

Diplomarbeit

**Analyse von Therapieergebnissen und prognostischen Faktoren
nach Radio- (Chemo) Therapie bei PatientInnen mit Karzinomen
der Mundhöhle**

Eine retrospektive Studie

eingereicht von

Daniela Delago

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.in PDin Dr.in Tanja Langsenlehner

Dr.in Sabine Krenn-Pilko

Graz, 21.03.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtliche oder inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 21.03.2020

Daniela Delago eh

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Diplomarbeitsbetreuerin Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Tanja Langsenlehner, welche mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist und ohne deren wertvollen Anregungen und Ratschlägen eine Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzliches Dankeschön geht ebenso an meine Zweitbetreuerin Dr.in Sabine Krenn-Pilko, für Ihre stetige Hilfsbereitschaft, die Korrekturen, die Anregungen bei der Literaturrecherche und die Unterstützung vor Ort.

In Liebe und Dankbarkeit grüße ich meine Eltern, welche mir das Studieren ermöglichen und auf deren Unterstützung ich immer zählen kann.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung	III
Glossar und Abkürzungen	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract	XII
1 Einleitung	1
1.1 Die Mundhöhle	1
1.1.1 Anatomie und Physiologie	1
1.1.2 Funktion	1
1.1.3 Gefäßversorgung	2
1.1.4 Lymphdrainage	2
1.2 Benigne Tumore der Mundhöhle und Präkanzerosen	3
1.2.1 Definition	3
1.2.2 Benigne Tumore der Mundhöhle	3
1.2.3 Präkanzerosen	3
1.3 Krebsvorsorge	4
1.4 Mundhöhlenkarzinome	5
1.4.1 ICD-10-Klassifikation	5
1.4.2 Epidemiologie	6
1.4.3 Ätiologie	8
1.4.4 Histologie	8
1.4.5 TNM-Klassifikation	9
1.4.6 Klinik	12
1.4.7 Diagnostik	13
1.4.8 Therapie	14
1.5 Strahlentherapie von Mundhöhlenkarzinomen	18

1.5.1	Strahlenbiologie	18
1.5.2	Bestrahlungsarten	18
1.5.3	Bestrahlungsplanung	19
1.5.4	Bestrahlungstechnik	21
1.5.5	Nebenwirkungen der Strahlentherapie und supportive Therapie	21
2	Zielsetzung	23
3	Material und Methoden	23
3.1	Studiendesign	23
3.2	PatientInnenkollektiv	23
3.3	PatientInnendaten	24
3.4	Statistische Analysen	25
4	Ergebnisse	26
4.1	PatientInnencharakteristika	26
4.1.1	Geschlecht und Alter	26
4.1.2	Risikofaktoren	27
4.1.3	Krebslokalisierung	28
4.1.4	TNM Kategorie	29
4.1.5	Tumorgrad	30
4.2	Therapiebezogene Parameter	32
4.3	Laborparameter	33
4.4	Analyse des krankheitsspezifischen Überleben	37
4.5	Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben	38
4.5.1	Univariate Analysen	38
4.5.2	Multivariate Analysen	44
5	Diskussion	46
6	Referenzen	53

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
3D	dreidimensional
5-FU	5 Fluorouracil
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACI	Arteria Carotis Interna
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASR	Altersstandardisierte Inzidenzrate
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer specific survival
CT	Computer Tomographie
DOI	Depth of invasion
ENE	Extra nodal extension
FDG	Fluordesoxyglukose
ff.	folgend
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
HPV	Humanes Papilloma Virus
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of diseases
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LDH	Lactatdehydrogenase
MPV	Mittleres Plättchen Volumen
MRT	Magnetresonanz Tomographie
N.	Nervus
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio
OS	Overall survival
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET	Positron Emission Tomographie

PFS	Progression free survival
PLR	Plateled to lymphocyte ratio
ROC	Receiver Operating Characteristics
SIL	Squamous intraepithelial leasion
UV	Ultraviolett
V.	Vena
VMAT	Volumenmodulierte Strahlentherapie
Vv.	Venae
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD Klassifikation.....	5
Tabelle 2: Krebsinzidenz Österreich 2015 nach Krebslokalisation und Geschlecht.....	6
Tabelle 3: T-Stadium nach AJCC Cancer Staging Manual 7th edition 2010.....	9
Tabelle 4: N-Stadium nach AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition 2010.....	10
Tabelle 5: M-Stadium nach AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition 2010.....	10
Tabelle 6: Klinisches Tumorstadium nach AJCC	10
Tabelle 7: Neuerungen der 7ten Edition auf die 8te Edition	11
Tabelle 8: Robbins Klassifikation der Halslymphknotenlevel.....	14
Tabelle 9: Aufteilung nach AJCC Stadien	30
Tabelle 10: PatientInnencharakteristik	31
Tabelle 11: Therapiecharakteristik.....	32
Tabelle 12: Verteilung der Laborparameter	33
Tabelle 13: Univariate Analyse klinische Parameter	39
Tabelle 14: CUT OFF Werte Laborparameter	40
Tabelle 15: Univariate Analyse Laborparameter.....	41
Tabelle 16: Multivariate Cox-Regressionsanalysen.....	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krebsinzidenz Österreich 2015 nach Geschlechtern _____	7
Abbildung 2: Krebsinzidenz Österreich 2015 nach Lokalisation und Geschlecht _____	7
Abbildung 3: Histogramm Altersverteilung _____	26
Abbildung 4: Risikofaktoren Rauchen und Alkohol _____	27
Abbildung 5: Mundhöhlenkarzinome nach Lokalisation _____	28
Abbildung 6: Aufteilung nach T-Kategorie _____	29
Abbildung 7: Aufteilung nach N-Kategorie _____	29
Abbildung 8: Aufteilung nach Tumorgraden _____	30
Abbildung 9: Verteilungskurve Hämoglobinwerte _____	34
Abbildung 10: Verteilungskurve CRP Werte _____	34
Abbildung 11: Verteilungskurve LDH Werte _____	35
Abbildung 12: Verteilungskurve mittleres Thrombozytenvolumen _____	35
Abbildung 13: Verteilungskurve Albuminwerte _____	36
Abbildung 14: Verteilungskurve DeRitis Quotient _____	36
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve Hämoglobin _____	42
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve CRP _____	43

Zusammenfassung

Einführung: Karzinome der Mundhöhle zählen weltweit zu den 6 häufigsten Tumoren und der Trend zeigt, dass immer häufiger junge PatientInnen und vor allem vermehrt Frauen an einem Karzinom der Mundhöhle erkranken. Mundhöhlenkarzinome weisen mit einer 5 Jahres Überlebensrate von 50% nach wie vor eine schlechte Prognose auf. Es besteht daher die Notwendigkeit, neue prognostische Faktoren zu identifizieren, um eine individuelle Risikostratifikation vorzunehmen und onkologische Therapieentscheidungen zu verbessern.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der prognostischen Aussagekraft von patienten- und therapiebezogenen Parametern in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben von Karzinomen der Mundhöhle.

Material und Methoden: In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten von 209 PatientInnen mit histologisch gesichertem Karzinom der Mundhöhle, welche zwischen 01/2000 und 12/2017 an der Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie mittels definitiver oder postoperativer Radio (Chemo-) Therapie behandelt worden waren, analysiert. Mittels univariaten Cox-Regressionsanalysen wurde der Einfluss von patienten- und therapiebezogenen Parametern auf das krankheitsspezifische Überleben untersucht. Um die unabhängige prognostische Aussagekraft der Parameter zu definieren, wurden multivariate Analysen durchgeführt.

Ergebnisse: In den univariaten Analysen konnte ein Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und positiver Alkoholanamnese (HR=2; 95% KI=1,219-3,026; p=0,006), Tumorgrad (HR=1,835; 95% KI=1,112-3,026; p=0,017), T-Stadium (HR=1,887; 95% KI=1,134-3,140; p=0,015), vorangegangener Operation (HR=0,363; 95% KI=0,22-0,60; p<0,001), neoadjuvanter Therapie (HR=2,408; 95% KI=1,223-4,743; p=0,011), sowie den prätherapeutischen Laborwerten Hämoglobin (HR=0,382; 95% KI=0,229-0,636; p<0,001) und CRP (HR=2,09; 95% KI=1,264-3,457; p=0,004) gezeigt werden. In den multivariaten Analysen erwiesen sich die Parameter positive Alkoholanamnese (HR=1,923; 95% KI=1,136-3,253; p=0,015), Tumorgrad (HR=2,046; 95% KI=1,217-3,437; p=0,007) und Hämoglobin (HR=0,501; 95% KI=0,278-0,903; p=0,021) als statistisch signifikant.

Schlussfolgerung: Die Parameter Alkoholanamnese, Tumorgrad und Hämoglobin haben einen unabhängigen prognostischen Aussagewert auf das krankheitsspezifische Überleben bei PatientInnen mit Karzinom der Mundhöhle.

Schlüsselwörter: Mundhöhlenkarzinom, Prognose, Alkohol, Tumorgrad, Hämoglobin

Abstract

Introduction: Oral cavity cancer is the sixth most common cancer worldwide and shows a poor prognosis with a 5-year survival rate of 50%. In recent years an increased number of younger patients and women with oral cavity cancer have been reported, furthermore an improvement in survival rates over the last decades has not been observed. Thus there is an urge to detect novel prognostic factors that may contribute to better risk stratification and support oncological therapy decisions.

Aim: To evaluate the prognostic significance of patient and treatment related parameters for cancer specific survival in patients with oral cavity cancer.

Material and methods: Data from 207 patients with primary oral cavity cancer who had been treated with definitive or postoperative radio (chemo-) therapy from 01/2000 to 12/2017 at the Department of Therapeutic Radiology and Oncology Graz have been analysed. Univariate Cox regression analysis was performed to evaluate the prognostic role of patient and treatment related parameters for cancer specific survival. In order to determine the independent prognostic role of parameters significantly associated with cancer-specific survival in univariate analysis, multivariate Cox regression analysis was performed.

Results: Univariate analysis identified alcohol consumption (HR=2; 95% CI=1,219-3,281; p=0,006), tumor grade (HR=1,835; 95% CI=1,112-3,026; p=0,017), T-stage (HR=1,887; 95% CI=1,134-3,14; p=0,015), surgical resection (HR=0,363; 95% CI=0,22-0,6; p<0,001), induction chemotherapy (HR=2,408; 95% CI=1,223-4,743; p=0,011) as well as the pre-treatment blood parameters haemoglobin (HR=0,382; 95% CI=0,229-0,636; p<0,001) and CRP (HR=2,09; 95% CI=1,264-3,457; p=0,004) as significant prognostic factors for cancer specific survival. After performing multivariate analysis, the association between alcohol consumption (HR=1,923; 95% CI=1,136-3,253; p=0,015), tumor grade (HR=2,046; 95% CI=1,217-3,437; p=0,007), haemoglobin levels (HR=0,501; 95% CI=0,278-0,903; p=0,021) and the cancer specific survival remained statistically significant.

Conclusion: Alcohol consumption, tumor grade and the pre-treatment blood parameter haemoglobin are independent prognostic parameters for cancer specific survival in oral cavity cancer.

Key Words: oral cavity cancer, prognosis, alcohol, tumor grade, haemoglobin

1 Einleitung

1.1 Die Mundhöhle

1.1.1 Anatomie und Physiologie

Die Mundhöhle bildet den Anfang des Verdauungstraktes des Menschen. Die Mundhöhle, *cavitas oris propria*, kann vom Mundvorhof, *Vestibulum oris*, abgegrenzt werden, welcher nach vorn und lateral durch Lippen und Wangen und nach hinten durch die mit Zahnfleisch bedeckten Alveolarfortsätze und Zahnreihen begrenzt ist. (1) Der harte und weiche Gaumen bilden das Dach der Mundhöhle, welche nach hinten in den Oropharynx übergeht. (2) Die Enge zwischen Mundhöhle und Oropharynx wird als *Isthmus faucium* bezeichnet und bildet sich oben aus dem Gaumensegel mit *Uvula*, seitlich aus vorderem und hinterem Gaumenbogen und unten aus dem Zungengrund. Durch Heben des hinteren Zungendrittels, Senkung des weichen Gaumens und Medialverschiebung der Gaumenbögen kann der *Isthmus* verschlossen werden. Dies ermöglicht z.B. das Atmen bei vollem Mund. Bei geschlossenem Mund füllt die Zunge die Mundhöhle aus und liegt dem Gaumen an. Bei Anheben der Zungenspitze sind der Mundboden mit den Ausführungsgängen der großen Speicheldrüsen (*Gl. submandibularis* und *Gl. sublingualis*) und das Zungenbändchen sichtbar, welches den Mundboden in zwei Hälften teilt. An der *Plica sublingualis* geht die Zunge in den Mundboden über. Die gesamte Mundhöhle ist mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet. Die am stärksten beanspruchten Strukturen wie Gaumen und Zahnfleisch sind mit verhorntem Plattenepithel bedeckt, der Zungenrücken, der Mundboden und die Zungenunterseite mit unverhorntem Plattenepithel. (2)

1.1.2 Funktion

Der Mund dient in erster Linie der Aufnahme von Nahrung, welche durch Zerkleinern, Befeuchten und Durchmischen für den Schluckakt vorbereitet wird. Da die Mundhöhle eine wichtige Eintrittspforte für unterschiedliche Noxen darstellt, übernimmt der Speichel eine wichtige Schutzfunktion für das Plattenepithel. Der Speichel wird von den großen paarig angelegten Speicheldrüsen (*Gl. Submandibularis*, *Gl. Parotidea*, *Gl. Sublingualis*) und von ca. 500-1000 kleineren Speicheldrüsen gebildet und enthält unspezifische (*Lysozyme*) sowie spezifische Abwehrstoffe (*Immunglobuline*). (3) Neben seiner Schutzfunktion hat der Speichel auch eine Reinigungsfunktion und trägt zur Remineralisierung der Zahnhartsubstanz bei.(1)

Der Speichel dient des Weiteren als Lösungsmittel für Geschmacksknospen. (1) Zusammen mit dem Geruchssinn, bilden die Geschmacksknospen auf Zunge und Schleimhaut den Geschmackssinn des Menschen. Die Mundhöhle ist bei der Bildung von Lauten, Sprache und Mimik beteiligt und spielt somit eine zentrale Rolle in der zwischenmenschlichen Kommunikation.

1.1.3 Gefäßversorgung

Die Mundhöhle wird zur Gänze durch A.arterien der Arteria carotis externa versorgt. Die A. lingualis versorgt die Zunge und gibt einen Ast, die A. sublingualis, ab, durch den der Mundboden versorgt wird. Die A. facialis versorgt Wangen und Lippen und die daraus abgehende A. palatina ascendens den Gaumen. Der venöse Abfluss erfolgt vorwiegend über die V. facialis in die V. jugularis interna. (4)

1.1.4 Lymphdrainage

Der Lymphabfluss der Mundhöhle erfolgt zunächst regional in die submentalen und submandibulären Lymphknoten und schließlich in die tiefen Halslymphknoten. Die Halslymphknoten können in vorne und seitlich gelegene, oberflächliche und tiefe Lymphknoten unterteilt werden. Bei den seitlichen tiefen Lymphknoten unterscheidet man eine obere und eine untere Gruppe. Zur Gruppe der oberen tiefen Halslymphknoten zählt der Nl. jugulodigastricus, welcher auf der V. jugularis interna in der Höhe des großen Zungenbeinhorns liegt und im Abfluss von Mundhöhlenkarzinomen eine entscheidende Rolle spielt.(4)

1.2 Benigne Tumore der Mundhöhle und Präkanzerosen

1.2.1 Definition

Als Tumoren der Mundhöhle bezeichnet man Tumore, welche im Bereich folgender anatomischer Strukturen liegen: Ober- und Unterlippe, harter Gaumen, Zahnfleisch, Wangenschleimhaut, vordere zwei Drittel der Zunge und Mundboden. (5)

1.2.2 Benigne Tumore der Mundhöhle

Tumoren der Mundhöhle können nach ihrer Lokalisation und Histologie eingeteilt werden. Histologisch unterscheidet man zwischen benignen und malignen Tumoren der Mundhöhle. Zu den benignen epithelialen Tumoren der Mundhöhle gehören Condylomata accuminata und fokale epitheliale Hyperplasien, welche hauptsächlich mit HPV 6 und 11 assoziiert sind. Klinisch präsentieren sie sich als flach erhabene oder exophytisch wachsende Wucherungen und sind oft an Zunge, Zahnfleisch und Gaumen lokalisiert. Unter den benignen mesenchymalen Tumoren sind vor allem Fibrome und Neurinome hervorzuheben. Fibrome der Mundhöhle bezeichnet man als sogenannte „Reizfibrome“, denn sie entstehen vor allem nach chronisch rezidivierenden Bissverletzungen oder Prothesentraumata. Neurinome treten im Rahmen der Neurofibromatose auf. Echte Neurome sind selten und weisen meist auf eine MEN 2 hin.(3)

1.2.3 Präkanzerosen

1.2.3.1 Leukoplakie

Als Leukoplakien bezeichnet man weiße, nicht abwischbare flache oder papillomatöse Schleimhautveränderungen (6), welche man weder klinisch noch histologisch einer Krankheit zuordnen kann. Leukoplakien kommen in Europa bei ca. 2% der Bevölkerung vor, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Da es sich um eine fakultative Präkanzerose handelt und Leukoplakien in ca. 5% der Fälle in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen, müssen diese regelmäßig überwacht oder mittels Kryo- oder Lasertherapie entfernt werden. Ursachen der Leukoplakie sind vor allem das Rauchen und Kauen von Tabak, chronischer Alkoholkonsum, rezidivierende Traumata durch schlechtsitzende Prothesen oder Bissverletzungen. Histologisch imponiert die Leukoplakie durch eine Verbreitung der Hornschicht (Hyperkeratose) und hyperplastischem Epithel (Akanthose).(3)

Nach dem Ausmaß der Dysplasien können leichtgradige squamöse intraepitheliale Neoplasien („low grade“ SIN) von schweren squamösen intraepithelialen Neoplasien („high grade“ SIN) unterschieden werden.(3,6) Letztere sind histologisch identisch mit einem Carcinoma in situ und führen regelmäßig zu einem invasiv wachsenden Karzinom. (7)

1.2.3.2 Erythroplakie

Der Begriff der Erythroplakie bezeichnet eine rote, samtartige oder gefleckte Plaque der Mundschleimhaut und kommt wesentlich seltener als die Leukoplakie vor. Im Gegensatz zur Leukoplakie liegt jedoch in den meisten Fällen schon eine hochgradige Dysplasie des Epithels vor und die Entartungsgefahr liegt bei 25-50%. Aus diesem Grund ist eine Probeexzision mit histologischer Untersuchung unbedingt notwendig, um die Läsion von einem invasiven Karzinom differenzieren zu können.(3)

1.3 Krebsvorsorge

Im Gegensatz zu anderen Krebsidentitäten gibt es in Österreich zurzeit keine gezielten Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. Ausdrücklich empfohlen wird jedoch die HPV Impfung sowohl für Männer als auch für Frauen. (8) Laut S3 Leitlinien wird außerdem empfohlen, dass die zahnärztliche und ärztliche Untersuchung bei jedem Patienten/jeder Patientin eine Inspektion der gesamten Mundschleimhaut beinhalten soll. (9)

1.4 Mundhöhlenkarzinome

1.4.1 ICD-10-Klassifikation

Die Darstellung epidemiologischer Daten gestaltet sich als schwierig, da in zahlreichen Statistiken und Publikationen die Bezeichnung „Kopf Hals Tumore“ verwendet wird und unter diesem Begriff sowohl die Tumore der Mundhöhle als auch Tumore des Pharynx und der Speicheldrüsen vereint werden. Die in weiterer Folge genannten epidemiologischen Daten beziehen sich gezielt auf die Tumore der Mundhöhle, wobei Tumoren des Pharynx und der Speicheldrüsen außen vorgelassen werden. Um die Systematik besser zu verstehen und Publikationen zielgerichtet zu interpretieren, wurde anhand ICD-10-Klassifikation recherchiert, wobei explizit auf die mit den Codes C00 - C06 bezeichneten Neubildungen eingegangen wurde.(10)

Bösartige Neubildungen C00 – C97

Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx C00 – C14

C00 Bösartige Neubildung der Lippe

C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes

C02 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge

C03 Bösartige Neubildung des Zahnfleisches

C04 Bösartige Neubildung des Mundbodens

C05 Bösartige Neubildung des Gaumens

C06 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes

C07 Bösartige Neubildung der Parotis

C08 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen

C09 Bösartige Neubildung der Tonsille

C10 Bösartige Neubildung des Oropharynx

C11 Bösartige Neubildung des Nasopharynx

C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis

C13 Bösartige Neubildung des Hypopharynx

C14 Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx

Tabelle 1: ICD Klassifikation

1.4.2 Epidemiologie

Weltweit machen Karzinome der Mundhöhle ca. 4-5% aller Krebserkrankungen aus. Die Inzidenzraten unterliegen sowohl weltweit als auch innerhalb von Europa großen regionalen Unterschieden. Die weltweit höchste ASR (altersstandardisierte Inzidenzrate) wird in Papua Neu Guinea mit 20,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr registriert. Im Vergleich dazu liegt die Inzidenz in der Demokratischen Republik Korea nur bei 0,85. Innerhalb von Europa zeigt Ungarn mit einer ASR von 7,5 die höchste Inzidenz auf, dicht gefolgt von Frankreich mit einer ASR von 6,5. Österreich liegt mit einer Neuerkrankungsrate von 3,1/100.000/Jahr im europäischen Mittelfeld. (11) Hierbei beträgt die Inzidenz bei Männern 4,3/100.000 und bei Frauen 1,9/100.000. Im Jahr 2015 erkrankten 587 Personen in Österreich an einem Karzinom der Mundhöhle. Davon waren 408 männlich und 179 weiblich. (12) Das bedeutet, dass der Anteil der Mundhöhlenkarzinome an allen Krebserkrankungen bei Männern bei 1,9% und bei Frauen bei 0,9% liegt. Die folgende Tabelle beschreibt die Krebsinzidenz 2015 in Österreich nach Geschlecht und Krebslokalisation.(12)

Krebslokalisation (ICD-10 Code)	Geschlecht	Anzahl
Bösartige Neubildungen insgesamt C00 - C43, C45 - C97	Insgesamt	39.906
	Männlich	21.252
	Weiblich	18.654
Lippe C00	Zusammen	49
	Männlich	26
	Weiblich	23
Zungengrund C01	Zusammen	99
	Männlich	71
	Weiblich	28
Nicht näher bezeichneter Teile d. Zunge C02	Zusammen	148
	Männlich	104
	Weiblich	44
Zahnfleisch C03	Zusammen	23
	Männlich	12
	Weiblich	11
Mundboden C04	Zusammen	136
	Männlich	97
	Weiblich	39
Gaumen C05	Zusammen	44
	Männlich	33
	Weiblich	11
Nicht näher bezeichneter Teile d. Mundes C06	Zusammen	88
	Männlich	65
	Weiblich	23
Bösartige Neubildungen der Mundhöhle insgesamt	Zusammen	587
	Männlich	408
	Weiblich	179

Tabelle 2: Krebsinzidenz Österreich 2015 nach Krebslokalisation und Geschlecht

Die folgende Abbildung zeigt die Anzahl von Karzinomen der Mundhöhle in Österreich im Jahre 2015 nach Geschlechtern:

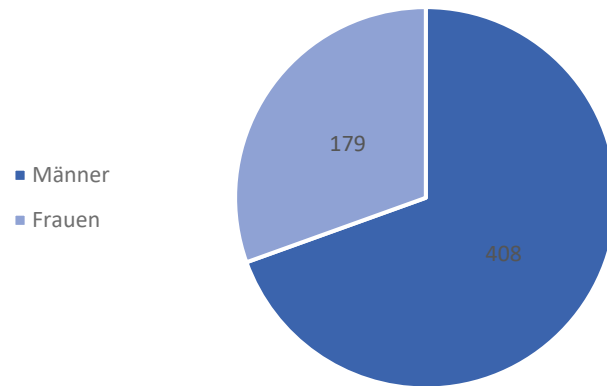


Abbildung 1: Krebsinzidenz Österreich 2015 nach Geschlechtern

Die Aufteilung der Mundhöhlentumoren nach Lokalisation und Geschlechtern ist in folgender Abbildung dargestellt:

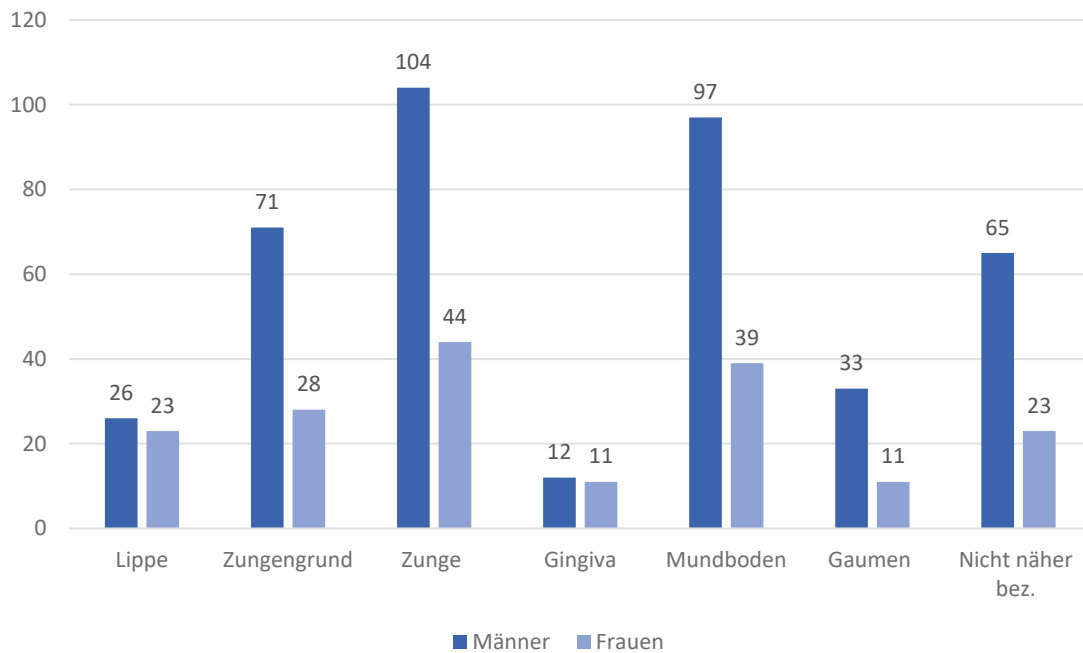


Abbildung 2: Krebsinzidenz Österreich 2015 nach Lokalisation und Geschlecht

1.4.3 Ätiologie

Die genaue Pathogenese der Mundhöhlenkarzinome ist nach wie vor unbekannt. Eine ganze Reihe an Umweltfaktoren spielt eine Rolle bei der Entstehung von Karzinomen der Mundhöhle. Die wichtigsten Risikofaktoren sind mit Abstand das Rauchen oder Kauen von Tabak und regelmäßiger Alkoholkonsum, wobei beide Faktoren einen potenzierenden Effekt aufeinander haben. Beim alleinigen Faktor „Tabakkonsum“ besteht ein zwei bis vier Mal höheres Risiko, ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln. Liegt der Risikofaktor „Alkohol“ zusätzlich vor, erhöht sich dieses Risiko auf das 6- bis 15-fache. Dieses Phänomen kann dadurch erklärt werden, dass regelmäßiger Alkoholkonsum einen atrophisierenden Effekt auf die Mundhöhlenschleimhaut hat und somit kanzerogene Substanzen des Nikotins leichter in das Epithel eindringen können.(3) Als weitere Faktoren müssen virale Infektionen (Herpes bei Lippenkarzinomen oder Hochrisiko Humane Papillomviren 16, 18, 31, 33), physikalische Noxen wie UV Einstrahlung, mechanische Rezidivtraumata wie scheuernde oder schlecht sitzende Prothesen, mangelhafte Ernährung und das Kauen von Betelblättern genannt werden. (5,7) Ein gehäuftes Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen kann außerdem bei Immunsuppression und dialysepflichtigen Niereninsuffizienz beobachtet werden. (7)

1.4.4 Histologie

95% aller Mundhöhlentumore sind Plattenepithelkarzinome. Sie entstehen, ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz des Kolonkarzinoms, durch Akkumulation von genetischen Mutationen. Aus normaler Schleimhaut entstehen stufenweise Hyperplasie, Dysplasie und aus einem Carcinoma in situ entsteht schließlich ein invasives Plattenepithelkarzinom. (3) Seltene Varianten des Plattenepithelkarzinoms, wie z.B. verruköse Plattenepithelkarzinome, basaloide, sarkomatoide, adenosquamöse oder papilläre Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und Sarkome machen die restlichen 5% der Mundhöhlentumore aus.

1.4.5 TNM-Klassifikation

Klinische Untersuchung, apparative Diagnostik und histopathologisches Staging sollen für die Bestimmung der TNM Klassifikation herangezogen werden. (13) Hierbei beschreibt T die Größe und Ausbreitung des Primärtumors, N den Befall von regionalen Lymphknoten und M das Vorhandensein von Fernmetastasen. Vor Beginn jeder Therapie muss der Tumor histologisch gesichert und das Stadium bestimmt werden, da das Therapieregime und letztendlich auch die Prognose maßgeblich vom jeweiligen Tumorstadium abhängen. (13) Aus den verschiedenen TNM Faktoren errechnet sich das jeweilige klinische Stadium nach AJCC / UICC.(13) Da die PatientInnen der vorliegenden Diplomarbeit im Zeitraum zwischen 2000-2017 behandelt wurden, wurde anhand der siebten Edition des AJCC Cancer Staging Manuals klassifiziert. Die Zusammenhänge und das Errechnen der Tumorstadien können aus den folgenden Tabellen entnommen werden.

„T“ beschreibt die Größe und Ausbreitung des Primärtumors.(13) Das Stadium T4a beschreibt einen moderat fortgeschrittenen Tumor, das Stadium T4b einen lokal weit fortgeschrittenen Tumor.

TX	Primärtumor kann nicht erhoben werden
TO	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Ausdehnung < 2 cm
T2	Ausdehnung > 2 cm, aber < 4 cm
T3	Ausdehnung > 4 cm
T4a	Primärtumor infiltriert angrenzende Strukturen (z.B. Mandibula, Maxilla, Zungenmuskeln, Gesichtshaut)
T4b	Primärtumor infiltriert M. masticator, Schädelbasis oder umschließt ACI

Tabelle 3: T-Stadium nach AJCC Cancer Staging Manual 7th edition 2010

„N“ beschreibt den Befall von regionalen Lymphknoten (13). Je nach Tumorlokalisation kann ein spezifisches und charakteristisches Lymphknotenbefall-Muster beobachtet werden.

NX	Regionale Lymphknoten können nicht erhoben werden
NO	Kein Befall von regionalen Lymphknoten
N1	Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten, < 3 cm Ausdehnung
N2a	Metastase in einem ipsilateralen Lymphknoten < 6 cm
N2b	multiple ipsilaterale Metastasen < 6 cm
N2c	bilaterale Metastasen < 6 cm
N3	Metastase in einem Lymphknoten, > 6 cm Ausdehnung

Tabelle 4: N-Stadium nach AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition 2010

„M“ steht für das Vorhandensein von Fernmetastasen (13):

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 5: M-Stadium nach AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition 2010

Anhand der zuvor beschriebenen TNM Faktoren kann das klinische Stadium errechnet werden:

Wenn T...	und N...	und M...	...sind, dann ist das Klinische Stadium...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T 1,2,3	N1	M0	III
T4a	N0,1	M0	IV A
T 1,2,3,4a	N2	M0	IV A
Jegliches T	N3	M0	IV B
T4b	Jegliches N	M0	IV B
Jegliches T	Jegliches N	M1	IV C

Tabelle 6: Klinisches Tumorstadium nach AJCC

1.4.5.1 TNM-Klassifikation Neu

Die derzeit aktuellste, im Jahre 2017 publizierte achte Edition des AJCC Cancer Staging Manuals bringt einige Neuheiten mit sich, welche der Vollständigkeit halber hier angeführt werden. Die wichtigsten Neuerungen sind zusammengefasst: Eingliederung der Invasionstiefe in das T-Stadium, Abschaffung des T0 Stadiums, einige geringe Modifikationen betreffend T4a Stadium, Inkorporation der ENE (extra nodal extension) in das N-Stadium und die Unterteilung der N3 Kategorie in Subklassen. Die Einbindung der Invasionstiefe (DOI, depth of invasion) wird als lange überfällig bezeichnet und in zahlreichen Studien postuliert.(14–16) Schon lange beobachtet man ein aggressiveres Verhalten von kleinen aber tief invasiv wachsenden Tumoren, im Gegensatz zu großen, oberflächlichen und exulzierend wachsenden Tumoren. Die Eingliederung der DOI in das T-Stadium wird in der folgenden Tabelle veranschaulicht:

AJCC siebte Edition		AJCC achte Edition	
T Kategorie	Beschreibung	T Kategorie	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht erhoben werden	Tx	Primärtumor kann nicht erhoben werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	Ausdehnung < 2 cm	T1	Ausdehnung < 2 cm, DOI < 5 mm
T2	Ausdehnung > 2 cm, aber < 4 cm	T2	Ausdehnung < 2 cm, DOI > 5 mm aber <10 mm ODER Ausdehnung >2 cm aber < 4 cm, DOI <10 mm
T3	Ausdehnung > 4 cm	T3	Ausdehnung >4 cm oder DOI >10 mm

Tabelle 7: Neuerungen der 7ten Edition auf die 8te Edition

1.4.6 Klinik

„PatientInnen mit länger als zwei Wochen bestehenden unklaren Schleimhautveränderungen, sollten unverzüglich einen Spezialisten aufsuchen“, lautet es in der S3 Leitlinie.(9) Obwohl Läsionen im Bereich der Mundhöhle den ärztlichen Untersuchungen leicht zugänglich sind, wenden sich viele PatientInnen erst in späten Stadien an einen Arzt.(17)

Zu den Frühsymptomen gehören weiße oder rote Flecken an der Mundschleimhaut, Ulzerationen, Schwellungen, unklare Blutungen, aber auch unklare Zahnlockerungen oder einseitiges persistierendes Fremdkörpergefühl. Es kann zu einer Einschränkung der Zungenbeweglichkeit oder Taubheitsgefühl an Zunge, Zähnen oder Lippen kommen.(18)

Karzinome der Mundhöhle präsentieren sich klinisch meist als exophytisch und ulzerierend wachsende Läsionen mit hoher Blutungsneigung und starker Druckschmerzhaftigkeit. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren kann die Nahrungsaufnahme behindert und die Artikulation erschwert sein. Eine Kieferklemme deutet auf eine Infiltration der Kaumuskulatur hin.(5)

1.4.7 Diagnostik

Inspektion und Palpation spielen bei der Diagnostik von Karzinomen der Mundhöhle eine wesentliche Rolle, da sie diesen Untersuchungstechniken gut zugänglich sind und durch Palpation eine gute Beurteilung der submukösen Tumorausdehnung erfolgen kann. (5,7)

Zur Beurteilung der Tiefeninfiltration und der lokalen Ausbreitung soll eine MRT oder CT durchgeführt werden, wobei es keine Evidenz für die Überlegenheit einer der beiden Untersuchungsverfahren gibt.(9) Lediglich bei Verdacht auf Metallartefakten im Bereich des Kiefers, soll die MRT vorgezogen werden.(9) Zur Diagnostik von befallenen Halslymphknoten, hat sich in den letzten Jahren unter anderem die Ultraschalluntersuchung bewährt. Da der Ultraschall jedoch vor allem bei retropharyngealen oder klinisch okkulten Lymphknotenmetastasen an seine Grenzen stößt, ist für das Staging und die Feststellung der N-Kategorie ein CT oder MRT von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur indiziert(5); eine 18FDG-PET-CT verbessert die diagnostische Sensitivität und Spezifität und ist bei fortgeschrittenen Tumoren zur Detektion von Fernmetastasen indiziert. (5,9)

Auch soll eine CT des Thorax durchgeführt werden, um maligne Absiedlungen in der Lunge zu detektieren. Um das Kontrastmittelverhalten am Tumor nicht zu verfälschen, soll eine Biopsie erst nach der Durchführung der Schichtbildgebung erfolgen.(9) Sie erfolgt in Form einer Stanzbiopsie nach Einbringen von betäubendem Spray in die Mundhöhle oder als kleiner operativer Eingriff in Form einer Probenexzision. Da in einem von zehn PatientInnen ein synchrones Zweitkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes vorkommen kann, soll im Rahmen der Primärdiagnostik eine HNO-ärztliche oder endoskopische Untersuchung erfolgen.

Vor Beginn der spezifischen Tumorthherapie sind eine Orthopantomaaufnahme und eine zahnärztliche Visite zu Erhebung des Zahn- und Parodontalstatus indiziert.(18)

1.4.8 Therapie

Je nach Tumorlokalisation, Ausbreitung, Stadium und PatientInnenkomorbidität können folgende Therapieoptionen in Betracht gezogen werden: operative Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Abfolge und Auswahl der Therapieoptionen sollen der individuellen PatientInnensituation angepasst und in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. (9)

1.4.8.1 Operative Therapie

Die operative Therapie von Mundhöhlenkarzinomen beinhaltet in erster Linie die Entfernung des Primärtumors und die Ausräumung der befallenen lokoregionären Halslymphknoten. In Abhängigkeit von der Intention werden eine kurative und eine elektive Neck-dissection unterschieden.(9) Eine kurative Neck-dissection wird dann durchgeführt, wenn sich klinisch und radiologisch der Verdacht auf regionäre Lymphknotenmetastasen ergeben hat. Eine elektive Neck-dissection kann bei PatientInnen mit klinisch negativem (N0) Lymphknotenstatus prophylaktisch (=elektiv) in ausgewählten Fällen durchgeführt werden. Nach der Robbins Klassifikation der American Academy of Otolaryngology werden anatomisch folgende Halslymphknotenstationen (Levels) beschrieben:

Level	Bezeichnung	Anatomische Lage
IA und IB	Submentale und submandibuläre Knoten	Ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
IIA und IIB	Obere juguläre Lymphknoten	Ventral und dorsal der V. jugularis von der Schädelbasis bis zur Carotisbifurkation
III	Mittlere juguläre Lymphknoten	Zwischen Höhe des Zungebeins und Membrana cricothyroidea
IV	Untere juguläre Lymphknoten	Zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
VA und VB	Laterales Halsdreieck	Zwischen M. Sternocleidomastoideus und Vorderrand M. Trapezius
VI	Vordere prätracheale Lymphknoten	Zwischen Hyoid und Jugulum

Tabelle 8: Robbins Klassifikation der Halslymphknotenlevel

Anhand der Lymphknotenstationen kann das Ausmaß der Neck-dissection festgelegt und somit verschiedene Modifikationen derselben definiert werden: eine radikalen Neck-dissection liegt dann vor, wenn die Lymphknotenlevel I-V unter Opferung von N. Accessorius, M. Sternocleidomastoideus und V. Jugularis ausgeräumt werden. Unter einer modifizierten radikalen Neck-dissection versteht man die Ausräumung der Level I-V unter Schonung ein oder mehrerer nicht-lymphatischen Strukturen. Werden „nur“ die Lymphknoten der Level I-V entfernt, spricht man auch von einer funktionellen Lymphknotenausräumung. Bei der selektiven Neck-dissection handelt es sich um die Ausräumung ausgewählter Level, beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Level I-III.(9)

Bevor die Entscheidung für eine operative Therapie getroffen wird, muss die Möglichkeit einer vollständigen Resektabilität des Tumors und die postoperative Lebensqualität des PatientInnen berücksichtigt werden. (9) Da das Outcome der PatientInnen stark von der lokoregionären Kontrolle des Tumors abhängt, ist eine Resektion des Tumors mit möglichst weitem tumorfreiem Resektionsrand anzustreben.(19,20) Ein breiter Resektionsrand geht allerdings mit erhöhter Morbidität, herabgesetzter Lebensqualität, niedriger PatientInnenakzeptanz und schlechterem kosmetischem Ergebnis einher.(19) Dies stellt die onkologischen Chirurgen vor ein Dilemma und bringt die Notwendigkeit mit sich, den Einfluss des Resektionsrandes und das Ausmaß der Lymphknotenausräumung auf das klinische Outcome zu untersuchen.(19) Laut Liao et al. (2007) wurde ein tumorfreier Resektionsrand von $> 7\text{mm}$ mit einem besseren Outcome assoziiert.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle und der Überlebenszeit ist die Invasionstiefe des Tumors (DOI, depth of invasion).(16,21,22) Zahlreiche Studien beschreiben die hohe prognostische Aussagekraft der DOI in Bezug auf aggressives Verhalten und Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasen.(14,15) Laut Ettinger et al. (2018) sind trotz klinischem und radiologischem N0 Status in bis zu 30% der Fälle okkulte Lymphknotenmetastasen vorhanden.(16,23) Gemäß aktueller NCCN Guidelines wird deshalb eine elektive Neck-dissection bei Tumoren mit einer Eindringtiefe von $\geq 4\text{ mm}$, trotz negativem Lymphknotenstatus, empfohlen.(16)

Besteht ein kurativer Ansatz, ist die operative Resektion des Tumors die Therapie der ersten Wahl.(16) Durch die Fortschritte der mikrovaskulären und rekonstruktiven Chirurgie können die entstandenen Defekte immer besser gedeckt und bessere Funktionalität hergestellt werden. Bei Tumorerkrankungen in frühen Stadien, kann die operative Therapie als alleinige Therapie herangezogen werden, PatientInnen in mittel- und fortgeschrittenen Stadien profitieren jedoch von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie, da das Risiko für lokale und regionäre Rezidive signifikant verringert werden kann.(16) Bei gegebener Resektabilität des Tumors, soll zunächst eine operative Therapie angestrebt werden. Der Einsatz einer adjuvanten Therapie in Form von Radiotherapie oder Radiochemotherapie soll von folgenden Faktoren abhängig gemacht werden: T-Status, N-Status, Resektionsrand, perineurale und lymphovaskuläre Invasion.

1.4.8.2 Chemotherapie

Chemotherapie allein spielt bei Karzinomen der Mundhöhle eine untergeordnete Rolle und kann nicht als kurativer Ansatz gewertet werden.(9,24) In einer prospektiven randomisiert kontrollierten Studie von 2003 konnte gezeigt werden, dass bei primär resektablen Tumoren eine Induktionschemotherapie vor der operativen Entfernung das Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatte, nicht verbessern konnte.(25) Weitaus bedeutender ist die Rolle der Chemotherapie im postoperativen adjuvanten Therapiesetting in Kombination mit der Strahlentherapie. Bernier et al. (2004) konnten zeigen, dass eine konkomitante Radiochemotherapie mit Cisplatin ein besseres Outcome hinsichtlich progressionsfreies Überleben im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiotherapie hat.(26) Auch Budach et al. (2014) beschreibt in seiner Studie die Überlegenheit der adjuvanten Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C gegenüber alleiniger Radiotherapie hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle.(27) Auch eine Akzeleration der Radiotherapie kann das Fehlen der Chemotherapie nicht kompensieren.(28) Bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen, welche zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert oder nicht operabel sind, hat die Chemotherapie hingegen eine große Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass eine neoadjuvante Chemotherapie das Gesamtüberleben verbessert und eine Reduktion der Tumorgöße mit anschließender Möglichkeit zur Operation erzielen kann.(29)

Von großer Wichtigkeit ist die Chemotherapie vor allem im palliativen Setting. Laut aktuellen S3 Leitlinien profitieren PatientInnen in gutem Allgemeinzustand von einer palliativen platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab, während PatientInnen mit reduziertem Allgemeinzustand eine Monotherapie zugeführt werden sollte, um exzessive Toxizität zu vermeiden.(9)

1.4.8.3 Strahlentherapie

In Abhängigkeit von der Intention kann zwischen primärer Radiotherapie, adjuvanter (postoperativer) und palliativer Radiotherapie unterschieden werden. Die Strahlentherapie kann allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie (Radiochemotherapie) verabreicht werden. Eine Vertiefung zur Strahlentherapie von Mundhöhlenkarzinomen, Grundlagen und Bestrahlungstechniken wird im folgenden Kapitel „Strahlentherapie von Mundhöhlenkarzinomen“ ausgeführt.

1.5 Strahlentherapie von Mundhöhlenkarzinomen

1.5.1 Strahlenbiologie

Durch die Applikation ionisierender Strahlung entstehen durch direkte und indirekte Strahlenwirkungen Schäden an der DNA von Gewebszellen. Als direkte Wirkung bezeichnet man die direkte Schädigung von zellulären Makromolekülen durch ionisierende Strahlen. Weitaus bedeutender ist jedoch die indirekte Strahlenwirkung. Diese führt zur Bildung von Radikalen des Gewebswassers (Radiolyse), welche wichtige zelluläre Biomoleküle oxidieren und somit Doppelstrangbrüche der DNA verursachen. In Abhängigkeit von der Dosis und der Einwirkungszeit führen die Schäden an der DNA zum Zelltod oder zum Verlust der Teilungsfähigkeit.(30) Um die Integrität der DNA zu erhalten, verfügen Zellen über ein komplexes Reparatursystem. Gesunde Zellen besitzen im Gegensatz zu Tumorzellen ein schnelleres Reparatursystem, wodurch sich gesunde Zellen nach einer Strahlenapplikation schneller erholen können.(30) Tumore sind unter anderem auch aufgrund einer kurzen Zellzyklusdauer und eines schnellen Teilungsverhaltens in der Regel empfindlich gegenüber ionisierender Strahlung. Ein Tumor gilt in der Klinik als „strahlensensibel“, wenn er ohne schwere Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes, vernichtet werden kann. Die Strahlenempfindlichkeit hängt somit auch von der Strahlensensibilität des umliegenden Gewebes ab. Hoch strahlensensibel sind z.B. lymphatische Leukämien, Seminome oder Lymphome, während z.B. Knochen- oder Weichteilsarkome relativ strahlenresistent sind. Eine Resistenz gegenüber Strahlung kommt somit entweder durch die Tumorart (intrinsische Resistenz) oder durch die Tumorgroße oder Hypoxie zu Stande.(30)

1.5.2 Bestrahlungsarten

Grundsätzlich wird zwischen perkutanen Bestrahlungsarten „von außen“ (Teletherapie) oder Bestrahlung „von innen“ (Brachytherapie) unterschieden. Die Strahlen der perkutanen Bestrahlung werden in Linearbeschleunigern ähnlich dem Prinzip einer Röntgenröhre erzeugt, mit Hilfe von elektrischen Feldern beschleunigt und durch magnetische Felder gelenkt.(31) Bei der konventionellen Strahlentherapie kommt es in der Regel zum Einsatz von „flachen“, also nicht dreidimensionalen Bestrahlungsfeldern.(30)

Die bei Tumoren der Mundhöhle am häufigsten angewandten Bestrahlungstechniken sind die Konformationsbestrahlung (3D Strahlentherapie) und die daraus entwickelten IMRT und VMAT Techniken. Bei der 3D Strahlentherapie wird das Bestrahlungsfeld mit Hilfe von speziellen Filtern und Blenden möglichst genau an die Form und Größe des Tumors angepasst.(30) Dadurch kann eine Schonung des umliegenden gesunden Gewebes erzielt werden. Bei den IMRT und VMAT Techniken handelt es sich um Weiterentwicklungen der 3D Konformationsbestrahlung, indem die Dosis mittels kleiner Felder appliziert wird, welche wie ein Mosaik aus verschiedenen Einstrahlrichtungen („moduliert“) zusammengesetzt wird. Der Strahl verläuft somit immer durch den Tumor, jedoch variiert das getroffene umliegende Gewebe. Bei der IMRT (intensitätsmodulierte RT) befindet sich das Gerät in einer festen Winkelstellung, bei der VMAT (modulierte Rotationsstrahlentherapie) rotiert das Gerät hingegen um die Patienten. Zu den perkutanen Bestrahlungstechniken gehören des Weiteren die stereotaktische Bestrahlung und die IORT (intraoperative RT), bei der der Tumor direkt unter Sicht bei eröffneter Körperhöhle bestrahlt wird.

Bei der Brachytherapie (das Präfix „brachy“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „kurz“) wird die Strahlenquelle direkt am Tumor platziert. Es wird eine hohe Strahlendosis im Tumorgewebe unter Schonung des umliegenden Gewebes erreicht, da die Strahlung nur eine Reichweite von wenigen Millimetern hat. Die Dosis wird durch die Verweildauer und die Halbwertszeit des Radionuklids gesteuert.(31)

1.5.3 Bestrahlungsplanung

Das Gleichgewicht zwischen Behandlungserfolg und Lebensqualität des Patienten stellt vor allem bei Kopf-Hals Tumoren eine therapeutische Herausforderung dar. Eine optimale Bestrahlungsplanung ist deshalb unabdingbar. Vor der Planung der eigentlichen Bestrahlung werden zunächst die Behandlungsstrategie und das Therapiesetting in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen. Es wird die Frage geklärt, ob es sich um eine definitive, adjuvante oder palliative Strahlentherapie handelt und ob zusätzlich eine Chemotherapie verabreicht werden soll. In Abhängigkeit vom Therapiesetting werden bei der Bestrahlungsplanung Dosis, Fraktionierung und der Zeitraum bzw. die Dauer der Behandlung festgelegt. Vor Beginn jeder Bestrahlung wird ein Planungs-CT durchgeführt, anhand dessen die entsprechenden Zielvolumina und die zu applizierende Dosis definiert werden.(30)

Es wird darauf geachtet, dass die Zielvolumina die verordnete Dosis in möglichst schonender Weise erhalten. Das klinische Zielvolumen (CTV, clinical target volume) wird durch das eigentliche Tumolvolumen und den Bereich außerhalb des sichtbaren Tumolvolumens, die subklinischen Infiltrationszonen am Tumorrand, definiert.(30) Das Planungszielvolumen setzt sich aus dem klinischen Zielvolumen und einem Sicherheitssaum für mögliche Veränderungen während der Strahlentherapie zusammen: Atembewegungen, Lageänderungen oder unterschiedlicher Füllungszustand von Hohlorganen (letzteres ist vor allem bei der Bestrahlung im Abdominalbereich von Bedeutung). Unter dem behandelten Volumen (TV, treated volume) versteht man jenes Volumen, welches die Zielvolumendosis erhält und im Idealfall gleich groß wie das Planungszielvolumen sein soll. Das bestrahlte Volumen (IV, irradiated volume) ist schließlich das gesamte Körpervolumen, welches unvermeidbar mitbestrahlt wird.(30) Innerhalb des bestrahlten Volumens werden Risikobereiche (OAR= organs at risk) definiert.

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung muss weiterhin abgeklärt werden, ob die Bestrahlung ambulant oder stationär durchgeführt wird und ob der Einsatz von Supportivmaßnahmen notwendig ist. Im Falle der Bestrahlung von Tumoren der Mundhöhle wird häufig bereits vor Beginn der Radiotherapie eine PEG Sonde implantiert.(32)

1.5.3.1 Risikobereiche

Die Bestrahlungsplanung im Kopf-Hals Bereich gestaltet sich aufgrund der Vielzahl von Risikobereichen als komplex.(33) Der Einsatz von Techniken wie 3D Konformationsbestrahlung, IMRT oder VMAT erlaubt nicht nur eine bessere Dosiskonformation im Zielbereich, sondern bewirkt auch einen hohen Dosisgradienten um den Zielbereich herum, wodurch eine Schonung des umliegenden gesunden Gewebes erreicht werden kann. Die Risikoorgane im Bestrahlungsfeld können übersichtshalber in fünf Gruppen eingeteilt werden: optische Strukturen, Speicheldrüsen, intrakranielle Strukturen, Strukturen des Schluckvorgangs und der Plexus brachialis.(34) Zu den zu schonenden Strukturen des optischen Systems gehören alle Strukturen des Augapfels, sowie Sehnerv und Tränendrüsen. Die Speicheldrüsen sind sicherlich von größter Bedeutung bei Bestrahlungen im Bereich der Mundhöhle. Dazu gehören die großen paarig angelegten Speicheldrüsen samt den kleinen Speicheldrüsen an Lippen und Wangen.(34)

Laut aktuellen Studien kann eine schwere Xerostomie vermieden werden, wenn die mittlere Dosis mindestens einer Parotis < 20 Gy oder beider Parotiden < 25 Gy beträgt.(35) Weitere Risikoorgane stellen die Pharynxmuskulatur und intrakranielle Strukturen wie Innenohr, Kleinhirn oder Pons dar.(34)

1.5.4 Bestrahlungstechnik

An der Grazer Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie werden 6 MV Photonen Linearbeschleuniger (CLINAC) zur Bestrahlung von PatientInnen mit Mundhöhlenkarzinom eingesetzt. Bei Malignomen im Kopf-Hals-Bereich werden in erster Linie 3D-Konformationstherapie oder IMRT/VMAT Methoden angewandt. Die Fraktionierung erfolgt entweder nach Standardprotokoll oder nach einem SIB Protokoll (simultaneous integrated boost). Das Standardprotokoll beinhaltet eine Gesamtdosis von maximal 70 Gy, welche in 35 Sitzungen (2 Gy Einzeldosis pro Tag, fünfmal wöchentlich) appliziert wird. Bei primärer Radiotherapie werden 66-70 Gy Gesamtdosis appliziert, bei postoperativer Radiotherapie je nach Risikofaktoren wie Resektionsrand und Tumorstadium 60-70 Gy. Die Technik des Simultan Integrierten Boosts (SIB) ermöglicht die Applikation von unterschiedlichen Fraktionsdosen an verschiedenen Zielvolumina innerhalb derselben Bestrahlungseinheit. So kann z.B. eine Fraktionsgröße von 2,2 Gy dem Boostvolumen und nur 1,8 Gy dem elektiven Volumen verabreicht werden. Durch diese Technik wird die Gesamtzieldosis von z.B. 70 Gy am Zielvolumen schneller erreicht und die Behandlungsdauer somit verkürzt (6 statt 7 Wochen Behandlungszeit).(36)

1.5.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie und supportive Therapie

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie können in akute und chronische Folgen unterteilt werden. (5) Akute Effekte treten bereits während bzw. bis zu 90 Tagen nach der Bestrahlung auf und klingen meist wieder ab. Zu den akuten Nebenwirkungen gehören vor allem Mukositis, Verlust der Geschmacksempfindung und Radiodermatitis. Diese Nebenwirkungen beruhen auf dem Prinzip der Zellabtötung durch die ionisierende Strahlung. Aufgrund der starken Schmerzhaftigkeit und Infektionsgefahr durch die Mukositis ist oftmals eine stationäre Behandlung mit Lokalthherapie und Einstellung der Schmerztherapie erforderlich.(37)

Durch regelmäßige Mundpflege, Zahnhygiene und schonende Nahrung kann dem Auftreten einer Mukositis prophylaktisch entgegengewirkt werden. Eine angemessene Supportivtherapie ist entscheidend für den Erfolg der onkologischen Therapie.(37) Auch wenn akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie passager sind, können diese die PatientInnen sehr belasten und zu einem unerwünschten Abbruch der Therapie führen.(32)

Während der Strahlentherapie kann es zu Schmerzen und Schwierigkeiten beim Schlucken kommen, welche die Nahrungsaufnahme unmöglich machen und zu einem Gewichtsverlust führen. Erwartet man das Auftreten von Schluckbeschwerden oder weisen die PatientInnen bereits vor Therapiebeginn einen schlechten Ernährungszustand auf, werden die Betroffenen bereits vor Beginn der Bestrahlung mit einer PEG Sonde ausgestattet.(32,37) Ein regelmäßiges Monitoring von Körpergewicht und Flüssigkeitszufuhr ist während der Bestrahlung durchzuführen.

Zu den wichtigsten chronischen Nebenwirkungen zählt die Xerostomie, welche durch die Destruktion des Drüsengewebes durch die ionisierende Strahlung verursacht wird. Als prophylaktische Maßnahme gilt hier eine optimale Bestrahlungsplanung mit IMRT oder VMAT Techniken, als Behandlungsoption steht der Ersatz durch künstlich erzeugtem Speichel oder der Einsatz von Parasympatomimetika wie Pilocarpin zur Verfügung.(37) Ein schwerwiegendes Problem stellt die Osteoradionekrose nach erfolgter Strahlentherapie dar. Ein besonders hohes Risiko besteht, wenn vor Beginn der Radiotherapie keine adäquate Zahnsanierung erfolgt ist oder Zähne ohne ausreichende antibiotische Abschirmung extrahiert werden. Durch Verwendung der IMRT oder VMAT Technik, dem Goldstandard bei Kopf Hals Tumoren, kann die Inzidenz von Xerostomie und Osteoradionekrose durch gezielte Maximaldosen auf Speicheldrüsen und Unterkiefer deutlich gesunken werden. Die Applikationsdosis des Zielvolumens soll jedoch nicht verringert werden, um Speicheldrüsen und Unterkiefer zu schonen. (38) Eine interdisziplinäre und standarisierter Supportivtherapie wirkt nicht nur akuten und chronischen Nebenwirkungen entgegen, sondern vermindert auch die Belastung der PatientInnen und vermeidet somit unerwünschte Therapieabbrüche und Verzögerungen.

2 Zielsetzung

Ziel der retrospektiven Studie war die Evaluierung der Effektivität der Strahlentherapie bei Karzinomen der Mundhöhle und die Analyse patienten- und therapiebezogener Parameter, welche als mögliche prognostische Faktoren hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens (CSS, cancer specific survival) herangezogen werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von PatientInnen mit histologisch gesichertem Karzinom der Mundhöhle, welche im Zeitraum von 01/2000 – 12/2017 an der Univ. Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz behandelt wurden. Sämtliche medizinische und patientenbezogene Daten wurden aus der MEDOCS Datenbank des Univ. Klinikums Graz erhoben. Das für Studien mit patientenbezogenen Daten notwendige Votum der Ethikkommission wurde vor Beginn der Arbeit eingeholt (Votum Nr. 31-061 ex 18/19). Für die statistische Auswertung wurden pro PatientIn jeweils 54 Parameter erhoben und in weiterer Folge mit dem Programm „IBM SPSS Statistics 25“ analysiert.

3.2 PatientInnenkollektiv

Die Studie umfasst 209 Patienten und Patientinnen im Alter zwischen 22 und 89 Jahren mit histologisch gesichertem Karzinom der Mundhöhle. Alle PatientInnen wurden im Rahmen eines kurativen Settings bestrahlt und hatten zuvor noch keine Strahlentherapie im Kopf Hals Bereich erhalten. Ferner waren bei den ausgewählten PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose keine weiteren Malignome bekannt. Das mediane Alter des Patientenkollektivs betrug 58 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,16 Jahren. Von den 209 PatientInnen sind 57 weiblich (27,3%) und 152 männlich (72,7%).

3.3 PatientInnendaten

Im Rahmen der Studie wurden sowohl patienten- als auch therapiebezogene Daten erfasst und statistisch ausgewertet. Das Alter der PatientInnen errechnete sich aus dem jeweiligen Geburtsdatum und dem Datum des Therapiebeginns. Zu den patientenbezogenen Daten gehörten neben Alter und Geschlecht auch Alkohol und Tabakkonsum, sowie Lokalisation, Histologie und Stadium des Tumors und die jeweiligen prätherapeutischen Laborwerte. Die Bestimmung des klinischen Tumorstadiums erfolgte gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor Staging Manuals (7te Edition).

Darüber hinaus wurde erhoben, ob die PatientInnen primär oder postoperativ bestrahlt wurden. Bei nicht operierten PatientInnen wurde eruiert, ob eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem TCF Schema (Taxotere, Cisplatin, 5-Fluorouracil) vor Beginn der Strahlentherapie appliziert wurde. Die Strahlentherapie betreffend, wurden folgende Parameter erhoben: Dauer der Bestrahlung, Gesamtdosis, Pausen oder Abbruch der Radiotherapie und konkomitante Chemotherapie.

Zur Analyse des Therapieerfolges wurden die Daten aus den Nachsorgeuntersuchungen und radiologischen Befunden hinsichtlich Tumorpersistenz, Progression, Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv und Fernmetastasen untersucht. Ferner wurden, wenn zutreffend, Todesdatum und Todesursache bzw. das Datum des letzten Follow-up erhoben. Das klinische Follow-up nach Ende der Strahlentherapie wurde an der Univ. Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie durchgeführt und beinhaltete klinische Untersuchung sowie bildgebende Verfahren wie MRT, PET-CT oder Halssonografie. Die Follow-up Untersuchungen erfolgten zunächst 3 Monate nach Strahlentherapieende, danach alle 6 Monate und schließlich jährlich bis 10 Jahre nach Therapieende. Dieses Regime wurde jedoch nicht von allen PatientInnen in dieser Form eingehalten.

3.4 Statistische Analysen

Der primäre Endpunkt der vorliegenden retrospektiven Studie war das krankheitsspezifische Überleben (CSS, cancer specific survival), welches als Zeitraum zwischen Therapiebeginn und dem tumorbedingten Ableben definiert wurde. Durch univariate Cox-Regressionsanalysen wurde der Einfluss der patienten- und therapiebezogenen Daten auf den klinischen Endpunkt analysiert. Es wurde die Hazard ratio und das 95%ige Konfidenzintervall errechnet. Durch ROC- Analysen (receiver operating characteristics) wurden die optimalen Cut-Off Werte der Laborparameter bestimmt, um zwischen Überleben und tumorassoziiertem Tod zu unterscheiden. Als optimaler Cut-Off Wert galt der Wert mit dem günstigsten Youden Index. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte durch Kaplan Meier Methode; eine Quantifizierung derselben mittels log-rank Test.

Um mögliche Confounder auszuschließen und unabhängige Faktoren zu definieren, wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, welche nur diejenigen klinischen Parameter enthielten, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben erwiesen haben. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ betrachtet.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Programmen IBM SPSS Statistics 25 und MedCalc durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 PatientInnencharakteristika

4.1.1 Geschlecht und Alter

209 PatientInnen, welche zwischen dem Jahr 2000 bis 2017 an der Univ. Klinik für Strahlentherapie behandelt wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Davon waren 57 weiblich (27,3%) und 152 männlich (72,7%). Das Alter der PatientInnen lag zwischen 22 und 89 Jahren, wobei das mediane Alter 58 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,16 Jahren betrug. 120 PatientInnen (57,4%) waren zu Therapiebeginn jünger als 60 Jahre, 89 PatientInnen (42,6%) älter als 60 Jahre.

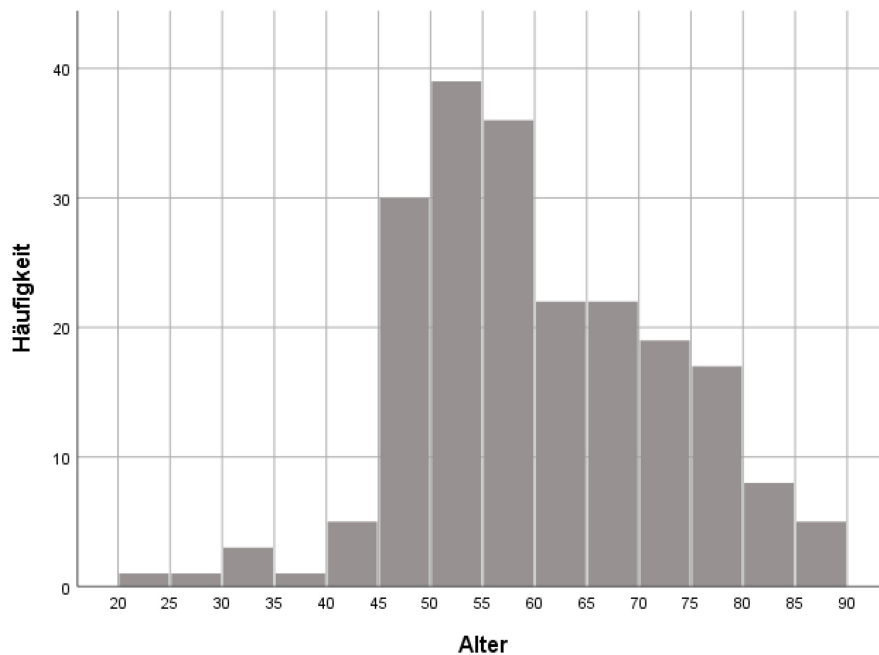


Abbildung 3: Histogramm Altersverteilung

4.1.2 Risikofaktoren

Von den 209 PatientInnen waren 73 PatientInnen (34,9%) Nichtraucher und 136 PatientInnen (65,1%) Raucher bzw. ehemalige starke Raucher. 83 PatientInnen (39,7%) hatten eine positive Anamnese in Bezug auf Alkoholkonsum. 80 PatientInnen (38,3%) hatten eine positive Anamnese hinsichtlich beider Risikofaktoren Nikotin und Alkohol. Bei 70 PatientInnen (33,5%) konnten keine Risikofaktoren ermittelt werden.

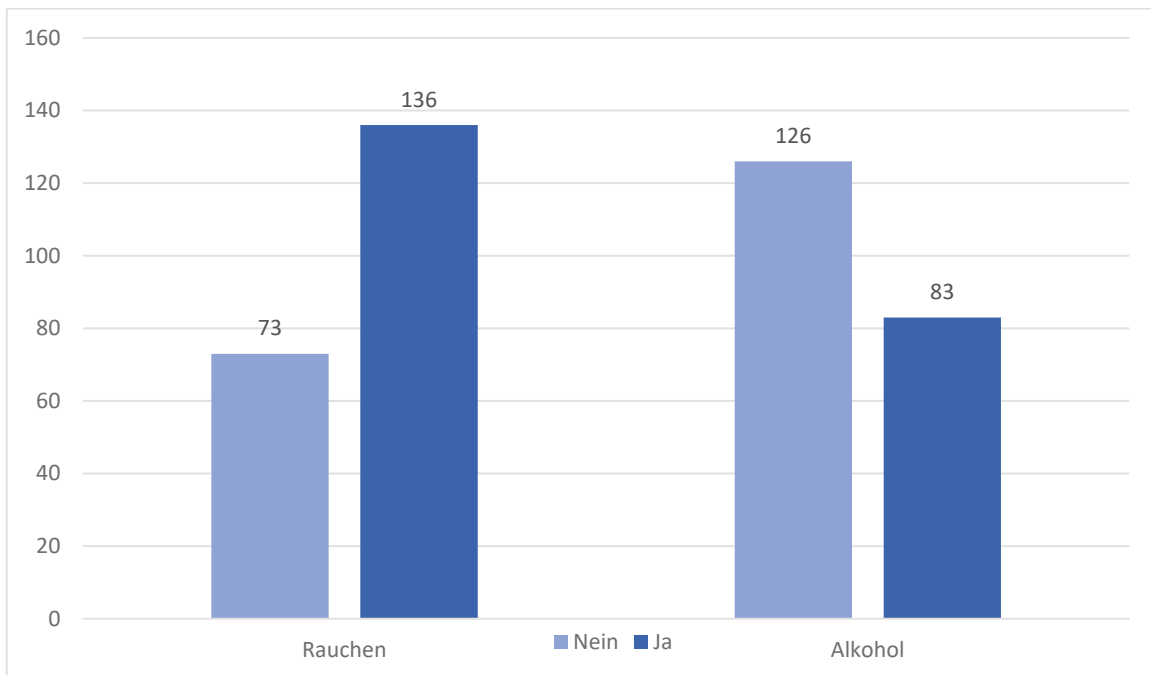


Abbildung 4: Risikofaktoren Rauchen und Alkohol

4.1.3 Krebslokalisierung

Die Lokalisation der Mundhöhlenkarzinome zeigte in der vorliegenden Patientenkohorte folgende Verteilung: Mundboden n=87 (41,6% der PatientInnen), Zunge n=71 (34% der PatientInnen), Lippe n=9 (4,3% der PatientInnen), Wange n=3 (1,4% der PatientInnen), Gingiva n=20 (9,6% der PatientInnen) und harter Gaumen n=19 (9,1% der PatientInnen).

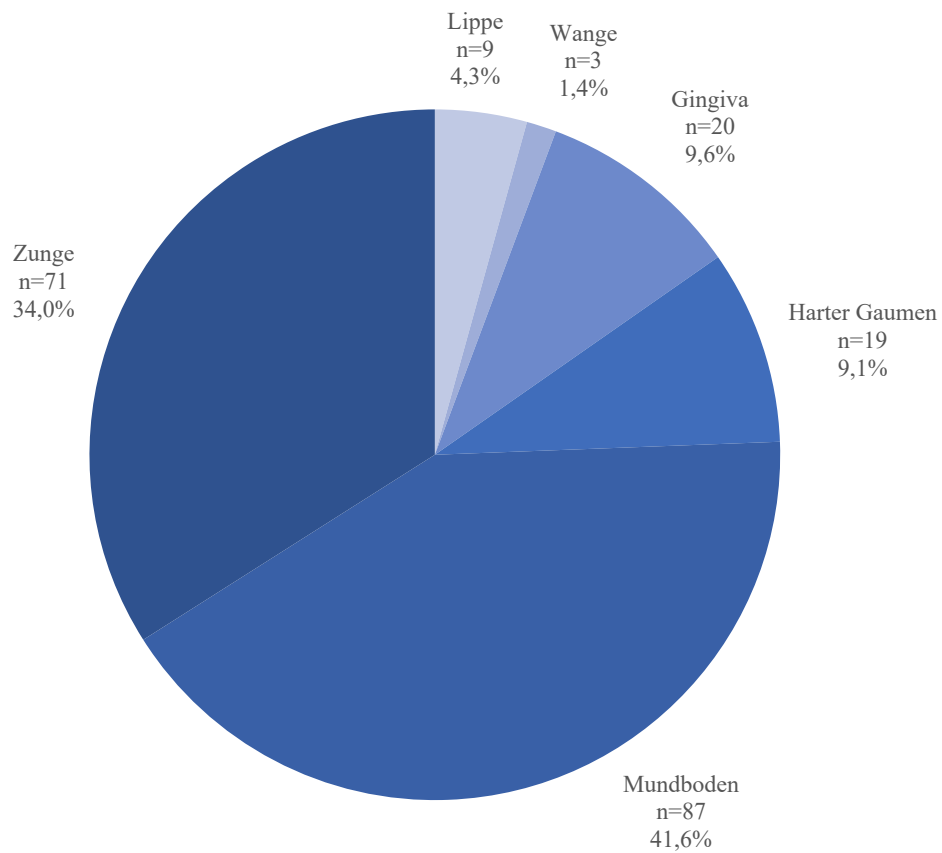


Abbildung 5: Mundhöhlenkarzinome nach Lokalisation

4.1.4 TNM Kategorie

Bei 203 PatientInnen konnte die T-Kategorie zum Diagnosezeitpunkt ermittelt werden. Bei 6 PatientInnen konnten keine Angaben aus dem histopathologischen Befund erhoben werden. Von den 203 PatientInnen wiesen 38 PatientInnen (18,7 %) die Kategorie T1, 63 PatientInnen (31,0 %) die Kategorie T2, 35 PatientInnen (17,2 %) die Kategorie T3 und 67 PatientInnen (33,0%) die Kategorie T4 auf.

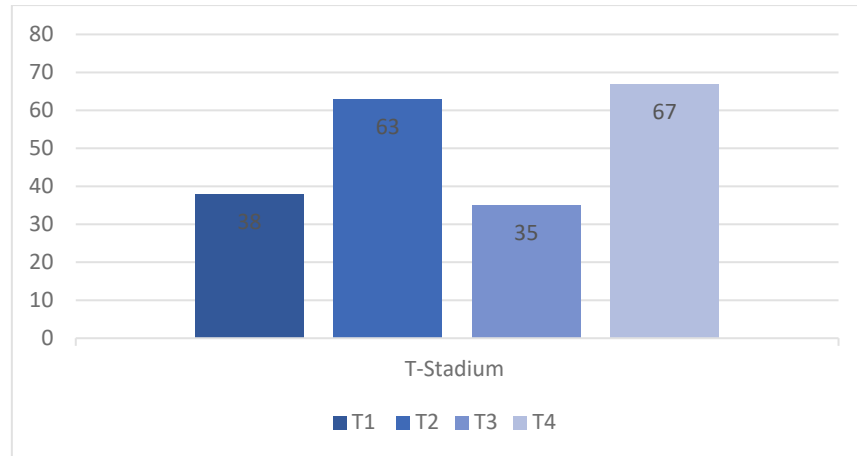


Abbildung 6: Aufteilung nach T-Kategorie

Die Angabe der N- Kategorie war bei 2 PatientInnen unvollständig bzw. nicht vorhanden. Unter den 207 PatientInnen, bei denen die N-Kategorie zum Diagnosezeitpunkt bekannt war, wiesen 68 PatientInnen (32,9 %) den Status N0, 54 PatientInnen (26,1 %) den Status N1, 82 PatientInnen (39,6 %) den Status N2 und 3 PatientInnen (1,4 %) den Status N3 auf.

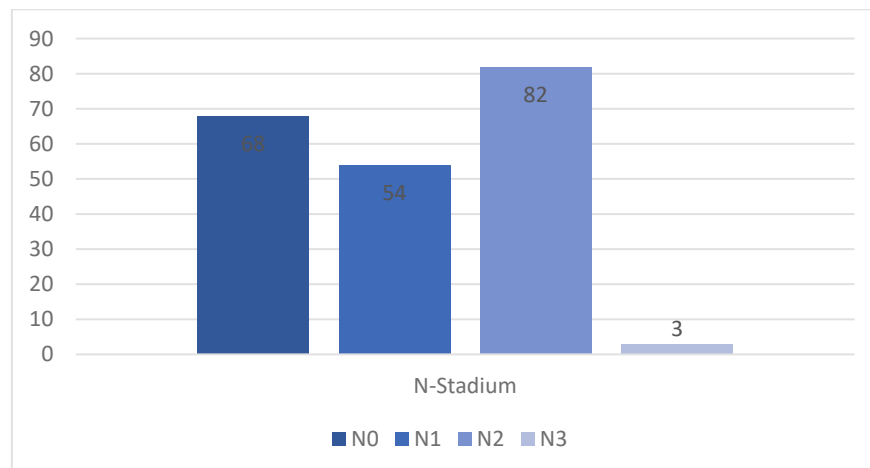


Abbildung 7: Aufteilung nach N-Kategorie

Aus den jeweiligen TNM-Kategorien wurde das klinische Stadium nach AJCC 7te Edition errechnet. Die Aufteilung nach Stadien ist folgender Tabelle zu entnehmen:

AJCC Stadium	Häufigkeit	Prozent %
I	8	3,9
II	22	10,6
III	54	26,1
IV A	119	57,5
IV B	3	1,4
IV C	1	0,5
Gesamt	207	
Fehlend	2	

Tabelle 9: Aufteilung nach AJCC Stadien

4.1.5 Tumorgrad

Aus den histologischen Befunden konnte der Tumorgrad bei 206 PatientInnen erhoben werden. Zum Diagnosezeitpunkt wiesen 9 PatientInnen (4,3%) einen hochdifferenzierten Tumorgrad (G1), 116 PatientInnen (55,2%) einen mäßig differenzierten Tumorgrad (G2), 80 PatientInnen (38,1%) einen schlecht differenzierten Tumorgrad (G3) und 1 Patient/in (0,5%) einen undifferenzierten Tumorgrad (G4) auf.

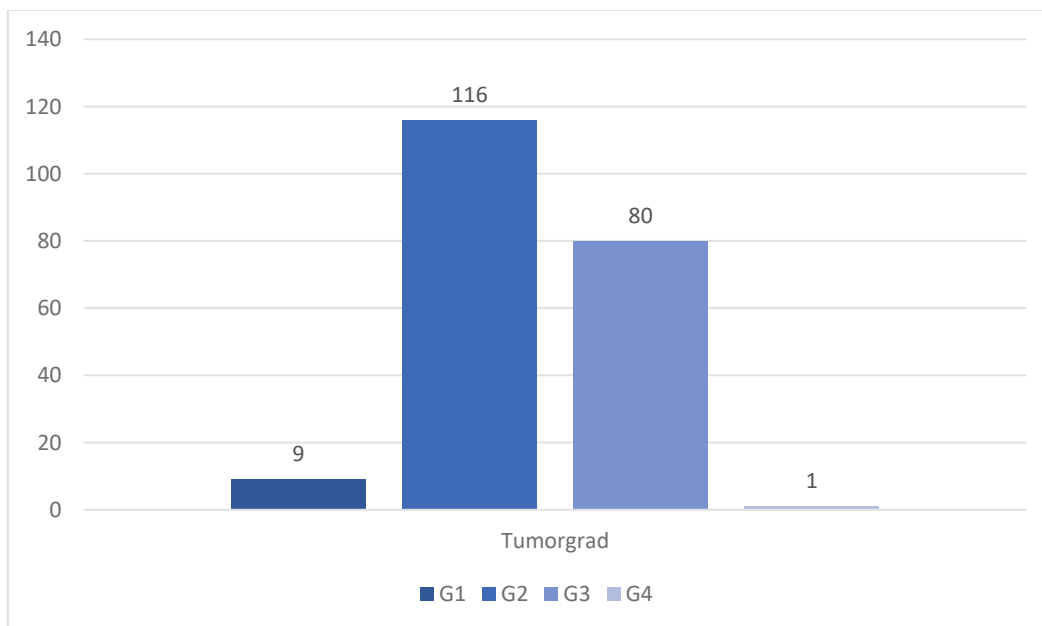


Abbildung 8: Aufteilung nach Tumorgraden

Die erhobenen patientenbezogenen Parameter sind in folgender Tabelle zur Übersicht zusammengefasst:

Charakteristik	n (%)
Alter (Median)	58
Geschlecht	
weiblich	57 (27,3 %)
männlich	152 (72,7 %)
Nikotin	
ja	136 (65,1 %)
nein	73 (34,9 %)
Alkohol	
ja	83 (39,7 %)
nein	126 (60,3 %)
Tumorlokalisation	
Mundboden	87 (41,6 %)
Zunge	71 (34,0 %)
Lippe	9 (4,3 %)
Wange	3 (1,4 %)
Gingiva	20 (9,6 %)
Harter Gaumen	19 (9,1%)
T- Kategorie	
1	38 (18,7 %)
2	63 (31,0 %)
3	35 (17,2 %)
4	67 (33,0 %)
N-Kategorie	
0	68 (32,9 %)
1	54 (26,1 %)
2	82 (39,6 %)
3	3 (1,4 %)
AJCC Stadium	
I	8 (3,9 %)
II	22 (10,6 %)
III	54 (26,1 %)
IV A	119 (57,5 %)
IV B	3 (1,4 %)
IV C	1 (0,5 %)
Tumorgrad	
G1	9 (4,3%)
G2	116 (55,2%)
G3	80 (38,1%)
G4	1 (0,4%)

Tabelle 10: PatientInnencharakteristik

4.2 Therapiebezogene Parameter

Alle 209 PatientInnen mit histologisch gesichertem Karzinom der Mundhöhle wurden an der Univ. Klinik für Strahlentherapie und Onkologie Graz im Rahmen einer kurativen Strahlentherapie behandelt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren keine weiteren aktiven malignen Tumorerkrankungen bekannt. Von 209 PatientInnen erhielten 136 PatientInnen (65,1%) eine postoperative Radio (chemo-)therapie, 73 PatientInnen (34,9%) eine definitive Radio (chemo-)therapie. Insgesamt erhielten 16 PatientInnen (7,7%) eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem TCF Schema, wobei 1 Patient nach der neoadjuvanten Chemotherapie operiert wurde und 15 PatientInnen eine definitive Radio (chemo-)therapie erhielten.

Eine konkomitante Chemo (oder Immun-) Therapie wurde bei 94 PatientInnen (45%) durchgeführt. 62 PatientInnen erhielten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie und 11 PatientInnen eine Carboplatin-haltige konkomitante Chemotherapie, bei 21 PatientInnen erfolgte eine konkomitante Therapie mit Cetuximab. Eine konkomitante Radiochemotherapie erhielten 45 primär bestrahlte PatientInnen (61,6%) und 49 postoperativ bestrahlte PatientInnen (36%).

Charakteristik	n (%)
OP	
ja	136 (65,1%)
nein	73 (34,9%)
Neoadjuvante Therapie	
ja	16 (7,7%)
nein	193 (92,3%)
Konkomitante Therapie	
ja	94 (45%)
nein	115 (55%)
Konkomitante Therapie	
Cetuximab	21
Cisplatin	62
Carboplatin	11

Tabelle 11: Therapiecharakteristik

4.3 Laborparameter

Im Rahmen der Studie wurden für alle PatientInnen prätherapeutische Laborwerte erhoben (d.h. bei primär operierten PatientInnen wurden die präoperativen Werte herangezogen, bei primär bestrahlten PatientInnen die präradiotherapeutischen Werte und bei PatientInnen mit Induktionstherapie die vor Beginn der Chemotherapie bestimmten Laborparameter).

Folgende Tabelle zeigt die Durchschnittswerte der erhobenen Laborparameter, nachdem anhand Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung der Daten geprüft wurde ($p > 0,05$). Bei nicht normalverteilten Parametern wird der Median angegeben.

Laborparameter	Signifikanzniveau nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro Wilk	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Hämoglobin (g/dl)	0,095	13,36		1,71
Leukozyten (T/l)	0,000		7,87	3,01
Neutrophile (G/l)	0,000		5,1	2,85
Lymphozyten (G/l)	0,000		1,8	0,77
Monozyten (G/l)	0,000		0,6	1,36
Thrombozyten (G/l)	0,000		250	108,3
Fibrinogen (mg/dl)	0,200	433,2		115,4
CRP (mg/l)	0,000		4,85	21,9
LDH (U/l)	0,000		184	56,1
MPV (fl)	0,259	10,21		0,9
Albumin (g/l)	0,000		4,2	0,86
DeRitis (AST/ALT)	0,000		1,19	0,62

Tabelle 12: Verteilung der Laborparameter

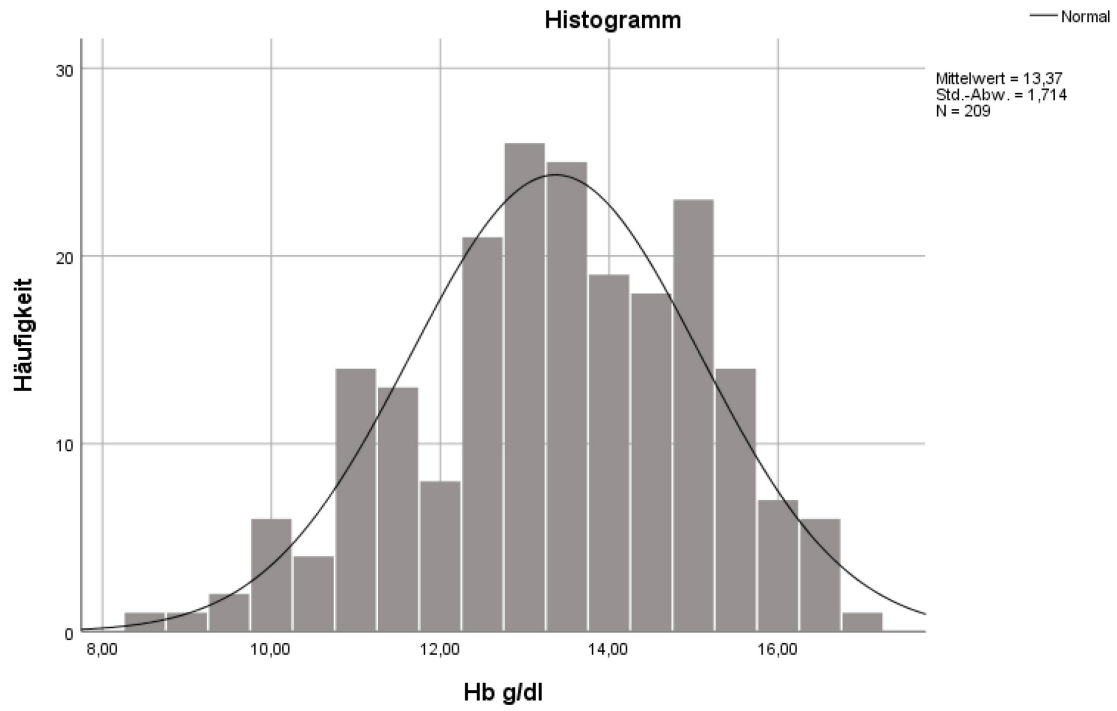


Abbildung 9: Verteilungskurve Hämoglobinwerte

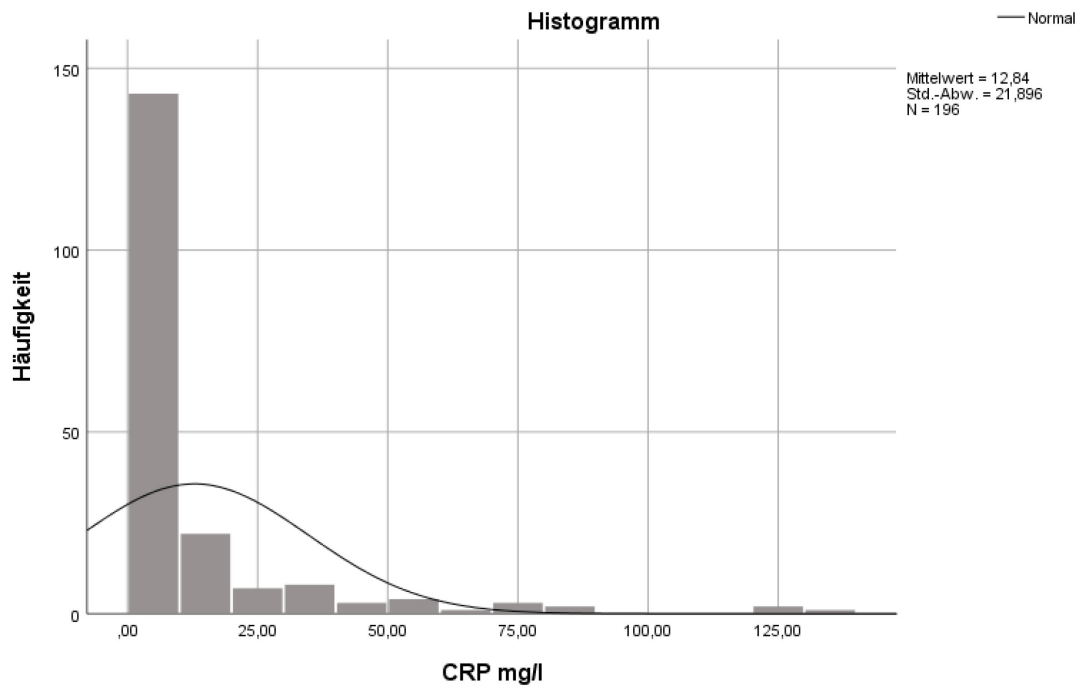


Abbildung 10: Verteilungskurve CRP Werte

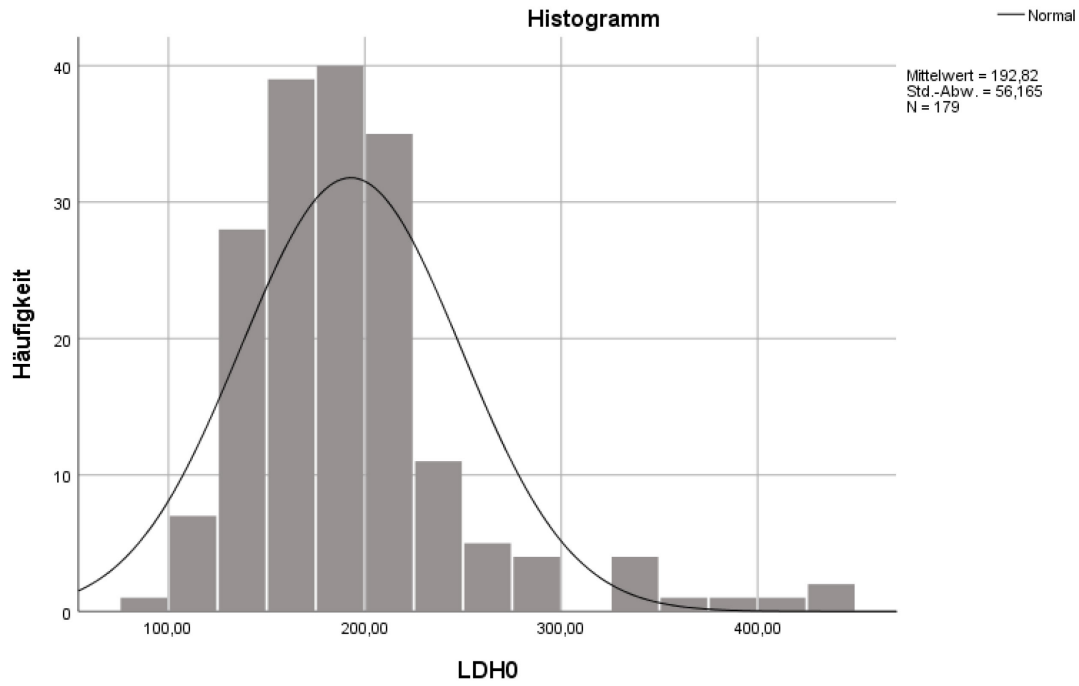


Abbildung 11: Verteilungskurve LDH Werte

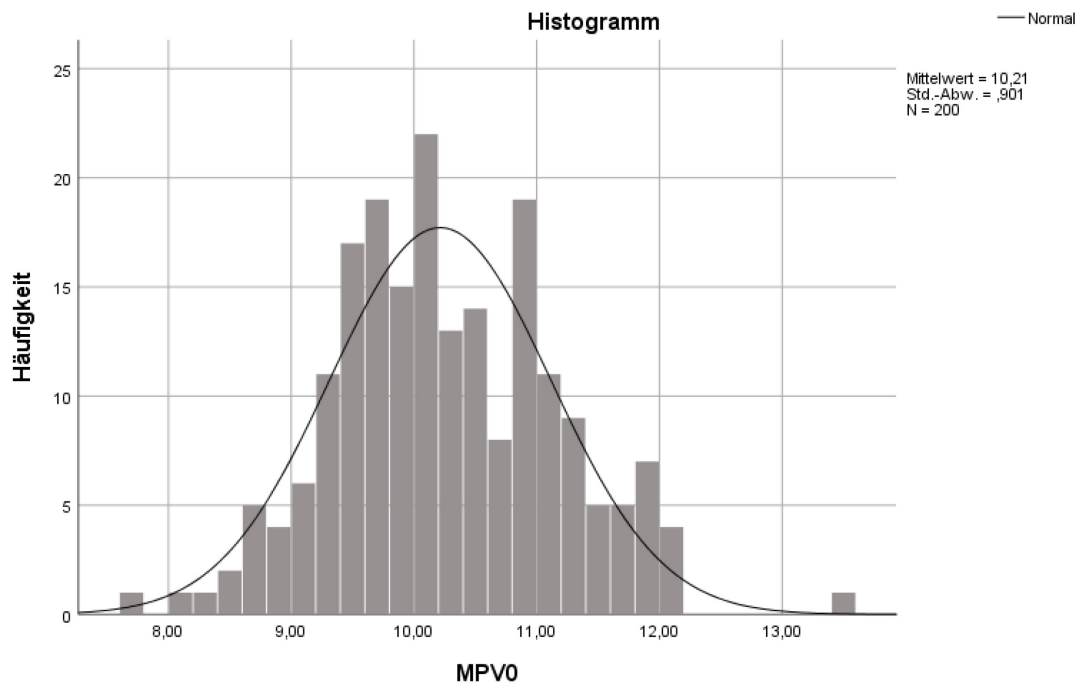


Abbildung 12: Verteilungskurve mittleres Thrombozytenvolumen

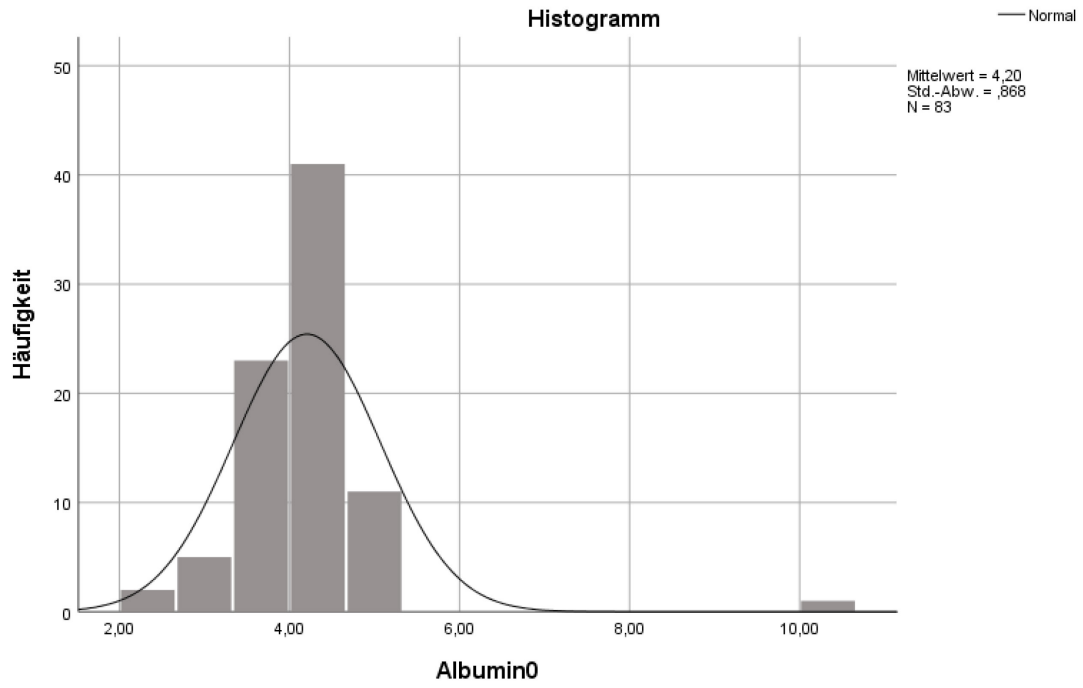


Abbildung 13: Verteilungskurve Albuminwerte

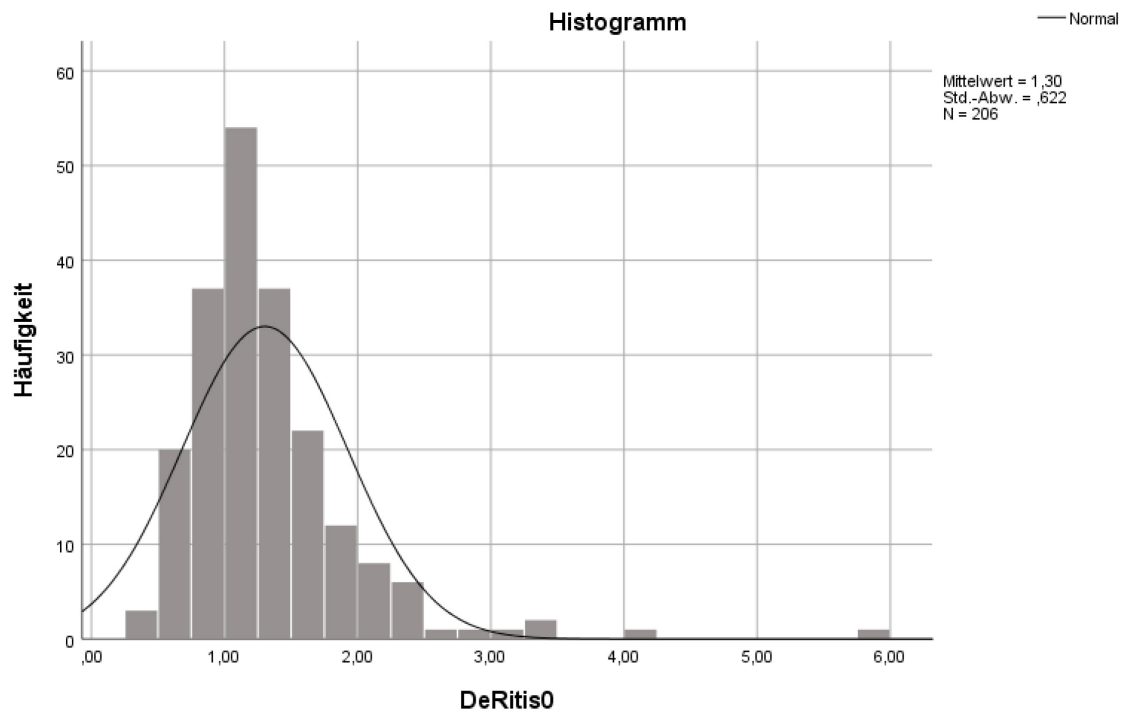


Abbildung 14: Verteilungskurve DeRitis Quotient

Da sich in verschiedenen Studien die Ratio zwischen Neutrophilen und Lymphozyten (NLR, neutrophyl-lymphocyte ratio) und die Ratio zwischen Thrombozyten und Lymphozyten (PLR, platelets-lymphocyte ratio) als wichtige prognostische Parameter erwiesen haben, wurden für die vorliegende Datenreihe die beiden Parameter NLR und PLR wie folgt berechnet:

$$\text{NLR} = \text{Anzahl Neutrophile} / \text{Anzahl Lymphozyten}$$

$$\text{PLR} = \text{Anzahl Thrombozyten} / \text{Anzahl Lymphozyten}$$

Die Transaminasen AST (Aspartat Aminotransferase) und ALT (Alanin Aminotransferase) wurden in Form ihres Quotienten, dem DeRitis Quotienten (AST/ALT), angegeben.

Die Laborparameter Fibrinogen, LDH und Albumin konnten nicht bei allen PatientInnen erhoben werden. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte, wurden die Parameter Fibrinogen (116 fehlende Werte), LDH (30 fehlende Werte) und Albumin (126 fehlende Werte) von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

4.4 Analyse des krankheitsspezifischen Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate (95%KI 38 - 56 Monate). Während dieser Zeit verstarben 64 PatientInnen (31.1%) an dem Mundhöhlenkarzinom. Das geschätzte 1-Jahres krankheitsspezifische Überleben betrug 90%, das 3- Jahres krankheitsspezifische Überleben lag bei 60%.

4.5 Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben

4.5.1 Univariate Analysen

In univariaten Cox-Regressionsanalysen wurde der Einfluss verschiedener patienten- und therapiebezogener Parameter auf den klinischen Endpunkt der Studie, das krankheitsspezifische Überleben, untersucht. In die Analyse eingeschlossen wurden neben Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und Alkoholanamnese, auch das histopathologische Grading des Tumors. Dabei wurden die histologischen Differenzierungsgrade G1-3 in ein binäres System eingeteilt und zwischen „High Grade“ und „Low Grade“ Tumoren unterschieden. „High Grade“-Tumore (G1 und G2) galten als hochgradig differenziert, „Low Grade“-Tumore (G3 und G4) als geringgradig differenziert. Die T-Kategorie wurde ebenfalls in ein binäres System konvertiert, indem die T-Kategorien T1 und T2 und die T-Kategorien T3 und T4 jeweils zu einer gemeinsamen Kategorie zusammengefasst wurden. Bezogen auf das prätherapeutische Lymphknotenstadium, wurde unterschieden, ob vor Therapiebeginn ein Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde oder nicht. Die therapiebezogenen Parameter beinhalteten die Durchführung einer Operation und die Applikation einer neoadjuvanten oder konkomitanten Chemotherapie.

Die univariaten Cox-Regressionsanalysen zeigten, dass weder das Alter noch das Geschlecht, die Nikotinanamnese, der Lymphknotenstatus und die konkomitante Chemotherapie mit dem krankheitsspezifischen Überleben assoziiert waren (alle Parameter wiesen einen p-Wert $> 0,05$ auf). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und positiver Alkoholanamnese, Tumorgrad, T-Stadium, Operation und neoadjuvanter Therapie gezeigt werden. Eine positive Alkoholanamnese führte statistisch zu einer schlechteren Prognose in Bezug auf die Überlebenszeit (HR=2,0; 95% KI=1,219-3,281; $p=0,006$). Ebenso wiesen histologisch klassifizierte „High Grade“ Tumore (HR=1,835; 95% KI=1,112-3,026; $p=0,017$) und die T-Kategorie T3_4 (HR=1,887; 95% KI=1,134-3,140; $p=0,015$) eine schlechtere Prognose hinsichtlich krankheitsspezifischen Überlebens auf. Mit dem klinischen Endpunkt korrelierten ebenso die vorangegangene Operation (HR=0,363; 95% KI=0,22-0,6; $p<0,001$) und die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie (HR=2,408; 95% KI=1,223-4,743; $p=0,011$).

Die folgende Tabelle beschreibt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen:

Krankheitsspezifisches Überleben		
	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Geschlecht		
männlich	1	
weiblich	1,214 (0,714 – 2,066)	0,474
Alter		
<60	1	
>60	1,173 (0,711 – 1,934)	0,532
Nikotin		
nein	1	
ja	1,151 (0,681 – 1,944)	0,599
Alkohol		
nein	1	
ja	2,0 (1,219 – 3,281)	0,006
Tumorgrad		
1_2	1	
3_4	1,835 (1,112 – 3,026)	0,017
T-Kategorie		
1_2	1	
3_4	1,887 (1,134 – 3,140)	0,015
N		
neg	1	
pos	1,391 (0,797 – 2,428)	0,246
OP		
nein	1	
ja	0,363 (0,220 – 0,600)	<0,001
Neoadjuvante TH		
nein	1	
ja	2,408 (1,223 – 4,743)	0,011
Konkomitante TH		
nein	1	
ja	1,102 (0,672 – 1,808)	0,700

Tabelle 13: Univariate Analyse klinische Parameter

Nach der univariaten Analyse der patienten- und therapiebezogenen Parameter, wurden dieselben Analysen für die erhobenen Laborwerte durchgeführt. Für die Durchführung der Überlebenszeitanalysen mittels Cox-Regressionen, bezogen auf den klinischen Endpunkt der Studie, wurden jedoch nicht die kontinuierlichen Laborwerte, sondern sogenannte „Cut-Off Werte“ herangezogen. Anhand des statistischen Programmes „MedCalc“ wurden für die kontinuierlichen Datenreihen, ROC (Receiver- Operating- Characteristics) Analysen zur Ermittlung der Cut-Off Werte für die jeweiligen Laborparameter durchgeführt. Als Cut-Off Werte wurden jene Werte herangezogen, welche den günstigsten Youden Index bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben aufwiesen. Die folgende Tabelle zeigt den errechneten Cut-Off Wert für die jeweiligen Laborparameter:

Laborparameter	CUT OFF Wert
Hämoglobin (g/dl)	13,2
NLR	2,22
PLR	144,68
CRP (mg/l)	5,3
DeRitis	0,94
MPV (fl)	10

Tabelle 14: CUT OFF Werte Laborparameter

Für das prätherapeutische Hämoglobin wurde ein Cut-Off Wert von 13,2 g/dl bestimmt. Bei 96 PatientInnen (45,9%) lag ein niedriger Hämoglobinwert ($\leq 13,2$ g/dl) vor, bei 113 PatientInnen (54,1%) ein hoher Hämoglobinwert ($>13,2$ g/dl). Für die prätherapeutische NLR wurde ein Cut-Off Wert von 2,22 bestimmt. Bei 64 PatientInnen (30,9%) lag eine niedrige NLR ($\leq 2,22$) vor, bei 143 PatientInnen (69,1%) eine hohe NLR ($>2,22$). Für die prätherapeutische PLR wurde ein Cut-Off Wert von 144,68 bestimmt. Bei 98 PatientInnen (47,3%) lag eine niedrige PLR ($\leq 144,68$) vor, bei 109 PatientInnen (52,7%) eine hohe PLR ($>144,68$). Für das prätherapeutische CRP wurde ein Cut-Off Wert von 5,3 mg/l bestimmt. Bei 109 PatientInnen (55,6%) lag ein niedriger CRP Wert ($\leq 5,3$ mg/l) vor, bei 87 PatientInnen (44,4%) ein hoher CRP Wert ($>5,3$ mg/l). Für die prätherapeutische AST/ALT Ratio wurde ein Cut-Off Wert von 0,94 bestimmt. Bei 55 PatientInnen (26,7%) lag eine niedrige AST/ALT Ratio ($\leq 0,94$) vor, bei 151 PatientInnen (73,3%) eine hohe AST/ALT Ratio ($> 0,94$). Für das prätherapeutische MPV wurde ein Cut-Off Wert von 10 fl bestimmt. Bei 91 PatientInnen (45,5%) lag ein niedriger MPV Wert (≤ 10 fl) vor, bei 109 PatientInnen (54,5%) ein hoher MPV Wert (> 10 fl).

Nachdem die Cut-Off Werte errechnet worden waren, wurden univariate Cox-Regressionsanalysen bezogen auf das Krankheitsspezifische Überleben durchgeführt. In den univariaten Analysen erwiesen sich die Parameter Hämoglobin (HR=0,382; 95% KI=0,229-0,636; p<0,001) und CRP (HR=2,09; 95% KI=1,264-3,457; p=0,004) als statistisch signifikant.

Die folgende Tabelle beschreibt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen der Laborparameter:

Krankheitsspezifisches Überleben		
Parameter	Hazard ratio (95% Konfidenzintervall)	p – Wert
Hb		
≤ 13,2	1	
> 13,2	0,382 (0,229 – 0,636)	<0,001
NLR		
≤ 2,22	1	
> 2,22	1,696 (0,949 – 3,030)	0,074
PLR		
≤ 144,68	1	
> 144,68	1,441 (0,874 – 2,376)	0,152
CRP		
≤ 5,3	1	
> 5,3	2,090 (1,264 – 3,457)	0,004
DeRitis		
≤ 0,94	1	
> 0,94	1,714 (0,893 – 3,290)	0,105
MPV		
≤ 10	1	
> 10	0,681 (0,415 – 1,118)	0,129

Tabelle 15: Univariate Analyse Laborparameter

In den zusätzlich erstellten Kaplan-Meier Kurven hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überleben zeigte sich, dass niedrige Hämoglobin-, sowie hohe CRP- Werte mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind.

Die folgende Kaplan-Meier Funktion des krankheitsspezifischen Überlebens zeigt, dass hohe prätherapeutische Hämoglobinwerte ($>13,2$ g/dl, rote Kurve) mit einer günstigeren Prognose assoziiert sind ($p < 0,001$; Log Rank Test):

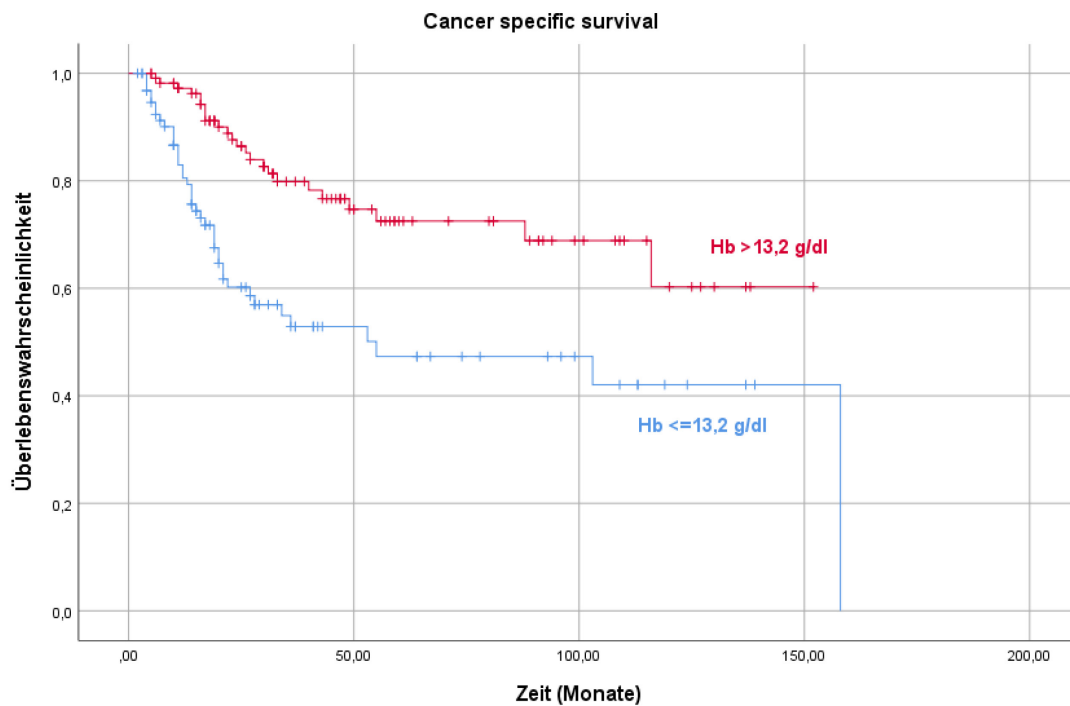


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve Hämoglobin

Ebenso konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit niedrigen prätherapeutischen CRP Werten ($\leq 5,3$ mg/l, blaue Kurve) eine bessere Prognose in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben ($p=0,003$; Log Rank Test) haben:

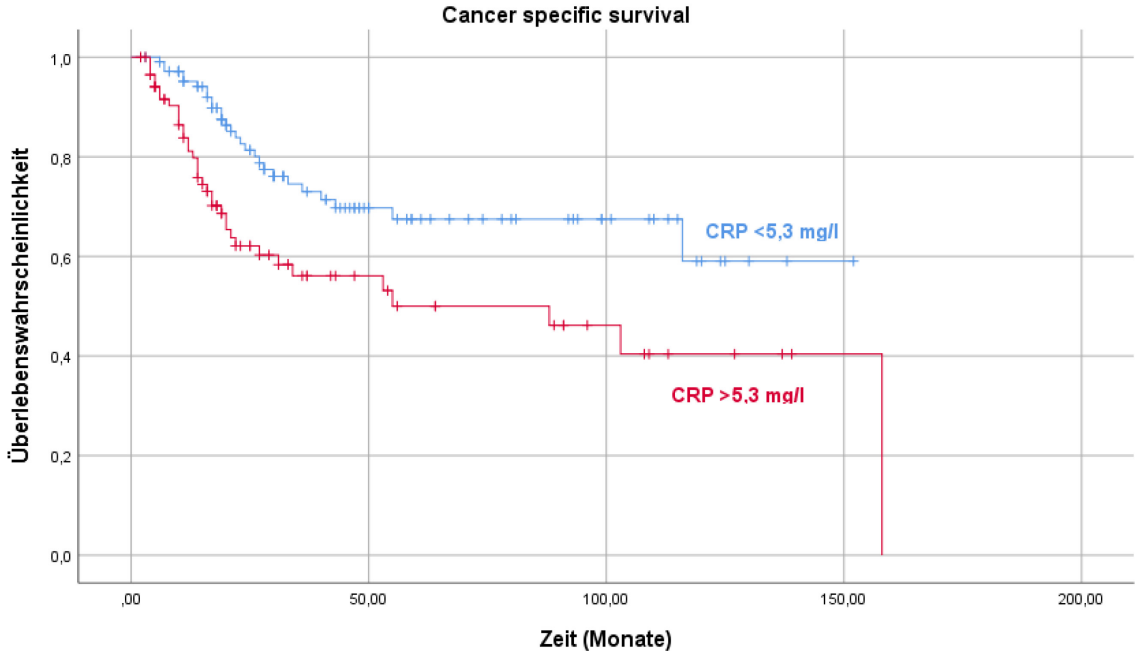


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve CRP

4.5.2 Multivariate Analysen

Um die unabhängige prognostische Aussagekraft der untersuchten Parameter auf das krankheitsspezifische Überleben zu definieren, wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Die multivariaten Analysen enthielten nur diejenigen klinischen Parameter, welche sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant, bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben, erwiesen haben.

	Krankheitsspezifisches Überleben			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht				
männlich	1			
weiblich	1,214 (0,714 – 2,066)	0,474		
Alter				
<60	1			
>60	1,173 (0,711 – 1,934)	0,532		
Nikotin				
nein	1			
ja	1,151 (0,681 – 1,944)	0,599		
Alkohol				
nein	1		1	
ja	2,0 (1,219 – 3,281)	0,006	1,923 (1,136 – 3,253)	0,015
Tumorgrad				
1_2	1		1	
3_4	1,835 (1,112 – 3,026)	0,017	2,046 (1,217 – 3,437)	0,007
T-Kategorie				
1_2	1		1	
3_4	1,887 (1,134 – 3,140)	0,015	1,023 (0,539 – 1,941)	0,946
N				
neg	1			
pos	1,391 (0,797 – 2,428)	0,246		
OP				
nein	1		1	
ja	0,363 (0,220 – 0,600)	<0,001	0,545 (0,269 – 1,102)	0,091
Neoadj. TH				
nein	1		1	
ja	2,408 (1,223 – 4,743)	0,011	1,053 (0,475 – 2,335)	0,899
Konk.TH				
nein	1			
ja	1,102 (0,672 – 1,808)	0,700		
Hb				
≤ 13,2	1		1	
> 13,2	0,382 (0,229 – 0,636)	<0,001	0,501 (0,278 – 0,903)	0,021
NLR				
≤ 2,22	1			
> 2,22	1,696 (0,949 – 3,030)	0,074		

PLR				
≤ 144,68	1			
> 144,68	1,441 (0,874 – 2,376)	0,152		
CRP				
≤ 5,3	1		1	
> 5,3	2,090 (1,264 – 3,457)	0,004	1,509 (0,863 – 2,639)	0,149
DeRitis				
≤ 0,94	1			
> 0,94	1,714 (0,893 – 3,290)	0,105		
MPV				
≤ 10	1			
> 10	0,681 (0,415 – 1,118)	0,129		

Tabelle 16: Multivariate Cox-Regressionsanalysen

Nach Adjustierung der Laborwerte nach den Parametern Alkoholkonsum, Tumorgrad, T-Stadium, Operation und neoadjuvanter Therapie, erwiesen sich die Parameter positive Alkoholanamnese (HR=1,923; 95% KI=1,136-3,253; p=0,015), Tumorgrad (HR=2,046; 95% KI=1,217-3,437; p=0,007) und Hämoglobin (HR=0,501; 95% KI=0,278-0,903; p=0,021) als statistisch signifikant und können als unabhängige prognostische Faktoren hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeit angesehen werden.

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurden 209 PatientInnen mit histologisch gesichertem Karzinom der Mundhöhle, welche sich an der Grazer Univ. Klinik für Radioonkologie einer Strahlentherapie unterzogen hatten, untersucht. Mit einer mittleren 5-Jahres Überlebensrate von 50% (17,39) weist das Mundhöhlenkarzinom nach wie vor eine schlechte Prognose auf und es stellt sich die Notwendigkeit, die Aussagekraft von verschiedenen prognostischen Faktoren zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie betrug das 3-Jahres krankheitsspezifische Überleben 60% und in den univariaten Analysen konnte ein Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und positiver Alkoholanamnese, Tumorgrad, T-Stadium, Operation, neoadjuvanter Therapie und den Laborwerten Hämoglobin und CRP gezeigt werden. In den multivariaten Analysen, welche die unabhängige prädiktive Aussagekraft der Parameter untersuchen sollten, erwiesen sich Alkoholanamnese, Tumorgrad und Hämoglobin als statistisch signifikant.

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der PatientInnen haben.(40,41) Auch in der vorliegenden Studie konnte diesbezüglich kein Zusammenhang erkannt werden. Obwohl es in der Literatur keine Evidenz für den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Prognose gibt, sind sehr wohl einige epidemiologische Trends zu berücksichtigen: Durch den veränderten Umgang von Frauen mit den Risikofaktoren Nikotin und Alkohol ist eine steigende Anzahl an weiblichen Patientinnen mit Karzinomen der Mundhöhle zu beobachten.(17) In einer Metaanalyse von 2017 hat Hussein et al. 78 Studien zur Inzidenz von Kopf-Hals Tumoren bei jungen PatientInnen untersucht.(42) Aus der Metaanalyse geht eine steigende Inzidenz von Kopf Hals Tumoren, speziell Zungenkarzinomen bei jungen Frauen, hervor. Hussein fordert, Tumore junger PatientInnen (unter 45 Jahren) als eigenständige klinische Identität zu betrachten und beschreibt die Notwendigkeit, neue ätiologische Faktoren bei diesen jungen PatientInnen zu identifizieren.(42) Während bei älteren PatientInnen jahrzehntelanger Konsum von Nikotin und Alkohol der Hauptrisikofaktor ist, werden bei jüngeren PatientInnen molekulargenetische Häufungen an DNA Alterationen beschrieben.(43,44) Wie aus den verschiedenen epidemiologischen Daten hervorgeht, gibt es somit keine „klassische Risikogruppe“ für Karzinome der Mundhöhle.(45)

Dieses Bewusstsein muss in die klinische Routine mit einbezogen werden, um zu verhindern, dass prämaligne Läsionen im Bereich der Mundhöhle bei bestimmten Patientengruppen übersehen werden.

Unklar sind zurzeit der Einfluss und die Rolle von HPV Infektionen bei Karzinomen der Mundhöhle.(43) Bei der vorliegenden Studie wurde der HPV Status nicht in die statistischen Analysen miteinbezogen, da im vorliegenden Kollektiv der HPV-Status überwiegend nicht bestimmt wurde und sich die Fallzahl somit als zu gering darstellte. Mittlerweile ist die Rolle des HPV-Status bei Karzinomen des Oropharynx (speziell Zungengrundtonsillen) klar definiert und wird sowohl in das T-Staging als auch in therapeutische Entscheidungen mit einbezogen.(13) Aufgrund der häufigen Zusammenfassung von Tumoren der Mundhöhle und Tumoren des Oropharynx gestaltet es sich derzeit schwierig, die Rolle von HPV Infektionen bei Karzinomen der Mundhöhle zu definieren. Es sind diesbezüglich weitere Studien mit speziellem Fokus auf Tumore der Mundhöhle notwendig.

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen positiver Alkoholanamnese und schlechterer Prognose gezeigt werden, jedoch kein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem krankheitsspezifischen Überleben. Eine positive Alkoholanamnese wirkt sich nicht nur auf ein höheres Risiko für Tumore der Mundhöhle und des Pharynx aus, sondern spielt auch eine wesentliche Rolle in der Prognose dieser Erkrankungen.(46,47) PatientInnen, welche auch nach der therapeutischen Behandlung weiterhin Alkohol konsumieren, haben ein höheres Risiko für Rezidive und Zweittumore des oberen Aerodigestivtraktes.(46) Im Gegensatz dazu, kann durch die Einstellung des Alkoholkonsums nach Diagnosestellung die Überlebenszeit verlängert werden.(47) Jerjes et al. (2012) konnten zeigen, dass durch die Einstellung des Alkoholkonsums sowohl die 3-jahres als auch die 5-jahres Überlebenszeit von PatientInnen mit Karzinomen der Mundhöhle signifikant verlängern kann.(47) Der kanzerogene Effekt des Alkohols wird hervorgerufen durch Schäden an der DNA, welche durch Ethanol und dessen Metabolit Acetaldehyd ausgelöst werden. Acetaldehyd wird in der Mundhöhle, Nieren und Leber metabolisiert und hat einen mutagenen Effekt auf die DNA. Diesbezüglich werden in der Literatur zahlreiche epigenetische Veränderungen beschrieben, welche durch Alkohol und Nikotin verursacht werden.(46) Eine besondere Rolle spielt dabei die Methylierung von DNA und Tumorsuppressorgenen wie z.B. P16 oder DAPK.

In Bezug auf die Inzidenz von Mundhöhlentumoren, zeigen Alkohol und Nikotin einen potenzierenden Effekt. In einem systematischen Review von 2019 beschreiben Mello et al. das erhöhte Risiko für Mundhöhlentumore bei synergistischer Konsumation von Alkohol und Nikotin, die Konsumation von Alkohol allein scheint jedoch kein erhöhtes Risiko für die Inzidenz von Mundhöhlentumoren zu haben.(48) Bezogen auf die Prognose, konnte in der vorliegenden Studie sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen positiver Alkoholanamnese und dem krankheitsspezifischen Überleben gezeigt werden. Somit kann eine positive Alkoholanamnese als negativ prädiktiver Faktor hinsichtlich der Prognose herangezogen werden. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Notwendigkeit, PatientInnen in Bezug auf ihr Risikoverhalten aufzuklären und die Reduktion bzw. Einstellung des Alkoholkonsums zu fördern. Durch die Förderung eines gesunden Lebensstils und die Motivation zur Alkoholentwöhnung kann das Gesundheitspersonal wichtige Maßnahmen zur Reduktion der Mortalität bei PatientInnen mit Karzinomen der Mundhöhle ergreifen.

In der univariaten Analyse zeigte eine vorangegangene Operation des Tumors eine Signifikanz in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben. Tumore, welche primär operabel sind, waren mit einer besseren Prognose assoziiert. Somit lässt sich auch die inverse Korrelation zwischen der Applikation einer neoadjuvanten Therapie und dem krankheitsspezifischen Überleben erklären. PatientInnen, welche primär nicht operabel waren, wurden zunächst einer neoadjuvanten Therapie unterzogen. Die univariate statistische Analyse zeigte, dass diese PatientInnen eine ungünstigere Prognose in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben aufwiesen. Allerdings konnte in den multivariaten Analysen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den therapie-bezogenen Faktoren und dem krankheitsspezifischen Überleben gezeigt werden.

In der vorliegenden Studie konnte univariat ein Zusammenhang zwischen T-Stadium und der krankheitsspezifischen Überlebenszeit gezeigt werden. Da in der 7ten Edition des AJCC Cancer Staging Manuals allein die Größe des Tumors für das T-Stadium maßgeblich ist, könnte die Größe des Tumors ein indirekter Hinweis auf die Operabilität darstellen. Das TNM-Stadium allein reicht jedoch nicht aus, um Aussagen über die Prognose treffen zu können.(40)

Histologische Parameter wie perineurale Invasion, extrakapsuläre Ausbreitung, Invasionstiefe und insbesondere Tumorgrad müssen herangezogen werden, um genauere Aussagen über die Prognose und eventuelle Therapieentscheidungen treffen zu können.(40)

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Differenzierungsgrad des Tumors mit der Überlebenszeit von MundhöhlenkarzinompatientInnen korreliert.(49,50) In der vorliegenden Studie konnte sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorgrad und dem krankheitsspezifischen Überleben gezeigt werden. Der Differenzierungsgrad von Tumoren wird anhand einer Gewebprobe bestimmt und beschreibt den Grad der Abweichung zum gesunden Gewebe bzw. zum Ausgangsgewebe. Das histologische Grading nach Broder bezieht sich dabei auf den Anteil an undifferenzierten Zellen im Gewebsschnitt und erlaubt eine Einteilung des Tumorgewebes in die Differenzierungsgrade G1-G4.(51) Um die morphologischen Eigenschaften und das Wachstumsverhalten von Tumoren noch besser evaluieren zu können, wurde das multifaktorielle Grading-System nach Anneroth entwickelt. Es enthält sechs histologische Parameter, wobei drei Parameter insbesondere die Eigenschaft der Tumorzellen (Keratinisierungsgrad, Zellkernpolymorphismus, Mitoseraten) beschreiben und drei Parameter die Interaktion mit dem umliegenden Gewebe (Invasionsmuster, Invasionstiefe, Lympheinbruch).(52) Akhter et al. (2011) konnten zeigen, dass das Grading nach Broder und das Grading nach Anneroth beide als signifikante prognostische Faktoren für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen darstellen.(52) Bezüglich der Rolle des Lymphknotenstatus, konnten mehrere Studien zeigen, dass befallene Halslymphknoten einen schlechten prognostischen Faktor hinsichtlich Überlebensraten darstellen.(53,54) In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und dem Lymphknotenstatus.

Die Verwendung von Serummarkern als prognostische Parameter könnte sowohl praktische als auch ökonomische Vorteile mit sich bringen. In verschiedenen Studien wird eine Vielzahl an molekularpathologischen Markern mit prognostischer Aussagekraft beschrieben (40), jedoch sind die Methoden im Vergleich zu einfachen Blutparametern aufwändig und kostspielig, während die Blutparameter leicht und kosteneffizient zu erhalten sind. Laborwerte könnten herangezogen werden, um eine individualisierte Risikoquantifizierung für jede/n Patienten/in zu ermöglichen.

Aus den Ergebnissen hervorzuheben ist die Korrelation zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und den Hämoglobinwerten der PatientInnen. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse erwies sich der Zusammenhang zwischen den Hämoglobinwerten und dem krankheitsspezifischen Überleben als statistisch signifikant. Anämische PatientInnen oder PatientInnen mit geringen prätherapeutischen Hb-Werten wiesen eine schlechtere Prognose auf, als die PatientInnengruppe mit höheren Hämoglobin Werten. Becker et al. beschrieben bereits im Jahre 2001 den Effekt der inadäquaten Oxygenierung der Tumorzellen durch eine Anämie.(55) Die daraus entstandene Hypoxie in den Tumorzellen führt zu einer verringerten Strahlensensibilität, da die Sauerstoffmoleküle als radiosensitizer fungieren.(56) Zusätzlich kann eine Anämie durch HIF-1a (Hypoxie inducible factor) zum Verlust von p53 in den Tumorzellen führen, die Freisetzung des Wachstumsfaktors VEGF triggern und somit die Prognose verschlechtern.(57)

In den vergangenen Jahren rückte die Rolle des Immunsystems in Bezug auf die Entstehung und das Fortschreiten von Tumoren vermehrt in den Focus der Forschung. Sei es als Ursache, als auch als Folge der Karzinogenese, spielen molekulare Immunsignalsysteme und die ausgelöste Entzündungsreaktion im Mikromilieu des Tumors eine wichtige Rolle.(58) Die zentralen Komponenten der systemischen Entzündungsreaktion und Immunantwort, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und akute Phase Proteine haben dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Karzinogenese, das Wachstum und das Fortschreiten von Tumoren. Zahlreiche Entzündungsparameter könne somit als Biomarker für die durch den Tumor ausgelöste systemische Entzündungsreaktion fungieren und dienen als prognostische Parameter. In der vorliegenden Studie konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen prätherapeutischen CRP Werten und dem krankheitsspezifischen Überleben gezeigt werden, allerdings konnte dieser Zusammenhang in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Jablonska et al. konnte bereits 1997 zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Tumormetabolismus und der systemischen Entzündungsreaktion gibt und Akutphase-Proteine mögliche prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf darstellen.(57,59) Die im Rahmen der systemischen Entzündung freigesetzten Zytokine wie IL-6 oder IL-8, TNF und verschiedene Wachstumsfaktoren führen zu schnellerem Tumorwachstum und haben einen katabolen Effekt auf den Organismus, was die Prognose für die PatientInnen wiederum verschlechtert.

Durch die Freisetzung von Zytokinen kommt es zur Produktion von Wachstumsfaktoren und zu einem Hochschaukeln der Entzündungsreaktion und somit zum Anstieg des C-Reaktiven Proteins.(57) Mehrere Studien konnten bisher einen Zusammenhang zwischen dem CRP und der Prognose von Mundhöhlenkarzinomen zeigen.(57,60,61) Acharya et al. (2017) und Fang et al. (2013) fanden Assoziationen zwischen dem CRP und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen.(62,63) Zusätzlich zum CRP hat sich die NLR als stabiler und aussagekräftiger prognostischer Parameter bezüglich Überlebenszeit etabliert. Ein Anstieg der NLR wird auf die systemische Entzündungsreaktion zurückgeführt, welche durch den Tumor ausgelöst wird. Eine hohe NLR korreliert mit erhöhten CRP Werten (63) und weist eine schlechtere Prognose hinsichtlich rezidivfreiem Überleben, krankheitsspezifischem Überleben und Gesamtüberleben auf.(63–65) Darüber hinaus gibt es zahlreiche Studien, welche einen Zusammenhang zwischen PLR und der Prognose beschreiben.(58,63,66) Chen et al. (2016) zeigen, dass eine erhöhte PLR mit einem schlechteren progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist.(67) Die exakte Begründung dieses Zusammenhangs und der Einfluss der PLR auf die Prognose ist noch nicht zur Gänze geklärt. Thrombozyten können das Tumorstadium fördern, indem sie die Angiogenese fördern, die Permeabilität der Kapillare steigern und somit die Migration und Extravasation von Tumorzellen fördern.(67) Des Weiteren könnten Thrombozyten durch das Adhäsionsmolekül P-Selektin, welches in den Granula von Thrombozyten gefunden werden kann, mit Tumorzellen interagieren und die Metastasierung fördern.(68) Es muss außerdem hervorgehoben werden, dass sowohl eine erhöhte NLR als auch PLR durch eine relative Lymphopenie zustande kommen kann. Eine verringerte Anzahl an Lymphozyten kann zu einer geschwächten und inadäquaten Reaktion des Immunsystems auf den Tumor führen.(67) Allerdings konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen NLR oder PLR und dem krankheitsspezifischen Überleben gezeigt werden.

Eine entscheidende Limitation der Studie ist das retrospektive Studiendesign und die damit verbundene Unvollständigkeit einiger Daten. Da das Überleben unter anderem vom Therapieregimen abhängt, müssten die Ergebnisse der vorliegenden Studie unter Beachtung der verschiedenen Therapieprotokolle interpretiert werden bzw. die PatientInnen je nach Therapieprotokoll in Gruppen eingeteilt und verglichen werden.

Die Parameter positive Alkoholanamnese, Tumorgrad und der prätherapeutische Hämoglobin Wert konnten in der vorliegenden Studie als unabhängige prognostische Parameter hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens identifiziert werden.

Diese Erkenntnisse können in Zukunft die Entscheidungen über die onkologische Therapie unterstützen, indem PatientInnen mit hohem Risiko für eine schlechtere Prognose eine aggressivere Therapie zugeführt wird oder ein strikteres Follow Up Regime beschlossen wird. Zusätzlich zu einer besseren Risikostratifizierung kann durch das Identifizieren und Vermeiden von Risikoverhalten von PatientInnen nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Prognose von Karzinomen der Mundhöhle signifikant verbessert werden.

6 Referenzen

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Auflag. De Gruyter; 2012. S. 793 ff.
2. Lenarz T, Boeninghaus H. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Auflag. Springer Verlag Berlin; 2012. S. 226.
3. Böcker W, Denk H, Heitz P. Pathologie. 5. Auflage. Elsevier Verlag; 2012.
4. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas der Anatomie, Kopf Hals und Neuroanatomie. 24. Auflag. Elsevier Verlag; 2017.
5. Bamberg M, Molls M, Sack H. Radioonkologie, Band 2 Klinik. 2. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München; 2009.
6. Schöller D. Leukoplakie. In: Pschyrembel [Internet]. 2016. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Leukoplakie/K0CT0/doc/>
7. Strutz J, Mann W. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2017. 551–557 p.
8. Krebsvorsorge [Internet]. [cited 2018 Nov 29]. Available from: <https://www.krebshilfe.net/information/krebs-vorsorge/maenner/>
9. Onkologie L, Leitlinie S, Kurzversion M. Mundhöhlenkarzinom Therapie Kurzversion. 2012;(007):1–38.
10. Embacher, Mag. Gerhard WB, Brosch DP, Fritz G, Iskra MS, Sebek MW. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision – BMGF- Version 2017. 2017;
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J cancer [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2018 Nov 29];136(5):E359-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
12. Tik VST, Tria AUS. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik. STATISTIK AUSTRIA; 2018. 209 p.

13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer staging Manual. 7th ed. Springer Verlag New York; 2017. 29–35 p.
14. Kane S V, Gupta M, Kakade AC, Cruz AD. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. 2006;32.
15. Ii HCB, Kim RY, Braun TM, Skouteris C, Helman JI, Ward BB. Correlating the depth of invasion at specific anatomic locations with the risk for regional metastatic disease to lymph nodes in the neck for oral squamous cell carcinoma. 2017;1–6.
16. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet]. 2019;31(1):13–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.08.002>
17. Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V, Reddy S, et al. Changing Trends in oral cancer – a global scenario. Nepal J Epidemiol [Internet]. 2017 May 1;6(4):613–9. Available from: <https://www.nepjol.info/index.php/NJE/article/view/17255>
18. Wolff K-D, Follmann M, Nast A. The Diagnosis and Treatment of Oral Cavity Cancer. Dtsch Aerzteblatt Online. 2012;109(48).
19. Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. Ann Surg Oncol. 2008;15(3):915–22.
20. Loree TR, Strong EW, York N, York N. Significance of Positive Margins in Oral Cavity Squamous Carcinoma. 1990;160(October).
21. Yuen APW, Lam KY, Wei WI, Lam KY, Ho CM, Chow TL, et al. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. Am J Surg. 2000;180(2):139–43.
22. Jianhong W, Chia S, Tan K. Prognostic Significance of Invasion Depth in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. 2012;264–70.
23. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA. The Effect

of Occult Nodal Metastases on Survival and Regional Control in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2008;(July):1191–4.

24. Adelstein DJ, Tan E-H, Lavertu P. Treatment of head and neck cancer : the role of chemotherapy. *Crit Rev Haematol*. 1996;24:97–116.
25. Licitra BL, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Vullo S Lo, Valvo F, et al. Primary Chemotherapy in Resectable Oral Cavity Squamous Cell Cancer : A Randomized Controlled Trial. 2003;(June 2014).
26. Bernier J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;1945–52.
27. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, Baumann M, Budach W, Grabenbauer G, et al. Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (HART) of 70 . 6 Gy With Concurrent 5-FU / Mitomycin C Is Superior to HART of 77 . 6 Gy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer : Long-term Results of the ARO 95-06 Randomized Phase III Trial. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2015;91(5):916–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.034>
28. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. 2012;
29. Patil VM, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Muddu V, Dhumal S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol* [Internet]. 2014;50(10):1000–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.07.015>
30. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Auflage. München: Elsevier Verlag; 2012. 79–294 p.
31. *Strahlentherapie bei Krebs* [Internet]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen->

krebs/therapieformen/strahlentherapie-bei-krebs.html

32. Bikowski K, Budach WP, Danker H. Mundhöhlenkrebs Patientenleitlinie. 2014.
33. Peszynska-Piorun M, Malicki J, Golusinski W. Doses in organs at risk during head and neck radiotherapy using IMRT and 3D-CRT. *Radiol Oncol*. 2012;46(4):328–36.
34. Basu T, Bhaskar N. Overview of Important “Organs at Risk” (OAR) in Modern Radiotherapy for Head and Neck Cancer (HNC). *Cancer Surviv*. 2019;1–16.
35. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose-Volume Effects on Salivary Gland Function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.):58–63.
36. Katsuchi D. Radiation Therapy with a Simultaneous Integrated Boost. *Radiotherapy*. 2017;
37. Riesenbeck D, Reimann P, Adamietz IA. Prophylaxe und Behandlung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie. *Der Onkol* [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2019 Aug 2];19(4):267–78. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00761-012-2406-8>
38. Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun RJ, Boisselier P, Racadot S, Thariat J, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains : glandes salivaires et mandibule. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2016;20(6–7):445–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.066>
39. Greenlee RT, Hill-harmon MB, Murray T, Cokkinides V, Harris A, Luke E, et al. *Cancer Statistics, 2001*. 2001;51(1):15–36.
40. Taghavi N, Yazdi I. Prognostic Factors of Survival Rate in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical, Histologic, Genetic and Molecular Concepts. 2015;18(5):314–9.
41. de Moraes EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(7):1555–66. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.017>

42. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2017;82:115–27.
43. Ferreira S, Brennan P, Gomez R. MOLECULAR BASIS OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN YOUNG PATIENTS: IS IT ANY DIFFERENT FROM OLDER PATIENTS? 2017.
44. Miranda Galvis M, Freitas Jardim J, Kaminagakura E, Santos-Silva AR, Paiva Fonseca F, Paes Almeida O, et al. Expression of cell cycle proteins according to HPV status in oral squamous cell carcinoma affecting young patients: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018;125(4):317–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.01.003>
45. Leite AA, Leonel ACL da S, de Castro JFL, Carvalho EJ de A, Vargas PA, Kowalski LP, et al. Oral squamous cell carcinoma: A clinicopathological study on 194 cases in northeastern Brazil. A cross-sectional retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(2):165–9.
46. Ghantous Y, Schussel JL, Brait M. Tobacco and alcohol-induced epigenetic changes in oral carcinoma. 2018;
47. Jerjes W, Upile T, Radhi H, Petrie A, Abiola J, Adams A, et al. The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: Short communication. *Head Neck Oncol*. 2012;4(1):2–6.
48. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Amália C, Silva B, Warnakulasuriya S, et al. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma : a systematic review and meta-analysis. 2019;2849–59.
49. Dissanayaka WL, Pitiyage G, Kumarasiri PVR, Liyanage RLPR, Dias KD, Tilakaratne WM. Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012;113(4):518–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.001>

50. Bundgaard T, Rossen K, Henriksen SD, Charabi S, Søgaard H, Grau C. Histopathologic parameters in the evaluation of T1 squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Head Neck*. 2002;24(7):656–60.
51. Doshi N, Shah S, Patel KB, Jhabuawala MF. Histological Grading of Oral Cancer: a Comparison of Different Systems and Their Relation To Lymph Node Metastasis. *Natl J Community Med [Internet]*. 2011;2(1):136–42. Available from: http://www.njcmindia.org/uploads/2-1_136-142.pdf
52. Akhter M, Hossain S, Rahman Q, Molla M. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15(2):168–76.
53. Neelam G, Shah P, Trupti I, Trivedi P, Rajen A, Tankshali M, Jignesh V, Goswami M, Dhaval H, Jetly M, Shilin N, Shukla M, et al. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MOLECULAR MARKERS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A MULTIVARIATE ANALYSIS. *Head Neck*. 2009;
54. Goto M, Hasegawa Y, Terada A, Hyodo I, Hanai N, Ijichi K, et al. Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. *Oral Oncol*. 2005;41(1):62–9.
55. Becker A, Hänsgen G, Kuhnt T, Dunst J, Lautenschläger C, Stadler P, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):459–66.
56. Cordella C, Luebbers H-T, Rivelli V, Grätz KW. An evaluation of the preoperative hemoglobin level as a prognostic factor for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2011;3(35).
57. Blatt S, Schön H, Sagheb K, Kämmerer PW, Al-Nawas B, Schiegnitz E. Hemoglobin, C-reactive protein and ferritin in patients with oral carcinoma and their clinical significance – A prospective clinical study. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2018;46(2):207–12.
58. Araki R, Enoki Y. Correlation of Inflammatory Markers, Survival, and COX2 Expression in Oral Cancer and Implications for Prognosis. 2018;

59. Jablonska E. Serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in patients with oral cavity carcinoma. *Immunol Lett.* 1997;56(1–3):284.
60. Chen IH, Liao CT, Wang HM, Huang JJ, Kang CJ, Huang SF. Using SCC antigen and CRP Levels as prognostic biomarkers in recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2014;9(7):3–10.
61. Grimm M, Lazariotou M. Clinical relevance of a new pre-treatment laboratory prognostic index in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol.* 2012;29(3):1435–47.
62. Acharya S, Kale J, Hallikeri K, Anehosur V, Arnold D. Clinical significance of preoperative serum C-reactive protein in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;47(1):16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.06.017>
63. Fang HY, Huang XY, Chien HT, Chang JTC, Liao CT, Huang JJ, et al. Refining the role of preoperative C-reactive protein by neutrophil/lymphocyte ratio in oral cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2013;123(11):2690–9.
64. Selzer E, Grah A, Heiduschka G, Kornek G, Thurnher D. Primary radiotherapy or postoperative radiotherapy in patients with head and neck cancer Primäre oder postoperative Radiotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *Strahlentherapie und Onkol.* 2015;191(6):486–94.
65. Perisanidis C, Kornek G, Pöschl PW, Holzinger D, Pirklbauer K, Schopper C, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent marker of poor disease-specific survival in patients with oral cancer. *Med Oncol.* 2013;30(1).
66. Zhang Y, Zheng L, Quan L, Du L. Prognostic role of platelet- - lymphocyte ratio in oral cancer : A analysis. 2019;(January):1–6.
67. Chen S, Guo J, Feng C, Ke Z, Chen L, Pan Y. The preoperative platelet – lymphocyte ratio versus neutrophil – lymphocyte ratio : which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma ? 2016;160–7.
68. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: Linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2362–7.

