen auf und haben von allen Schleimhautläsionen die höchste Tendenz zur malignen Transformation. Bei klinischer Diagnose wird unverzüglich eine Biopsie mit histopathologischer Untersuchung durchgeführt, bei der meist schon ein carcinoma in situ diagnostiziert wird [34].

OSF ist eine Erkrankung, die im südasiatischen Raum vorherrscht und bei der es zu einer eingeschränkten Mundöffnung kommt. Traditionell wird dort auf den Früchten der Betelnusspalme gekaut, was zu einem gesteigerten Wohlbefinden führt und den

Appetit dämpft. Das in der Nuss enthaltene Alkaloid Arecolin blockiert die Tumorsuppressorproteine p14, p15 und p16 und inhibiert p53. Damit wird die DNA-Reparatur unterdrückt und es kommt zu DNA-Schäden in menschlichen Epithelzellen [35].

Palatinale Schleimhautläsionen entstehen bei sogenanntem „reverse smoking“. Dabei befindet sich das glühende Ende der Zigarette oder Zigarre in der Mundhöhle. Als Folge treten Veränderungen an der Gaumenmukosa auf, die sich in aufgeworfener weißer Felderung, geröteten Arealen, Ulzera und hyper- oder nicht pigmentierten Regionen äußern [33].

1.1.3 Lokalisation und Morphologie

Karzinome der Mundhöhle treten in den westlichen Ländern häufig unterhalb der Interkalarlinie auf und in Europa vor allem an Zunge und Mundboden. Alle zugeführten Karzinogene müssen diesen Bereich passieren, der nur 20 % der gesamten Mundschleimhaut ausmacht. Seltener sind OSCC an der Wangenschleimhaut, im retromolaren Bereich, der Gingiva und des Weichgaumens [9],[36].

Durch das im südasiatischen Raum verbreitete Kauen der Betelnuss sind OSCC dort häufig an der gingivalen und bukkalen Mukosa zu finden. Wenn der gingivo-bukkale Komplex betroffen ist, wird das auch als „indian oral cancer“ bezeichnet [37].

Je nach Patientenalter gibt es unterschiedliche Prädilektionsstellen. Bei jungen Patienten mit rund 35 Jahren ist mit 63 % die häufigste Lokalisation die Zunge, bei der mittleren Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren mit 52 % der Mundboden und bei den über 80-Jährigen überwiegen mit 60 % Karzinome am Alveolarkamm [38].

HNSCC werden oft erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt [20]. Exophytische Tumore zeichnen sich durch papillomatöses oder strangartiges Tumorgewebe aus, das sich über das Schleimhautniveau erhebt. Histologisch zeigt sich eine gute Differenzierung. Diese Wachstumsart ist allerdings mit etwa einem Prozent viel seltener. Die Prognose ist dabei besser als bei endophytischer Morphologie [39].

Bei der zweiten Form ist das Karzinom unterhalb des Schleimhautniveaus ulzeriert, besitzt einen indurierten Randwall und breitet sich bei endophytem Wachstumsmuster rasch in die Tiefe aus.

Beim Großteil aller OSCC handelt es sich um diesen Typ [40]. Schematisch sind die Wachstumsmuster in Abbildung 3 dargestellt.

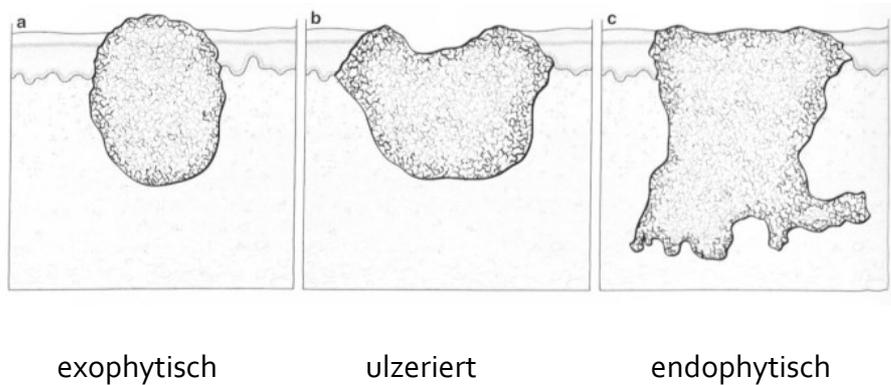


Abb. 3: Unterschiedliche Wachstumsmuster eines OSCC [40]

1.1.4 Karzinogenese

1.1.4.1 Histologischer Aufbau der Mundschleimhaut

Die Mundschleimhaut besteht aus zwei Gewebsschichten: Plattenepithel und lamina propria. Die Epithelzellen liegen der Basalmembran auf und sind an der Mukosa unverhornt bzw. an der Gingiva verhornt mit zusätzlicher Keratinschicht (stratum corneum). Darauf folgt die Körnerschicht (stratum granulosum), die Stachelzellschicht (stratum spinosum) und schließlich die Basalzellschicht (stratum basale). Nur dort befinden sich teilungsfähige Zellen, die für die Regeneration des Epithels zuständig sind. Sie liegen der Basalmembran auf und sind über Hemidesmosomen mit ihr verankert. Die lamina propria ist eine dünne Bindegewebsschicht mit nutritiver Funktion, welche Blut- und Lymphgefäße, Nerven und Drüsen enthält. Im Gegensatz dazu ist die Submukosa eine lockere Bindegewebsschicht, welche unter anderem Fettzellen zur Stabilisation beinhaltet. Diese schließt sich an die lamina propria an [41].

Der Aufbau der Mundschleimhaut mit einem ulzerierten OSCC der Wange wird in Abbildung 4 gezeigt.

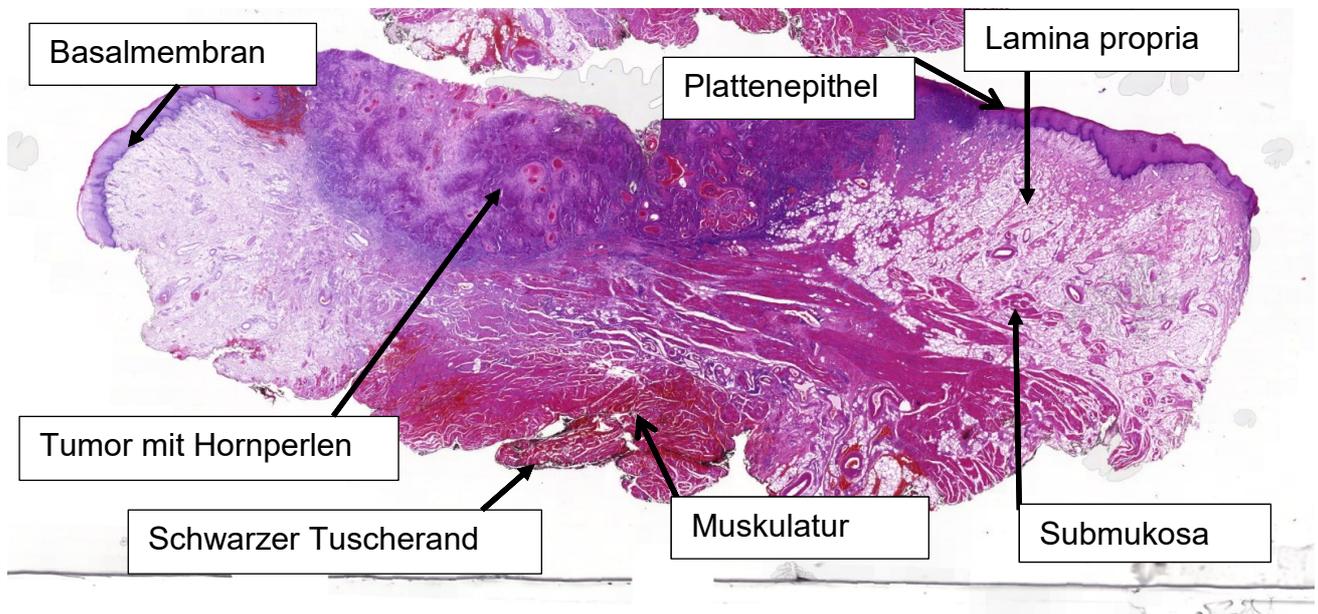


Abb. 4: Ulzeriertes OSCC der Wange

1.1.4.2 Pathogenese

Die Entwicklung zu einem OSCC ist ein multifaktorieller, mehrstufiger Prozess, der von einer Hyperplasie des Plattenepithels über verschiedene Grade der Dysplasie zum invasiven Karzinom führt, wie in Abbildung 5 dargestellt ist [42]. Verantwortlich für die Transformation von Epithelzellen sind Genmutationen, epigenetische Veränderungen, Umwelteinflüsse und ein Kontrollverlust des Immunsystems über mutierte Zellen. Genetische Faktoren sind direkte Mutationen der DNS-Sequenz, zum Beispiel durch Zerstörung oder Inaktivierung eines Gens. Epigenetisch werden die Vorgänge bezeichnet, die den Genstoffwechsel regulieren. Dazu zählen irreguläre DNS-Methylierung, Modifikationen in den Strukturproteinen der DNS, den Histonen, und eine veränderte Expression von Mikro-RNS, welche biochemische Prozesse und die Zellproliferation regulieren [43],[44].

Einige genetische und epigenetische Mutationen werden mit einer erhöhten Metastasierungsrate und geringerem Gesamtüberleben assoziiert [45].

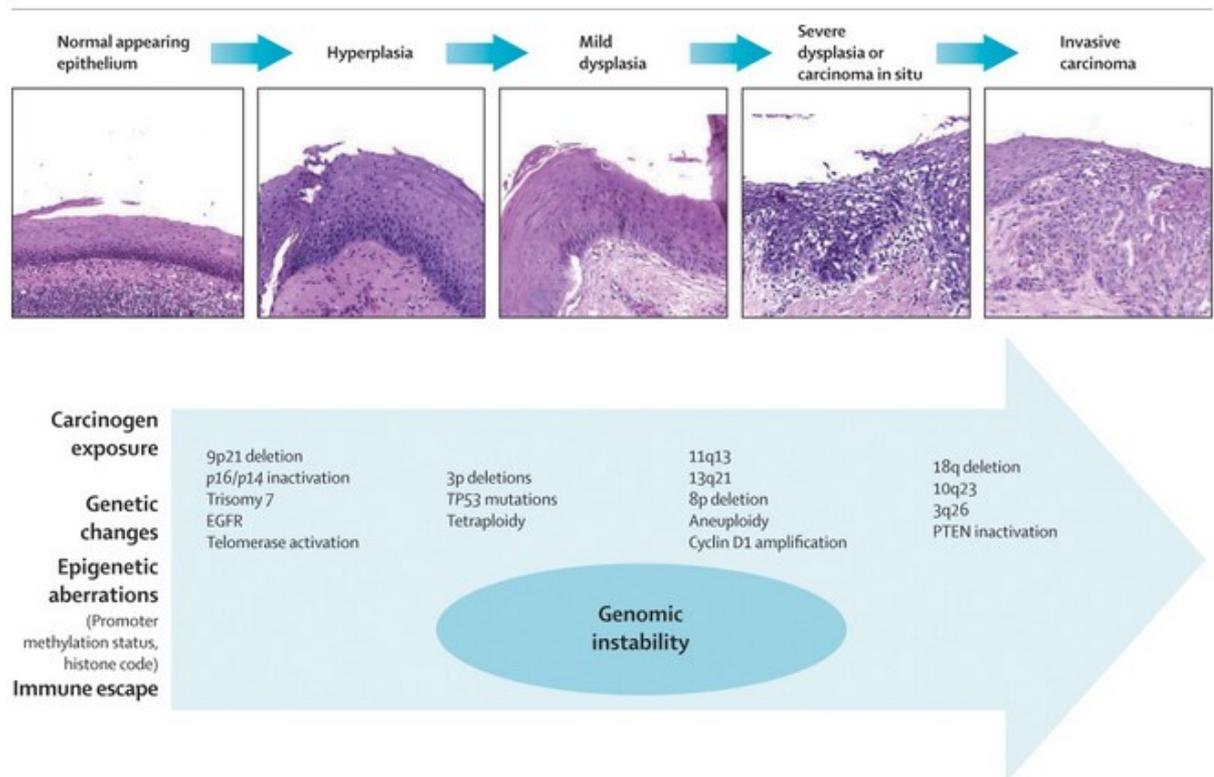


Abb. 5: Kummulation genetischer und histo-pathologischer Veränderungen in der Karzinogenese eines HNSCC führt zu genomischer Instabilität [42]

Ein Ungleichgewicht in der Methylierung der DNS führt über aktivierte Onkogene und eine irreguläre Struktur der Chromosomen zu genomischer Instabilität. Dies scheint abgesehen von anderen Karzinomen auch im OSCC eine Rolle zu spielen [46].

Zu den Kennzeichen der Karzinogenese gehört die Beeinflussung von proliferationsregulierenden Faktoren, vor allem von Tumorsuppressorgen [47]. Im frühen Stadium ist häufig die Region 9p21 von einer Mutation betroffen. Diese codiert für das Tumorsuppressorgen(TSG) Protein p16, welches zur Gruppe der Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitoren gehört [48].

Eine Methylierung der Promotorregion führt ebenso zu Inaktivierung der TSG p14 und p16, welche den Zellzyklus regulieren. Im OSCC wurde bei knapp 60 % eine Methylierung der Promotorregion von p16 gefunden [49].

In Folge entfällt die Aktivierung des TSG p53, welches den Zellzyklus arretiert und irreparabel geschädigte Zellen der Apoptose zuführt [50]. Das Tumorsuppressorgen p53 kann durch Punktmutation, Insertion oder Deletion in seiner Funktion eingeschränkt werden. Mutationen von p53 wurden bei HNSCC in 60 bis 80 % der Fälle nachgewiesen [48],[51].

Im weiteren Verlauf der Karzinogenese entstehen bei bis zu 40 % der OSCC Mutationen der Onkogene des Genabschnitts 11q13, die mit Proliferation und Angiogenese assoziiert sind [51]. Onkogene entstehen durch Mutation aus Protoonkogenen und wirken zum Beispiel durch Überexpression des EGFR (*engl.* epidermal growth factor receptor) tumorfördernd, welcher die Wachstumsfaktoren EGF (*engl.* epidermal growth factor) und TGF- α (*engl.* transforming growth factor α) an sich bindet [51].

Zu den wichtigsten Karzinogenen zählen Zigarettenrauch und Alkohol, wie im Kapitel 1.1.2 bereits dargelegt wurde. Demgegenüber steht die Tumorgenese durch onkogene Viren, vor allem HPV 16, das in 16 % der OSCC gefunden wurde [52]. Nach Integration der viralen DNS in das Wirtsgenom wird die Expression des viralen Transkriptions- und Replikationsfaktors E2, der die Onkogene E6 und E7 unterdrückt, unterbrochen. Das TSG p53 wird durch Bindung des viralen Onkoproteins E6 inhibiert [48],[53].

Zudem induziert das virale Onkoprotein E7 eine Degradierung des TSG-Rb (retinoblastoma). Eine Folge davon ist die Dysregulation des Zellzyklus und der Proliferation. Bei der HPV-induzierten Karzinogenese gibt es bedeutend weniger genomische Veränderungen als beim HPV-unabhängigen HNSCC [54].

1.1.4.3 Invasion

Ein Kennzeichen der multifaktoriellen Entwicklung eines malignen Tumors sind nach der Theorie der sechs „Hallmarks of cancer“ die Aktivierung von Invasion und Metastasierung [47]. Invasive Vorgänge spielen sowohl bei regionärer Ausbreitung des Tumors durch die Basalmembran hindurch als auch beim Überschreiten der Kapsel einer Lymphknotenmetastase eine Rolle. Die Basalmembran besteht aus einem Netzwerk von Laminin und Kollagen Typ IV, welches durch das Strukturprotein Perlecan stabilisiert wird. Sie dient als physikalische Barriere zwischen Epithel und bindegewebigem Stroma [55].

Wie in Abbildung 5 gezeigt wird, durchlaufen Epithelzellen einen komplexen mehrstufigen Prozess bis zum invasiven Karzinom, das die Basalmembran durchbrochen hat. Mit jeder Stufe erhöht sich die Mutationszahl und damit die genomische Instabilität [56].

Vorhandene Entzündungszellen und Mediatoren in der Umgebung des OSCC fördern Invasion und Progression eines Tumors. Tumorassoziierte Neutrophile (TAN) produzieren Substanzen wie reaktive Sauerstoffmoleküle und Enzyme, die das Tumorstadium und die Invasivität beeinflussen. Die Aktivierung der TAN kann durch Interleukin 17 (IL-17) induziert werden, das von T-Helferzellen im Rahmen einer Immunantwort bei Entzündungen sezerniert wird [57].

Schlüsselproteine im Invasionsprozess des OSCC sind Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), vor allem MMP-7, MMP-8 und MMP-9. Diese zinkbindenden Enzyme werden von neutrophilen Granulozyten im entzündeten Gewebe produziert und ermöglichen den Tumorzellen durch Abbau der extrazellulären Matrix (EZM) und der Basalmembran benachbarte Strukturen zu infiltrieren. Dadurch sind sie an der Entwicklung von einem CIS zum invasiven Tumor beteiligt [56].

Deren immunhistochemischer Nachweis gilt beim OSCC als prognostischer Biomarker. MMP-9 fördert Tumordinvasion und Angiogenese über die Freisetzung von TGF- β (*engl.* transforming-growth-factor- β). Zudem wird eine Assoziation von erhöhter MMP-9 und einer ungünstigen Prognose bezüglich Lebenszeit und Fernmetastasen diskutiert [58].

Des Weiteren soll eine gesteigerte MMP-2 Expression mit aggressivem Tumorverhalten einhergehen [59].

Histologisch sichtbar kommt es im Stroma der Tumorumgebung zu einer gesteigerten Produktion von Kollagenfasern und Proteinen der EZM. Dieser Vorgang wird als desmoplastische Reaktion bezeichnet und ist mit der Invasivität des Tumors und Metastasenbildung assoziiert. In hochdifferenzierten OSCC wurde eine Zerstörung des Stromas einzig durch die Tumorzellen beobachtet, während in niedrig differenzierten OSCC die Zerstörung durch eine Kooperation von Tumor- und Stromazellen erfolgt [60].

Zudem steigert eine tumorassoziierte Entzündung die Invasion der Krebszellen über eine gesteigerte Anzahl von Entzündungszellen und -markern, wie zum Beispiel neutrophiler Granulozyten [61].

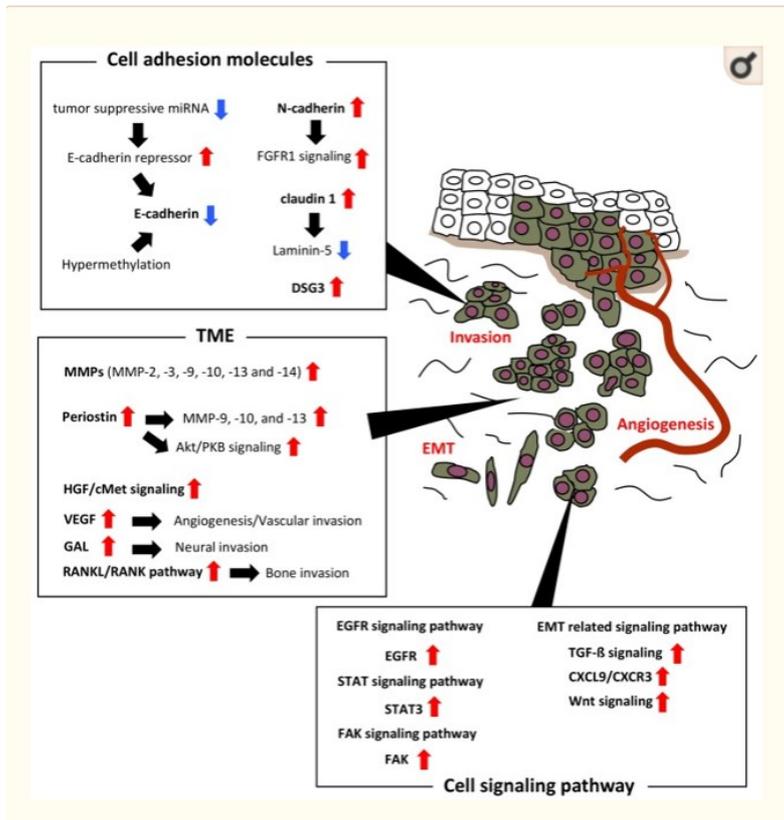


Abb. 6: Am Invasionsprozess beteiligte Vorgänge im OSCC: Zelladhäsionsmoleküle, invasionsassoziierte Moleküle der Tumorumgebung (*engl.* TME: tumor microenvironment) und der zellvermittelte Signalweg [56]

1.1.4.4 Metastasierung

Beim Prozess der Metastasierung lösen sich durch Proteolyse einzelne Tumorzellen aus dem Zellverbund. Deren Absetzen in andere Gewebe wird als Dissemination bezeichnet. Eine wichtige Rolle spielt die Transformation epithelialer zu mesenchymalen Zellen (*engl.* EMT: epithelial mesenchymal transformation) [62]. Diese ereignet sich auch in der embryonalen Entwicklung und wird hauptsächlich mit der Unterdrückung des TGF- β assoziiert. In seiner physiologischen Funktion wird durch diesen Wachstumsfaktor die Tumorentstehung verhindert, indem dieser das Zellwachstum reguliert und die Apoptose induziert [63].

Epitheliale Tumorzellen, welche diese Transformation zu mesenchymalen Zellen durchlaufen haben, weisen eine geringere Anzahl von Adhäsionsmolekülen wie E-Cadherin auf der Membranoberfläche auf [64]. Unterschieden wird zwischen lymphogener und hämatogener Metastasierung, wobei beim OSCC die lymphogene

Metastasierung in die regionären Halslymphknoten überwiegt. Die Lymphbahnen im Kopf-Hals-Bereich sind in einem dichten Netzwerk verknüpft, wohin die Gefäße der Mundhöhle drainieren. Dabei überkreuzen sich die Lymphgefäße in der Mittellinie. Beim Überschreiten der Mittellinie bei Gaumen- oder Zungengrundkarzinom kommt es häufiger zur Bildung von bi- bzw. kontralateralen zervikalen Metastasen [65]. Kontralaterale Lymphknotenmetastasierung gilt neben geringer Differenzierung, unzureichenden chirurgischen Sicherheitsabständen und perineuraler Invasion als prognostisch ungünstiger Faktor [66]. Fernmetastasen treten am häufigsten in der Lunge auf, gefolgt von Filiae in den mediastinalen Lymphknoten, in der Leber und im Knochen [42].

1.1.5 Diagnostik

Die Pathogenese eines oralen Plattenepithelkarzinoms verläuft zunächst oft asymptomatisch. Die Empfehlung der WHO lautet, bei einer verdächtigen Läsion nach Beseitigung möglicher Ursachen zwei bis vier Wochen abzuwarten, bevor eine Probeexzision entnommen wird. Diese ist ausschlaggebend, um die Dignität des entarteten Gewebes zu bestimmen und die Therapie festzulegen [67].

Ist die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms histologisch gesichert, werden in der Konsultationsfassung der Leitlinie, die seit Dezember 2019 vorliegt, folgende Untersuchungen empfohlen: Eine Computertomographie (CT) zur Beurteilung der Knocheninfiltration und Einschätzung der Tumorausdehnung, ein CT-Hals bzw. ein CT-Thorax bei Patienten mit fortgeschrittenem OSCC (Stadium III, IV) und zusätzlich eine Sonographie des Halses zur Detektion potenzieller Zweitkarzinome und Lymphknotenmetastasen und ein CT-Abdomen oder Sonographie-Abdomen zum Ausschluss von Fernmetastasen [68].

Um den Primärtumor anschließend zu klassifizieren, gilt das 1943 entwickelte TNM-Staging-System als Grundlage [40]. Das anschließende Staging, wie in Tabelle 1 aufgeführt wird, bestimmt die Therapie. Es wird ein prä- von einem posttherapeutischen Staging unterschieden, je nachdem ob dieses vor der chirurgischen Entfernung des Tumors durch eine klinische Diagnostik oder danach durch histopathologische Gewebsaufbereitung zustande kommt. Die höheren Stadien gehen mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einher [69]. Die

Diagnostik von zervikalen Metastasen stützt sich auf Inspektion, Palpation und B-Bild Sonographie. Insbesondere in den tiefen Weichgewebsschichten kann damit jedoch keine verlässliche Aussage mehr getroffen werden [70].

Tabelle 1: Staging eines OSCC [10]

	T	N	M
Stage			
0	Tis	No	Mo
I	T1	No	Mo
II	T2	No	Mo
III	T1,T2	N1	Mo
	T3	No,N1	Mo
IVA	T1,T2,T3	N2	Mo
	T4a	No,N1,N2	Mo
IVB	jedes T	N3	Mo
	T4b	jedes N	Mo
IVC	jedes T	jedes N	M1

1.1.6 Therapie

Als Therapieoptionen stehen chirurgische Resektion, Radiatio, medikamentöse Therapie oder eine Kombination dieser Optionen zur Verfügung [20]. Bei kurativ operablen OSCC gilt die Resektion ggf. mit sofortiger Rekonstruktion als Goldstandard [42]. Es gibt in der Leitlinie keine definierten Kriterien als Kontraindikation zur chirurgischen Therapie, jedoch kann die Ausdehnung des Tumors mit Infiltration einer lebenswichtigen Struktur, wie der A. carotis, zu Inoperabilität führen. Moderne Operationstechniken mit mikrochirurgischem, freiem Gewebettransfer sorgen für Fortschritte in der chirurgischen Rekonstruktion [68],[42]. Die individuelle Therapie eines Patienten wird in der Regel in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert und entschieden. Dieses setzt sich aus Fachärzten der MKG

und HNO, Onkologen, Pathologen, Strahlentherapeuten und Radiologen zusammen [68]. Anhand des Stagings und zusätzlicher Prognosefaktoren wird entschieden, ob postoperativ eine RT (*engl.* radiation therapy) oder eine RCT (*engl.* radiochemotherapy) erfolgt. Die adjuvante Therapie soll möglichst früh nach der Operation begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens elf Wochen abgeschlossen sein [68]. Indikationen für die adjuvante Therapie sind T3/T4, knappe oder positive Resektionsränder oder perineurale bzw. Gefäßinvasion. Auch Stage III und IV oder Kapselüberschreitung eines befallenen Lymphknotens sind Indikationen [71].

1.1.6.1 Chirurgische Resektion mit Neck dissection

Die Therapie erfolgt bei Operabilität in der Regel chirurgisch und selbst bei präoperativem, klinischem N0-Status wegen der Gefahr okkulter Metastasierung mit elektiver/prophylaktischer Lymphadenektomie (*engl.* neck dissection: ND) [72],[68]. Im Gegensatz dazu entfernt man bei kurativer/therapeutischer ND die Halslymphknoten erst nach diagnostiziertem Befall. Die zervikalen Lymphknotengruppen werden nach Robbins in sechs Hauptlevel eingeteilt, mit Sublevel A und B in I, II und V. Anatomische Strukturen dienen als Trennlinien zwischen den einzelnen Level, wie in Abbildung 7 gezeigt wird. Diese Klassifikation der Halslevel wurde 1991 vom Komitee der amerikanischen AHNS (*engl.:* American Head and Neck Society) herausgegeben, 1998 wurde sie in das Staging-System integriert und zuletzt im Jahr 2002 von Robbins überarbeitet. Diese Klassifikation gilt seither als Basis für eine Neck dissection [73].

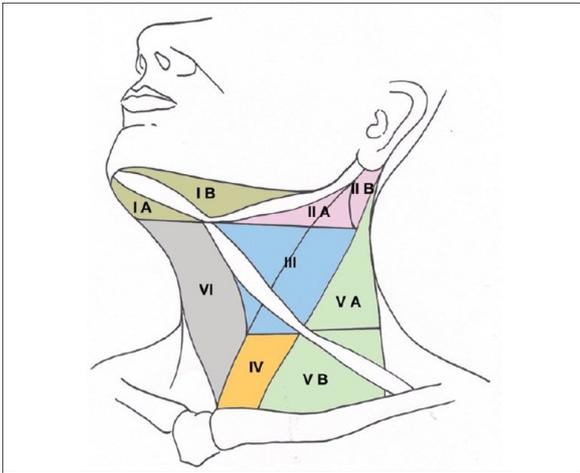


Abb. 7: Einteilung des Halses in Levels nach Robbins [19]

Beim OSCC sind vor allem die Level I bis III, nur sehr selten das Level V betroffen [74]. Die Level I bis III befinden sich oberhalb des M. omohyoideus und die Entfernung deren Lymphknoten (LK) wird als SOHND (*engl.* supraomohyoid neck dissection) bezeichnet [68]. Des Weiteren wird zwischen radikaler, modifiziert radikaler und selektiver ND unterschieden, je nachdem welche Level und darin gelegene anatomische Strukturen entfernt werden [75]. Eine radikale Neck dissection umfasst einerseits die Ausräumung der Lymphknoten der Level I bis V, andererseits N. accessorius, V. jugularis interna und M. sternocleidomastoideus. Bei der modifiziert radikalen ND werden die Level I bis V unter Erhalt mindestens einer der genannten anatomischen Strukturen entfernt. Bei der selektiven ND werden weniger als Level I bis V ausgeräumt, meist in Form der zuvor genannten SOHND [75].

1.1.6.2 Radiatio

Unterschieden wird zwischen prä- und postoperativer Bestrahlung. Bei neoadjuvanter Radiatio wird der Tumor präoperativ verkleinert, um eine bessere Ausgangssituation für die OP zu erreichen oder grundsätzlich einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen. Diese Behandlungsstrategie wird „Downstaging“ bezeichnet, ist beim OSCC jedoch unüblich [76].

Dagegen sollte die PORT (*engl.* postoperative radiation therapy) innerhalb von sechs Wochen nach chirurgischer Resektion erfolgen [77]. Außerdem wird empfohlen, die Dauer von acht Wochen nicht zu überschreiten. Die Bestrahlungsdosis sollte dabei

zwischen 50 und 70 Gray liegen, um das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Patienten zu erzielen [68].

1.1.6.3 Medikamentöse Therapie

Eine platinbasierte Chemotherapie wird in der palliativen Therapie bei inoperablen Tumoren und im Rahmen der multimodalen Therapie bei primärer Resektion oder Radiatio bei fortgeschrittenen Tumorstadien angewandt [68]. Durch eine medikamentöse Therapie können potenzielle Mikrometastasen vernichtet werden [77]. Bei HNSCC erhöhte eine multimodale Therapie mit präoperativer Radiatio gemeinsam mit niedrigdosierter Chemotherapie mit Cisplatin, einem Hemmstoff der DNS-Replikation, verglichen mit ausschließlich chirurgischer Therapie das Gesamtüberleben signifikant [76], jedoch ist dieser Nutzen nicht für das OSCC belegt [78]. Eine Radiochemotherapie verbessert die Prognose im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie [79]. Außerdem kann bei einer HPV-Infektion des Tumors der monoklonale Antikörper Cetuximab gegen EGFR zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden [42]. Eine Alternative zur primären Radiochemotherapie ist eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab [68]. Laut der aktuellen Konsultationsfassung der Leitlinie soll sich die Therapie von HPV-positiven OSCC nicht von der unterscheiden, welche Patienten mit alkohol- oder nikotinbedingtem Karzinom erhalten [68].

1.1.7 Prognosefaktoren

Prognosefaktoren dienen dazu, den Krankheitsverlauf auf der Grundlage von statistischen Berechnungen einzuschätzen. Grundlage dafür sind Studien, die den Einfluss krankheitsspezifischer Merkmale zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf auswerten. Diese Faktoren sind zusätzlich zum Staging Grundlage für die Wahl der Therapie und nehmen Einfluss auf krankheitsfreies (*engl.* disease free survival: DFS) und Gesamtüberleben (*engl.* overall survival: OS) [40]. Kapselüberschreitendes Wachstum (*engl.* ENE: extra nodal extension), perineurale

Invasion, der chirurgisch erzielte Sicherheitsabstand und die Infiltrationstiefe beeinflussen die Prognose negativ [80]. Auch eine länger als zwei Monate verzögerte Diagnose wirkt sich ungünstig auf die Prognose aus [81].

1.1.7.1 Okkulte Metastasierung

Falls trotz eines in präoperativen klinischen Diagnostikmethoden festgestellten N0-Status Metastasen vorhanden sind, wird das als okkulte Lymphmetastasierung bezeichnet. Diese tritt beim OSCC im frühen Stadium mit einer hohen Inzidenz in bis zu 40 % der Fälle auf [82]. Wegen der häufig klinisch nicht detektierbaren, zervikalen Lymphknotenmetastasen ist die empfohlene Therapie eine elektive ND [68],[83]. Ein diskontinuierliches Metastasierungsmuster mit Skip-Metastasen liegt in 28 % aller OSCC vor. Dabei sind in Level III und IV tumorhaltige LK vorhanden, obwohl Level I und II tumorfrei sind [74].

Eine Alternative zur elektiven Lymphknotenausräumung stellt die SLN-Biopsie (*engl.* sentinel lymph node) dar. Nach Injektion eines radioaktiven Kontrastmittels in die Umgebung des Tumors erfolgt eine Lymphknotenzintigraphie. Intraoperativ wird der Lymphknoten identifiziert, der in den Tumor drainiert, und selektiv entfernt [84]. Enthält er eine Metastase, wird die Resektion auf weitere Lymphknoten ausgedehnt. Die Evidenz dieser Methode ist umstritten [85].

Als kleinster Verbund maligner Tumorzellen besitzen Mikrometastasen eine Größe zwischen 0,2 und 2 mm. Mit diagnostischen Routinemaßnahmen sind sie nicht erkennbar. Um sie nachzuweisen, bedarf es spezieller immunhistochemischer Marker [86].

1.1.7.2 Infiltrationstiefe

In der 8. Auflage der UICC-Klassifikation von 2017 hat sich eine Änderung im TNM-Staging von Kopf-Hals-Tumoren ergeben. Im Vergleich zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC von 2009, die sich nach Größe des Tumors und Infiltration benachbarter Strukturen richtet, wird darin bei der Bestimmung des T-Status zusätzlich zur größten Ausdehnung des OSCC die maximale **Infiltrationstiefe** (*engl.*

depth of invasion: DOI) miteinbezogen. Das Stadium T1 gilt für Tumore mit einer DOI kleiner als fünf Millimeter, T2 bei Tumoren mit einer DOI zwischen fünf und zehn Millimeter und T3 bei Tumoren mit einer DOI größer als zehn Millimeter [40].

Schon in den 1970er-Jahren hatte Breslow für Melanome der Haut einen Zusammenhang zwischen Tumordicke und krankheitsfreiem Überleben bzw. Metastasierung erkannt [87]. Seither konnte beim OSCC in zahlreichen Studien eine Assoziation zwischen Infiltrationstiefe und der Entwicklung eines Tumorrezidivs bzw. einer erhöhten Metastasierungsrate in zervikale LK nachgewiesen werden [88]–[90].

1.1.7.3 Sicherheitsabstand

Der Sicherheitsabstand ist die geringste Distanz zwischen chirurgisch erzieltm Resektionsrand und histologisch detektierbaren invasiven Tumorzellen [91]. Aufgrund der Gewebeschrumpfung nach Formalinfixierung um bis zu 50 %, wird chirurgisch eine Distanz zum Tumor von 1 bis 2 cm angestrebt, um histologisch einen adäquaten Abstand zu gewährleisten [92]. Nach den Richtlinien der United Kingdom Royal College of Pathologists gelten Sicherheitsabstände größer als 5 mm als tumorfrei, von 1 bis 5 mm als tumornah und kleiner als 1 mm als involviert [93]. In zahlreichen Studien wurde publiziert, dass inadäquate Resektionsränder unter 5 mm mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs einhergehen [94]–[96]. Bei knappen oder positiven Resektionsrändern wird daher in der aktuellen Leitlinie eine postoperative Radiochemotherapie bei höchstem Evidenzgrad empfohlen [68].

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Bei welchen Patienten ändert sich die TNM-Klassifikation aufgrund der aktuellen 8. Auflage der UICC?
- Welchen Einfluss haben die beiden Faktoren Invasionstiefe und Größe des Sicherheitsabstandes auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben?
- Welcher Cut-off-Wert der Infiltrationstiefe ergibt sich für das Regensburger Kollektiv?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

Untersucht wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv von 135 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom und primär chirurgischer Therapie seitens der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg aus den Jahren 2013 bis 2016. Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt, auf deren Grundlage das Patientenkollektiv ermittelt wurde.

Einschlusskriterien:

- Durch Biopsie histopathologisch gesicherte Diagnose eines OSCC
- Behandlung am UKR im Zeitraum zwischen 2013 und 2016
- Operation am UKR mit primär chirurgischer Therapie in kurativer Absicht mit Neck dissection
- Histopathologische Untersuchung der Schnellschnitte und Paraffinproben des Tumorresektats am Pathologischen Institut der Universitätsklinik Regensburg
- Für die Messung der Parameter Invasionstiefe und Resektionsränder geeignete Objektträger vorhanden

Ausschlusskriterien:

- Ausschließlich Carcinoma in situ des Plattenepithels ohne infiltratives Wachstum
- Andere Malignome der Mundhöhle
- Rezidivtumore
- Metastasen eines anderen Tumors
- Zusätzlich zum OSCC ein Zweittumor

2.2 Methoden

2.2.1 Histopathologische Aufbereitung des Tumorpräparates

Da in der Studie mit vorbehandelten Tumorpräparaten gearbeitet wurde, werden im Folgenden die zugrunde liegenden Verfahren der histopathologischen Aufbereitung der Tumorpräparate kurz beschrieben.

2.2.1.1 Gefrierschnittuntersuchung

Nach chirurgischer Entfernung des Tumors wird das gesamte Resektat mit Nadelmarkierungen und Auftragsbefund an das Pathologische Institut geschickt. Dort wird je nach Fragestellung und Größe des Tumors Gewebe durch lamellierte Schnittführung senkrecht zum Resektionsrand bzw. parallel dazu als zirkumferentielle Ränder für die Gefrier- oder Schnellschnittuntersuchung abgetrennt. Die Paraffineinbettung entfällt hierbei und dadurch wird eine intraoperative Diagnosestellung über histologische Entität der Gewebeprobe und Tumorfreiheit der Ränder möglich. Der Vorteil einer lamellierten Schnittführung, wie in Abbildung 8 dargestellt ist, besteht darin, dass die exakte Distanz zwischen Tumorzellen und Resektionsrand gemessen werden kann. Die Lamellen werden bei großen Präparaten an der makroskopisch am knappsten imponierenden Stelle entnommen und kleinere Präparate werden komplett lamelliert. Dagegen kann bei zirkumferentiellen Schleimhauträndern einzig auf Tumorfreiheit untersucht werden [94].

Der Vorteil dieser Schnittweise ist, dass eine größere Oberfläche untersucht werden kann [97]. Bei der Schnellschnittuntersuchung können Schleimhaut- und Weichgewebsresektionsränder untersucht werden, aufgrund des langwierigen Entkalkungsprozesses aber keine knöchernen [98]. Gemessen werden Sicherheitsabstände an der zirkulären Schleimhaut und am Weichgewebe aus der Tiefe des Resektats.

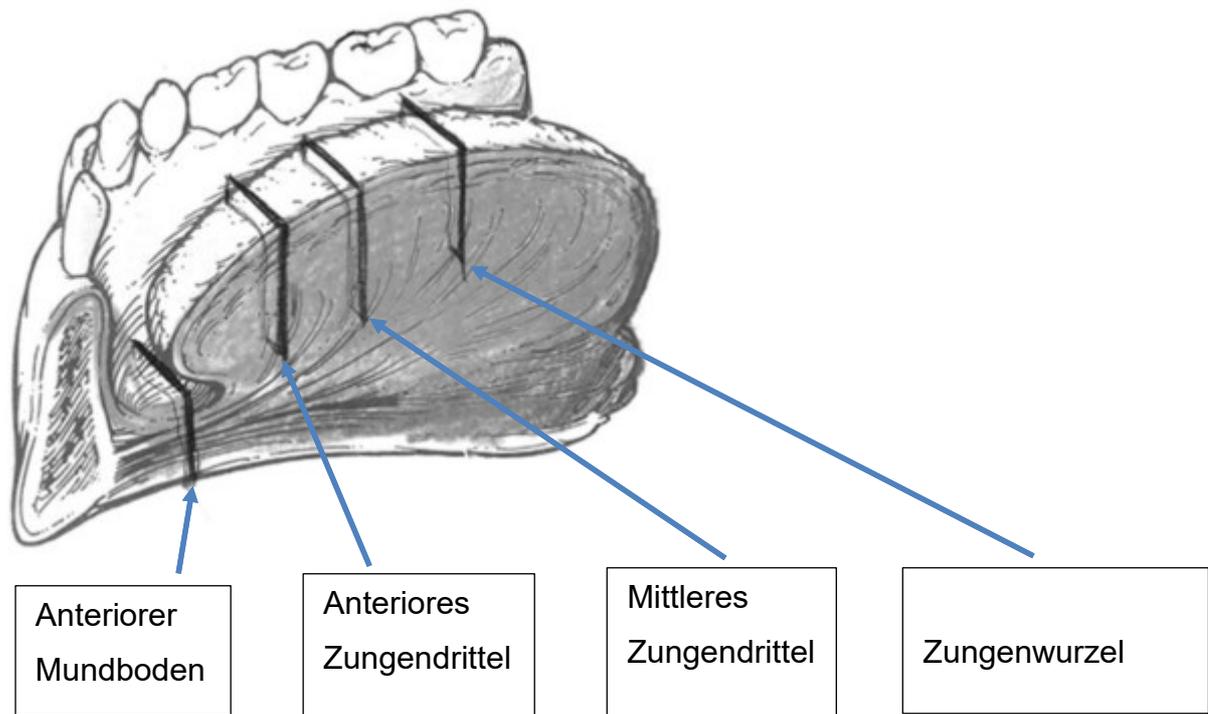


Abb. 8: Senkrechte Schnitfführung mit Bezeichnung der Entnahmestelle [97]

Die Proben werden daraufhin in einer Metallkapsel zur Stabilisierung mit etwa minus 20 Grad Celsius kaltem Gefrierspray gefroren und im Kryostaten in sechs bis acht Mikrometer dünne Scheiben geschnitten [99]. Anschließend zieht man einen repräsentativen Schnitt auf einen Objektträger und fixiert ihn mit einem Deckglas und Fixierungsmittel. Die Gewebeprobe wird daraufhin mit einer Lösung aus Hämatoxylin/Eosin (HE) gefärbt. Nach Farbumschlag durch Schwenken im Wasserbad wird das Präparat mikroskopisch bezüglich der Fragestellung des Chirurgen untersucht und der Befund persönlich oder telefonisch an diesen übermittelt. Falls ein zu geringer Sicherheitsabstand vorliegt, wird an entsprechender Stelle eine Nachresektion vorgenommen [36],[100].

2.2.1.2 Paraffinschnitte

Zur fundierten Beurteilung des Tumorresektats werden zusätzlich zur Gefrierschnittuntersuchung Paraffinschnitte hergestellt. Die Gewebeaufbereitung erfordert hierbei folgende Arbeitsschritte: Fixierung, Prozessierung, Einbettung, Schneiden und Färben. Zuvor werden der makroskopische Durchmesser und die

Position eines möglichen Ulkus aufgenommen. Mit einem Schnitt in der Mitte des Präparates kann der makroskopische Abstand zu den Rändern gemessen werden. Das Präparat wird anschließend in Scheiben geschnitten [36]. Zur Fixierung verwendet man neutral gepufferte 4- bis 5-prozentige Formaldehydlösung, um den nach Unterbrechung der Blutzufuhr einsetzenden Autolyseprozess des Gewebes durch körpereigene Enzyme zu unterbinden. Die Gewebeproben müssen für 24 Stunden in Formalinlösung eingelegt werden. Dazu sollten sie maximal einen Zentimeter dick sein, um eine ausreichende Diffusion zu gewährleisten. Eingelegt in Formalin nimmt das Gewebe um etwa 9 % an Größe zu [101].

Die sich anschließende Prozessierung besteht zuerst aus einer Entwässerung des Resektats mit Reihen aufsteigender Ethanolkonzentrationen von 10 bis 100 % zur Stabilisierung. Jede Konzentration sollte mindestens 30 Minuten einwirken. Daraufhin wird die Gewebeprobe mit einem Lösungsmittel für den Verbund mit Paraffinwachs vorbereitet. Die anschließende Einbettung mit flüssigem Paraffinwachs erfolgt zur Stabilisierung für das anschließende Schneiden in rechteckigen Kunststoffkassetten. Sowohl bei der Dehydrierung als auch beim Einbetten in Paraffin schrumpft das Gewebe um insgesamt 30 bis 40 % [101].

Nach Abkühlen des Präparats wird am Mikrotom eine repräsentative zwei bis fünf Mikrometer dünne Scheibe vom Paraffinblöckchen abgeschnitten und in ein Wasserbad gelegt, um dann von einem gläsernen Objektträger aufgenommen zu werden. Abschließend wird durch Entparaffinierung in Reihen absteigender Ethanolkonzentrationen und Rehydrierung in destilliertem H₂O die Fähigkeit zur Färbung wiederhergestellt. Die Färbung kann je nach Indikation entweder mit der Standardfärbelösung HE oder anderen Spezialfärbungen erfolgen. Die in dieser Studie betrachteten Präparate wurden ausschließlich mit HE gefärbt. Präparate, die Kalziumsalze enthalten wie Knochen oder Zahnhartsubstanz, müssen vor dem Schneiden entkalkt werden. Die Dauer für die Entkalkung beträgt ein bis zwei Tage [100].

2.2.1.3 HE-Färbung

Eine Komponente einer HE-Färbung ist Hämatoxylin, ein natürlicher Farbstoff, der aus dem Kernholz des mittelamerikanischen Blauholzbaumes (*lat.* Haematoxylum

campechianum) gewonnen wird. Er erhält seine Fähigkeit zur Färbung erst durch Oxidation zu Hämatein mithilfe eines starken Oxidationsmittels, zum Beispiel Natriumsalzen oder Peroxiden [101].

Der Farbstoff Hämalaun entsteht im Anschluss durch Beizung mit einem Alaun. Dieser ist ein basischer Farbstoff, der im stark sauren Milieu an basophile Zellbestandteilen wie DNA, Zellkerne und Ribosomen über Ionenbindungen chemisch bindet. Durch Spülen unter fließendem Wasser und damit einer Anhebung des pH-Werts erfolgt die blaue Färbung. Eosin ist ein synthetischer Farbstoff, der in einer Verdünnung von 0,5 % verwendet wird und nach der Hämalaunfärbung als Gegenfärbung die azidophilen Zellstrukturen des Zytoplasmas wie Mitochondrien, Erythrozyten, Proteine und Kollagen rot färbt [100].

2.2.1.4 Tuschemarkierung

Die anatomische Entnahmestelle des gesamten Tumorsektats wird vom Chirurgen mithilfe von Fadenmarkierungen in unterschiedlichen Farben und Längen oder Nadeln mit farbigen Steckköpfen, die mit entsprechender Zuordnung im intraoperativen Befund hinterlegt sind, festgehalten. Die Tuschefärbung des Gesamresektats in der Pathologie dient dazu, das Präparat vor dem Schneiden seiner ursprünglichen anatomischen Lokalisation im Gewebe zuzuordnen. Durch Einfärbung der Resektionsränder können diese nach der histopathologischen Aufbereitung in Form von Schnittpräparaten unter dem Mikroskop zweifelsfrei als solche erkannt werden. Die Verwendung unterschiedlicher Färbelösungen beispielsweise für die Absetzungsränder nach lingual und vestibulär erleichtert die Orientierung an den Schnittpräparaten und trägt zu einer geringen Fehlerquote bei der mikroskopischen Ermittlung der Sicherheitsabstände bei. Die Lokalisation mit zugehöriger Markierung wird schriftlich im histopathologischen Befund festgehalten [97].

2.2.2 Vorbereitung zum Vermessen der Präparate

Nachdem das Patientenkollektiv feststand, wurden die zugehörigen Präparate aus dem Archiv des Pathologischen Instituts angefordert. Die Auswahl geeigneter Schnittpräparate vom Primärtumor erfolgte an einem Mikroskop des Herstellers Olympus (*Shinjuku, Tokio, Japan*), Modell BX45, unter dem Kriterium, dass die Infiltrationstiefe und der Tumor mit Bezug zu den tiefen und seitlichen Resektionsrändern auf dem Objektträger dargestellt waren. Dazu wurden alle Gefrierschnitte und Paraffinpräparate des Tumorsektats mithilfe des histopathologischen Berichts auf genannte Kriterien überprüft. Auf den ausgewählten Präparaten wurde die Distanz des Tumors zum Resektionsrand und die Infiltrationstiefe in der geringsten, 4-fachen Vergrößerung des Mikroskops mit Folienstift angezeichnet und anschließend in höheren Vergrößerungsstufen bis zur 40-fachen Vergrößerung verifiziert. Die Vermessung der Strecken erfolgte millimetergenau mit einem Lineal. Alle gemessenen Werte wurden in eine Microsoft (*Redmond, Washington, USA*) Excel-Tabelle übernommen. Waren mehrere geeignete Präparate pro Patient vorhanden, wurde mit diesen in gleicher Weise verfahren.

Die nach dieser Methode vorausgewählten Schnittpräparate wurden am Gerät Panoramic 250 Flash III der Firma 3DHISTECH (*Budapest, Ungarn*) im Pathologischen Institut des Universitätsklinikums eingescannt und der Datensatz auf einer portablen externen Festplatte gespeichert. Die endgültige Distanzermittlung der digitalisierten Schnittpräparate erfolgte mit dem digitalen Mikroskopierprogramm Caseviewer aus der gleichen Produktlinie wie der Scanner. Teilweise wurden die digitalen Präparate durch die Programmfunktionen Helligkeitsanpassung und Veränderung der Farbsättigung nachbearbeitet, um den Kontrast der Tumorzellen zum gesunden Gewebe zu erhöhen. Alle gemessenen Strecken wurden digital gespeichert. Für die Auswertung der Messungen im zweiten Teil der Studie waren pro Patientenfall von den gemessenen Werten einzig der minimale Abstand zum Resektionsrand und die maximale Infiltrationstiefe maßgebend.

2.2.3 Digitale Vermessung der Schnittpräparate

2.2.3.1 Messung der Infiltrationstiefe

Die Infiltrationstiefe ist ein Maß für das endophytische Tumorwachstum, ausgehend von der Basalmembran. Sie ist ausschlaggebend für die Invasivität eines Tumors unabhängig von seinem exophytischen Wachstum [40]. Für die digitale Messung der Infiltrationstiefe wurde ein Präparat ausgewählt, auf dem das Gewebe gleichmäßig gefärbt, nicht perforiert und eindeutig Plattenepithel zu erkennen war. Die maximale Infiltrationstiefe wurde am eingescannten Schnittpräparat von der Basalmembran senkrecht zum Epithelverlauf bis zur tiefsten Tumorzelle in Mikrometer gemessen. Die Nachkommastellen wurden auf ganze Mikrometerangaben gerundet. Teilweise musste bei Bestimmung der DOI aufgrund von Ulzera die obere Epithelgrenze rekonstruiert werden. Dazu wurde die an die Läsion angrenzende intakte Mundschleimhaut als Richtwert herangezogen, um den ursprünglichen Verlauf des Epithels zu rekonstruieren. In Abbildung 9 ist ein Präparat eines Zungenrandkarzinoms mit der histopathologischen Bezeichnung „Tumor mit Bezug zur Tiefe“ dargestellt, welches für die Messung der Infiltrationstiefe ausgewählt wurde. Der ursprüngliche Epithelverlauf wurde anhand der dem Tumor benachbarten Mukosa rekonstruiert. Die maximale Infiltrationstiefe wurde über ein Lot auf Höhe der tiefsten Tumorzelle zum nächsten intakten Oberflächenepithel ausgehend von der Basalmembran dargestellt und gespeichert. Diese Methode wurde in der neuesten Auflage des Cancer-Staging-Manual von der amerikanischen Krebsgesellschaft AJCC zur Messung der DOI am histologischen Präparat beschrieben [40].

Präparate mit ulzerierten Tumoren ohne benachbartes, intaktes Epithel konnten nicht für die Messung verwendet werden, da die Basalmembran als Ausgangspunkt fehlte. Außerdem wurde in vier Fällen bei Tumoren, die nicht komplett erfasst werden konnten, weil sie größer als der gläserne Objektträger waren, auf die makroskopisch gemessenen Werte zurückgegriffen.

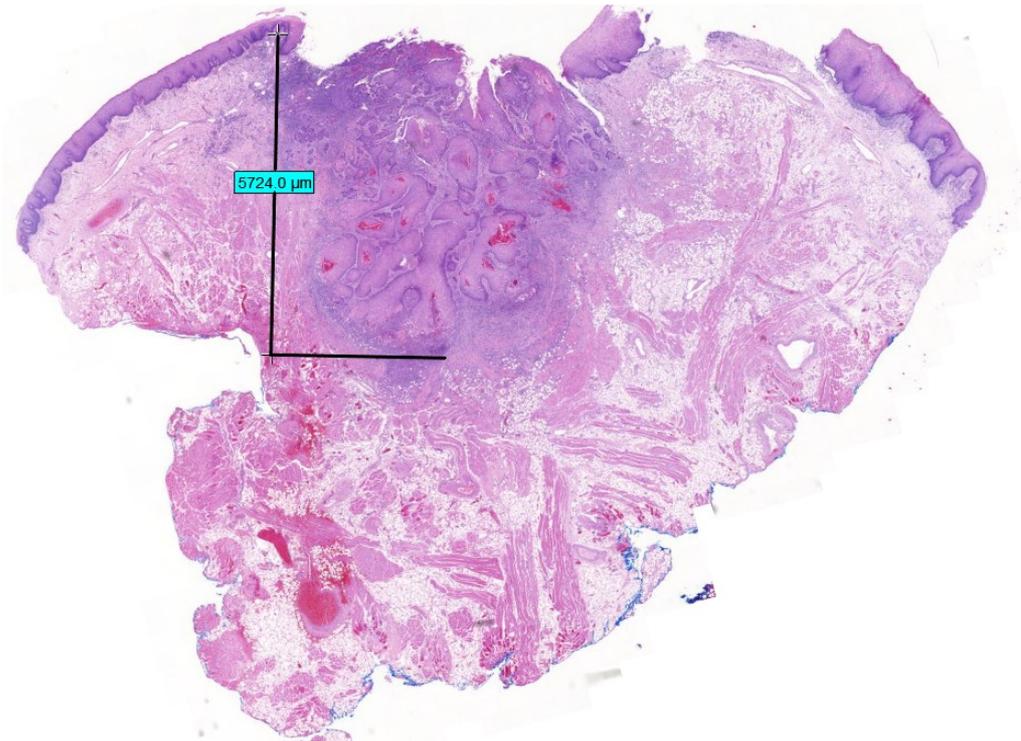


Abb. 9: Messung der Infiltrationstiefe eines ulzerierten OSCC des Zungenrandes

2.2.3.2 Distanz zum tiefen und seitlichen tumorfreien Resektionsrand

Der Sicherheitsabstand ist definiert als minimale Distanz des invasiven OSCC zum tuschegefärbten chirurgischen Absetzungsrand [93]. Zu dessen Ermittlung wurde als erster Punkt der Messstrecke die dem Resektionsrand nächstgelegene Tumorzelle unter 40-facher Vergrößerung markiert. Daraufhin wurde die geringste Distanz des Resektionsrandes zum Tumor mithilfe der Messfunktion des Programms erfasst und gespeichert. Wenn ein Präparat mit der Bezeichnung „Tumor mit Bezug zur Tiefe“ oder „Tumor mit Bezug zum Weichgewebsrand“ vorhanden war, wurde dieses für die Messung verwendet. Ansonsten wurde an anders bezeichneten Präparaten mit Tuschemarkierung der minimale Abstand des Tumors zum Resektionsrand gemessen. In Abbildung 10 ist eine Beispielmessung zu sehen, wie sie für die Distanzermittlung des Resektionsstatus zur Tiefe durchgeführt wurde. Hier markiert das obere schwarze Kreuz die Grenze der in einer HE-Färbung rötlich imponierenden Tumorzellnester mit umgebenden blauen Leukozyten. Am mit dem zweiten Kreuz markierten schwarzen Tuscherand war die gemessene Strecke am geringsten.

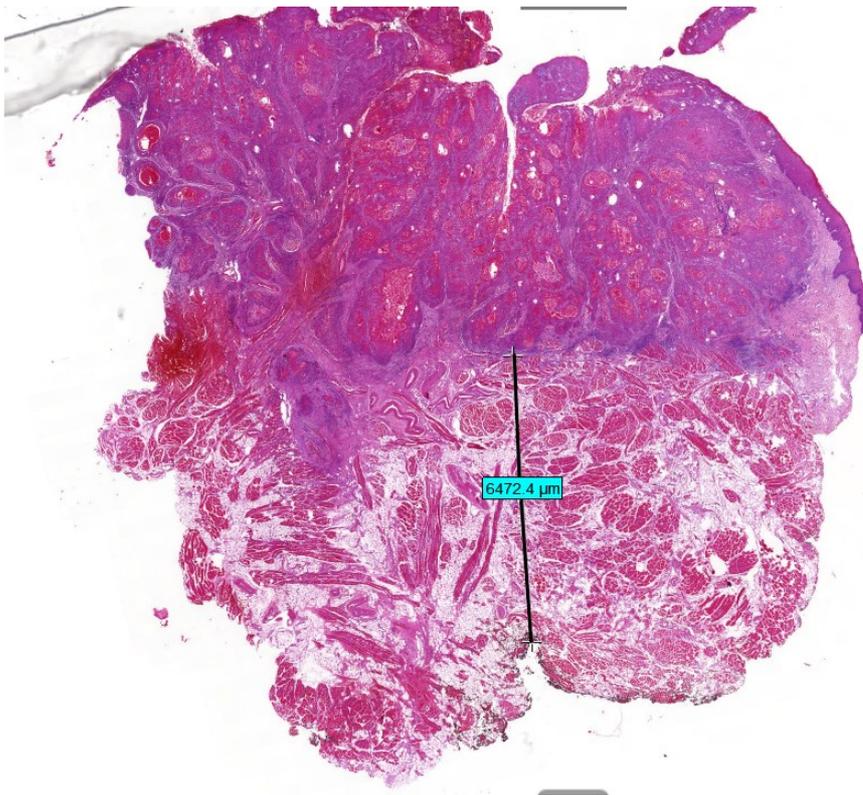


Abb. 10: Messung der Distanz zum tiefen, schwarz getuschten Resektionsrand eines Zungenrandkarzinoms

Der endgültige tumorfreie Resektionsrand wurde bevorzugt an Formalin-fixierten Schnittpräparaten mit der Bezeichnung „Tumor mit Bezug zur Tiefe“ gemessen. Falls bei knappem Resektionsstatus eine tumorfreie Nachresektion erfolgte, wurde das tumorfreie Nachresektat zum erzielten Resektionsrand aus dem Schnellschnitt addiert. Bei vorheriger Infiltration des Absetzungsrandes wurde der in der Nachresektion gemessene Wert als Sicherheitsabstand erfasst. Bei der zuletzt entnommenen Nachresektion, welche weiterhin tumorhaltig war, wurden die entsprechenden Präparate eingescannt und digital vermessen, um den endgültigen Resektionsstatus zu bestimmen. In Abbildung 11 ist eine Messung des Sicherheitsabstandes zum seitlichen, tuschegefärbten Resektionsrand gezeigt, da dieser geringer war als der Resektionsrand zur Tiefe.

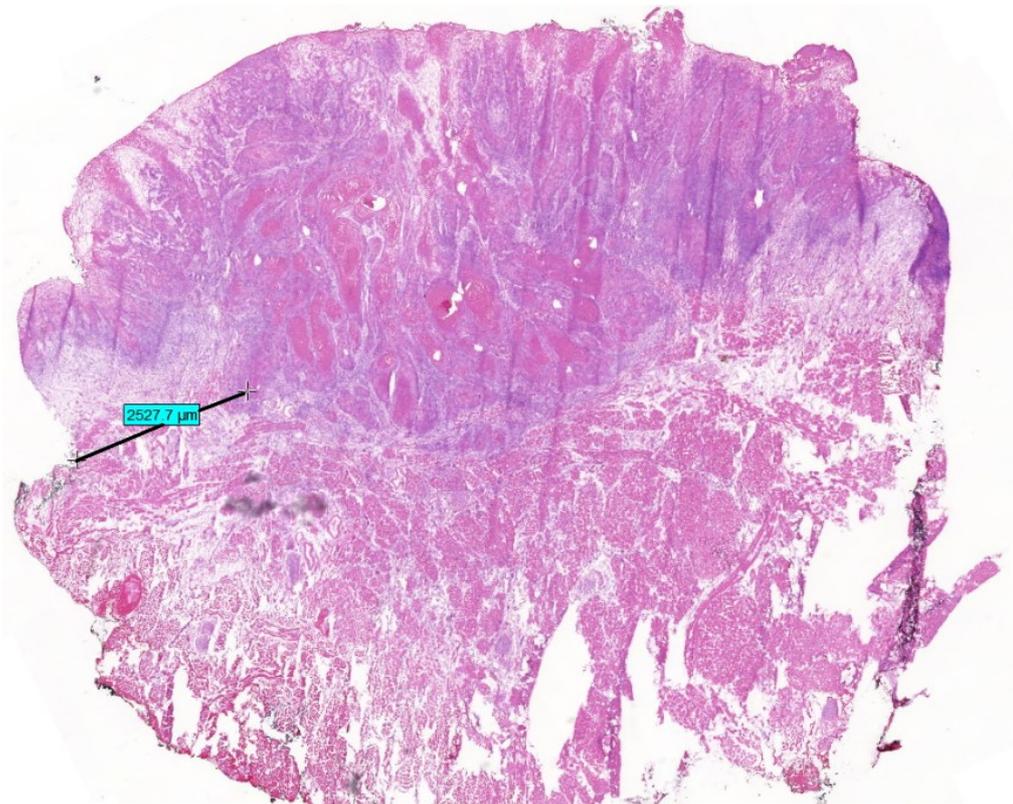


Abb. 11: Messung des minimalen Sicherheitsabstandes zum seitlichen, schwarz getuschten Resektionsrand eines Zungenrandkarzinoms

2.2.4 Anlegen einer Datenbank

Im zweiten Teil der Studie wurde eine Datenbank aus den Befunden der Tumornachsorge der Patienten erstellt. Die Informationen entstammen den digitalen Patientenakten und Arztbriefen aus dem klinikinternen Verwaltungsprogramm SAP (*Walldorf, Deutschland, Europa*), welche Operationsberichte, pathologische Befunde, Überweisungen von mitbehandelnden Kliniken und Abschlussberichte der zuständigen Ärzte enthalten. Zusätzlich wurden vom Tumorzentrum erfasste oder von Angehörigen gemeldete Sterbefälle aufgenommen. In einer Excel (*Microsoft, Redmond, Washington, USA*) -Tabelle wurden Alter und Geschlecht des Patienten, die TNM-Klassifikation nach UICC, eine eventuelle Nachresektion, das OP-Datum, die gemessenen Werte der Infiltrationstiefe und des Resektionsstatus und die Erfassungsnummer der histopathologischen Präparate notiert. Um den Datenschutz zu wahren, sind die persönlichen Patientendaten durch eine klinikinterne, siebenstellige Patientenidentifikationsnummer (Pat-ID) verschlüsselt.

2.2.5 Statistische Datenauswertung

Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte deren statistische Auswertung. Die Analyse der anonymisierten Patientendaten erfolgte mit SPSS Statistics 25.0 (*IBM, Armonk, New York, USA*). Die Überlebensdaten bezüglich rezidivfreiem- (*engl. disease free survival=DFS*) und Gesamtüberleben (*engl. overall survival=OS*) beruhen auf Nachsorgeuntersuchungen und Daten des Tumorzentrums Regensburg (siehe 3.1.5). Das Gesamtüberleben entsprach dem Zeitraum vom OP-Datum bis zur letzten Dateneingabe bzw. bis zum Tod des Patienten. Dahingegen entsprach das rezidivfreie Überleben dem Zeitraum von der chirurgischen Resektion bis zur Diagnose eines Rezidivs. Unterschiede im Mittelwert zweier metrischer Variablen wurden bei Normalverteilung der Variablen mit dem t-Test überprüft, andernfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test. Zur Prüfung kategorialer Variablen und Korrelationen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und anhand von Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Dabei kommen die senkrechten Striche in den gezeigten Kaplan-Meier-Kurven durch Zensierung zustande, wenn Patienten vor Ende des Beobachtungszeitraums aus der Studie ausscheiden, wie in Abbildung 16 dargestellt. Ein Vergleich der Überlebenszeiten definierter Gruppen erfolgte mit einem Log-Rank-Test. Der Einfluss verschiedener Variablen auf die Prognose (Gesamt- und rezidivfreies Überleben) wurde zunächst in einer univariaten Cox-Regression analysiert. Anschließend wurden Variablen mit signifikantem Einfluss auf die untersuchten Überlebensparameter in ein multivariates Cox-Regressionsmodell eingeschlossen. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ festgelegt.

2.2.6 Ethikvotum

Für die retrospektive Studie mit der Notwendigkeit der Einsicht und Verarbeitung von datengeschützten Patientendaten wurde bei der Ethikkommission der Universität Regensburg ein Antrag auf Genehmigung gestellt. Es wurden keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken festgestellt und die Durchführung des Forschungsvorhabens unter dem Zeichen 18-1191-104 am 24.10.2018 genehmigt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Klassifizierung des Patientenkollektivs

Für diese Studie wurden 135 an OSCC erkrankte Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von Februar 2013 bis Dezember 2016 am Universitätsklinikum Regensburg in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie operiert wurden. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind im Teil „Patienten und Methoden“ unter Punkt 3.1 aufgeführt. Die Nachbeobachtung der Patienten lief bis Juni 2019. Der Mittelwert der Gesamtüberlebensrate aller Patienten lag bei 1.619 Tagen, was einem Zeitraum von knapp viereinhalb Jahren entspricht. Das durchschnittliche rezidivfreie Überleben erstreckte sich über 1.450 Tage und damit über ein zeitliches Intervall von knapp vier Jahren. Die 2-Jahres-Überlebensrate (= 2JÜR) lag bei 76,3 %, während nach fünf Jahren noch 60,4 % der Patienten lebten (5-Jahres-Überlebensrate = 5JÜR).

3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Das Patientenkollektiv umfasst 94 männliche (69,6 %) und 41 weibliche Personen (30,4 %), damit liegt das Verhältnis bei 2,3 zu 1. Die Patienten wurden ab dem Alter von 49 Jahren in Altersgruppen von jeweils zehn Jahren zusammengefasst. Die Altersverteilung liegt zwischen 27,9 und 90,6 Jahren am Tag der OP, mit einem Gipfel von 45 Erkrankten (33,3 %) in der Altersgruppe der bis 60- bis 69-Jährigen, wie in Grafik 12 dargestellt ist. Der Mittelwert des Patientenalters beträgt 62,7 Jahre.

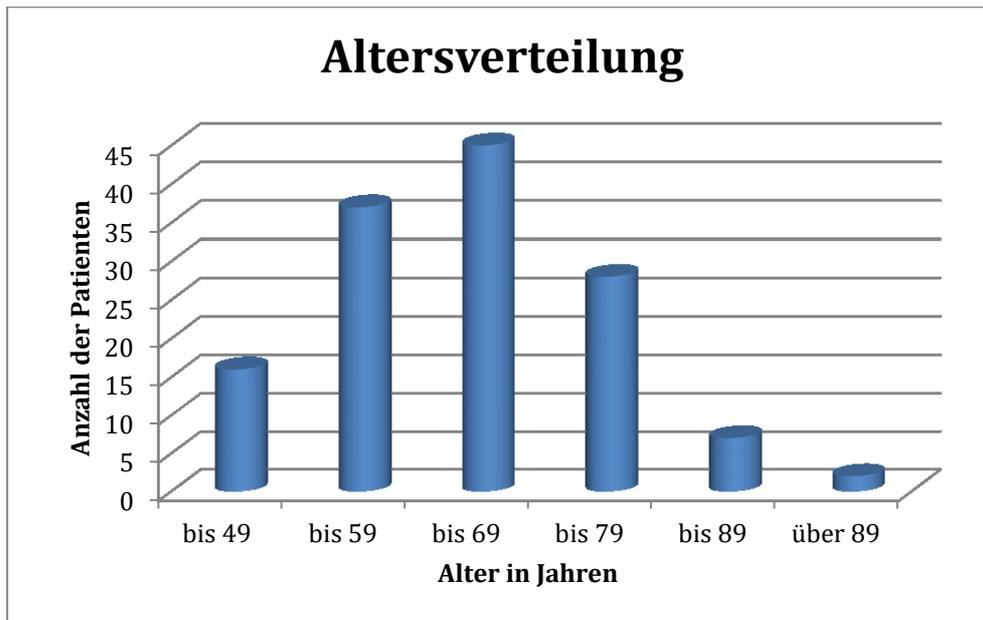


Abb. 12: Absolute Zahl der OSCC-Erkrankten je nach Altersgruppe

3.1.2 Risikofaktoren

Da Alkoholkonsum und Rauchen zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines OSCC gehören, wurden diese Suchtmittel anhand eines Anamnesebogens erfasst. Es zeigte sich, dass 80 Patienten (59,3 %) regelmäßig Alkohol konsumierten und 89 Raucher (65,9 %) unter den Erkrankten waren. Eine Kombination der Suchtmittel gaben 64 Patienten (47,4 %) an. Die Gesamtüberlebensdaten der Raucher und Alkoholiker im Vergleich zu denen der Patienten ohne Suchtexposition unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander ($p=0,259$ bzw. $p=0,562$).

3.1.3 Tumorlokalisation

Von den insgesamt 135 Patienten waren mit 45 Fällen (33,3 %) die meisten der OSCC am Mundboden lokalisiert. Dazu zählen Tumore am Mundboden anterior/rechts/links. Am zweithäufigsten, mit 43 Fällen (31,8 %), ergab sich die Lokalisation Zunge, womit der Zungenrand links/rechts und der Zungengrund einbezogen sind. Am dritthäufigsten waren mit 20 Fällen (14,8 %) OSCC des Unterkiefers. Danach folgte mit 15 OSCC (11,1 %) die Wange und mit je sechs

Fällen (4,4 %) genauso viele OSCC am Oberkiefer wie am Gaumen, wie in Abbildung 13 gezeigt wird. Wie zuvor erwähnt, findet sich auch in diesem Kollektiv mit 80 % der Großteil der Tumore unterhalb der Interkalarlinie. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren war bei den häufigsten Lokalisationen Zunge und Mundboden mit 59,6 % bzw. 47,0 % am geringsten und am höchsten mit 72,0 % bei Tumoren an der Wange. Die Lokalisation des Tumors wirkte sich jedoch auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben statistisch nicht signifikant aus ($p=0,558$ bzw. $p=0,471$).

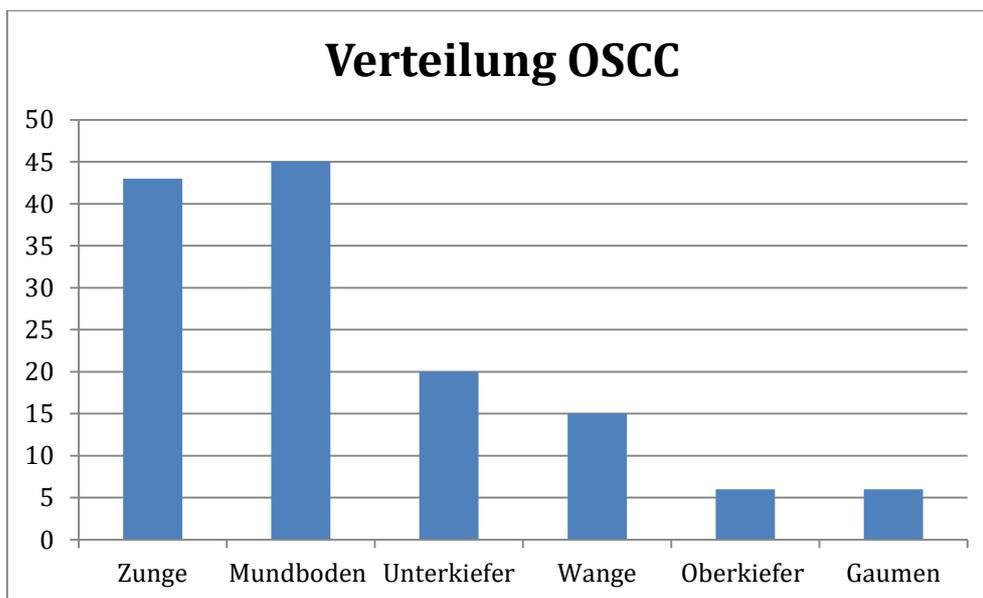


Abb. 13: Absolute Verteilung der oralen Plattenepithelkarzinome je nach Lokalisation

3.1.4 Tumorthherapie

Alle 135 in der Studie untersuchten Patienten erhielten eine operative Therapie unter kurativer Absicht. Eine ND wurde bei 133 Patienten durchgeführt. Bei fortgeschrittenem T-Status, kapselüberschreitender Lymphknoteninvasion bzw. positivem pN-Status nach histopathologischer Untersuchung der Lymphknoten wurde zusätzlich zur Resektion eine postoperative Radiatio (= RT) oder Radiochemotherapie (= RCT) empfohlen. Bei neun Personen mit Lymphknotenbefall erfolgte jedoch keine adjuvante Therapie, da sie der Kategorie pN1 angehörten oder die adjuvante Therapie ablehnten. Bei der Hälfte der Erkrankten erfolgte keine postoperative Therapie (n=68). Postoperativ erhielten 42 Patienten eine reine

Strahlentherapie und 25 Patienten eine Kombination aus medikamentöser Therapie und Radiatio, wie in Abbildung 14 dargestellt wird.

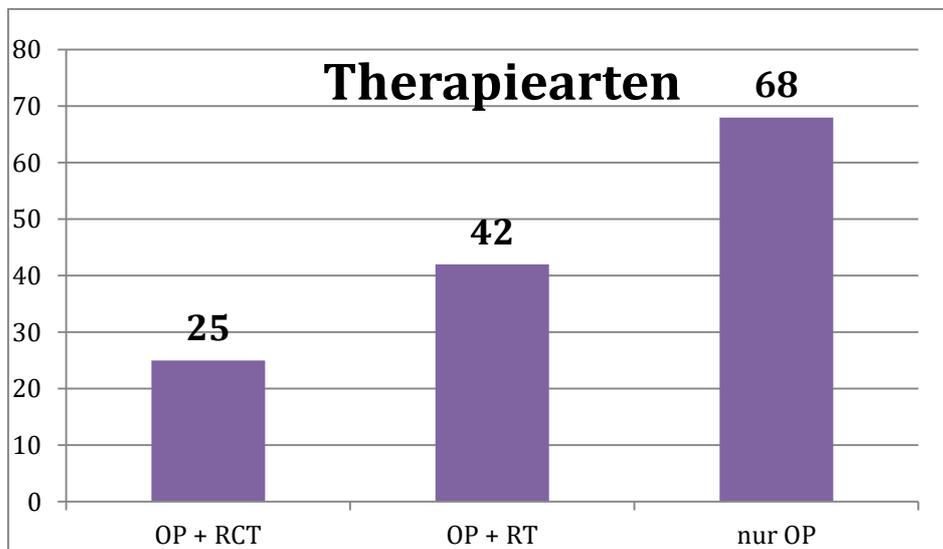


Abb. 14: Therapiearten des Patientenkollektivs

3.1.5 Zeitraum der Nachsorge

Die Daten zum Gesamt- und rezidivfreien Überleben wurden auf Grundlage der Daten aus der Tumornachsorge und des Tumorzentrums Regensburg erhoben. Nach der Tumorresektion wurden die Patienten mit ihrer Einwilligung in ein Nachsorgeprogramm aufgenommen, das gemäß der Leitlinie in den ersten beiden Jahren nach der OP Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von drei Monaten und im dritten Jahr im Abstand von sechs Monaten beinhaltet [68]. Für diese Studie wurde ein Nachbeobachtungszeitraum von der OP bis zur letzten Nachuntersuchung im Juni 2019 ausgewertet. Der Mittelwert der Nachbeobachtung der Patienten lag bei 1.194 Tagen, was einem Zeitraum von drei Jahren und drei Monaten entspricht.

3.2 Tumoreigenschaften anhand der TNM-Klassifizierung

3.2.1 Staging

Gemäß der 7. Auflage der internationalen UICC (*engl.* Union for International Cancer Control)-Stadieneinteilung, welche auf der TNM-Klassifikation basiert (siehe auch Kap. 1.1.5), wird im Folgenden das Staging für das Regensburger Kollektiv beschrieben, wie in Abbildung 15 gezeigt wird. Der größte Anteil entfiel auf Stadium IVa mit 53 Personen (39,3 %). Dem zweithäufigsten Stadium I entsprachen 39 Patienten (28,9 %) und damit knapp so viele Patienten wie in den beiden Stadien II und III zusammen. Auf Stadium IVc, welches einer Fernmetastasierung entspricht, entfiel ein Patient (0,7 %).

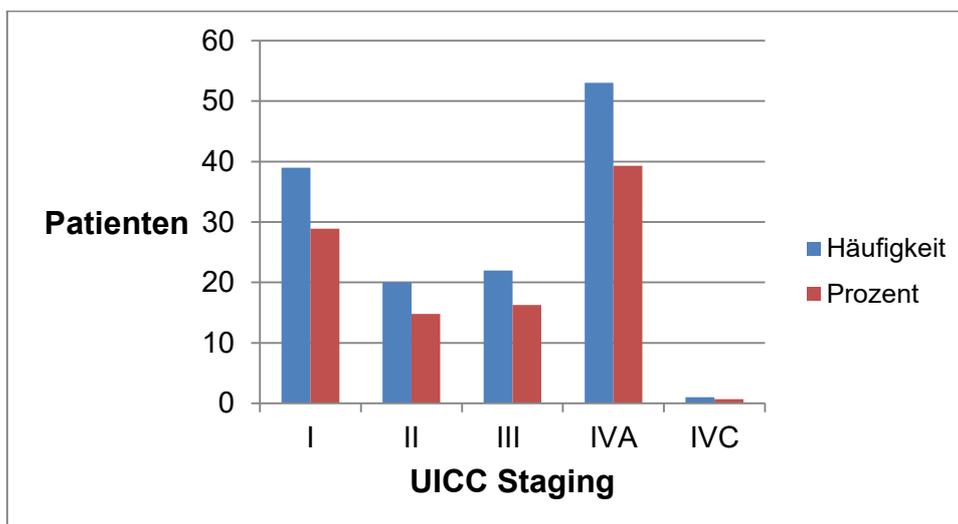


Abb. 15: UICC-Staging nach der 7. Auflage in absoluten Zahlen (blau) und in Prozent (rot)

Das Tumorstadium gemäß des UICC-Stagings hatte statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben ($p=0,016$ bzw. $p=0,020$). Je höher das UICC-Staging ausfiel, desto geringer war die Überlebenschance. In Abbildung 16 ist dessen Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt.

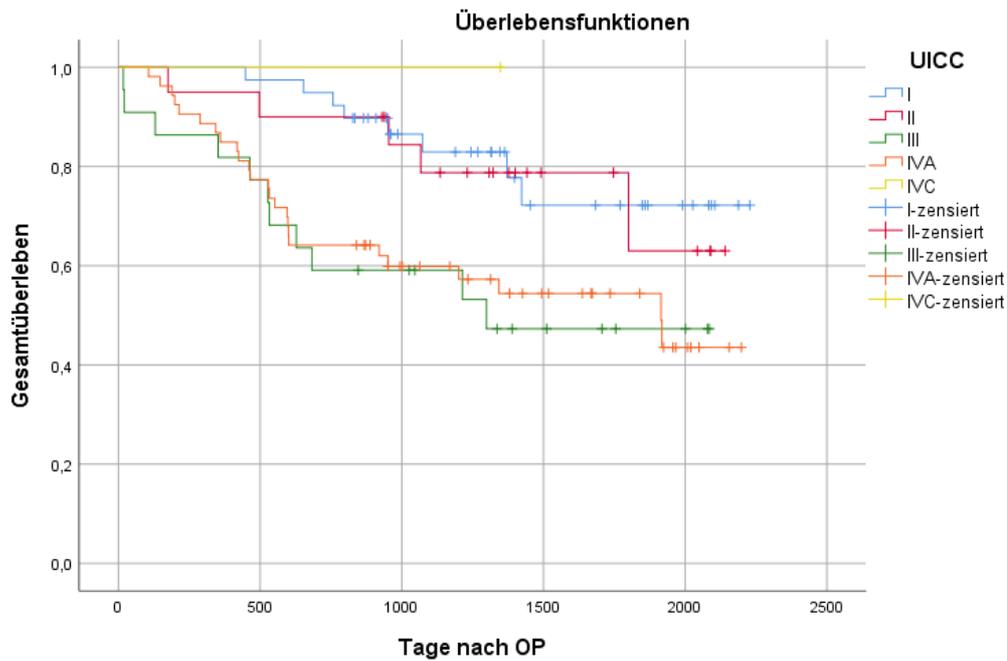


Abb. 16: Einfluss des Stagings auf das Gesamtüberleben

3.2.2 Tumorgröße (pT)

In diesem Kapitel wird zunächst auf die Einteilung auf Grundlage der 7. Auflage der Klassifikation eingegangen, um im Anschluss zu erörtern, bei welchen Patienten sich der T-Status anhand der neuen UICC-Klassifikation ändert.

Nach der 7. Auflage, der zum Zeitpunkt der OP gültigen TNM-Klassifikation, waren mit 51 Fällen (37,8 %) die meisten der OSCC in Kategorie T1, welche einer Tumorausdehnung bis zu 2 cm entspricht. Am zweithäufigsten gab es Kategorie T2 mit einer Größe von mehr als 2 bis zu 4 cm mit 39 Fällen (28,9 %). In Kategorie T3 ab einer Größe von 4 cm befanden sich die wenigsten Patienten mit 13 Fällen (9,6 %). 31 orale Plattenepithelkarzinome (23,0 %) entsprachen Kategorie T4a. Dabei sind Knochen, tiefe Zungenmuskulatur, Kieferhöhle oder Gesichtshaut vom Tumor infiltriert. T4b entspräche einer Infiltration der Pterygoidregion, der Schädelbasis oder der Arteria carotis interna, jedoch wurde in der vorliegenden Studie kein Patient dieser Kategorie zugeordnet. Die Verteilung des T-Status gemäß der 7. Auflage der UICC-Klassifikation ist in Abbildung 17 dargestellt.

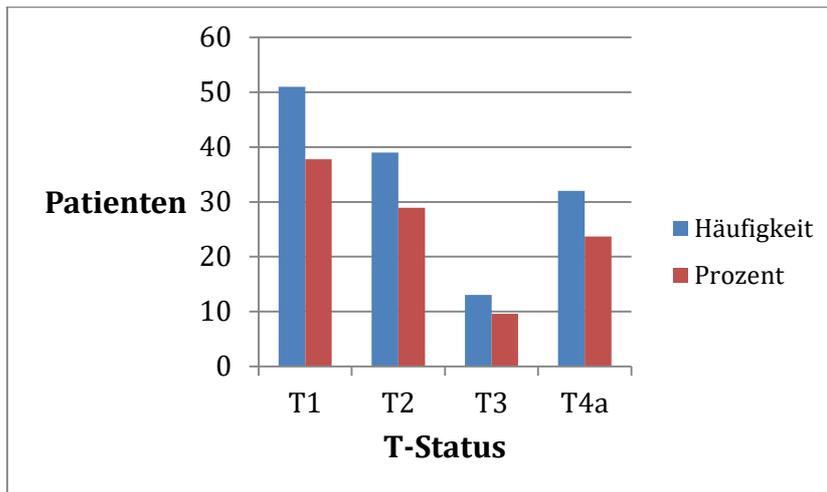


Abb. 17: T-Status in absoluten Zahlen und Prozent gemäß der 7. Auflage

Im Vergleich dazu wird durch nachträgliche Einteilung der Patientenfälle gemäß den Richtlinien der 8. Auflage zusätzlich die Infiltrationstiefe beurteilt, um den T-Status festzulegen. Von den insgesamt 135 Patientenfällen mussten 14 Fälle ausgeschlossen werden, da bei diesen kein passendes Präparat verfügbar war, um die Infiltrationstiefe zu messen. Somit wurden 121 OSCC neu klassifiziert. Dadurch ergaben sich für den T-Status vier annähernd gleich große Gruppen. Die Klassifizierung der 31 Patienten mit pT4 blieb gleich, da sich dort die Infiltrationstiefe nicht auswirkt. Ebenfalls 31 Patienten erhielten Stadium T3 und damit 18 Personen mehr als zuvor. Der Gruppe T1 gehörten 27 Patienten an, was einer Abnahme von 24 Personen entspricht. Mit 32 Personen wurden die meisten Patienten der Gruppe T2 zugeordnet und damit sieben Patienten weniger als zuvor. In Abbildung 18 wird der Unterschied des pT-Status anhand der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC grafisch dargestellt.

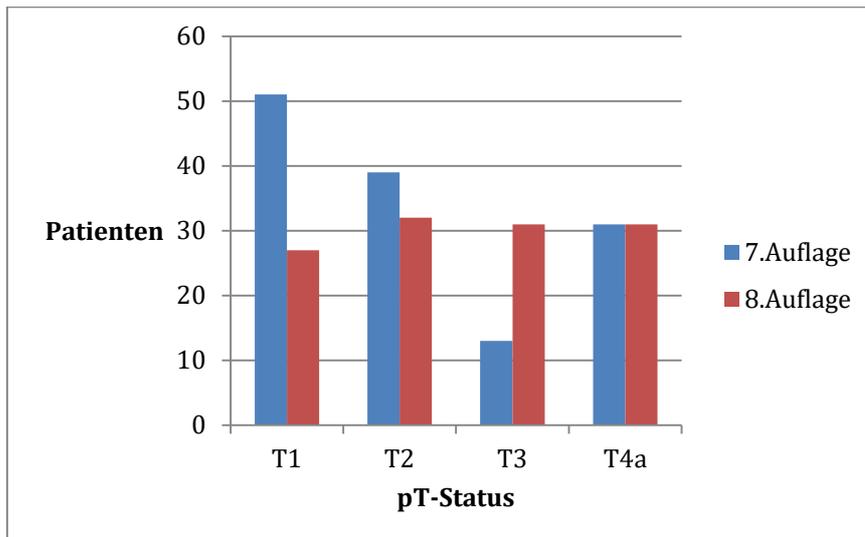


Abb. 18: pT-Status der Patienten klassifiziert nach 7./8. Auflage der TNM-Klassifikation

Anzumerken ist, dass 91 Fälle ihren pT-Status durch die neue Auflage behalten haben. Bei zwölf Patienten hat sich jedoch eine Erhöhung um eine Stufe von pT1 zu pT2 und in 16 Fällen von pT2 zu pT3 ergeben. Somit hat sich der pT-Status bei insgesamt 28 Patienten um eine Stufe erhöht und in zwei Fällen sogar um zwei Stufen von pT1 zu pT3. Die Einbeziehung der Infiltrationstiefe kann dazu führen, dass ein OSCC im Staging (siehe 3.2.1) höher eingruppiert wird und sich somit die Therapieempfehlungen gemäß der Leitlinie ändern. Das Stadium, das unter anderem durch den T-Status bestimmt wird, hat Einfluss auf die Empfehlungen zu einer postoperativen Radio-/Radiochemotherapie, da diese bei Stadium 3 in der Konsultationsfassung der Leitlinie empfohlen wird [68].

3.2.2.1 Einfluss auf das Gesamtüberleben

Eine der zentralen Fragestellungen der Arbeit war der Einfluss des T-Status auf das Gesamtüberleben insbesondere nach Neuklassifikation gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifizierung. Gemäß der 7. Auflage zeigte sich bei Untersuchung der 2-Jahres-Überlebensrate für pT1 die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit mit 90,2 %. Die Gruppe pT2 hatte nach zwei Jahren die zweithöchste Überlebensrate mit 76,9 %, gefolgt von pT4 mit einer Überlebensrate von 68,8 %. Gruppe pT3 fiel dahinter mit 38,5 % Überlebenswahrscheinlichkeit stark ab. T1 hatte nach fünf Jahren die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit mit 67,9 %. Die Gruppen pT2 und

pT4 hatten mit 57,0 % bzw. 57,8 % eine ähnliche Überlebensrate. In Gruppe pT3 war die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 38,5 % genauso hoch wie nach zwei Jahren. Die Gesamtüberlebenszeiten nach zwei und fünf Jahren sind zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Gesamtüberleben je nach pT-Status (7. Auflage)

	2JÜR	5JÜR
pT1	90,2 %	67,9 %
pT2	76,9 %	57,0 %
pT3	38,5 %	38,5 %
pT4	68,8 %	57,8 %

Betrachtet man die Neuklassifikation nach der 8. Auflage, ergibt sich hinsichtlich der 2JÜR folgende Konstellation: Aus pT1 überlebten mit 89,5 % die meisten Patienten, gefolgt von pT2 mit 78,1 %. Aus den Gruppen pT3 und pT4a waren nach zwei Jahren noch 55,0 % bzw. 67,2 % am Leben. Nach fünf Jahren überlebten aus der Gruppe pT1 mit 74,5 % die meisten Patienten, gefolgt von pT2 mit 66,5 %. Aus den Gruppen pT3 und pT4a waren nach diesem Zeitraum noch 42,4 % bzw. 57,8 % am Leben. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Gesamtüberlebens der vier Gruppen, festgelegt durch den pT-Status nach der 8. Auflage, sind in Abbildung 19 dargestellt. Das Gesamtüberleben war sowohl nach der 7. Auflage als auch nach der 8. Auflage statistisch signifikant vom pT-Status abhängig ($p=0,029$ bzw. $p=0,023$).

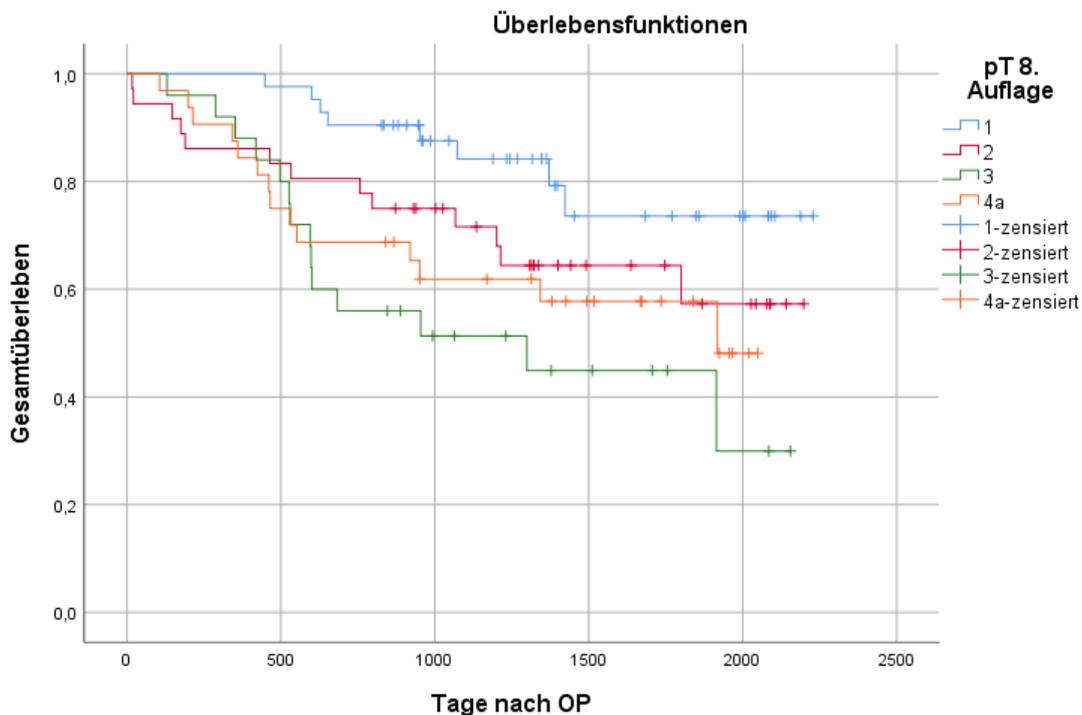


Abb. 19: Einfluss des pT-Status auf das Gesamtüberleben (8. Auflage)

3.2.2.2 Einfluss auf das rezidivfreie Überleben

Zusätzlich wurde der Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (*engl.* recurrence free survival =RFS) untersucht. Die rezidivfreien 2- und 5-Jahres-Überlebensraten nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation sind in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Rezidivfreies Überleben je nach pT-Status (7. Auflage)

	2JÜR	5JÜR
pT1	78,4 %	63,0 %
pT2	69,2 %	45,4 %
pT3	30,8 %	30,8 %
pT4	62,5 %	49,0 %

Nach der 8. Auflage lag die rezidivfreie 2JÜR für pT1 bei 85,7 %, für pT2 bei 73,5 %, für pT3 bei 43,8 % und für pT4 bei 62,5 %. Nach fünf Jahren waren in pT1 67,5 %, in pT2 59,9 % und in pT3 31,2 % der Patienten rezidivfrei. Der Einfluss des T-Status gemäß der 8. Auflage auf das rezidivfreie Überleben ist in Abbildung 20 dargestellt. Der pT-Status wirkte sich demnach sowohl nach der 7. Auflage als auch nach der

8. Auflage statistisch signifikant auf das rezidivfreie Überleben aus ($p=0,015$ bzw. $p=0,005$).

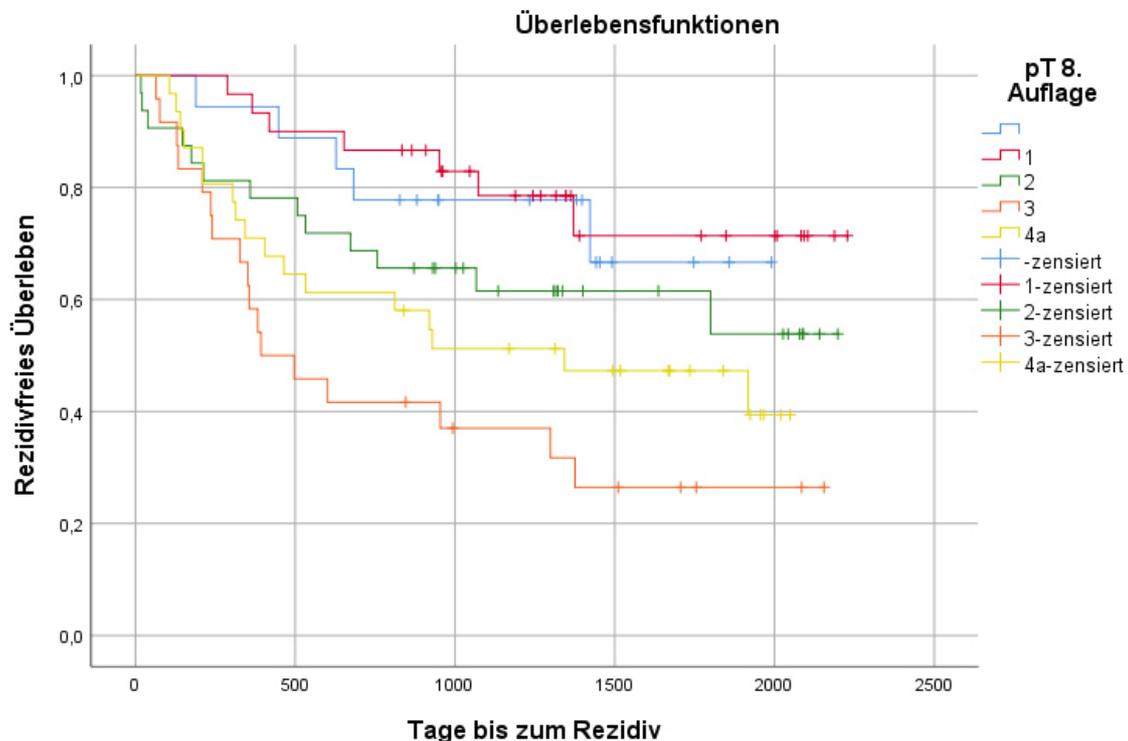


Abb. 20: Einfluss des pT-Status (8. Auflage) auf die Entwicklung eines Rezidivs

3.2.3 Regionaler Lymphknotenstatus (pN)

Gemäß der 7. Auflage der TNM-Klassifikation ist der regionale Lymphknotenbefall durch sechs Klassifizierungen von N0 bis N3 beschrieben. Dazu wird das Gewebe der ND auf tumorhaltige Lymphknoten untersucht. Im Regensburger Kollektiv wiesen mit 87 Patienten (63,5 %) knapp zwei Drittel keine Lymphknotenmetastasen auf und entsprachen somit N0, wie in Abbildung 21 gezeigt ist. Bei 49 Patienten (36,6 %) wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. In einem solitären Lymphknoten bis 3 cm, entsprechend N1, waren in 17 Fällen (12,6 %) Tumorzellen detektierbar. In den N2-Stadien von N2a bis N2c wird der Befall der Lymphknoten nach den Kriterien anatomische Lage und Größe der Lymphknotenmetastasen eingeteilt. Dabei entsprach ein Patient N2a. Der Klassifikation N2b, welche multiple ipsilaterale Metastasen bis zu 6 cm Größe beschreibt, wurden mit 21 Fällen (15,3 %) die

meisten Patienten zugeordnet. Bei zehn Patienten (7,3%) wurde N2c festgesetzt, entsprechend bi- bzw. kontralateralen Lymphknotenmetastasen mit einer Größe bis zu 6 cm. Die Klassifizierung N3 mit einem tumorösen Lymphknoten von mehr als 6 cm in der größten Ausdehnung kam nicht vor.

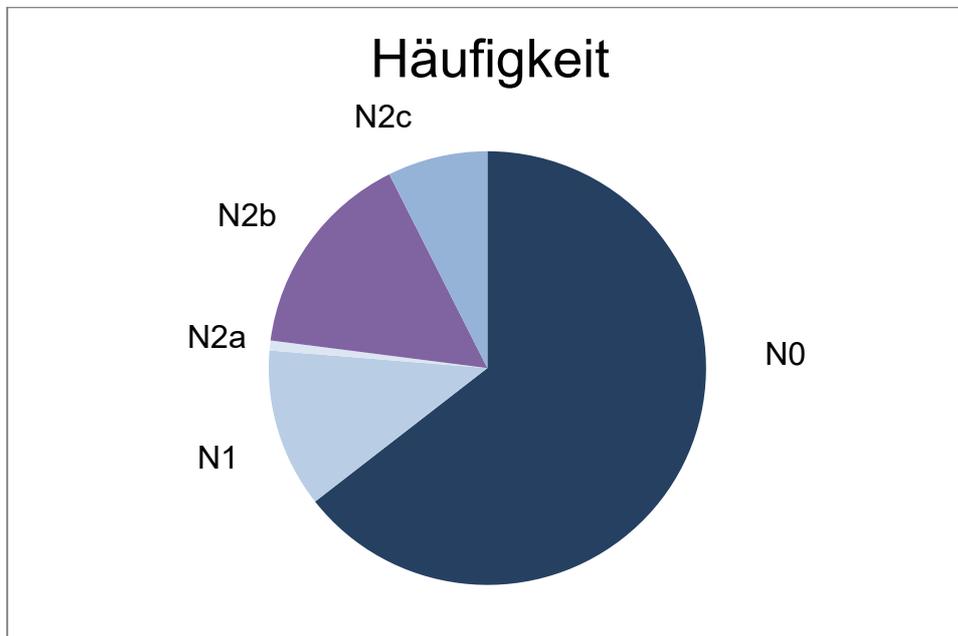


Abb. 21: Relative Häufigkeiten des N-Status

Eine zervikale Lymphknotenmetastasierung wirkte sich statistisch signifikant auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben aus. Patienten mit befallenen Lymphknoten hatten sowohl in Bezug auf OS als auch auf RFS eine geringere Überlebenschance (p=0,004 bzw. p=0,011).

3.2.4 Fernmetastasen (M)

In nur einem einzigen Fall (0,7 %) konnten Fernmetastasen detektiert werden. Der Patient wurde mit einer adjuvanten Radiochemotherapie behandelt und entwickelte bis dato kein Rezidiv.

3.2.5 Weitere anatomische Strukturen zur Klassifizierung

Weitere Strukturen, deren Invasion in der TNM-Klassifikation erfasst wird, sind Lymphgefäße (L), Blutgefäße (V) und Perineuralscheiden (Pn). Weiterhin wird ein intraoperativ verbliebener Residualtumor bei mikroskopischer Größe mit R1 und bei makroskopischer Sichtbarkeit mit R2 angegeben. Von einer Lymphangiosis carcinomatosa waren zehn Patienten (7,4 %) betroffen. Diese hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das RFS ($p=0,641$) und auf das Gesamtüberleben ($p=0,835$). Eine Invasion des OSCC in Blutgefäße war in insgesamt vier Fällen (3,0 %) detektierbar. Dieser Prognosefaktor wirkte sich mit $p=0,013$ statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben aus, jedoch wurde kein signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben gefunden ($p=0,118$). Weiterhin wurde bei 15 Patienten (11,1 %) eine Perineuralscheideninvasion des OSCC diagnostiziert, was sich ebenfalls als statistisch signifikanter Prognosefaktor auf das Gesamtüberleben erwies ($p=0,023$). Auf das RFS hingegen wirkte sich eine Perineuralscheideninvasion statistisch nicht signifikant aus ($p=0,120$). Ein Fall wurde aus der Berechnung ausgeschlossen, da für diesen keine Angaben zu M, L, V, Pn und R vorlagen. Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten wurden ohne mikroskopisch detektierbaren Residualtumor (= R0) operiert.

3.2.6 Tumorigradung

Durch das histopathologische Grading wird die Differenzierung des Gewebes beschrieben, inwieweit einzelne Tumorzellen von der ursprünglichen Zellbiologie abweichen. Die meisten OSCC waren mit 106 Fällen (78,5 %) mäßig differenziert und wurden damit der Kategorie G2 zugeordnet. Danach folgte die Kategorie G3 der schlecht differenzierten Tumore mit 15 Patienten (11,1 %). 13 Patienten (9,6 %) wurden in der Kategorie G1 den gut differenzierten Tumoren zugerechnet. Die Gruppe der undifferenzierten OSCC enthielt nur einen Fall, wie in Abbildung 22 dargestellt ist. Das Grading hatte weder auf OS noch auf RFS einen statistisch signifikanten Einfluss ($p=0,171$ bzw. $p=0,596$).

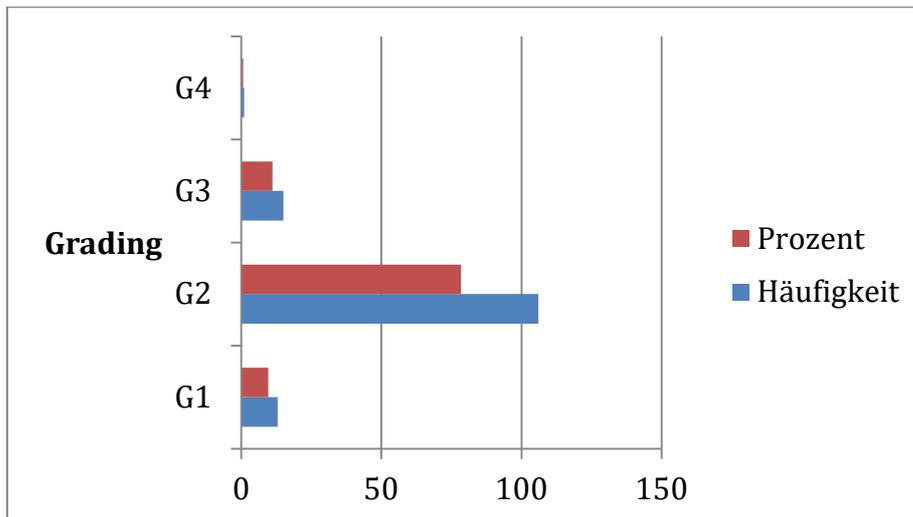


Abb. 22: Grading der OSCC in relativer und absoluter Häufigkeit

3.3 Rezidive

Im Nachbeobachtungszeitraum von der OP bis zur letzten Nachuntersuchung im März/April 2019 trat bei 30 (22,2 %) der insgesamt 135 Patienten ein Rezidiv auf. Die Zeit bis zur Diagnose eines Rezidivs im Rahmen der Nachsorge ist in Abbildung 23 aufgeführt. Innerhalb der ersten hundert Tage nach der OP ereigneten sich drei Rezidive nach 39, 65 und 76 Tagen. Ab dem Zeitpunkt der OP bis eineinhalb Jahre danach zeigten sich konstant hohe Rezidivverkrankungen, danach nimmt deren Anzahl deutlich ab. Nach zwei Jahren bis zum Ende der Nachsorgeuntersuchungen wurden nur noch drei Rezidivdiagnosen gestellt.

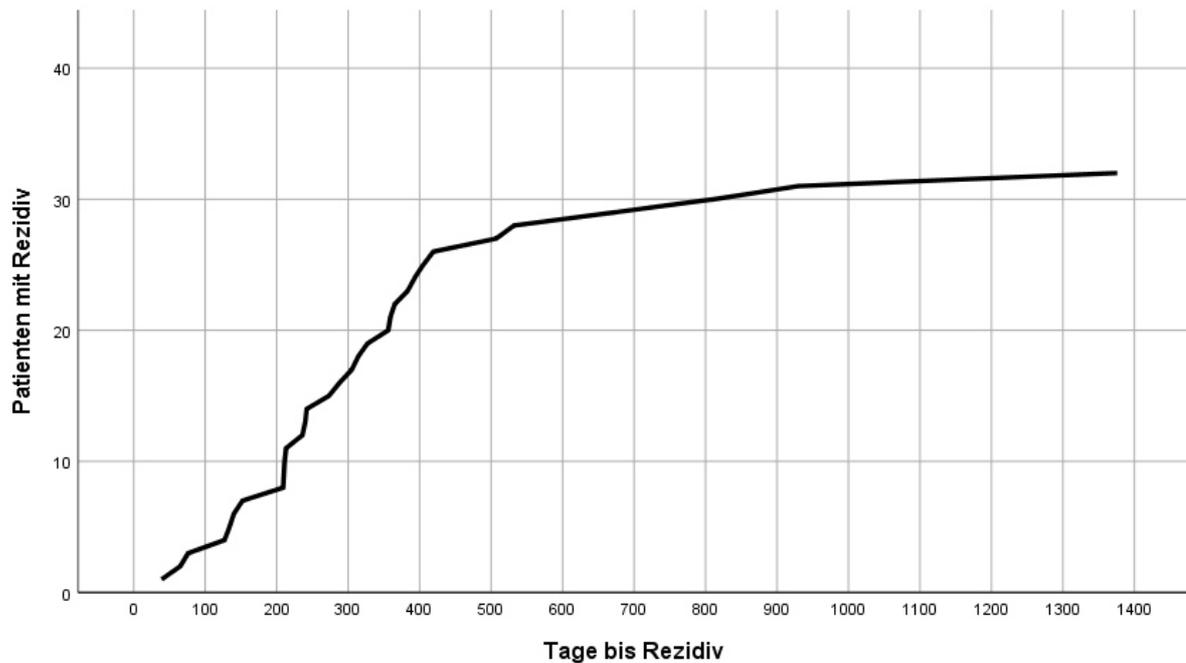


Abb. 23: Tage bis zur klinischen Diagnose eines Rezidivs

Da einige Patienten mehrfach Rezidive entwickelten, wurden Lokalrezidive, Fernmetastasen- und Lymphknotenrezidive anhand eines Streudiagramms in Abbildung 24 zusammengefasst betrachtet. Damit wird das zeitliche Auftreten der Rezidive dargestellt. Diese traten zwischen 39 und 1.376 Tagen (etwa drei Jahre und neun Monate) nach dem OP-Datum auf. Auffällig ist hier, dass die meisten Rezidive innerhalb von einem bis eineinhalb Jahren nach der Tumorresektion auftraten. Mit 19 Fällen entwickelten die meisten Patienten lokale Rezidive, 15 Patienten erlitten regionale Lymphknotenrezidive und neun Patienten Fernmetastasen. Der Mittelwert des Zeitraumes bis zur Entwicklung eines Rezidivs beträgt mit 360 Tagen knapp ein Jahr, wohingegen der Median bei 310 Tagen liegt. Der Einfluss des Resektionsrandes auf die Entwicklung eines Rezidivs wird im folgenden Kapitel näher erläutert.

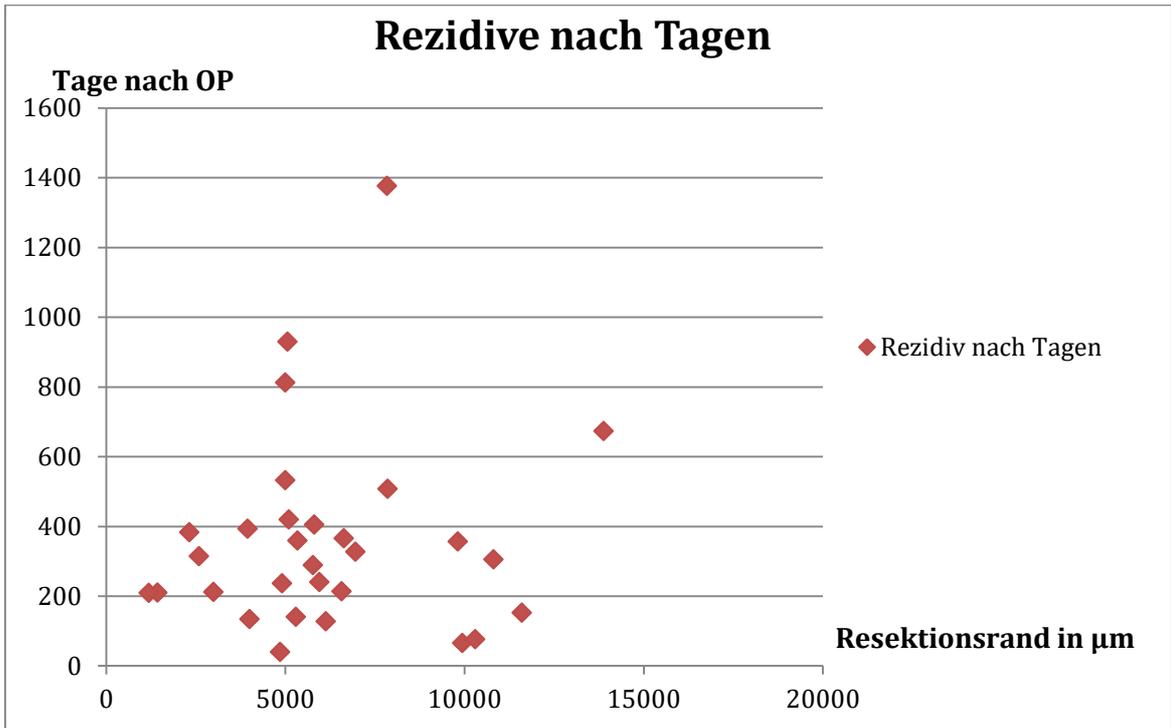


Abb. 24: Zeitliches Auftreten der Rezidive in Abhängigkeit vom Resektionsrand in Mikrometer

3.4 Überlebensanalyse in Bezug auf den Resektionsstatus

Im Folgenden wird der Einfluss des histologischen Parameters Resektionsstatus auf die Rezidiventwicklung und das Gesamtüberleben der Patienten untersucht. Der tumorfreie Resektionsrand wurde am eingescannten Schnittpräparat digital vermessen. Die Größenangaben sind auf ganze Mikrometer gerundet.

3.4.1 Verteilung der tumorfreien Resektionsränder

Von den insgesamt 135 Patienten mussten zehn ausgeschlossen werden, da sie die Vorauswahlkriterien aus Kapitel 2.1 nicht erfüllten. Von den verbleibenden 125 Fällen wurde bei 83 Patienten intraoperativ eine Nachresektion durchgeführt, was knapp 64 % entspricht. Der Mittelwert des tumorfreien Resektionsrandes aller Präparate entsprach 6,024 mm mit einem Minimum von 172 μm und einem Maximum von 16.995 μm . Die Patienten wurden je nach Resektionsstatus in aufsteigender Reihenfolge in drei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 waren 73 Patienten (58,4 %), bei denen ein ausreichender Resektionsrand größer als 5 mm gemessen wurde, in Gruppe 2 waren 47 Patienten (37,6 %) mit knappem Resektionsrand größer 1 mm bis 5 mm und in Gruppe 3 waren fünf Patienten (4 %) mit einem Resektionsrand von kleiner oder gleich 1 mm. Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand der Kriterien des „Royal College of Pathologists“ für Resektionsränder [93]. Die Verteilung der Resektionsränder innerhalb der Gruppen ist in Abbildung 25 anhand eines Kreisdiagramms dargestellt.

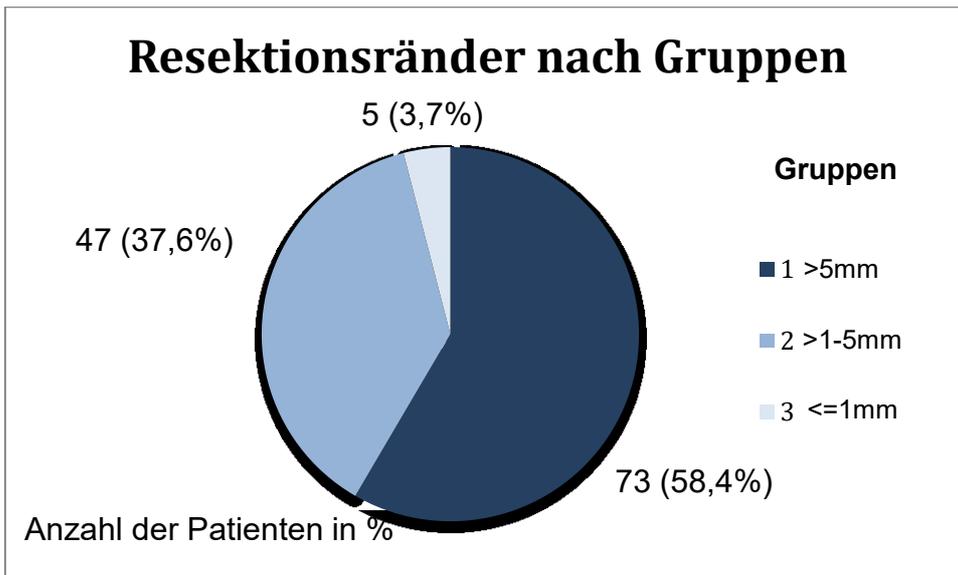


Abb. 25: Verteilung der Resektionsränder

3.4.2 Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben

Der Einfluss des intraoperativ erzielten Resektionsrandes auf das Gesamtüberleben ist eine der zentralen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit. Die Patienten stellten sich postoperativ im Rahmen der Tumornachsorge regelmäßig in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Regensburg vor. Die Überlebenschancen nach zwei und fünf Jahren sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Gesamtüberleben je nach Resektionsstatus

Gruppe	2JÜR	5JÜR
1	75,3 %	65,5 %
2	78,7 %	56,6 %
3	40,0 %	40,0 %

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten nach der Tumorresektion sind in Abbildung 26 dargestellt. Insgesamt war der Einfluss des mikroskopisch gemessenen Resektionsrandes auf das Gesamtüberleben der Patienten statistisch nicht signifikant ($p=0,117$).

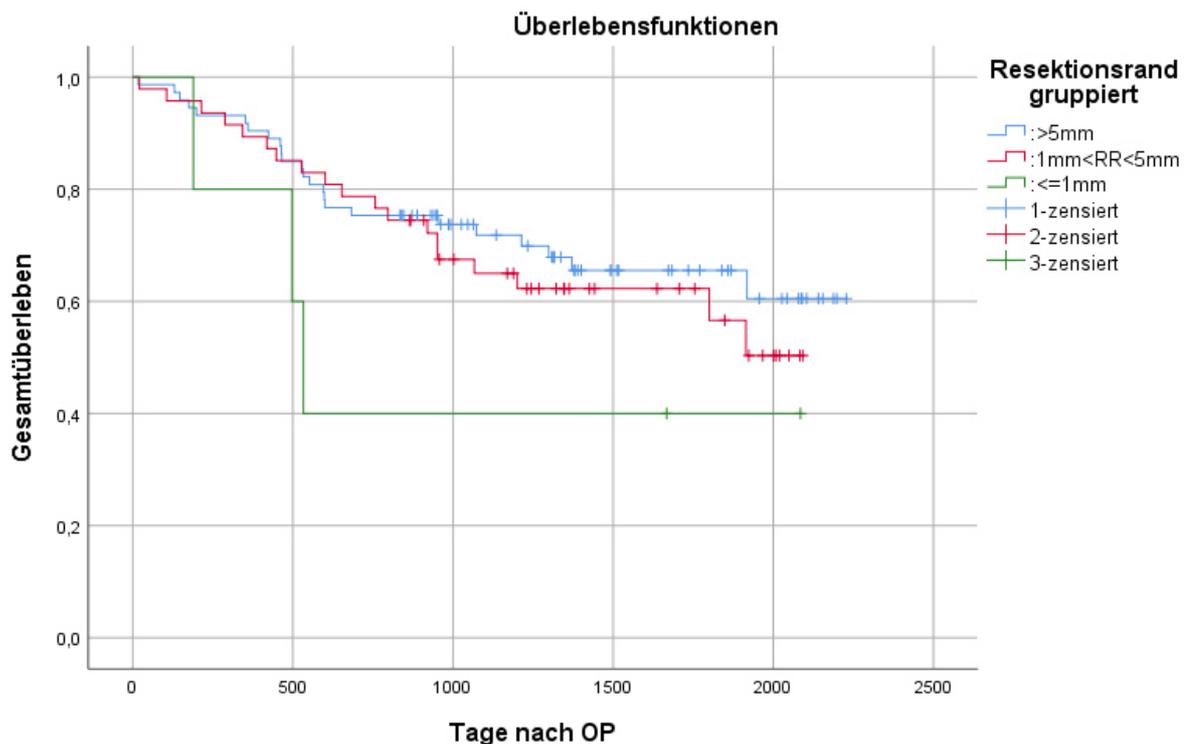


Abb. 26: Gesamtüberleben nach fünf Jahren je nach Resektionsstatus

In der vorliegenden Statistik wurde bei Angabe der Überlebenswahrscheinlichkeiten das Gesamtüberleben vom rezidivfreien Überleben unterschieden, auf welches im folgenden Kapitel näher eingegangen wird.

3.4.3 Einfluss des Resektionsrandes auf rezidivfreies Überleben

Die Patienten wurden anhand ihres Resektionsstatus gemäß der in Kap. 3.4.1 vorgestellten Kriterien in drei Gruppen eingeteilt. Die rezidivfreie Überlebenszeit nach zwei und fünf Jahren ist in Tabelle 5 aufgeführt. In der 2JÜR unterschieden sich die Gruppen 1 und 2 kaum voneinander. Die Nachbeobachtung der Patienten zeigte mit abnehmendem Resektionsrand ein verringertes RFS, jedoch war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant ($p=0,244$).

Tabelle 5: Rezidivfreies Überleben je nach Resektionsstatus

Gruppe	2JÜR	5JÜR
1	67,1 %	55,9 %
2	66,0 %	49,2 %
3	40,0 %	40,0 %

Die Kaplan-Meier-Kurven der drei Gruppen bezüglich RFS sind in Abbildung 27 dargestellt.

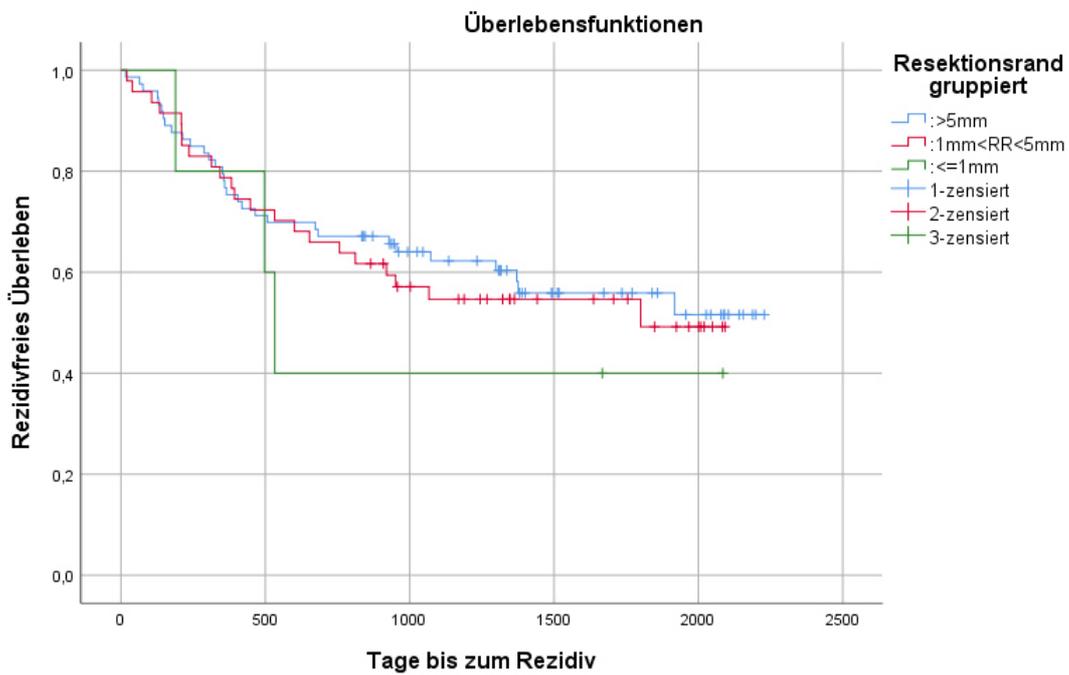


Abb. 27: Rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren je nach Resektionsstatus

3.5 Überlebensanalyse in Bezug auf die Infiltrationstiefe

Neben dem Einfluss des Resektionsrandes soll in der vorliegenden Arbeit auch geprüft werden, welchen Einfluss die Infiltrationstiefe auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben hat.

3.5.1 Verteilung der Infiltrationstiefe im Patientenkollektiv

Von den 135 Patienten konnten 125 für die Messung der Infiltrationstiefe verwendet werden, da bei den restlichen Fällen keine geeigneten Präparate zur Verfügung standen. Das Patientenkollektiv wurde gemäß der in Kap. 3.5.2.2 vorgestellten Definition: Gruppe 1: < 5 mm, Gruppe 2: $5 \leq \text{DOI} < 10$ mm und Gruppe 3: ≥ 10 mm in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppen waren annähernd gleich groß mit 37 Patienten in der ersten Gruppe, 43 Patienten in Gruppe 2 und 45 Patienten in der dritten Gruppe. Deren Verteilung ist in Abbildung 28 dargestellt.

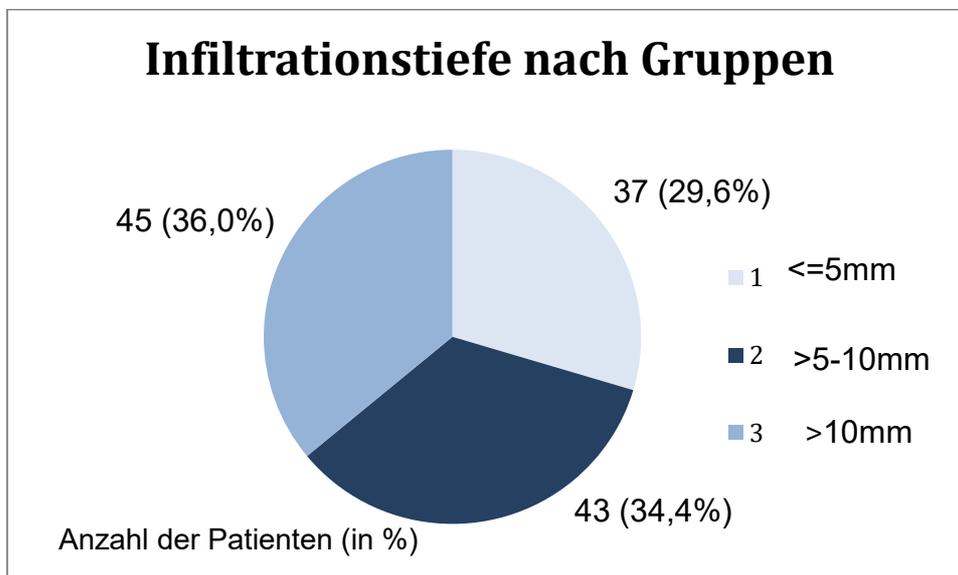


Abb. 28: Verteilung der Infiltrationstiefe

3.5.2 Einfluss der Infiltrationstiefe auf das Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben nach zwei und fünf Jahren in den Gruppen aufgeteilt nach der Infiltrationstiefe ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Gesamtüberleben je nach Infiltrationstiefe

Gruppe	2JÜR	5JÜR
1	94,6 %	75,5 %
2	76,7 %	62,0 %
3	57,8 %	48,8 %

Die Infiltrationstiefe war ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten ($p=0,015$). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der drei Gruppen werden in Abbildung 29 gezeigt.

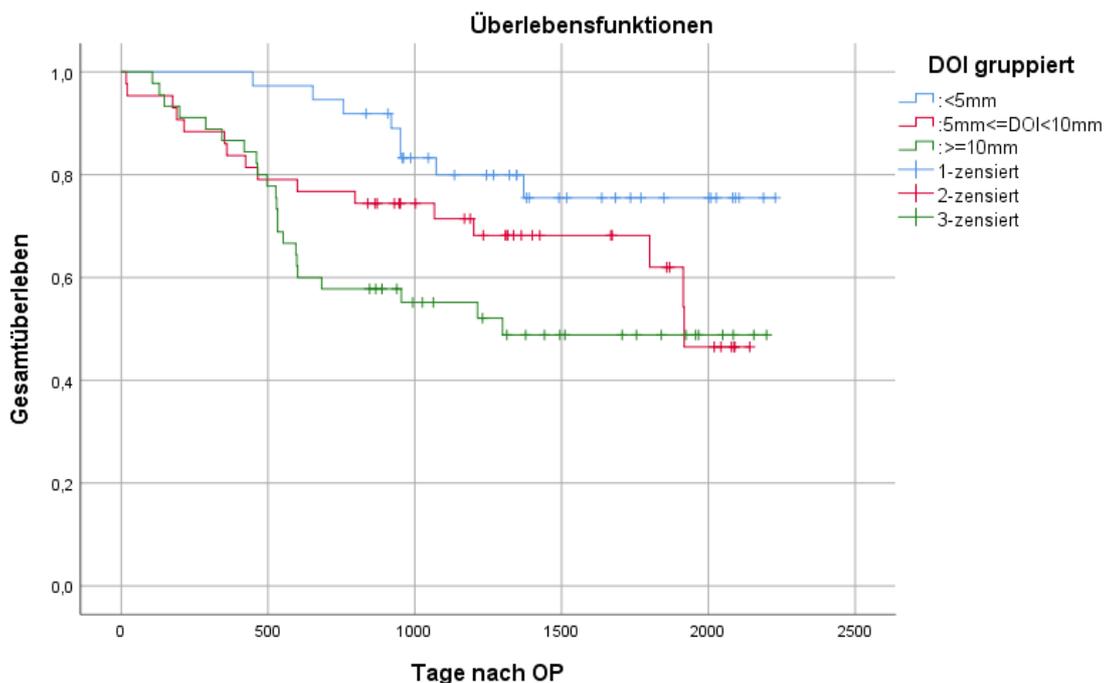


Abb. 29: Gesamtüberleben nach fünf Jahren je nach Infiltrationstiefe

3.5.3 Einfluss der Infiltrationstiefe auf rezidivfreies Überleben

Die Auswirkung der Infiltrationstiefe auf ein rezidivfreies Überleben wurde anhand der Daten aus den Nachsorgeuntersuchungen erfasst. Rezidivfreies Überleben

umfasst den Zeitraum, in dem Patienten weder durch Tod noch durch die klinische Diagnose eines Rezidivs vorzeitig aus der Studie ausscheiden.

Eine Auflistung der gruppierten Überlebensraten nach zwei und fünf Jahren ist in Tabelle 7 gezeigt. Die Infiltrationstiefe wirkte sich als statistisch signifikanter Prognosefaktor auf ein rezidivfreies Überleben aus, da mit zunehmender Infiltrationstiefe die Wahrscheinlichkeit dafür abnahm ($p=0,001$).

Tabelle 7: Rezidivfreies Überleben je nach Infiltrationstiefe

Gruppe	2JÜR	5JÜR
1	89,2 %	70,4 %
2	65,1 %	52,9 %
3	46,7 %	38,5 %

In Abbildung 30 sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der drei Gruppen bezüglich des rezidivfreien Überlebens dargestellt.

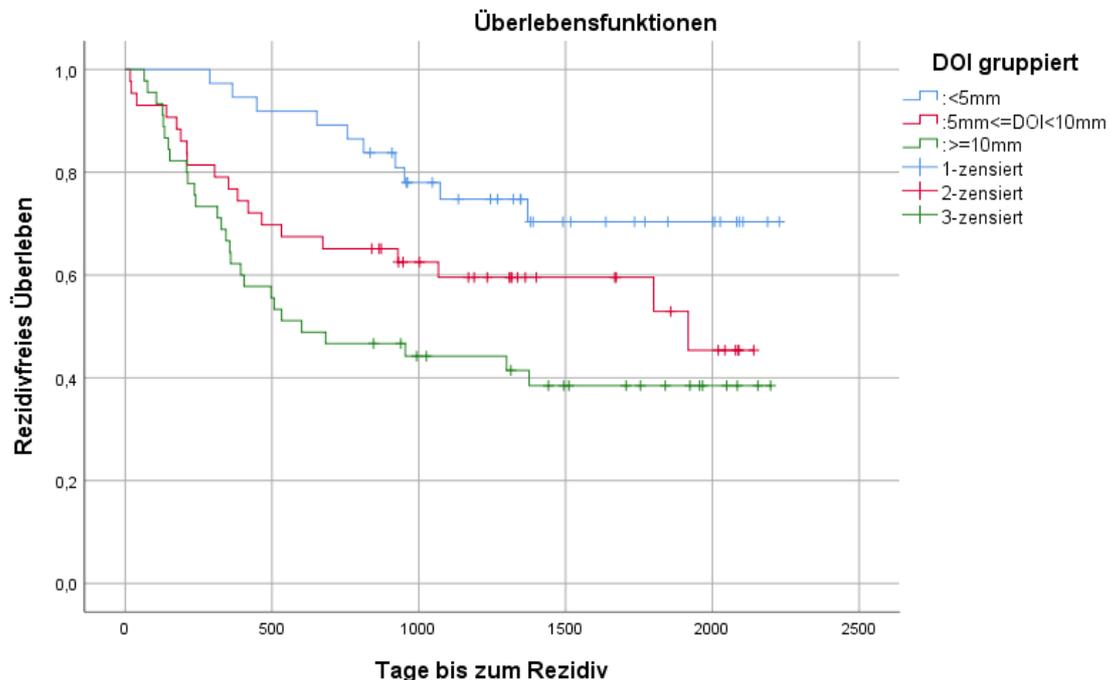


Abb. 30: Rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren je nach Infiltrationstiefe

3.5.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Alle Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zeigten, wurden anschließend im multivariaten Modell (Cox-Regression) geprüft. Ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben wurde in der univariaten Analyse für eine Infiltrationstiefe ≥ 5 mm, LK1, pT-Status3+4, Pn1 und V1 festgestellt. Dagegen konnte in der multivariaten Analyse nur für eine Gefäßinvasion durch OSCC ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gefunden werden ($p=0,014$). Eine multivariate Analyse bezüglich des RFS konnte für keinen Parameter einen signifikanten Einfluss feststellen. Die Ergebnisse der in der univariaten Analyse signifikanten Parameter sind in Tabelle 8 für das Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse dargestellt.

Tabelle 8: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Parameter	n	p-Wert
DOI ≥ 5 mm	81	0,108
pT3+4	56	0,838
Lymphknotenmetastasierung	40	0,136
V1	3	0,014
Pn1	14	0,105

3.5.5 Cut-off-Wert der Infiltrationstiefe

Der ideale Cut-off-Wert der Infiltrationstiefe zur Unterscheidung einer Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe liegt für das vorliegende Kollektiv bei 6 mm. In der ersten Gruppe bis 6 mm Infiltrationstiefe waren 48 Personen und davon überlebten 68,6 % einen Zeitraum von fünf Jahren rezidivfrei. Dagegen waren in der zweiten Gruppe 87 Personen mit einer Infiltrationstiefe von mehr als 6 mm, deren rezidivfreie 5JÜR bei 44,2 % lag. Die Unterscheidung zweier Gruppen mit einem Cut-off-Wert von 6 mm war sowohl für das rezidivfreie Überleben ($p=0,007$) als auch für das Gesamtüberleben statistisch signifikant ($p=0,010$). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des rezidivfreien Überlebens der beiden Gruppen werden in Abbildung 31 gezeigt.

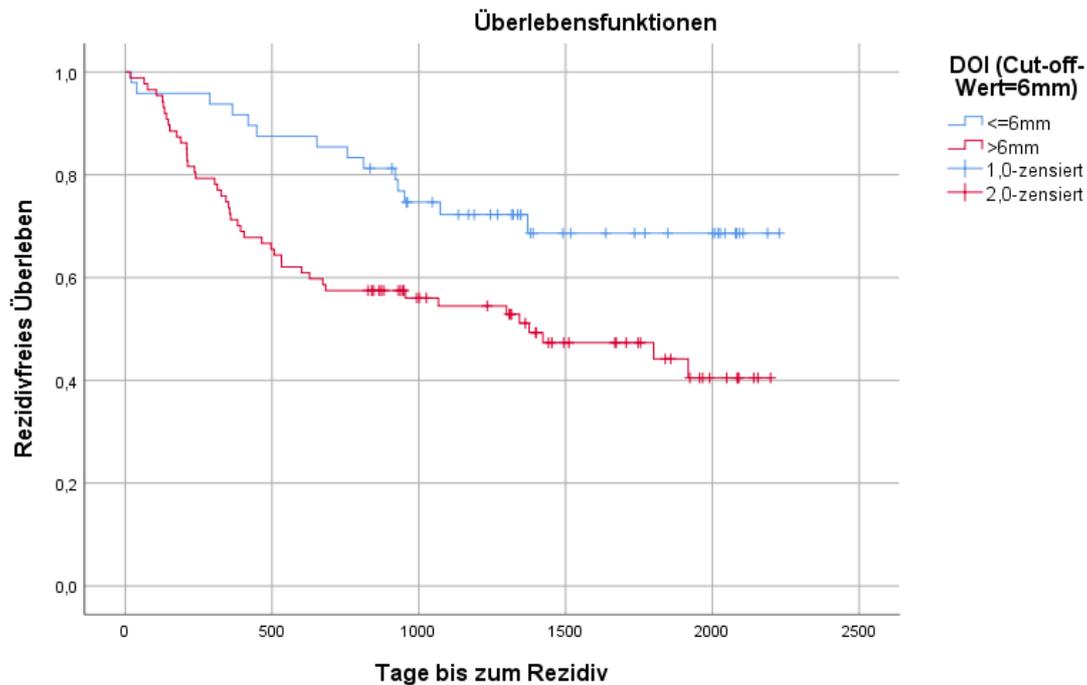


Abb. 31: Rezidivfreies Überleben der Gruppe 1 (blau) mit einer Infiltrationstiefe ≤ 6 mm und der Gruppe 2 (rot) mit einer Infiltrationstiefe > 6 mm

3.5.6 Einfluss der Infiltrationstiefe auf Lymphknotenmetastasierung

Bei erhöhter Infiltrationstiefe kam es im T-Test statistisch signifikant häufiger zu einer Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten ($p=0,032$). Insgesamt wurde bei 48 Patienten (38,7 %) eine Metastasierung in zervikale Lymphknoten festgestellt. In dieser Gruppe lag der Mittelwert der Infiltrationstiefe bei 9,73 mm. Dahingegen lag der Mittelwert der Infiltrationstiefe bei den 76 Patienten (61,3%) in der Gruppe ohne zervikalen Lymphknotenbefall bei 7,71 mm.

4. DISKUSSION

Das orale Plattenepithelkarzinom macht etwa 90 % aller Kopf-Hals-Tumore aus und hat trotz moderner Behandlungsmethoden nur eine 5-Jahresüberlebensrate von 50 bis 60 % [4]. Außerdem liegt bereits bei Diagnose des Tumors in den frühen Stadien T1 und T2 die Wahrscheinlichkeit einer okkulten Metastasierung bei 27 bis 40 % [102],[103]. Obwohl es zuletzt Fortschritte in der Behandlung von Rezidivtumoren und metastasierenden OSCC durch eine neuartige Antikörpertherapie gab, ist die Risikoanalyse gefährdeter Patienten von großer Bedeutung, da die Überlebensrate Erkrankter in den vergangenen Jahren nicht entscheidend verbessert werden konnte [20]. Um die Therapie zu optimieren, ist es von enormer Bedeutung, anhand von aussagekräftigen Prognosefaktoren die Invasivität des Tumors zu bestimmen. Anhand dieser können Erkrankte in eine „high-risk“ und eine „low-risk“ Kategorie eingeteilt werden, welche als Grundlage für die Entscheidung dient, ob eine adjuvante Radio-/Radiochemotherapie durchgeführt wird [104],[105]. Dadurch könnten Patienten mit günstigen Prognosefaktoren von den Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie verschont werden [106].

Ein Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation auf das Regensburger Kollektiv zu beurteilen. In 28 Fällen wurde der T-Status um eine Kategorie erhöht und in zwei Fällen sogar um zwei Kategorien. Damit steigert sich bei ungefähr einem Viertel der Patienten auch das UICC-Stadium, was sich auf die Therapieentscheidung im Hinblick auf eine multimodale Therapie auswirkt. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand für den pT-Status im Gesamt- und rezidivfreien Überleben sowohl nach der 7. als auch nach der 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC, wobei sich die Klassifizierung nach der aktuellen 8. Auflage als noch etwas aussagekräftiger für eine Vorhersage der Prognose erweisen könnte. Dadurch wird durch die vorliegende Arbeit die Neuklassifikation des Staging-Systems gestützt. In einer Publikation von Spiro et al. kam es ab pT3/pT4 signifikant häufiger zu zervikaler Metastasierung, es wurde jedoch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt, was mit einer Nachresektion oder einer Kontrolle der Ausbreitung des Tumors durch Radiatio erklärt wurde [107]. Von Brandwein-Gensler et al. wurde publiziert, dass der T-Status signifikant mit dem Auftreten lokaler Rezidive verknüpft ist [108]. Auch in der

vorliegenden Arbeit war das rezidivfreie Überleben vom T-Status abhängig. Zusätzlich wurde für das UICC-Stadium ein signifikanter Einfluss auf die Rezidiventwicklung gezeigt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Suresh et al., in deren Studie ein signifikanter Einfluss eines niedrigen T-Status von T1/T2 auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben festgestellt wurde [109].

4.1 Einfluss der Infiltrationstiefe

Eine weitere Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Infiltrationstiefe auf die Prognose an OSCC erkrankten Patienten des Regensburger Kollektivs zu untersuchen. Die Infiltrationstiefe stellt für Ärzte einen wichtigen Prognosefaktor bei der Diagnose eines OSCC dar [77]. Die Auswirkung der Infiltrationstiefe auf den Krankheitsverlauf eines OSCC wird erforscht, seit Breslow im Jahr 1970 die Prognosefaktoren Tumordicke und Invasionsstadium für das maligne Melanom publizierte. Durch deren Messung konnte das Rezidiv- und Metastasierungsverhalten eingeschätzt werden, welches für die Therapieentscheidung von entscheidender Bedeutung ist [110].

In dieser Arbeit zeigte sich bei Gruppierung der Patienten je nach Infiltrationstiefe in Gruppe 1 bis 5 mm, in Gruppe 2 bis 10 mm und in Gruppe 3 von mehr als 10 mm ein statistisch signifikanter Einfluss auf eine Rezidiventwicklung. Nach zwei Jahren entsprach die rezidivfreie Überlebensrate zwischen 89 % in Gruppe 1 und 47 % in Gruppe 3. Nach fünf Jahren ergab sich über alle Gruppen hinweg eine rezidivfreie Überlebensrate von 55 %. Je Gruppe überlebten diesen Zeitraum 70, 45 und 38 % der Patienten tumorfrei. Auch in zahlreichen anderen Studien wurde dieser Zusammenhang belegt, die Autoren kamen jedoch zu unterschiedlichen Grenzwerten der Invasionstiefe, ab welchen statistisch signifikant mehr Rezidive auftraten. Von einem signifikanten Einfluss auf regionäre und lokale Metastasierung wurde von Pinto et al. ab **10 mm** Tumordicke (*engl.* tumor thickness =TT) [87] und von Mücke et al. ab **8 mm** TT [111] berichtet. Dieser Scheitelpunkt wird in der englischen Fachliteratur als „Cut-off-Wert“ bezeichnet und liegt beim Regensburger Kollektiv bei **6mm**. Die meisten Autoren postulierten eine DOI **ab 4 mm** [90],[104],[112]–[114] als Grenzwert. In einer Studie von Kozak et al. von 2019 wurde

festgestellt, dass bei alleiniger Verwendung dieses Grenzwertes kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Entwicklung von Rezidiven vorhanden war, jedoch hatte die DOI bei low-risk Tumoren in den Stadien I und II signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [106]. In der vorliegenden Studie wirkte sie sich univariat statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben aus, jedoch bestand in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss dieser Variable auf das Gesamtüberleben mehr. Die Gesamtüberlebensraten betragen nach zwei Jahren zwischen 95 % in Gruppe 1 und 58 % in Gruppe 3 und nach fünf Jahren zwischen 76 % in Gruppe 1 und 49 % in Gruppe 3. Über alle Gruppen hinweg betrug das Gesamtüberleben 63,2 % und war somit höher als die vom Robert Koch-Institut veröffentlichte gesamte Überlebenszeit von 50 bis 60 % nach fünf Jahren [4].

Von Shah et al. wurden bereits im Jahr 1976 Risikofaktoren für ein OSCC untersucht, die ein Therapieversagen durch lokale oder regionale Rezidive verursachen. Infiltrationstiefe des Tumors und tumorhaltige Resektionsränder (R1) waren demnach statistisch signifikant mit häufigerem Auftreten von lokalen und regionalen Metastasen assoziiert. Der high-risk Kategorie wurden außerdem Patienten mit kapselüberschreitenden Metastasen in den zervikalen Lymphknoten und Patienten mit Metastasen in multiplen Halslevels zugeordnet [115].

Auch in der vorliegenden Studie kam es bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger zu Rezidiven: 63,5% der Patienten ohne Lymphknoteninvolvierung im Gegensatz zu 44,9 % der Patienten mit dieser blieben innerhalb von fünf Jahren rezidivfrei.

Die Infiltrationstiefe umfasst nur den invasiven Anteil des OSCC von der Basalmembran gemessen, während die Tumordicke zusätzlich den exophytischen Anteil beinhaltet. Von Dirven et al. wurde ein möglicher Unterschied bei Verwendung der Tumordicke bzw. der DOI zur T-Klassifikation untersucht, da früher oft nur die Tumordicke im histologischen Befund erfasst wurde. Wenn statt der DOI die Tumordicke verwendet wurde, änderte sich die T-Klassifikation nur in knapp 4 % der Patientenfälle, wobei alle dadurch höher klassifiziert wurden. Obwohl in der achten Auflage der AJCC-Klassifikation (*engl.* American Joint Committee on Cancer) deren Unterscheidung hervorgehoben wird, eignen sich beide für die Einschätzung der Prognose bezüglich Metastasierung und Gesamtüberleben. Bei Fehlen der DOI ist es demnach vertretbar, auf die Tumordicke zurückzugreifen [116].

Spiro et al. publizierten 1986, dass eine Tumordicke **kleiner als 2 mm** unabhängig

vom Staging zu einer günstigeren Prognose beiträgt. Demnach eignet sich die Tumordicke besser als das Staging, um Therapieversagen durch Rezidive bzw. Gesamtüberleben einzuschätzen [117]. In der vorliegenden Studie gab es einen signifikanten Einfluss sowohl des UICC-Stadiums als auch der Infiltrationstiefe auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben.

In einer brasilianischen Studie von Pinto et al. wurde ein signifikanter Einfluss der Tumordicke auf das frühe Auftreten eines Rezidivs innerhalb eines Jahres nach chirurgischer Therapie eines OSCC festgestellt. In der Studie von Pinto et al. kam es ab einer Tumordicke von **10 mm** häufiger zu frühen Rezidiven, was T3 nach der derzeit aktuellen TNM-Klassifikation entspricht [87].

Folglich wird durch diese Publikation die Anwendung von postoperativer Radiatio bei Tumordicken von mehr als 10 mm gestützt. Dies entspricht der evidenzbasierten Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie, die momentan als Konsultationsfassung vorliegt, bei einem T-Status von T3/T4 postoperativ zu bestrahlen [68].

Almangush et al. untersuchten Patienten mit T1/T2, die über einen Zeitraum von 30 Jahren nachbehandelt wurden und von denen 20 bis 40 % bei der Erstvorstellung bereits Metastasen aufwiesen. Sowohl eine Invasionstiefe mit einem Cut-off-Wert von **4 mm** als auch Tumorknospen an der Tumordinvasionsfront (*engl.* Tumorbudding) mit einem Cut-off-Wert von fünf Tumorknospen und einem ungünstigen Invasionsmuster (*engl.* worst pattern of invasion: WPOI) hatten signifikanten Einfluss auf die Prognose. Patienten in der Kategorie high-risk erhielten eine multimodale Therapie und low-risk Patienten eine lokale chirurgische Therapie [104].

Da bei präoperativer Biopsie in manchen Fällen nur ein kleiner Teil des Tumors erfasst werden kann, unterschieden sich die Messungen der Infiltrationstiefe prä- und postoperativ. Ein Nachteil der histopathologischen Untersuchung des Tumorgewebes ist, dass sie definitiv erst nach der OP möglich ist und es dann für Modifikationen in der chirurgischen Behandlungsplanung zu spät ist [104]. Prognostisch ungünstige Risikofaktoren wie eine Tumordicke größer als 4 mm, ungünstiges Invasionsmuster und Tumorbudding mit mehr als fünf Nestern beeinflussten in einer Publikation von Almangush et al. die Prognose signifikant. Als Entscheidungsgrundlage für die Festlegung der Therapie dient postoperativ die histopathologische Aufbereitung mittels Messung der Infiltrationstiefe, Tumorbudding und WPOI des Tumors [88]. Ein Vorteil der genannten Parameter ist, dass sich diese histopathologisch auf einem

HE-Schnitt des Tumors bestimmen lassen, ohne dass weitere Spezialfärbungen nötig werden [118].

Von Fakih et al. wurden Patienten mit T1/T2 N0 M0 OSCC der Zunge untersucht. Als Prognosefaktor für den Befall der zervikalen Lymphknoten stellte sich eine Infiltrationstiefe größer als **4 mm** heraus, ab welcher es statistisch signifikant häufiger zu Metastasierung in zervikale LK kommt. Deshalb wird erst ab diesem Wert zu einer elektiven ND geraten, um die potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen einer ND bei Patienten zu vermeiden, die nur selten von einer Metastasierung in zervikale LK betroffen sind [113].

Auch in der vorliegenden Studie gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Infiltrationstiefe und einer Metastasierung in zervikale Lymphknoten. Dabei lag deren Mittelwert für Patienten ohne zervikale Metastasierung bei 7,71 mm und für Patienten mit zervikaler Metastasierung bei 9,73 mm.

Von Alaeddini et al. wurde die Korrelation von Invasionsmodus mit dem HRA- (*engl.* histologic risk assessment) Gradingssystem von Brandwein-Gensler et al. untersucht. Damit wird die Prognose von Patienten mit OSCC anhand der Risikofaktoren perineurale oder lymphozytäre Infiltration oder ungünstiges Invasionsmuster eingeschätzt. In diesem Modell werden zwei Invasionsmodi unterschieden, zum einen eine kollektive Zellinvasion (*engl.* collective cell invasion =CCI) und zum anderen Umwandlung von epithelialelem zu mesenchymalem Gewebe (*engl.* epithelial mesenchymal transition =EMT). Diese beiden Mechanismen ereignen sich in der Tumordinvasionsfront und werden mit Veränderungen in den Adhäsionsmolekülen, wie zum Beispiel E-Cadherin assoziiert. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass man anhand der histologischen Untersuchung des Invasionsmodus biologische Eigenschaften des Tumors ableiten kann. So tritt CCI überproportional häufig bei high-risk Tumoren auf [119].

In einer Veröffentlichung von Ebrahimi et al. aus dem Jahr 2014 konnte in einer retrospektiven Analyse mit mehr als 3.000 Patienten, die in kurativer Absicht behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Einfluss der DOI auf das krankheitsfreie Überleben erforscht werden [120]. Hier wurden die Empfehlungen der Cut-off-Werte für T1 bis 5 mm und T2 bis 10 mm gegeben, die in der 8. Auflage des Staging-Systems der AJCC übernommen wurden [40].

4.2 Einfluss des Resektionsrandes

Eine weitere Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, welche Rolle ein ausreichender Abstand des Tumors zum Resektionsrand im Hinblick auf Rezidiventwicklung und Gesamtüberleben spielt.

In zahlreichen Studien wurde bisher der Einfluss tumorpositiver oder knapper Resektionsränder auf den Krankheitsverlauf der Patienten untersucht. Es ist der einzige Prognosefaktor, den der Chirurg in Zusammenarbeit mit dem Pathologen beeinflussen kann [91],[96]. Von einigen Autoren wird ein tumorfreier Resektionsrand als wichtiger Prognosefaktor für das Überleben genannt [77],[92],[97],[103],[121],[122]. Jedoch gibt es keine allgemeingültige Definition über die Größe des Sicherheitsabstandes. In zahlreichen Publikationen gelten Resektionsränder ab 5 mm am Formalin-fixierten Präparat als ausreichend [93],[94],[123]. Es gibt jedoch davon abweichende Veröffentlichungen. In der aktuellen S3-Leitlinie, die derzeit als Konsultationsfassung zur Verfügung steht, wird ein Mindestabstand von 3 bis 5 mm empfohlen [68]. In einer Studie von Dik et al. gab es zwischen den beiden Gruppen mit Rändern ≥ 3 mm und ≥ 5 mm keinen signifikanten Unterschied im Rezidivverhalten und Gesamtüberleben [124].

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Rückgang des rezidivfreien Überlebens mit abnehmendem Sicherheitsabstand festgestellt werden, jedoch war dieser Einfluss nicht signifikant.

Nach einem Jahr überlebten in der Gruppe mit tumorfreien Rändern 75 % rezidivfrei, nach zwei Jahren waren es 67 % und nach fünf Jahren 55,9 % der Patienten. Die tumorfreie Überlebenszeit war in der Gruppe mit knappen Rändern mit einer 2JÜR von 66,0 % und einer 5JÜR von 49,2 % ähnlich. In der 3. Gruppe, in welcher die Tumore mit einem postoperativen Resektionsrand ≤ 1 mm entfernt wurden, waren mit fünf Patienten jedoch zu wenige, um aussagekräftige Überlebenszeiten zu nennen. Das könnte auch ein Grund dafür sein, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Resektionsrand und Gesamt- bzw. rezidivfreiem Überleben gefunden wurde. Außerdem wurde nur der endgültige Resektionsstatus für diese Studie herangezogen, wobei in früheren Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, dass positive Ränder in der Schnellschnittuntersuchung das Risiko für Lokalrezidive signifikant erhöhen [125].

Brandwein-Gensler et al. konnten in ihren Untersuchungen ebenfalls keinen

Zusammenhang zwischen Resektionsstatus und Überlebensrate und dem Auftreten eines Rezidivs (*engl.* local recurrence =LR) herstellen [108]. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass es keine allgemeingültige Übereinstimmung gibt, ab welcher Größe ein Sicherheitsabstand zum Tumor ausreichend ist. Zusätzlich unterscheiden sich „positive“ und „negative“ Resektionsränder in den einzelnen Studien, je nachdem wie die Autoren diese definieren [94]. Die Operabilität früher unresektabler OSCC verbesserte sich in den vergangenen Jahrzehnten durch enorme Fortschritte in der rekonstruktiven Chirurgie, sodass durch Anwendung freier Lappentransplantate größere Resektionsränder möglich sind. Diese Variable hatte jedoch in einer Publikation von Ellis et al. keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose [91].

Gemäß Hinni, Ferlito et al. definieren die meisten Autoren den geringsten Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand als ausreichend, wenn er mindestens fünf Millimeter misst [94]. Resektionsränder, die Carcinoma in situ enthielten, wurden in einer Umfrage der American Head and Neck Society (AHNS) von der Mehrheit der Befragten im Gegensatz zu Rändern mit Dysplasien als „positiv“ eingeordnet, obwohl nur invasive Tumorzellen bis zum Resektionsrand zu R1 führen [91],[94].

Derzeit werden alle Tumorpräparate intraoperativ einer Schnellschnittuntersuchung unterzogen und diese Präparate flossen bei notwendigen Nachresektionen auch in die Messungen dieser Studie mit ein, um den endgültigen Resektionsstatus zu eruieren. Dessen Aussagekraft wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Ellis et al. veröffentlichten, dass durch intraoperative Schnellschnittuntersuchung keine Verbesserung des Resektionsstatus erreicht werden konnte [91].

In einer Regensburger Studie von Kwok et al. wurde der prognostische Wert von initial tumorfreien Rändern (R0) im Vergleich zu einem durch unmittelbare Nachresektion erreichten tumorfreien Resektionsrand (R1 zu R0) analysiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich in der Gruppe der nachresezierten Patienten nicht von den Patienten mit initialem R0-Status. Jedoch profitierten nur knapp 16 % der Patienten von der durchgeführten Schnellschnittuntersuchung, was die Frage aufwirft, ob diese nur bei bestimmten Patienten durchgeführt werden sollte. Bei Patienten mit Tumoren, die sich nahe an lebenswichtigen anatomischen Strukturen befinden bzw. bei Feldkanzerisierung konnte trotz Schnellschnitt keine komplette Resektion des Tumors erreicht werden und somit brachte eine Schnellschnittuntersuchung in diesen Fällen keinen Vorteil. In dieser Studie wird

empfohlen, durch präoperatives Staging Patienten mit den genannten ungünstigen Prognosefaktoren von der Schnellschnittuntersuchung auszuschließen. Insgesamt konnte die 5JÜR durch eine Schnellschnittuntersuchung um 2 bis 3 % gesteigert werden [126].

Dadurch würde die Effizienz dieser teuren Untersuchung verbessert, deren Kosten-Nutzen-Verhältnis nur bei 20:1 liegt [127]. Die Aussage der Schnellschnittuntersuchung wird oft überschätzt, da lediglich 0,1 bis 1 % des Resektionsrandes untersucht werden können [96]. In einer Publikation von Spiro et al. ergab sich für Schnellschnittpräparate eine Übereinstimmung von 89 % - verglichen mit den postoperativ in Paraffin eingebetteten Tumorschnittpräparaten. Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang tumorpositiver oder knapper Ränder bzw. eines endophytischen Wachstumsmusters mit einer erhöhten Rezidivrate beobachtet [107].

Von Sutton et al. wurde dargelegt, dass bei knappen oder involvierten Tumorrändern ein signifikanter Zusammenhang zum histopathologischen Befund besonders aggressiver Tumore besteht und ein damit dreifach erhöhtes Risiko eines Rezidivs einhergeht [95]. In der Publikation von Low et al. wird durch eine 3D-Struktur des Tumors dessen Aggressivität beschrieben. Darin wurde postuliert, neben dem Durchmesser auch die Invasion in die TNM-Klassifizierung aufzunehmen, wie es 2017 geschehen ist [128]. Ein besonderes Augenmerk sollte daher in der histopathologischen Beurteilung der Tumordinvasionsfront liegen, da sich ein aggressives Wachstumsmuster auf den endgültig erzielbaren Resektionsrand auswirkt [119],[129]. Zudem lässt sich allein durch das Staging nicht prognostizieren, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für okkulte Metastasierung aufweisen [117].

Als ein Grund für Rezidive trotz negativer Resektionsränder wird die 1944 von Slaughter erforschte „Feldkanzerisierung“ genannt, die das multizentrische Wachstum von OSCC beschreibt [130].

In einer amerikanischen Studie von Dillon et al. wurde der Einfluss von knappen Sicherheitsabständen auf rezidivfreies- und Gesamtüberleben untersucht. Eingeteilt wurden die Patienten anhand der Distanz des Resektionsrandes zum gesunden Gewebe in drei Gruppen gemäß den Richtlinien der Royal College of Pathologists, nach welchen die Gruppen auch in der vorliegenden Studie eingeteilt wurden. Dabei hatten 83 % der Patienten knappe oder involvierte Resektionsränder. Nach zwei Jahren lebten in der Studie von Dillon et al. noch 59 % und nach fünf Jahren noch

50 % des Patientenkollektivs [92].

Demgegenüber überlebten in der vorliegenden Studie gruppenübergreifend nach zwei Jahren 75,2 % und nach mehr als fünf Jahren 63,2 % der Erkrankten. Patienten des Regensburger Kollektivs mit Sicherheitsabständen größer als 5 mm überlebten länger, wobei der Unterschied hier zwischen den Gruppen nicht signifikant war. So waren nach fünf Jahren in der Gruppe der Patienten mit tumorfreien Rändern noch 61,3 % am Leben, wobei es in der Gruppe derer mit involvierten Rändern nur 40,0 % waren. Von den mit knappen Rändern resezierten OSCC überlebten diesen Zeitraum 56,6 % der Patienten.

Mit 81 % der Rezidive traten in der Studie von Dillon et al. die meisten Rezidive innerhalb von zwei Jahren nach chirurgischer Therapie auf [92]. Deshalb wurde in der Datenerhebung in der vorliegenden Studie ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren gewählt. In der Veröffentlichung von Pinto et al. wurde der Zeitraum eines Jahres nach OP zur Nachbeobachtung gewählt, da 93 % der Rezidive in dieser Zeit auftraten [87]. In der vorliegenden Studie traten ebenfalls zwei Drittel der Rezidive innerhalb eines Jahres auf. Obwohl der negative Einfluss auf die Prognose bei involvierten Sicherheitsabständen von vielen Autoren nachgewiesen wurde, fehlt bisher ein standardisiertes Protokoll für eine adjuvante Therapie [92]. In der Leitlinienempfehlung der AWMF (Abk. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften) zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft von 2012, welche seit Dezember 2019 als überarbeitete Konsultationsfassung zur Verfügung steht, gibt es eine starke Empfehlung bei höchster Evidenzgraduierung, bei knappen oder positiven Resektionsrändern eine postoperative Radiochemotherapie mit Cisplatin durchzuführen [68].

In einer australischen Studie von Ellis et al. wurde untersucht, welche Variable den größten Einfluss auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand beim OSCC hat. Das Ergebnis zeigte, dass Chirurgen mit hohen Operationszahlen größere Abstände erreichten. Die Größe des Sicherheitsabstandes wurde durch eine Lokalisation im retromolaren Dreieck, perineurale Invasion, eine lippenspaltende Mandibulektomie und andere histologische Entitäten als OSCC negativ beeinflusst [91].

In einer Regensburger Studie von Ettl et al. wurde der Einfluss von Schnellschnittuntersuchungen mit positiven Resektionsrändern eines OSCC auf den Krankheitsverlauf untersucht. Beim Vergleich von im Schnellschnitt zuerst tumorhaltigen Rändern, die durch Nachresektion korrigiert wurden und somit in der

Paraffineinbettung negativ waren, mit den belassenen involvierten Rändern, konnte keine Verbesserung der Prognose festgestellt werden. Alle Patienten wurden mit dem Ziel der kurativen Resektion mit einem klinischen Abstand größer als 1 cm operiert. Bei positiven Rändern wurde anschließend eine Nachresektion durchgeführt, bis ein negativer Resektionsstatus erreicht wurde [125]. Als Ergebnis wurde ein signifikanter Zusammenhang initial positiver Resektionsränder der Paraffinproben mit aggressivem Tumorverhalten, Metastasen und reduziertem rezidivfreien Überleben postuliert [125], welcher auch von Dillon et al. beschrieben wurde [92].

Eine Untersuchung aus den Niederlanden von Smits et al. verglich die Ergebnisse aus acht Veröffentlichungen zu Resektionsrändern mit denen in zwei niederländischen Universitätskliniken [96]. Die Einteilung der Resektionsränder erfolgte anhand der oben genannten Definition der Royal College of Pathologists [93]. Bei knappen oder infiltrierten Rändern, die als inadäquat bezeichnet wurden, kam es signifikant häufiger zu lokalen und regionären Rezidiven und Metastasenbildung. Außerdem ist die Rezidivrate bei involvierten Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum hoch, unabhängig vom vorliegenden Sicherheitsabstand [96].

Zusammenfassend gelten unzureichende Sicherheitsabstände als ungünstiger Prognosefaktor, da sie sich auf eine Rezidiventwicklung und auf das Gesamtüberleben von Patienten mit OSCC auswirken. Der festgelegte „Cut-off-Wert“ ist ausschlaggebend dafür, ob eine adjuvante Therapie erfolgt. Bei der Resektion des Tumors im Gesamten wird für eine intraoperative Randkontrolle eine resektatbezogene Probe durch einen Pathologen statt einer defektbezogenen aus dem Tumorbett durch den Operateur empfohlen, da bei dieser Methode geringere Sicherheitsabstände generiert werden und es signifikant häufiger zu lokalen Rezidiven kommt [131].

Als Empfehlungen für eine Erhöhung des Resektionsstatus werden die Verwendung einer einheitlichen Definition, zum Beispiel der des Royal College of Pathologists, empfohlen [96]. Durch ein standardisiertes Behandlungsprotokoll wäre ein Vergleich der unterschiedlichen Institute und Kliniken besser möglich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Invasionstiefe und des Resektionsstatus auf die Prognose beim oralen Plattenepithelkarzinom untersucht. Untersucht werden sollte auch, welchen Einfluss die seit 2017 gültige UICC-Klassifikation maligner Tumoren, bei der nun die Invasionstiefe bei der Vergabe des T-Status einfließt, auf die Therapie hat. Dazu wurden die oben genannten histologischen Parameter an den Tumorpräparaten digital vermessen und mit dem zeitlichen Auftreten von Rezidiven bzw. dem Gesamtüberleben korreliert. Beim Vergleich des T-Status der 7. zur 8. TNM-Klassifikation zeigte sich eine Verschiebung zu erhöhten T-Werten und damit ebenfalls zu höheren Stadien der UICC-Klassifikation. In der seit Dezember 2019 gültigen Konsultationsfassung der AWMF-Leitlinie gilt dazu eine Empfehlung zu postoperativer Radiochemotherapie bei T3/T4. Dadurch werden Patienten mit Infiltrationstiefen größer als 10 mm einer multimodalen und damit aggressiveren Therapie zugeführt, um deren Überlebenschancen zu erhöhen.

Des Weiteren zeigte die Infiltrationstiefe in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss sowohl auf das Gesamt- als auch auf das rezidivfreie Überleben, der sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigen ließ. Nach fünf Jahren überlebten 75,5 % der Patienten mit einer Infiltrationstiefe kleiner als 5 mm. Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe mit einer Infiltrationstiefe größer als 10 mm nach diesem Zeitraum noch 48,8 % der Patienten am Leben. Rezidivfrei überlebten nach fünf Jahren 70 % der Patienten mit einer Infiltrationstiefe kleiner als 5 mm, während es bei einer Infiltrationstiefe größer als 10 mm nur 39 % der Patienten waren.

Außerdem wirkte sich die Infiltrationstiefe signifikant auf eine Lymphknotenmetastasierung aus, sodass bei erhöhten Infiltrationstiefen signifikant häufiger eine Metastasierung in zervikale Lymphknoten erfolgte. Daher wird die Neuklassifikation des TNM von 2017 mit Berücksichtigung der Infiltrationstiefe zur Bestimmung des T-Status mit der vorliegenden Studie gestützt. Der postoperative Resektionsrand beeinflusste die Prognose bezüglich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben nicht signifikant, was auch auf die geringe Anzahl von nur fünf Patienten mit Rändern kleiner als 1 mm zurückzuführen ist. Das Gesamtüberleben betrug nach zwei Jahren 75,5 % und nach fünf Jahren 63,2 % und liegt damit über den in der

Literatur genannten Werten von etwa 50 % Gesamtüberleben nach fünf Jahren. Rezidivfrei lebten nach fünf Jahren noch 55,2 % der Patienten.

Abschließend ist festzuhalten, dass in Zukunft an weiteren Prognosefaktoren geforscht werden sollte, um Tumore mit hoher Aggressivität zu identifizieren. Insbesondere die Tumordinvasionsfront steht im Zentrum der Forschung, da ein ungünstiges Wachstumsmuster dort zu einem involvierten Resektionsrand führen kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
2. Jemal A, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90.
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen -Die 10 häufigsten Todesursachen- ; 2017.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland | 2013/2014. 2017.
5. Wittekind C. TNM–Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed. Weinheim: Wiley VCH; 2017. 124 p.
6. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):309–16.
7. Bernier J. *Head and Neck Cancer.* Cham: Springer International Publishing; 2016.
8. Ernani V, et al. Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Oncology.* 2015;89(4):187–95.
9. Bagan J, et al. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46(6):414–7.
10. Slootweg PJ, et al. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications: World Health Organization Classification of Tumours. *Virchows Arch.* 2018;472(3):311–3.
11. Amaral T, et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol.* 2004;(40-8):780–6.
12. Brugère J, et al. Nodal failures in patients with N0 N+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture. *Head Neck.* 1996;(18-2):133–7.
13. Bertz J. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010: eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. 181 p.
14. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):340–50.
15. Stewart BW, Wild C, W. SB, editors. *World cancer report 2014.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. 1900 p.
16. Hashibe M, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute.* 2007;99(10):777–89.
17. Warnakulasuriya S, et al. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 2005;41(3):244–60.
18. Chen F, et al. A novel prognostic index for oral squamous cell carcinoma patients with surgically treated. *Oncotarget.* 2017;8(33):55525–33.
19. Brennan J, et al. Association between Cigarette Smoking and Mutation of the p53 Gene in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM.* 1995;(332):712–7.
20. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94.
21. Maserejian N, et al. Prospective Study of Fruits and Vegetables and Risk of Oral Premalignant Lesions in Men. *American Journal of Epidemiology.* 2006;(164- 6):556–66.

22. Feller L, et al. Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncol.* 2013;49(9):887–92.
23. Hsiao J-R, et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2018;39(6):778–87.
24. Krüger M, et al. The Correlation between Chronic Periodontitis and Oral Cancer. *Case Reports in Dentistry*;2013;262–410.
25. Piemonte E, et al. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2010;(39-7):p. 513–517.
26. Wittekint C, et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngorhinootologie.* 2018;97(S 01):S48-S113.
27. Zaravinos A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget.* 2014;5(12):3956–69.
28. Poluschkin L, et al. Polyomaviruses detectable in head and neck carcinomas. *Oncotarget.* 2018;9(32):22642–52.
29. Laco J, et al. The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Arch.* 2011;458(2):179–87.
30. Licitra L, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5630–6.
31. Ho P-S, et al. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2009;9:260.
32. van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral.* 2014;386-390.
33. Warnakulasuriya S. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2007;(36-10):575–80.
34. Villa A, et al. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011;56(3):253–6.
35. Merchant A, et al. Paan without tobacco: An independent risk factor for oral cancer -. *International Journal of Cancer.* 2000;(86-1):128–31.
36. Slootweg, P. J., de Groot, J. A. M., editors. *Surgical Pathological Anatomy of Head and Neck Specimens: A Manual for the Dissection of Surgical Specimens from the upper aerodigestive Tract.* London: Springer; 1999. 122 p.
37. Goyal G. Knowledge, Attitude and Practice of Chewing Gutka, Areca Nut, Snuff and Tobacco Smoking Among the Young Population in the Northern India Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(11):4813–8.
38. Troeltzsch M, et al. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(7):1291–300.
39. Thompson LDR, et al. Exophytic and Papillary Squamous Cell Carcinomas of the Larynx: A Clinicopathologic Series of 104 Cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;(120-5):.

40. AJCC, editor. AJCC Cancer Staging Manual Eight Edition. 8th ed.: Springer International Publishing; 2017. 1032 p.
41. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: Development, structure and function. 9th ed.: El Sevier; 2018. 352 p.
42. Argiris A, et al. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008;371(9625):1695–709.
43. Gasche J, et al. Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncol*. 2012;(8-11):1407–1425.
44. Hema KN, et al. Epigenetics in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(2):252–9.
45. Ribeiro IP, et al. Genomic and epigenetic signatures associated with survival rate in oral squamous cell carcinoma patients. *J Cancer*. 2018;9(11):1885–95.
46. Piyathilake CJ, et al. Pattern of nonspecific (or global) DNA methylation in oral carcinogenesis. *Head Neck*. 2005;27(12):1061–7.
47. Hanahan D, et al. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144-5p. 646-674.
48. Wittekindt C, et al. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2012;11.
49. Šupić G, et al. Gene hypermethylation in tumor tissue of advanced oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol*. 2009;45-121051–7.
50. Kresty L. Alterations of p16INK4a and p14ARF in Patients with Severe Oral Epithelial Dysplasia. *Cancer Research*. 2002;(62-18):.
51. Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2003;(260-9):.
52. Kreimer AR, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467–75.
53. Weinberger P, et al. Molecular Classification Identifies a Subset of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancers With Favorable Prognosis. *J Clin Oncol*. 2006;(24-5):.
54. Benson E, et al. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2015;(50-6):565–574.
55. Glentis A, et al. Assembly, heterogeneity, and breaching of the basement membranes. *Cell Adh Migr*. 2014;8-3p. 236–245.
56. Siriwardena S. Invasion-Related Factors as Potential Diagnostic and Therapeutic Targets in Oral Squamous Cell Carcinoma-A Review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):.
57. Silva RNF, et al. Immunohistochemical analysis of neutrophils, interleukin-17, matrix metalloproteinase-9, and neoformed vessels in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(9):856–63.
58. Omar A, et al. MMP-7, MMP-8, and MMP-9 in oral and cutaneous squamous cell carcinomas. *Oral and maxillofacial pathology*. 2015;(119-4):459–67.
59. Lawal A-O, et al. Immunohistochemical expression of MMP-2 and MMP-8 in oral squamous cell carcinoma. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2):203-7.
60. Kawashiri S, et al. Significance of stromal desmoplasia and myofibroblast appearance at the invasive front in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31(10):1346–53.

61. Goertzen C, et al. Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion. *Oncotarget*. 2018;9(49):29047–63.
62. Joseph JP, et al. Hypoxia induced EMT: A review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC. *Oral Oncol*. 2018;8023–32.
63. Heldin C-H, et al. Regulation of EMT by TGF β in cancer. *FEBS Lett*. 2012;586(14):1959–70.
64. Sasahira T, et al. Update of molecular pathobiology in oral cancer: a review. *International Journal of Clinical Oncology*;2014(19-3):p 431–436.
65. González-García R, et al. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(7):1390–8.
66. Fan S, et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*. 2011;3(4):180–91.
67. Hullmann M, et al. Potenziell maligne Mundschleimhautveränderungen. *Zahnmedizin up2date*. 2011;5(06):569–79.
68. AWMF. Mundhöhlenkarzinom: „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ Konsultationsfassung S3-Leitlinie. 3rd ed.; 2019.
69. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl*. 2005;(179):1–66.
70. Norling R, et al. Staging of Cervical Lymph Nodes in Oral Squamous Cell Carcinoma: Adding Ultrasound in Clinically Lymph Node Negative Patients May Improve Diagnostic Work-Up. *PLoS One*. 2014;9(3):.
71. Bernier J, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945–52.
72. D'Cruz AK, et al. 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*. 2009;31(5):618–24.
73. Robbins KT, et al. Neck Dissection Classification Update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7):751.
74. Ferlito A, et al. "Skip Metastases" from Head and Neck Cancers. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(7):788–91.
75. Robbins KT, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):536–8.
76. Mücke T, et al. Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2739–47.
77. Cramer JD, et al. National evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123(22):4372–81.
78. Blanchard P, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33–40.
79. Budach W, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*. 2006;628.

80. Garzino-Demo P, et al. Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(9):1414–21.
81. Tong X-J, et al. The impact of clinical prognostic factors on the survival of patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(12):2497.e1-10.
82. Liu Xea. Neck observation versus elective neck dissection in management of clinical T1/2N0 oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 232 patients. *Chinese journal of cancer research*. 2017;29(3):179–88.
83. Thiele OC, et al. The role of elective supraomohyoidal neck dissection in the treatment of early, node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC): a retrospective analysis of 122 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(1):67–70.
84. Den Toom IJ, et al. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head Neck*. 2015;37(4):573–8.
85. D'Cruz AK, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521–9.
86. Dhawan I, et al. Detection of cervical lymph node micrometastasis and isolated tumor cells in oral squamous cell carcinoma using immunohistochemistry and serial sectioning. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016;20(3):436–44.
87. Pinto FR, et al. Tumor thickness as an independent risk factor of early recurrence in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(6):1747–54.
88. Almangush A, et al. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head Neck*. 2014;36(6):811–8.
89. Hegde P, et al. Tumor Infiltration Depth as a Prognostic Parameter for Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(4):252–7.
90. Jung J, et al. Significant invasion depth of early oral tongue cancer originated from the lateral border to predict regional metastases and prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(6):653–60.
91. Ellis OG, et al. High-Volume Surgeons Deliver Larger Surgical Margins in Oral Cavity Cancer. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(7):1466–72.
92. Dillon JK, et al. How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(6):1182–8.
93. Royal College of Pathologists, editor. *Standards and Datasets for reporting cancers: Datasets for histopathology reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms*. 2nd ed. London; 2005. 29 p.
94. Hinni ML, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck*. 2013;35(9):1362–70.
95. Sutton DN, et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32(1):30–4.
96. Smits, Roeland W.H. MD et al., et al. Resection margins in oral cancer surgery: Room for improvement. *Head Neck*. 2015 / 2016;38 Suppl 1E2197-203.
97. Westra WH. *Surgical pathology dissection: An illustrated guide*. 2nd ed. New York: Springer; 2003. 258 p.

98. Shah AK. Postoperative pathologic assessment of surgical margins in oral cancer: A contemporary review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22(1):78–85.
99. Barnes L, editor. *Surgical pathology of the head and neck.* 2nd ed. New York: Dekker; 2001. 34 p.
100. Woods AE, editor. *Laboratory histopathology: A complete reference.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
101. Culling CFA. *Handbook of Histopathological and Histochemical Techniques: Including Museum Techniques.* 3rd ed. Burlington: Elsevier Science; 1974. 727 p.
102. Godden D, et al. Recurrent neck disease in oral cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2002;60(7):748-53; discussion753-5.
103. Jones KR, et al. Prognostic Factors in the Recurrence of Stage I and II Squamous Cell Cancer of the Oral Cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118(5):483–5.
104. Almangush A, et al. Evaluation of the budding and depth of invasion (BD) model in oral tongue cancer biopsies. *Virchows Arch.* 2017;472(2):231–6.
105. Chen W-C, et al. Identification of High-Risk Subgroups of Patients With Oral Cavity Cancer in Need of Postoperative Adjuvant Radiotherapy or Chemo-Radiotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(22):e3770.
106. Kozak MM, et al. Depth of invasion alone as a prognostic factor in low-risk early-stage oral cavity carcinoma. *Laryngoscope.* 2019;129(9):2082–6.
107. Spiro RH, et al. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck.* 1999;21(5):408–13.
108. Brandwein-Gensler M, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2005;29(2):167–78.
109. Suresh GM, et al. Prognostic Indicators of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Ann Maxillofac Surg.* 2019;9(2):364–70.
110. Breslow, et al. Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902–8.
111. Mücke T, et al. Tumor thickness and risk of lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncol.* 2016;5380–4.
112. Huang SH, et al. 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.* 2009;115(7):1489–97.
113. Fakh AR, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *The American Journal of Surgery.* 1989;158(4):309–13.
114. O'Brien CJ, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? *Head Neck.* 2003;25(11):937–45.
115. Shah JP, et al. Carcinoma of the oral cavity. *The American Journal of Surgery.* 1976;132(4):504–7.
116. Dirven R, et al. Tumor thickness versus depth of invasion - Analysis of the 8th edition American Joint Committee on Cancer Staging for oral cancer. *Oral Oncol.* 2017;7430–3.

117. Spiro RH, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *The American Journal of Surgery*. 1986;152(4):345–50.
118. Pu YM, et al. Postoperative radiotherapy is dispensable for OSCC patients with micrometastases in lymph nodes. *Virchows Arch*. 2018;472(5):797–805.
119. Alaeddini M, et al. Correlation between invasion mode and the histologic risk assessment model in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg*. 2016;20(4):353–8.
120. Ebrahimi A, et al. Primary Tumor Staging for Oral Cancer and a Proposed Modification Incorporating Depth of Invasion: An International Multicenter Retrospective Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;(140-12):1138–48.
121. Looser KG, et al. The significance of “positive” margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck*. 1978;1(2):107–11.
122. Jacobs JR, et al. Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope*. 1993;103(1 Pt 1):64–8.
123. Varvares MA, et al. Surgical margins and primary site resection in achieving local control in oral cancer resections. *Laryngoscope*. 2015;125(10):2298–307.
124. Dik EA, et al. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence: margins of 3 mm as safe as 5 mm. *Oral Oncol*. 2014;50(6):611–5.
125. Ettl T, et al. Positive frozen section margins predict local recurrence in R0-resected squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2016;55:17–23.
126. Kwok P, et al. Prognostic importance of “clear versus revised margins” in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck*. 2010;32(11):1479–84.
127. Kain JJ, et al. Surgical margins in oral cavity squamous cell carcinoma: Current practices and future directions. *Laryngoscope*. 2020;130(1):128–38.
128. Low H. Tumor classification for early oral cancer: re-evaluate the current TNM classification. *Head Neck*. 2015;37(2):223–8.
129. Carnielli CM, et al. Combining discovery and targeted proteomics reveals a prognostic signature in oral cancer. *Nat Commun*. 2018;9(1):3598.
130. Slaughter DP, et al. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963–8.
131. Maxwell JH, et al. Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1104–10.

7. ANHANG

7.1 Danksagung

Meinen Dank möchte ich zuerst Herrn Prof. Torsten Reichert aussprechen, der mir dieses interessante Thema zur Verfügung gestellt hat. Des Weiteren ein herzliches Danke an meine beiden Betreuer Dr. Michael Wunschel und Dr. Gerrit Spanier für ihre Geduld mit mir, die angenehme Zusammenarbeit und ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge zur Erstellung dieser Dissertation.

Auch dem hilfsbereiten Team am Pathologischen Institut der Universität Regensburg möchte ich für die fachliche Beratung hinsichtlich der histopathologischen Inhalte und für die Unterstützung beim Einscannen der Präparate danken.

Auch meine Familie und Freunde möchte ich nicht vergessen, die mir allzeit mit Verständnis, Rat und Tat zur Seite standen.

7.2 Erklärung

Hiermit erkläre ich, Miriam Neumeier, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit den zugelassenen Hilfsmitteln verfasst habe.

Ich habe an keiner anderen Universität bereits eine Dissertation vorgelegt.

Regensburg, den _____
