

Diplomarbeit

**TNM-basierte Evaluierung von fortgeschrittenen
oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen (PECA) in
speziellem Bezug auf die Geschlechterverteilung
Eine deskriptive Analyse über 3 Jahre**

eingereicht von

Lisa Maierbrugger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit
Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

unter der Anleitung von

DDDr. Jürgen Wallner

Univ. Prof. PD.DDr. Wolfgang Zemann

Graz, am 21.07.2020

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 wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.07.2020

Lisa Maierbrugger eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn DDDr. Jürgen Wallner, einem großartigen Lehrer und Betreuer, bedanken, welcher mich zur vorliegenden Fragestellung geführt hat und mir dabei immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben.

Inhalt

Zusammenfassung	v
Abstract.....	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren	1
1.1.1 Epidemiologie weltweit.....	1
1.1.2 Epidemiologie österreichweit.....	1
1.1.3 Dokumentation der Epidemiologie, Tumorregister.....	3
1.2 Orale und oropharyngeale Karzinome	4
1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von oralen und oropharyngealen Karzinomen.	4
1.4 Einteilung der Tumore	5
1.4.1 Allgemeine TNM-Klassifikation.....	6
1.4.2 Weitere Subkategorien und Zusätze der Tumorklassifikation	7
1.4.3 TNM-Klassifikation der oralen und oropharyngealen Karzinome	8
1.4.4 Grading	9
1.4.5 P16 Status	10
1.4.6 Resektionsstatus	11
1.5 Adjuvante Radiatio	11
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Einschlusskriterien.....	13
2.2 Ausschlusskriterien.....	13
2.3 Zielgrößen und Statistik.....	13
2.3.1 Hauptzielgrößen	13
2.3.2 Nebenzielgrößen.....	14

3	Ergebnisse.....	15
3.1	Analyse der Hauptzielgrößen.....	15
3.2	Analyse der Nebenzzielgrößen.....	20
4	Diskussion	29
5	Conclusio.....	43
6	Literaturverzeichnis.....	46
7	Anhang	50

Zusammenfassung

Einleitung: 3% aller Krebssterbefälle in Österreich werden durch maligne Neoplasien des Kopf-Hals-Bereiches verursacht. Die Tendenz dieser Krebssterbefälle ist sowohl national als auch international steigend. Die häufigste histopathologische Tumorart, sowohl bei Frauen als auch bei Männern, ist das Plattenepithelkarzinom. 75% aller an oralen und oropharyngealen Karzinomen erkrankenden Menschen sind männlich. Aus der Literatur ist bekannt, dass der Großteil aller oraler und oropharyngealer Tumore erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt und therapiert wird, was zu einer Steigerung des ökonomischen und des medizinischen Aufwandes im Rahmen der Patientenbehandlung führt.

Ziel dieser Studie war die Erstellung einer deskriptiven TNM-basierten Evaluierung von oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen (PECA), an der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Medizinischen Universität Graz, in speziellem Bezug auf die Geschlechterverteilung und auf das Tumorrisikoprofil des Patientenkollektivs.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurde das Patientenkollektiv, das an der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von drei Jahren (2016, 2017 und 2018) vorstellig wurde und chirurgisch therapiert wurde, nachuntersucht, und anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien analysiert. Folgende Zielgrößen (Parameter) wurden zur deskriptiven Auswertung herangezogen: Patientenalter, Geschlecht, TNM-Stadium (Tumorgröße, Lymphknoten- und Fernmetastasen), anatomische Tumorlokalisierung, p16 Status, Resektionsrand Status, adjuvante Radiatio, sowie der Grad der arteriellen Stenose der großen Halsgefäße.

Ergebnisse: Von den insgesamt 78 Personen, die in diese Studie eingeschlossen wurden, waren 19 Personen weiblich und 59 männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 63 ($\pm 10,8$) Jahren. In 55,1% der Fälle befand sich der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium T3 oder T4. Bei Frauen war das ausgeprägte Tumorstadium T4 zu 47,7% und bei Männern zu 39,0% vertreten. In 61,6% der analysierten Fälle konnten keine Lymphknotenmetastasen (N0) und in 94,9% auch keine Fernmetastasen (M0) festgestellt werden. Mehr als zwei Drittel (82%) der Tumore waren im kaudalen Anteil der Mundhöhle lokalisiert. Die häufigste Tumorlokalisierung war der Mundboden mit 37,2%. 55,1% der Tumore wurden dem Grading G2 zugeordnet, 93,6% wurden in sano reseziert (R0) und 16% der Patienten und Patientinnen waren p16 positiv. 50,1% der Patienten und

Patientinnen gaben an, zum Diagnosezeitpunkt aktiv zu rauchen. 52% aller Männer und 15,8% aller Frauen rauchten aktiv mehr als 10 Zigaretten am Tag. 68,4% aller Frauen und 34% aller Männer waren Nichtraucher oder ehemalige Raucher.

Diskussion: Diese Studie zeigt, dass vor allem aktiv rauchende Männer ab dem 50. Lebensjahr, am stärksten gefährdet sind, an einem oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinom zu erkranken und dass derartige Karzinome in dieser Bevölkerungsgruppe am häufigsten dokumentiert diagnostiziert werden. Die Haupttumorlokalisierung beschränkt sich am ehesten auf den Bereich des Unterkiefers, besonders auf den Mundbodenbereich und die Zunge. Das Karzinom war in dieser Studie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist mäßig bis schlecht differenziert, größtenteils bereits fortgeschritten ausgedehnt (T3 oder T4) und in den meisten Fällen nicht mit einer HPV Infektion assoziiert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, insbesondere die Geschlechterverteilung, verhalten sich - soweit vergleichbar - ähnlich zu anderen Arbeiten aus der Literatur. Im Bereich der Altersverteilung zeigt sich in dieser Studie ein geringfügig höheres Durchschnittsalter. Die deskriptive Evaluierung von malignen Erkrankungsparametern und die Analyse von epidemiologischen Faktoren spezifischer Erkrankungen ist aus medizinischer und ökonomischer Sicht sinnvoll, um Risikogruppen, Verhaltensmuster und Lokalisationsverteilungen zu identifizieren, sodass die Diagnoseverfahren und Therapieprotokolle im Sinne einer primären und sekundären Krankheitsprävention angepasst werden können. Großangelegte europaweite Datenbanken erscheinen dabei genauso relevant wie regionale Datenerhebungen an spezifischen Abteilungen oder Zentren.

Abstract

Introduction: Of all cancer deaths in Austria, 3% are caused by malignant neoplasia of the head and neck area; nationally as well as internationally there is an upward trend of cases. The squamous cell carcinoma is the most common histopathologic type of tumour to be found in female as well as male patients. 75% of all patients who suffer from oral or oropharyngeal carcinomas are male. Studies have shown that the majority of oral or oropharyngeal tumours are detected and treated at an advanced stage, which leads to an increased economical and personal burden. Therefore, this study will use TNM classification and descriptively analyse the cases of all patients who underwent surgery at the department of oral and maxillofacial surgery in Graz over the course of three years. The aim is to evaluate gender distribution and parameters that are specific for the patients and tumours and consequently to develop a risk profile.

Methods: In this retrospective study all cases of patients who received treatment at the departments of oral and maxillofacial surgery at the medical university of Graz within the years 2016, 2017 and 2018 were analysed. According to predefined criteria, certain patients were either included in or excluded from the study. These criteria included the patients age, gender, TNM stage, localisation of the tumour, p16 status, resection border status, adjuvant radiation and the degree of arterial stenosis of the cervical vessels.

Results: Of the 78 patients who were included in the study, 19 were female and 59 were male. The average age of patients was 63 (± 10.8) years. At the time of diagnosis, 55.1% of all tumours were at stages T3 or T4. The advanced tumour stage T4 was found in 47.7% of all female and 39.0% of male patients. In 61.6% of all analysed cases, no lymph node metastasis could be found and 94.9% of all cases did not show any remote metastasis. More than two third of the tumours (82%) were located in the caudal part of the oral cavity. The most common localisation of tumours, taking up 37.2% of all cases, was the floor of mouth. 55.1% of tumours were graded G2, 93.6% were treated with in sano resection and 16% of all patients were tested p16 positive. 50.1% of all patients stated they were active smokers at the time of diagnosis. 52% of men and 15.8% of women actively smoked more than 10 cigarettes per day. 68.4% of female and 34% of male patients stated they were non-smokers or former smokers.

Discussion:

This study has shown that men above the age of 50 who smoke actively are at the highest risk of developing oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma. The main localisation of the tumour is the mandible, especially the floor of mouth and the tongue. At the point of

diagnosis, the carcinoma cases in this study were moderately or poorly differentiated, mostly at an advanced stage of expansion (T3 or T4) and usually not associated with an HPV infection. The results of this study, particularly the gender distribution, are similar to the findings of former studies. In comparison to former studies, this one has shown a slightly higher average age of patients. The descriptive evaluation of malignant parameters of diseases and the analysis of epidemiological factors of specific illnesses is useful for medical and economical purposes. They can identify at-risk groups, behavioural patterns and localisations of tumours and help to adapt diagnostic methods and adjust therapy protocols in order to achieve primary and secondary disease prevention. Thereby, large, trans-European databases and regional data collections in specific institutions appear to be equally relevant.

Glossar und Abkürzungen

alphabetische Reihenfolge

Abb.	Abbildung
ACE	Arteria Carotis Externa
ACI	Arteria Carotis Interna
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ca.	circa
CCC	Comprehensive Cancer Center
CUP	Cancer of Unknown Primary
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik
HPV	Humanes Papillom Virus
i.d.R.	in der Regel
inkl.	inklusive
klin. Abt. f.	klinische Abteilung für
klin. Abt. f. MKG an der MUG	klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Medizinischen Universität Graz
MKG	klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MUG	Medizinische Universität Graz
ÖGMKG	Österreichische Gesellschaft für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie
PECA	Plattenepithelkarzinome
SGMKG	Schweizerische Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Altersverteilung in Absolutzahlen.....	15
Tabelle 2 Altersverteilung geschlechtsorientiert in Absolutzahlen.....	16
Tabelle 3 Anzahl der OP-Fälle pro Jahr, insgesamt und geschlechtsorientiert.....	16
Tabelle 4 Verteilung der Tumorgröße (T) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (UICC 2010).....	17
Tabelle 5 Verteilung der regionalen Lymphknotenmetastasen (N) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (UICC 2010).....	19
Tabelle 6 Verteilung der Fernmetastasen (M) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (UICC 2010).....	19
Tabelle 7 Verteilung der Tumorlokalisation in Prozent und Absolutzahlen (n=78).....	20
Tabelle 8 Verteilung des Gradings (G) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (n.e.: nicht erhebbbar).....	22
Tabelle 9 Verteilung des Resektionsstatus geschlechtsorientiert in Absolutzahlen.....	23
Tabelle 10 Verteilung durchgeführter adjuvanter Radiationes geschlechtsorientiert in Absolutzahlen.....	24
Tabelle 11 Verteilung durchgeführter p16 Untersuchungen pro Jahr in Absolutzahlen.....	25
Tabelle 12 Verteilung des p16 Status in Absolutzahlen.....	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Geschlechtsverteilung der bösartigen Neubildungen des Kopfes und Halses 2010-2012 (4).....	2
Abbildung 2 Altersspezifische Inzidenz der Kopf-Hals-Tumore 2010-2012 (4).....	2
Abbildung 3 Altersspezifische Mortalität der Kopf-Hals-Tumore 2010-2012 (4).....	3
Abbildung 4 Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs in Prozent	15
Abbildung 5 geschlechtsorientierte Altersverteilung in Prozent (F: Frauen, M: Männer)..	16
Abbildung 6 geschlechtsorientierte Verteilung der Tumorgröße (T) in Prozent (F: Frauen, M: Männer) (UICC 2010)	17
Abbildung 7 Verteilung der Tumorgröße (T) anhand der Gesamtanzahl pro Geschlecht (F: Frauen, M: Männer) UICC 2010	18
Abbildung 8 geschlechtsorientierte Verteilung der regionalen Lymphknotenmetastasen (N) in Prozent (UICC 2010).....	18
Abbildung 9 geschlechtsorientierte Verteilung der Fernmetastasen (M) in Prozent (UICC 2010).....	19
Abbildung 10 geschlechtsorientierte Verteilung der Tumorlokalisation in Prozent	21
Abbildung 11 geschlechtsorientierte Verteilung des Gradings (G) in Prozent (n.e.: nicht erhebbar).....	22
Abbildung 12 geschlechtsorientierte Verteilung des Resektionsstatus in Prozent.....	23
Abbildung 13 geschlechtsorientierte Verteilung durchgeführter adjuvanter Radiationes in Prozent (0: keine Radiatio, 1: Radiatio, n.e.: nicht erhebbar)	24
Abbildung 14 geschlechtsorientierte Verteilung des p16 Status in Prozent (0: negativ, 1: positiv, n.e.: nicht erhebbar)	25
Abbildung 15 Prozentuale geschlechtsorientierte Verteilung des Tabakkonsums in Stückzahl pro Tag (n.e. = nicht erhebbar)	26
Abbildung 16 Geschlechtsspezifische Verteilung des Tabakkonsums in Prozent am jeweils weiblichen und männlichen Kollektiv (n.e.= nicht erhebbar)	27
Abbildung 17 Verteilung des Stenosegrades der ACE und ACI rechts in Prozent.....	28
Abbildung 18 Verteilung des Stenosegrades der ACE und ACI links in Prozent.....	28

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren

1.1.1 Epidemiologie weltweit

Im Jahre 2012 gab es, global gesehen, schätzungsweise 14,1 Millionen Krebs Neuerkrankungen sowie 8,2 Millionen Todesfälle, die auf Krebserkrankungen zurück zu führen sind. 53% der Neuerkrankungen sowie 57% der Todesfälle betrafen Männer. Die Inzidenz der malignen Lippen- und Mundhöhlentumore beträgt 5,5 bei Männern und 2,5 pro 100.000 bei Frauen weltweit. Die Mortalität bei Männern liegt bei 2,7 pro 100.000 und bei Frauen bei 1,2 pro 100.000. (1)

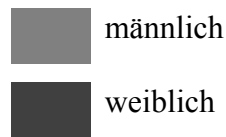
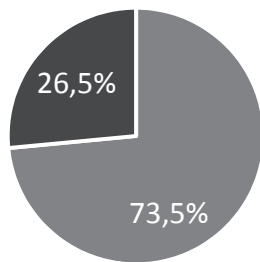
Mit 58,9% ist der Großteil der Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren am asiatischen Kontinent lokalisiert, während Europa lediglich 18,8% aufweist. In Indien, Sri Lanka, Bangladesch und Pakistan sind die oralen Plattenepithelkarzinome die häufigsten bei Männern und bei Frauen die dritt häufigsten. (2)

Weltweit gesehen liegen Tumore der Kopf-Hals-Region, gemessen anhand der Häufigkeit bei Männern an zehnter Stelle, bei Frauen hingegen nur an siebzehnter Stelle. (1) Jährlich gibt es ca. 500.000 Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren, zusammen mit 300.000 Todesfällen. (3)

1.1.2 Epidemiologie österreichweit

2012 waren in Österreich Tumore der Kopf-Hals-Region für 3% der Krebsneuerkrankungen sowie für 3% der gesamten Krebssterbefälle verantwortlich. In den meisten Fällen handelt es sich bei Tumoren der oralen oder oropharyngealen Region um Plattenepithelkarzinome. Bei Männern sind im Jahr 2012 österreichweit ca. 72% aller Kopf-Hals-Tumore PECA, bei Frauen ca. 63%. Die zweithäufigste histopathologische Tumorart aller Kopf-Hals-Tumoren sind Adenokarzinome, mit einem Anteil von 15% bei Männern und 17% bei Frauen. Der restliche Teil der malignen Kopf-Hals-Tumore sind nicht näher klassifizierte Neoplasien. (4)

Inzidenz



alle Erkrankungsfälle/Sterbefälle = 100%

Mortalität

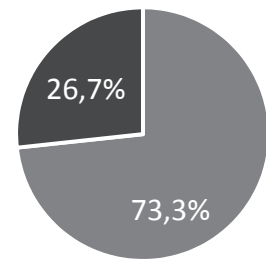


Abbildung 1 Geschlechtsverteilung der bösartigen Neubildungen des Kopfes und Halses 2010-2012 (4)

Die altersspezifische Inzidenz (Abb. 2) erfährt statisch gesehen sowohl bei Frauen als auch bei Männern einen drastischen Sprung ab dem 45. Lebensjahr. Bei Männern liegt das Maximum mit etwa 35% aller Krebsfälle zwischen dem 55. und dem 64. Lebensjahr. Bei Frauen ist die Inzidenz mit etwa 25% sowohl zwischen dem 55. und dem 64. als auch zwischen dem 65. und dem 74. Lebensjahr gleich hoch. Während bei Männern das globale Maximum der Mortalität (Abb.3) in der selben Altersspanne (55-64) liegt, ist die Mortalität bei Frauen zwischen 65 und 74 am höchsten. (4)

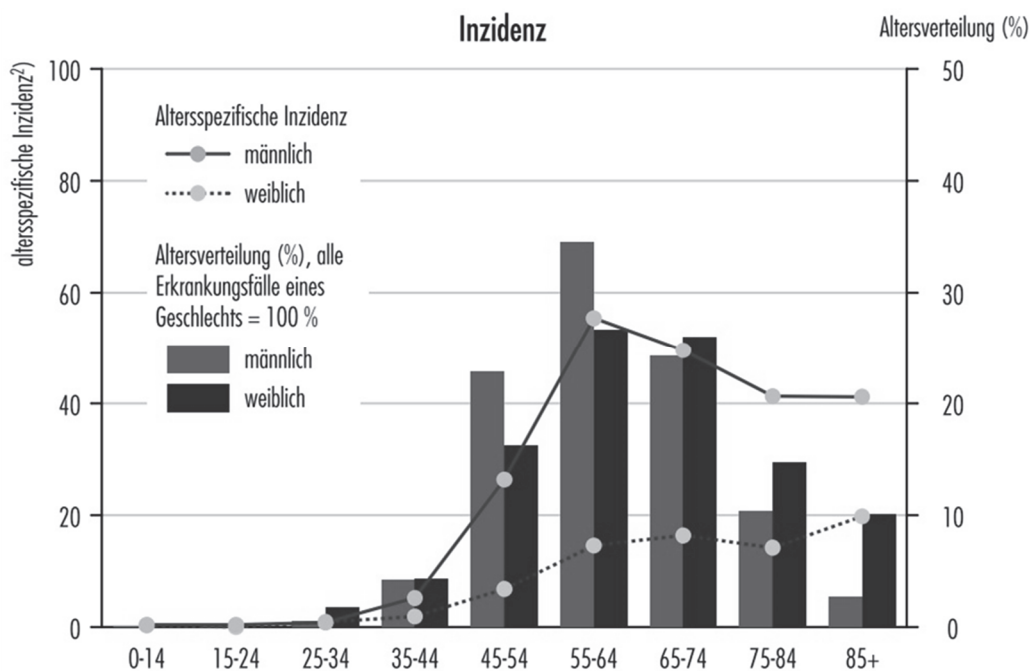


Abbildung 2 Altersspezifische Inzidenz der Kopf-Hals-Tumore 2010-2012 (4)

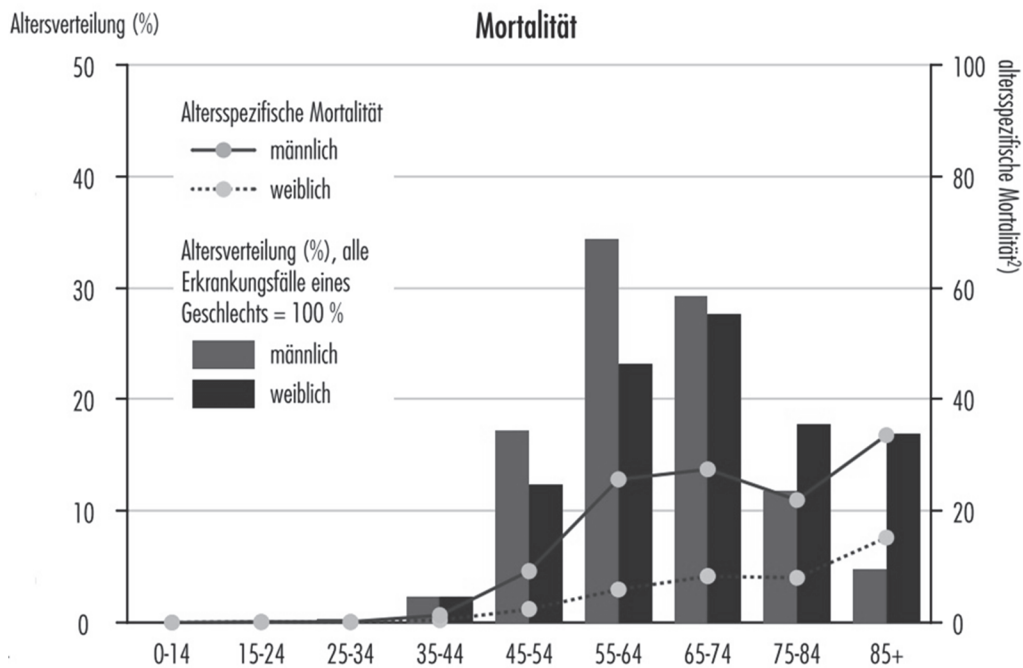


Abbildung 3 Altersspezifische Mortalität der Kopf-Hals-Tumore 2010-2012 (4)

In den Jahren 2002 bis 2015 zeigten sich Änderungen der geschlechtsspezifischen Inzidenz. Während bei Männern die Inzidenzrate von 2002 bis 2012 um 6,5% abnahm und schließlich bis 2015 stagnierte, stieg sie bei Frauen von 2005 bis 2015 leicht an. (4,5) Die Sterblichkeitsrate der Männern ging von 10,1 auf 9,7 zurück, die der Frauen stieg von 2,6 auf 3,2 an. (5)

1.1.3 Dokumentation der Epidemiologie, Tumorregister

Im Jahre 1969 wurde der Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich, kurz DÖSAK, gegründet. Der DÖSAK ist eine Arbeitsgruppe im deutschsprachigen europäischen Raum, welche sich mit der Onkologie des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches beschäftigt. In Zusammenarbeit mit der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (DGMKG, ÖGMKG, SGMKG), orientiert sich der DÖSAK an der Weiterentwicklung und Förderung der Forschung im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich sowie der interdisziplinären Zusammenarbeit mit anderen nationalen und internationalen onkologischen Gesellschaften.

Im Jahre 1989 wurde das DÖSAK Tumorregister zur Dokumentation von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ins Leben gerufen und jährlich werden Daten von etwa 1600 neuen

Patienten und Patientinnen hinzugefügt. 2000 waren 71 Kliniken an der Dokumentation beteiligt. (6) Eine solche multizentrische Erfassung von Tumordaten ermöglicht eine einheitliche epidemiologische überblicksmäßige Erfassung und Speicherung anhand der allgemeinen Einteilung von Tumoren (siehe Kapitel 1.4).

1.2 Orale und oropharyngeale Karzinome

Beginnend am harten Gaumen und sich ausdehnend bis zum Os Hyoideum, beinhaltet der Oropharynx die Zungenbasis (posteriores Drittel der Zunge), die Tonsillae palatinae, den weichen Gaumen sowie die laterale und posteriore Pharynxwand. Zur Mundhöhle gehören die labiale und buccale Mukosa, der Mundboden, der Alveolarkamm, die Gingiva, die anterioren zwei Drittel der Zunge, der harte Gaumen und das Trigonum retromolare. (7,8) Aufgrund des geschichtlichen Hintergrundes, der unmittelbare Nähe der ineinander übergehenden anatomischen Strukturen der Karzinomlokalisierung sowie hinsichtlich der gemeinsamen Risikofaktoren, werden bis heute in der Literatur oropharyngeale Plattenepithelkarzinome und orale PECA oft zusammengefasst und synonym füreinander verwendet, die Abgrenzungen sind dabei fließend (4,9) Diese Arbeit beschäftigt sich sowohl mit der Evaluierung von oralen als auch oropharyngealen Karzinomen. Aufgrund der Einfachheit der Schreibweise, werden orale und oropharyngeale Karzinome folgend als oropharyngeale Karzinome zusammengefasst.

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von oralen und oropharyngealen Karzinomen

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen sind Tabak- und Alkoholkonsum. (10) Zigaretten rauchen alleine ist verantwortlich für ungefähr ein Viertel aller oralen Karzinomfälle. (11) Etwa 75% der oropharyngealen Plattenepithelkarzinome werden durch starken Alkohol- und Tabakmissbrauch verursacht. (12) Chronischer Konsum einer dieser beiden Substanzen erhöht das Risiko einer Krebserkrankung um das ungefähr 6-fache. Gleichzeitiger Genuss wirkt synergistisch und erhöht das Risiko um das 30-fache. (12,13) Wie Wyss et al. zeigte, können etwa 75% aller Lippen-, Mundhöhlen- und Pharyngealkarzinome der Industrieländer mit Tabak- und Alkoholkonsum in Verbindung gebracht werden. (14)

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Karzinomentstehung ist die Infektion mit HPV (Humanes Papillom Virus). Die Infektion mit den Hochrisiko HPV Stämmen (HPV 16, 18, 31 und 33) spielen eine kausale Rolle speziell in der Entstehung von oropharyngealen Karzinomen. Während 26% der Biopsien aller Kopf-Hals-Karzinome HPV positiv sind, liegt dieser Wert bei den Karzinomen, die die oropharyngealen anatomischen Strukturen betreffen, bei 35,6 % und somit deutlich über dem Durchschnitt. Der am häufigsten vorkommende HPV-Typ im oropharyngealen Bereich ist der Subtyp HPV 16 mit 30,9%. (15) Bis zu 60% der Kopf-Hals-Tumore stehen in Verbindung mit einer HPV-Infektion. (3,16)

Weiters ist die genetische Disposition ein relevanter Risikofaktor, der zur Karzinomentstehung beiträgt. Eine Erkrankung eines Familienmitgliedes ersten Grades erhöht das Risiko einer Karzinombildung im Schnitt um das 1,7 fache. (17)

Weitere Risikofaktoren sind: ionisierende Strahlen, chronische Entzündung, Chemikalien, iatrogene Faktoren (Radiotherapie) und mangelnde Mundhygiene.

1.4 Einteilung der Tumore

Die Einteilung einer Krebserkrankungen in verschiedene Stadien (Staging) ist ein Hauptfaktor zur Auswahl der richtigen Behandlung sowie zur Einschätzung der weiteren Prognose. Es gibt viele verschiedene Einteilungs-/Stagingsysteme; das am meisten verbreitetste ist das TNM-System.(18) Dieses wurde in den Jahren 1943-1952 vom französischen Chirurgen Pierre Denoix am Pariser Institut Gustave-Roussy entwickelt und sollte der nachvollziehbaren Einteilung sowie Beschreibung der anatomischen Tumorlokalisation dienen. (19) Seit 1950 wird die TNM-Klassifikation von der „*Union internationale contre le cancer*“ (UICC) sowie vom „*American Joint Committee on Cancer*“ (AJCC) weitergeführt und aktualisiert, und dient heute als international akzeptierter Standard für Tumorstaging. (20) Seit dem 1. Jänner 2017 gilt die 8. Edition der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC, allerdings wird in dieser Arbeit die Klassifikation der 7. Edition (2010) verwendet, da die Eintragungen im elektronischen Datenerfassungssystem der klin. Abtl. f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MUG) basierend auf der 7. Edition (UICC 2010) erfolgten. Für die einheitliche Form in der vorliegenden Arbeit wird daher die TNM-Klassifikation des Jahres 2010 verwendet.

1.4.1 Allgemeine TNM-Klassifikation

Das TNM-System definiert folgende 3 Kategorien, die entsprechend der drei Buchstaben TNM klassifiziert werden (21,22):

T = Tumor, Ausdehnung des Primärtumors

N = Nodus, Fehlen bzw. Existenz von regionalen Lymphknotenmetastasen

M = Metastasen, Fehlen bzw. Existenz von Fernmetastasen

T	-	Primärtumor
TX	-	Keine Aussage über den Primärtumor möglich
Tis	-	Carcinoma in Situ, Tumore, die die Basalmembran noch nicht infiltriert haben
T0	-	Keine Anzeichen eines Primärtumors, oder Primärtumor ist unbekannt (CUP = cancer of unknown primary)
T1-4	-	Steigende Größe und Ausdehnung des Primärtumors
N	-	Regionale Lymphknoten
NX	-	Keine Aussage über regionale Lymphknoten möglich
N0	-	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1-3	-	Zunehmender Lymphknotenbefall
M*	-	Fernmetastasen
M0	-	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	-	Fernmetastasen vorhanden

*Die Verwendung der Kategorie MX wurde aus dem UICC TNM System entfernt (22)

Grundsätzlich wird das TNM Schema durch verschiedenste Präfixe genauer bestimmt:

a) cTNM, *clinical Stage*

klinische prätherapeutische Klassifikation, essenziell für die Auswahl der adäquaten Therapie, beruht auf bildgebenden Verfahren, Endoskopie, Biopsie und anderen Untersuchungen

- b) pTNM, *pathological stage*
histopathologische, postoperative Klassifikation aufgrund derer die adjuvante Therapie und die Prognose bestimmt wird
- c) yTNM, *posttherapy stage*
posttherapeutische Klassifikation, wird bei Krebserkrankungen angewandt, die ausschließlich durch systemische oder Radiotherapie behandelt werden, oder bei der eine neoadjuvante Therapie erfolgt ist
- d) rTNM, *retreatment*
wiederkehrende Krebserkrankung nach krebsfreiem Intervall, ändert das ursprüngliche klinische oder pathologische Staging nicht
- e) aTNM, *autopsy*
Erkennung der Krebserkrankung post-mortem

1.4.2 Weitere Subkategorien und Zusätze der Tumorklassifikation

(21,22)

- L - Invasion der Lymphgefäße
- LX - Invasion der Lymphgefäße kann nicht beurteilt werden
- L0 - Keine Invasion der Lymphgefäße
- L1 - Invasion der Lymphgefäße vorhanden

- V - Invasion des venösen Systems
- VX - Venöse Invasion kann nicht beurteilt werden
- V0 - Keine Invasion ins venöse System
- V1 - Mikroskopische Invasion des venösen Systems
- V2 - Makroskopische Invasion des venösen Systems ¹

- R - Residualtumor nach der Therapie
- R0 - Kein Residualtumor
- R1 - Mikroskopischer Residualtumor
- R2 - Makroskopischer Residualtumor

¹ Makroskopische Beteiligung der Gefäßwand ohne Tumor im Gefäßlumen wird als V2 klassifiziert

Pn	-	Perineurale Invasion
PnX	-	Perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden
Pn0	-	Keine perineurale Invasion vorhanden
Pn1	-	Perineurale Invasion vorhanden

1.4.3 TNM-Klassifikation der oralen und oropharyngealen Karzinome

(20)

T		Lippe und Mundhöhle, Oropharynx
<hr/>		
TX	-	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	-	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
Tis	-	Carcinoma in Situ
T1	-	≤ 2cm in der größten Dimension
T2	-	>2cm und <4cm in der größten Dimension
T3	-	>4 cm in der größten Dimension
T4a	-	Lippenkarzinom: Tumor infiltriert den kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, den Mundboden, oder die Haut des Gesichts, des Kinnes oder der Nase Mundhöhlenkarzinom: Tumor infiltriert nur benachbarte Strukturen (z.B durch den kortikalen Knochen – Maxilla/Mandibula, in die Tiefe – extrinsische Muskulatur der Zunge, in den Sinus Maxillaris oder die Gesichtshaut) Oropharynxkarzinom: Tumor infiltriert den Larynx, die extrinsische Muskulatur der Zunge ² , das mediale Pterygoid, den harten Gaumen oder die Mandibula
T4b	-	Mundhöhlenkarzinom: Tumor infiltriert den <i>Masticator space</i> , den Processus Palatinus, die Schädelbasis oder umhüllt die Arteria carotis interna Oropharynxkarzinom: Tumor infiltriert den M. pterygoideus lateralis, den lateralen Nasopharynx, den Processus pterygoideus, die Schädelbasis oder

² Rein mucosale Ausdehnung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis ausgehend von einem Primum lokalisiert am Zungengrund wird nicht als Invasion des Larynx gesehen.

umhüllt die Arteria Carotis

Anmerkung: Oberflächliche Erosion des Knochens/der Alveole bei gingivalem Primum ist nicht ausreichend für eine T4 Klassifikation.

N Gültig für Lippe, Mundhöhle und Oropharynx

NX - Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 - Keine regionalen Lymphknotenmetastasen

N1 - Metastase in einem singulären ipsilateralen Lymphknoten, $\leq 3\text{cm}$ in der größten Dimension

N2 - Metastase in einem singulären ipsilateralen Lymphknoten, $>3\text{cm}$ aber $<6\text{cm}$ in der größten Dimension

ODER Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, keine größer als 6cm

ODER Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine größer als 6cm

N2a - Metastase in einem singulären ipsilateralen Lymphknoten, $>3\text{cm}$ aber $<6\text{cm}$ in der größten Dimension

N2b - Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, keine größer als 6cm

N2c - Metastasen in bilateral oder kontralateralen Lymphknoten, keine größer als 6cm

N3 - Metastase in einem Lymphknoten mit mehr als 6cm in der größten Dimension

M Gültig für Lippe, Mundhöhle und Oropharynx

M0 - Keine Fernmetastase vorhanden

M1 - Fernmetastase vorhanden

1.4.4 Grading

Das Grading eines Tumors ist eine qualitative Erhebung des Grades der Differenzierung und fußt auf der Histologie des erkrankten Gewebes. Mikroskopische Kriterien der Tumorzellen sind das abnormale oder maligne Verhalten der Zellen, hierzu zählen vergrößerte Tumorzellen, hohe Mitoseraten, Kernpleomorphismen, Aneuploidie

(strukturelle und numerische Aberration der Chromosomen (23)), ungewöhnliche Mitosen usw. (24)

Generell sind low-grade Tumore sehr gut differenziert und ähneln deshalb den gesunden Zellen. High-grade Tumore sind dahingegen anaplastisch und ungeordnet. Der am schlechtesten differenzierte Teil bestimmt das Grading des gesamten Tumors.

Oropharyngeale Tumore werden unabhängig ihrer Lokalisation, wie folgt, unterteilt: (20)

GX - Grading kann nicht erhoben werden

G1 - Gut differenziert

G2 - Moderat differenziert

G3 - Schlecht differenziert

G4 - Undifferenziert

Bedeutung des Gradings: (25)

G1 - Wachstumsmuster ähnelt normalem Plattenepithel, Zellen nur gering pleomorph, Kern-Plasma-Relation nur dezent zugunsten der Kerne verschoben, i.d.R. keine atypischen Mitosen, Stromainduktion ist häufig gering

G2 - stärkere nukleäre Pleomorphie mit gestörter Chromatinstruktur, Kern-Plasma-Relation stärker zugunsten der Kerne verschoben, höhere mitotische Aktivität, atypische Mitosen, stärkere Stromainduktion

G3 - Unreife deutlich pleomorphe Tumorzellen, Kern-Plasma-Relation stark verschoben, häufig starke Stromainduktion

G4 - Oft nur schwer in ihrer squamösen Herkunft zu erkennen, Vortäuschen anderer Entitäten möglich,

1.4.5 P16 Status

Während 75% der oropharyngealen Karzinome durch Tabak- und Alkoholmissbrauch verursacht werden, und der Genuss beider Produkte einen synergistischen Effekt aufweist (12), wird die Infektion mit HPV als weiterer großer Risikofaktor gesehen. (15)

P16 (p16^{Ink4a}) ist ein Protein, welches in den Zellzyklus involviert ist, indem es den Eintritt in die S-Phase des Zellzyklus verhindert, und somit als Tumorsuppressor-Protein

fungiert, da es zu einem Sistieren im G1 Stadium des Zyklus kommt. Eine Überexpression von p16 wurde bei vielen Tumorerkrankungen nachgewiesen. (26) HPV positive Tumore werden durch eine hohe p16 Expression (p16 positiv) charakterisiert, besonders oropharyngeale Plattenepithelkarzinome weisen eine hohe Expression auf. (27) Im Kopf-Hals-Bereich repräsentiert eine p16 Überexpression dadurch jene Tumore, in denen HPV eine kanzerogene Rolle spielte. (28)

1.4.6 Resektionsstatus

Oropharyngeale Tumore können chirurgisch, per Radiatio, medikamentös systemisch oder mittels Kombination dieser Methoden therapiert werden. Generell wird bei oropharyngealen Karzinomen eine totale primäre chirurgische Tumoresektion mit Sicherheitsabstand angestrebt. Der Resektionsstatus (R) beschreibt das Vorhandensein eines Residualtumors (verbleibende maligne Zellen) an den Resektionsrändern nach einer Operation. Allerdings gibt es keine einheitliche Definition eines inadäquaten Resektionsrandes. Die verbreitetste Definition für ausreichende Distanz des malignen Gewebes zum Resektionsrand sind >5mm unter mikroskopischer Evaluierung. Ränder, die einen Resttumor oder ein *Carcinoma in Situ* enthalten werden als positiv (R1) bezeichnet. (29,30) Erstrebenswert ist die vollständige Entfernung der malignen Neoplasie im Gesunden (R0), unter intraoperativer mikroskopischer Kontrolle der Resektionsränder mit mindestens 3 mm Sicherheitsabstand. (31)

- R0 - Resektionsrand negativ, im Gesunden reseziert
- R1 - Resektionsrand positiv, nicht im Gesunden reseziert

1.5 Adjuvante Radiatio

Obwohl bei einem kurativen Therapieansatz im Rahmen des Tumormanagements bei oropharyngealen PECA die primäre chirurgische Tumorentfernung angestrebt wird, (13) kommt ebenfalls die Radiotherapie (Bestrahlung), vor allem im Rahmen der fortschreitenden medizinisch-technologischen Entwicklungen, immer häufiger zum Einsatz. Eine Radiotherapie kann entweder als (neo)adjuvante Therapie oder Primärtherapie, mit oder ohne begleitender Chemotherapie, durchgeführt werden. (32) Etwa zwei Drittel aller Patienten und Patientinnen benötigen postoperativ eine Radiatio

(adjuvante Radiatio), um bei besonders ausgedehnten Karzinomen, positiven Lymphknotenmetastasen und/oder bei Tumorinfiltration von umliegendem Gewebe Resttumorgewebe zu zerstören, das Auftreten eines Tumorrezidivs zu verhindern und das therapeutische Ergebnis zu verbessern. (33)

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien, z.B. multiple Lymphknotenmetastasen, positiven Resektionsrändern (R1), extrakapsulärer Ausbreitung oder perineuraler und/oder lymphovaskulärer Invasion, besteht ein hohes Risiko auf eine Tumorrezidivbildung. In solchen Fällen kann eine adjuvante (postoperative) Radiatio einen großen Nutzen in Bezug auf die weitere onkologische Prognose mit sich bringen. Die Literatur zeigt in Bezug auf eine adjuvante Strahlentherapie eine Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle sowie eine erhöhte krankheitsspezifische Überlebensrate. (34)

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Aufgrund der Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region und der Bedeutung dieser Tumore in der chirurgischen Behandlung sowie für die Prognose und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen sind systematische Analysen und Datenauswertung dieser Erkrankung im Fachgebiet der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unerlässlich und werden standardmäßig durchgeführt.

Das Ziel dieser Studie ist, eine deskriptive Analyse von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen der klin. Abt. f. MKG an der MUG der vergangenen Jahre in Bezug auf die Tumorgrößen, die nodulären Metastasen und Fernmetastasen sowie auf das Patientenalter, die Geschlechterverteilung, die anatomische Tumorlokalisation, den Resektionsstatus und die Häufigkeit etwaiger durchgeführter adjuvanten Bestrahlungen, zu erstellen. Die Ergebnisse dieser Analyse können mit denen anderer Abteilungen, Zentren und/oder Datenbanken verglichen werden und vor allem zur geschlechts-spezifischen Analyse von Plattenepithelkarzinomen im oropharyngealen Bereich herangezogen werden.

2 Material und Methoden

In dieser monozentrischen Studie wurden retrospektiv Daten des Patientenkollektivs erhoben, welches an der klin. Abt. f. MKG an der MUG im Zeitraum von 2016 bis 2018 (3 Jahre) vorstellig und chirurgisch behandelt wurde, untersucht.

Sämtliche operativen Maßnahmen und postoperativ-stationären Entlassungen wurden an der klin. Abt. f. MKG an der MUG durchgeführt. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

2.1 Einschlusskriterien

- Alter >18 Jahre
- Fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom im oropharyngealen Bereich
- Plattenepithelkarzinom mit primärem chirurgisch-kurativem Therapieansatz
- Chirurgische Tumorresektion in Vollnarkose
- Primär chirurgische Therapie im Zeitraum von 2016, 2017 und 2018 (3 Jahre)

2.2 Ausschlusskriterien

- <18 Jahre
- Primäre Radiatio und/oder palliative Therapie
- Zweit und/oder Dritttumor außerhalb des oropharyngealen Bereichs
- Vorangegangene onkologische Tumorthherapie in einem auswertigen Zentrum

2.3 Zielgrößen und Statistik

In dieser Studie soll die Verteilung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen in Bezug auf die folgenden definierten Zielgrößen (Parameter) evaluiert werden.

2.3.1 Hauptzielgrößen

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- TNM-Stadium (Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen lt. Klassifikation)

2.3.2 Nebenzielgrößen

- Anatomische Tumorlokalisierung laut klinischer und radiologischer Befundung
- p16 Status (positiv/negativ) laut histopathologischem Befund
- Resektionsrand (R) (0/1) laut histopathologischem Befund
- Patientenalter bei Erstdiagnose (Jahre) laut Anamnese
- Adjuvante Radiatio (ja/nein) laut Tumorboardbeschluss
- Grad der arteriellen Stenose der großen Halsgefäße (ACI, ACE rechts & links) in Prozent (%) laut präoperativem sonographischen Befund (Dopplersonographie)

Die Studie wurde im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse, unter Verwendung von Krankenakten, Ambulanzakten, histologischen Befunden und OP-Berichten der klinischen Abt. f. MKG an der MUG (anhand der oben genannten Zielgrößen), durchgeführt. Die Untersuchung beschränkte sich retrospektiv auf die Jahre 2016, 2017 und 2018 (3 Jahre). Sämtliche Datensätze wurde vor der Auswertung pseudonymisiert. Bei der Datenerhebung war ein Mitarbeiter der klin. Abt. f. MKG an der MUG anwesend. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Zur graphischen Darstellung werden Diagramme erstellt. (Torten- und/oder Balkendiagramme etc.)

Diese Studie wurde in der vorliegenden Form von der Ethikkommission der MUG beurteilt und zur Durchführung freigegeben (EK Nr: 1083/2019).

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Hauptzielgrößen

In der vorliegenden retrospektiven Datenerhebung wurden anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien ein insgesamt 78 Personen (n=78) umfassendes Patientenkollektiv untersucht. Hiervon waren 19 Personen weiblich (24,4%) und 59 Personen männlich (75,6%).

Das Altersmaximum lag bei 86 Jahren, das Minimum bei 42 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 63 ($\pm 10,8$) Jahre.

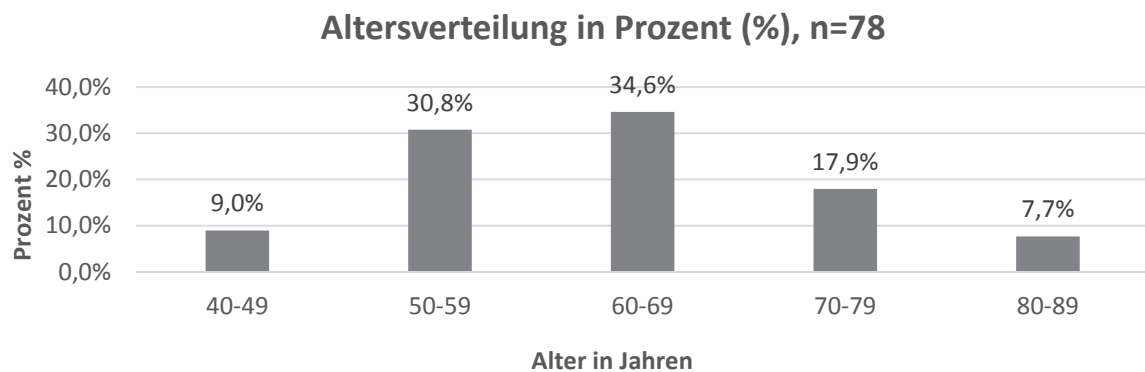


Abbildung 4 Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs in Prozent

Alter in Absolutzahlen	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Patientenanzahl	7	24	27	14	6

Tabelle 1 Altersverteilung in Absolutzahlen

Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 64,6 ($\pm 12,3$) Jahren. Das Durchschnittsalter der Männer war 62,6 ($\pm 10,4$) Jahre.

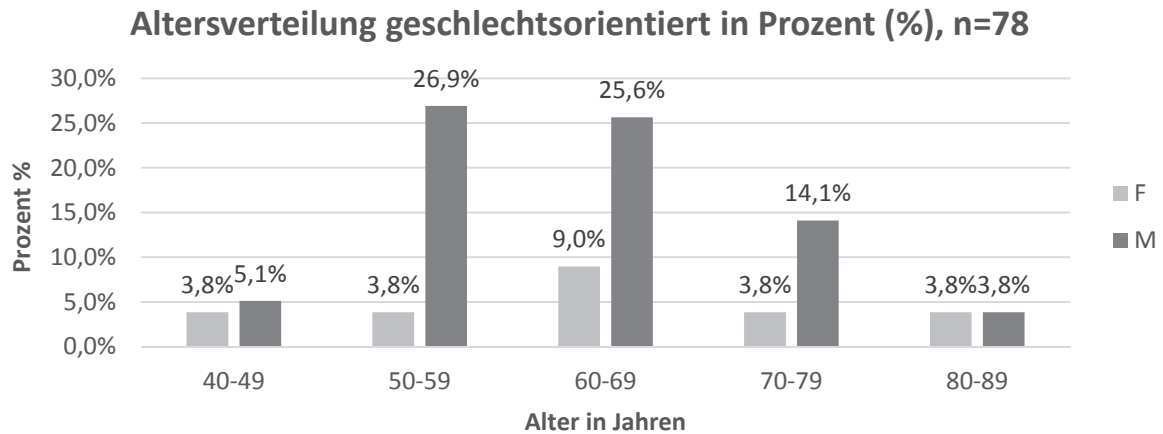


Abbildung 5 geschlechtsorientierte Altersverteilung in Prozent (F: Frauen, M: Männer)

Geschlecht	Alter in Absolutzahlen				
	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
F:	3	3	7	3	3
M:	4	21	20	11	3

Tabelle 2 Altersverteilung geschlechtsorientiert in Absolutzahlen

Im Jahr 2016 wurden 20 Patienten und Patientinnen operiert, hiervon waren 5 weiblich und 15 männlich. 2017 gab es 29 Operationen mit 7 weiblichen und 22 männlichen Patienten. 2018 wurden ebenfalls 29 Karzinome operiert, mit 7 weiblichen und 22 männlichen Patienten.

Jahr	OP-Fälle	Weiblich	Männlich
2016	20	5	15
2017	29	7	22
2018	29	7	22
Insgesamt	78	19	59

Tabelle 3 Anzahl der OP-Fälle pro Jahr, insgesamt und geschlechtsorientiert

Anhand des TNM-Schemas (UICC 2010) ergab sich für die untersuchten Patienten und Patientinnen folgende Verteilung in der Kategorie T (Tumorgroße) in Hinblick auf das Gesamtkollektiv:

Bei den Frauen hatte 1 (1,3%) Patientin das Tumorstadium T1, 7(9%) das Stadium T2, 2(2,6%) hatten T3, 9(11,5%) Patientinnen hatten das Stadium 4a.

Bei den Männern war die Verteilung wie folgt: 15(19,2%) hatten das Stadium T1, 12(15,4%) das Stadium T2, 9(11,5) das Stadium T3, 22(28,2%) das Stadium 4a, und 1 Patient (1,3%) das Stadium 4b.

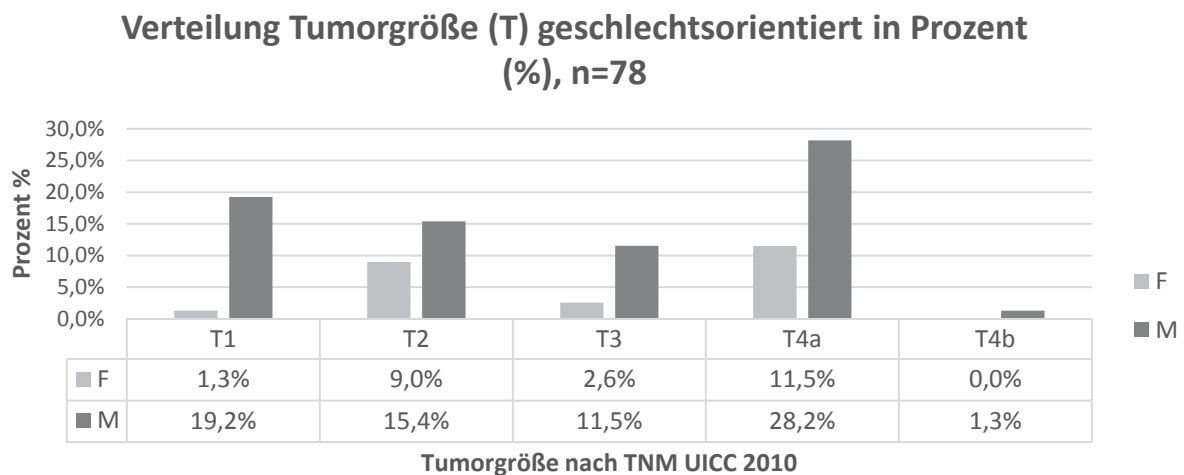


Abbildung 6 geschlechtsorientierte Verteilung der Tumorgröße (T) in Prozent (F: Frauen, M: Männer) (UICC 2010)

Geschlecht	Tumorgröße (T) (UICC 2010)				
	T1	T2	T3	T4a	T4b
F:	1	7	2	9	0
M:	15	12	9	22	1

Tabelle 4 Verteilung der Tumorgröße (T) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (UICC 2010)

Betrachtet man die beiden Geschlechter in Hinblick auf die Gesamtanzahl der auftretenden Tumore getrennt voneinander (Abb.7), ergibt sich für die Frauen folgende Verteilung: bei den 19 Patientinnen hatten 5,3% einen Tumor im Stadium T1, 36,8 % einen im Stadium T2, bei 10,5% befand sich der Tumor im Stadium T3 und bei den restlichen 47,4% befand sich der Tumor bereits im Stadium T4 (T4a, T4b).

Die Aufteilung bei den 59 Männern sieht wie folgt aus: 25,4% befanden sich im Stadium T1, 20,3% im Stadium T2, 15,3% im Stadium T3 und 39% der Tumore wiesen das Stadium T4 (inkl. T4a, T4b,) auf.

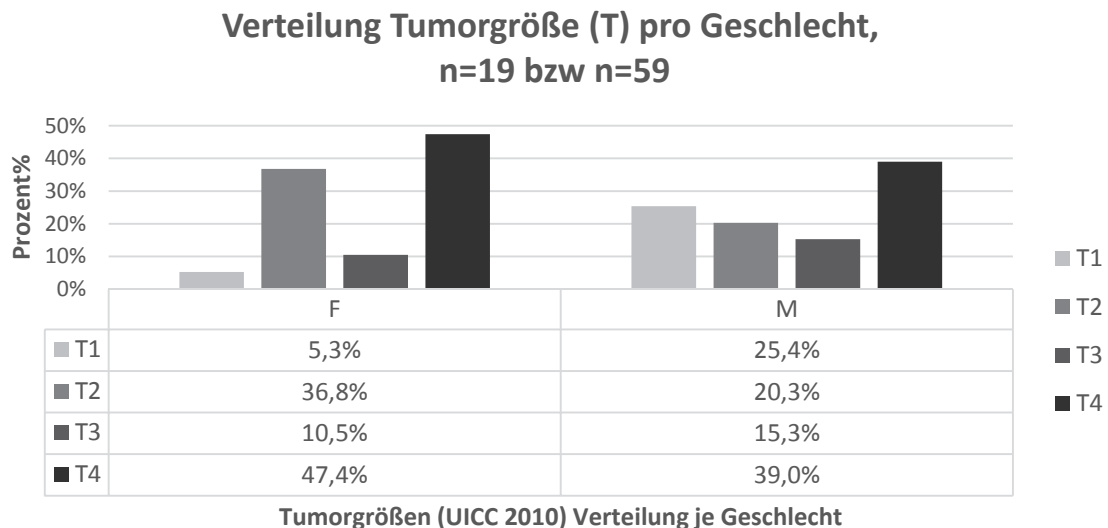


Abbildung 7 Verteilung der Tumorgröße (T) anhand der Gesamtanzahl pro Geschlecht (F: Frauen, M: Männer) UICC 2010

In der Kategorie N, welche eine Aussage über etwaige regionale Lymphknotenmetastasen erlaubt, ergab sich folgende Verteilung:

Bei den Frauen hatten 12 (15,4%) das Stadium N0, 2 (2,6%) das Stadium N1, 4 (5,1%) das Stadium N2b, und eine (1,3%) N2c.

Bei den Männern hatten 36 (46,2%) das Stadium N0, 6 (7,7%) das Stadium N1, einer (1,3%) hatte das Stadium N2a, 9 (11,5%) N2b, 6 (7,7%) wiesen das Stadium N2c auf, und einer (1,3%) hatte da Stadium N3b.

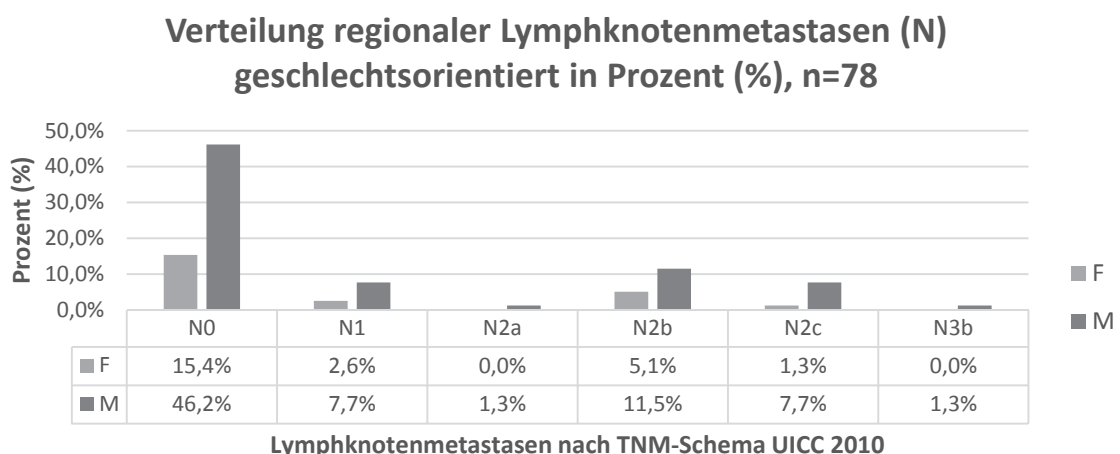


Abbildung 8 geschlechtsorientierte Verteilung der regionalen Lymphknotenmetastasen (N) in Prozent (UICC 2010)

Geschlecht	Lymphknotenmetastasen (N) (UICC 2010)					
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3b
F:	12	2	0	4	1	0
M	36	6	1	9	6	1

Tabelle 5 Verteilung der regionalen Lymphknotenmetastasen (N) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (UICC 2010)

Bei der Verteilung der Fernmetastasen (M) zeigte sich, dass jeweils zwei Patientinnen (2,6%) und zwei Patienten (2,6%) eine Fernmetastase (M1) hatten, bei den restlichen 17 Patientinnen (21,8%) und 57 Patienten (73,1%) gab es keine Metastasen (M0).

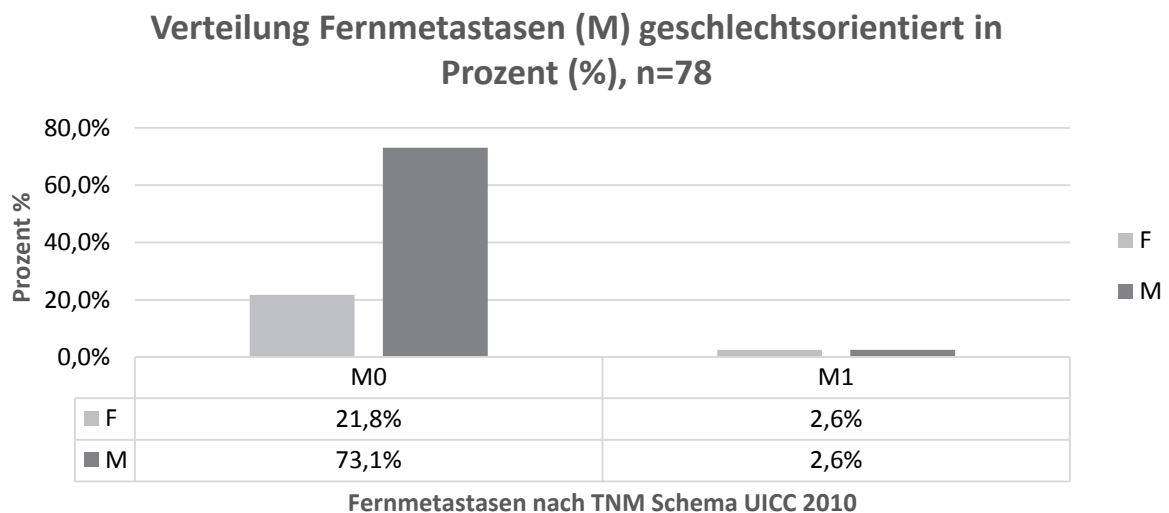


Abbildung 9 geschlechtsorientierte Verteilung der Fernmetastasen (M) in Prozent (UICC 2010)

Geschlecht	Fernmetastasen (M) (UICC 2010)	
	M0	M1
F:	17	2
M:	57	2

Tabelle 6 Verteilung der Fernmetastasen (M) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (UICC 2010)

3.2 Analyse der Nebenzielgrößen

Tumorlokalisation:

Die Lokalisationsverteilung der Tumore kann aus folgender Tabelle entnommen werden:

Lokalisation	Prozentanteil			Absolutzahlen		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
Oberkieferkamm	2,6	0	2,6	2	0	2
Unterlippe	1,3	3,8	5,1	1	3	4
Nasenhöhle	0	3,8	3,8	0	3	3
Trigonum Retromolare	0	3,8	3,8	0	3	3
Maxilla	0	1,3	1,3	0	1	1
Plica	1,3	2,6	3,9	1	2	3
Pterygomandibularis						
Gaumen	1,3	5,1	6,4	1	4	5
Mundboden	6,4	30,8	37,2	5	24	29
Unterkieferkamm	7,7	10,3	18	6	8	14
Zungenrand	3,8	10,3	14,1	3	8	11
Wange	0	3,8	3,8	0	3	3

Tabelle 7 Verteilung der Tumorlokalisation in Prozent und Absolutzahlen (n=78)

Die Tabelle (Tab. 1) sowie die unten angeführte Abb.10 zeigen, dass in Summe etwa 82% aller untersuchten Tumore auf den Unterkiefer inklusive Lippe, und somit auf den kaudalen Anteil der Mundhöhle fallen, und lediglich 18% im Oberkiefer inklusive Wange lokalisiert sind.

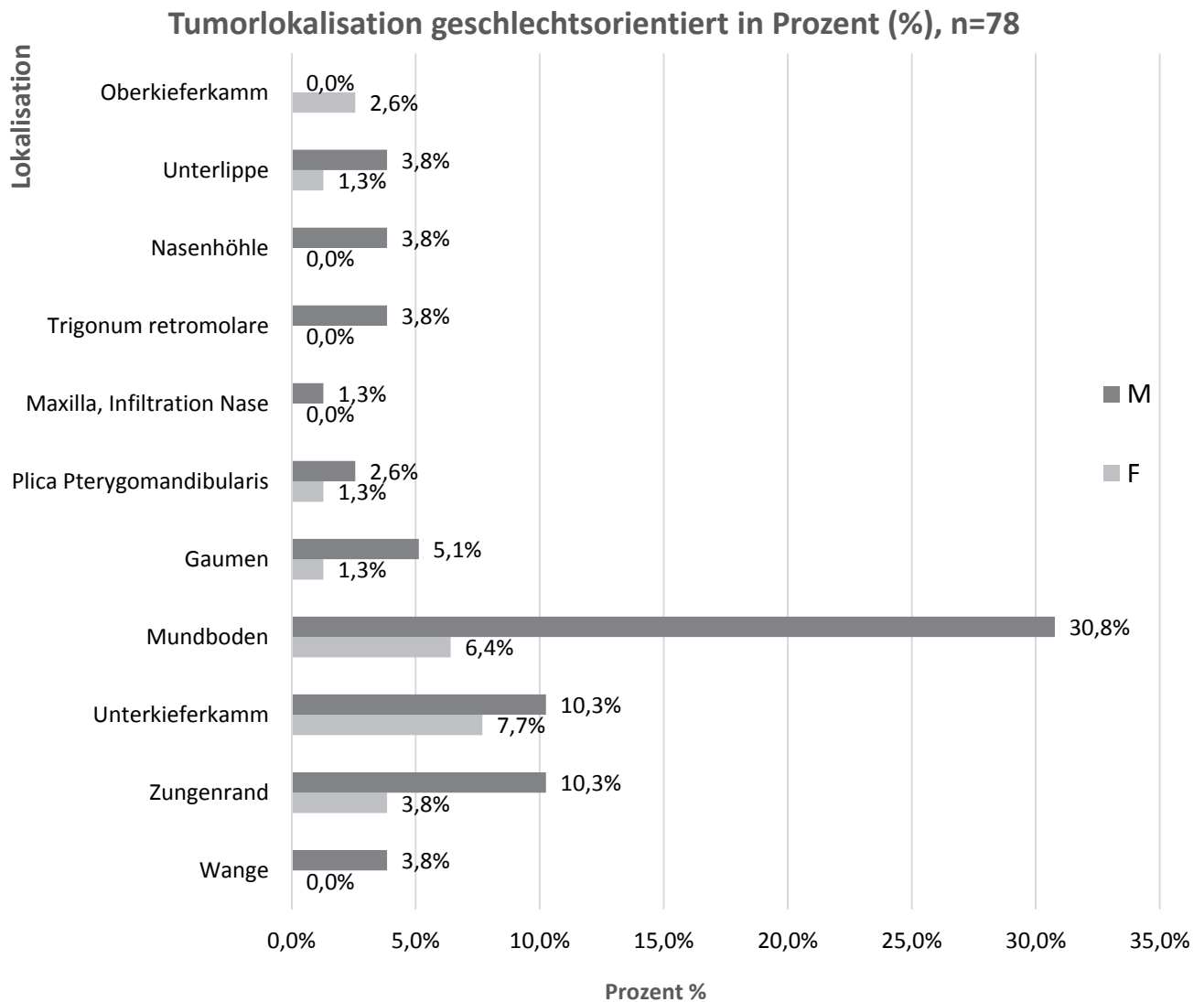


Abbildung 10 geschlechtsorientierte Verteilung der Tumorlokalisation in Prozent

Grading: Für das Grading zeigte sich folgende Verteilung:

Bei den Frauen gab es eine Patientin (1,3%) mit G1, 12 (15,4%) mit G2, 4 (5,1%) mit G3 und eine (1,3%) mit einem nicht erhebbarem Grading (n.e.).

Bei den Männern zeigten sich 3 (3,8%) mit G1, 31 (39,7%) mit G2, 23 (29,5%) mit G3 und einer (1,3%) mit dem Status n.e.

**Verteilung Grading (G) geschlechtsorientiert in Prozent (%),
n=78**

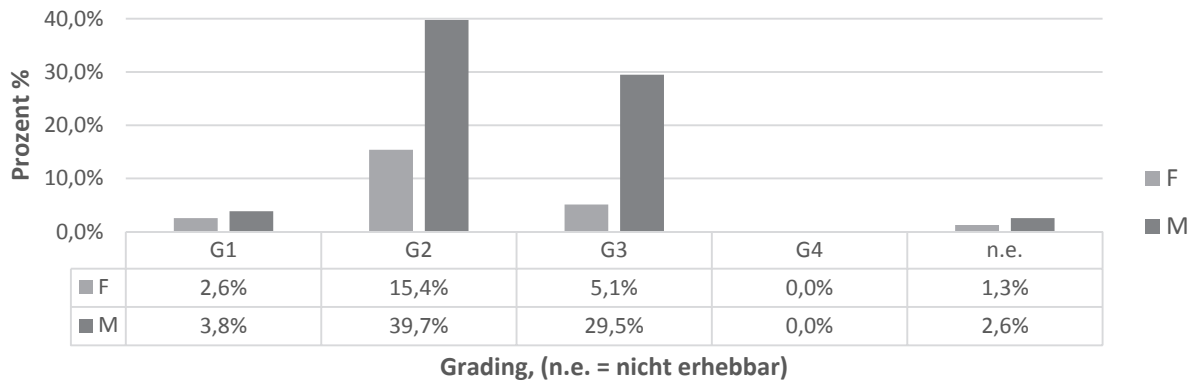


Abbildung 11 geschlechtsorientierte Verteilung des Gradings (G) in Prozent (n.e.: nicht erhebbar)

Geschlecht	Grading (G)				
	G1	G2	G3	G4	n.e.
F:	2	12	4	0	1
M:	3	31	23	0	2

Tabelle 8 Verteilung des Gradings (G) geschlechtsorientiert in Absolutzahlen (n.e.: nicht erhebbar)

Resektionsstatus: Der Resektionsstatus war wie folgt verteilt:

16 Frauen (20,5%) und 57 Männer (73,1%) wurden lag der Resektionsrand im Gesunden (R0), insgesamt 93,6%. Bei 3 Frauen (3,8%) und 2 Männern (2,6%), insgesamt 6,4%, lag der Resektionsrand nicht im gesunden Bereich (R1).

Verteilung Resektionsstatus (R) geschlechtsorientiert in Prozent (%), n=78

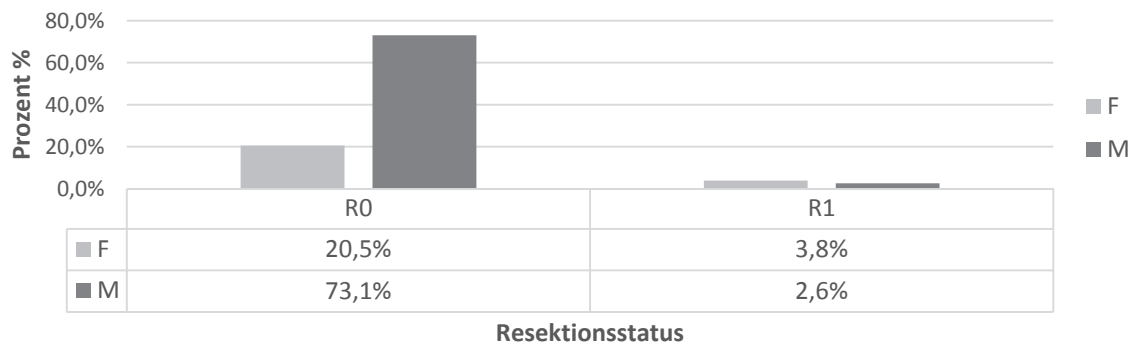


Abbildung 12 geschlechtsorientierte Verteilung des Resektionsstatus in Prozent

Geschlecht	Resektionsstatus	
	R0	R1
F:	16	3
M:	57	2

Tabelle 9 Verteilung des Resektionsstatus geschlechtsorientiert in Absolutzahlen

Adjuvante Radiatio: Insgesamt gab es 48 (61,5%) postoperativ durchgeführte adjuvante Strahlenbehandlungen (1), wovon 14 (17,9%) Frauen und 34 (43,6%) Männer waren. Bei 4 (5,1%) Frauen und 19 (24,4%) Männern wurde keine Bestrahlung (0) durchgeführt. In 7 Fällen, davon 1 (1,3%) Frau und 6 (7,7%) Männer, war aus den vorliegenden Patientenunterlagen nicht ersichtlich, ob eine Radiatio durchgeführt wurde, oder nicht (n.e.= nicht erhebbar).

Verteilung adjuvanter Radiationes geschlechtsorientiert in Prozent (%), n=78

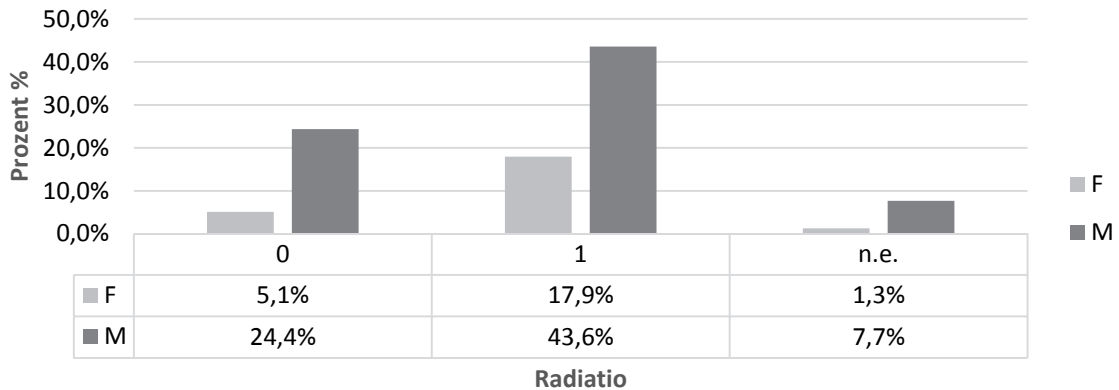


Abbildung 13 geschlechtsorientierte Verteilung durchgeführter adjuvanter Radiationes in Prozent (0: keine Radiatio, 1: Radiatio, n.e.: nicht erhebbar)

Geschlecht	Adjuvante Radiatio		
	Keine Radiatio (0)	Radiatio (1)	Nicht erhebbar (n.e.)
F:	4	14	1
M:	19	34	6

Tabelle 10 Verteilung durchgeführter adjuvanter Radiationes geschlechtsorientiert in Absolutzahlen

p16 Status: Wie in Tab.11 ersichtlich, wurde bei 39 der 78 Patienten und Patientinnen (50%) ein Test zur Bestimmung des p16 Status durchgeführt. Davon war er bei 9 (11,5%) Frauen und 21 Männer (26,9%) negativ und bei einer (1,3%) Frau und 8 (10,3%) Männern positiv. Bei den restlichen 39 Fällen wurde kein Test durchgeführt. Hiervon waren 9 (11,5%) Personen weiblich und die restlichen 30 (38,5%) männlich. (Tab.12)

Im Jahr 2016 wurden 20 Patienten und Patientinnen operiert. In diesem Jahr wurden bei 13 Personen der Test zur p16 Bestimmung durchgeführt. Dies entspricht 33% aller durchgeführten Tests über den gesamten Begutachtungszeitraum.

2017 gab es 29 Operationen, wovon 16 getestet wurden. Dies macht 41% aller durchgeführten Tests aus.

2018 wurden ebenfalls 29 Patienten und Patientinnen operiert und 10 Fälle auf den p16 Status untersucht, das entspricht einem Prozentsatz von 26% aller untersuchten Fälle.

Jahr	Operation (Tumorresektion)	p16 Status Erhebung (p16 Untersuchung)
2016	20	13
2017	29	16
2018	29	10
Insgesamt	78	39

Tabelle 11 Verteilung durchgeführter p16 Untersuchungen pro Jahr in Absolutzahlen

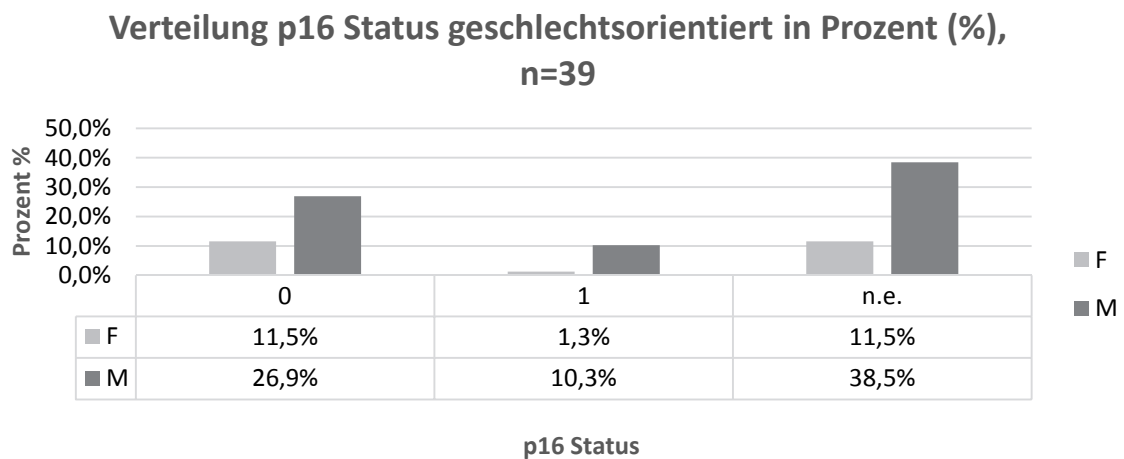


Abbildung 14 geschlechtsorientierte Verteilung des p16 Status in Prozent (0: negativ, 1: positiv, n.e.: nicht erhebbar)

Geschlecht	P16 Status		
	Negativ (0)	Positiv (1)	Nicht erhebbar (n.e.)
F:	9	1	9
M:	21	8	30

Tabelle 12 Verteilung des p16 Status in Absolutzahlen

Raucher: 23 (29,5%) der untersuchten 78 Patienten und Patientinnen gaben an, Nichtraucher zu sein und auch nie geraucht zu haben. Hiervon waren 9 (11,5%) weiblich und 14 (17,9%) männlich. 10 Personen, 4 (5,1%) Frauen und 6 (7,7%) Männer gaben an, ehemals geraucht zu haben. Bei 6 Personen (7,7%) lagen keine Unterlagen zu etwaigem Tabakkonsum vor (n.e. = nicht erhebbar).

Bei allen Patienten und Patientinnen, die angaben, zu rauchen (70,5%), lag folgende Verteilung vor:

2 (2,6%) Frauen und 3 (3,8%) Männer gaben an, zwischen 1 und 10 Zigaretten am Tag zu konsumieren, eine (1,3%) Frau und 12 (15,4%) Männer rauchten zwischen 10 und 20 Zigaretten pro Tag, und 2 (2,6%) Frauen und 19 (24,4%) Männer rauchten mehr als 20 Zigaretten am Tag.

Eine Auflistung in die international anerkannte Einteilung über „Pack-Years“ war aufgrund der durchgeführten Datenanalyse und vorliegenden Informationen nicht möglich.

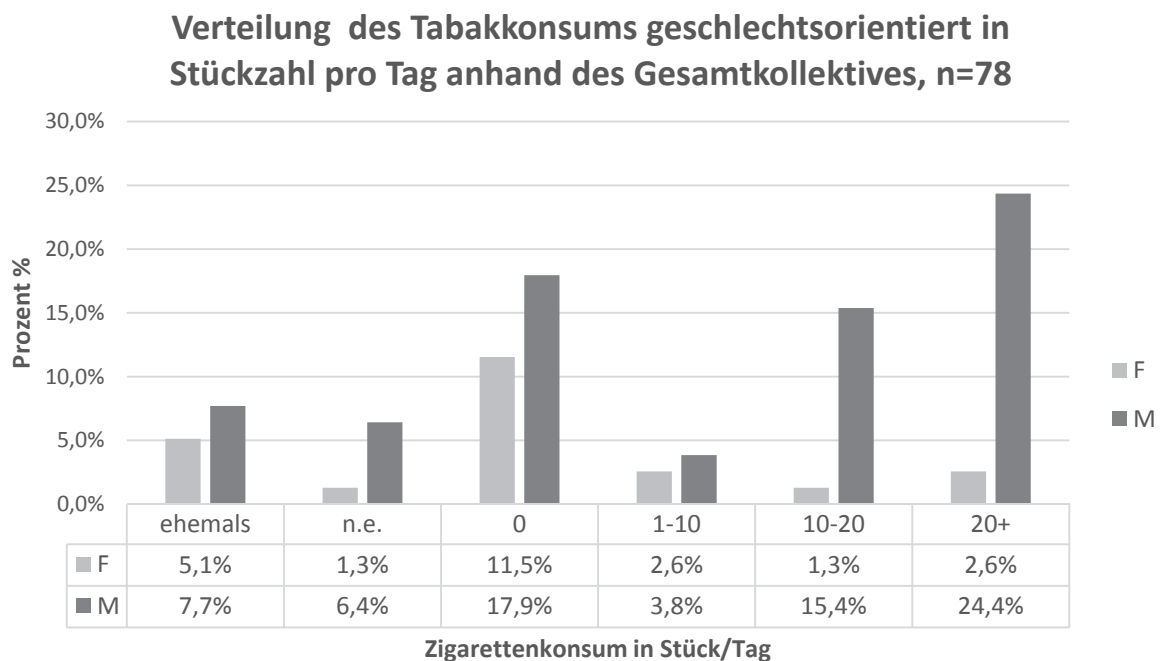


Abbildung 15 Prozentuale geschlechtsorientierte Verteilung des Tabakkonsums in Stückzahl pro Tag (n.e. = nicht erhebbar)

Anhand einer genauen, geschlechterspezifischen Einteilung hinsichtlich des jeweiligen Gesamtkollektives (Abb.16) lässt sich erkennen, dass deutlich mehr Männer als Frauen stark rauchen. In der folgenden Abbildung zeigt sich, wie viel Tabak von den Frauen, und

wie viel von den Männern konsumiert wird. Während 32% aller, in die Studie eingeschlossenen, Männer mehr als 20, und 20% zwischen 10 und 20 Zigaretten am Tag rauchen, liegt der Anteil der Frauen nur bei 10,5% beziehungsweise bei 5,3%. Etwa 10% aller Frauen rauchten 1-10 Zigaretten am Tag, während es bei den Männern nur etwa 5% waren.

21% aller Frauen gaben an ehemals geraucht zu haben während es bei den Männern lediglich 10% ehemalige Raucher gab. Mit 47,4% war fast die Hälfte aller Frauen Nichtraucher, wohingegen nur knapp 24% aller Männer angaben, noch nie in ihrem Leben geraucht zu haben.

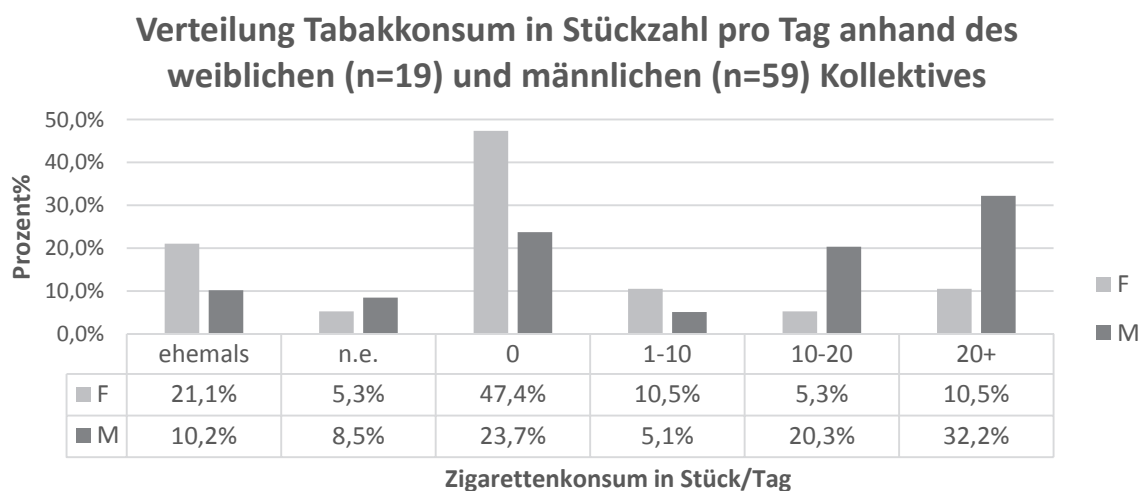


Abbildung 16 Geschlechtsspezifische Verteilung des Tabakkonsums in Prozent am jeweils weiblichen und männlichen Kollektiv (n.e.= nicht erhebbar)

Grad der Stenose der ACE/ACI rechts und links:

Bei 35 (44,9%) der 78 Patienten und Patientinnen wurde präoperativ eine Doppler-Sonographie, zur Evaluierung etwaiger Stenosen der Arteria Carotis externa und interna sowohl rechts als auch links, durchgeführt.

Ergebnisse ACE rechts: Bei 30 (85,7%) der Patienten und Patientinnen zeigte sich keine Stenose, bei 2 (5,7%) eine Stenose von 40%, und jeweils bei einer Person (2,9%) eine Stenose von 50%, 65% und 75%.

Ergebnisse ACI rechts: Bei 33 (94,3%) Personen gab es keine Stenose und jeweils bei einer Person (2,9%) eine Stenose von 65% und 75%.

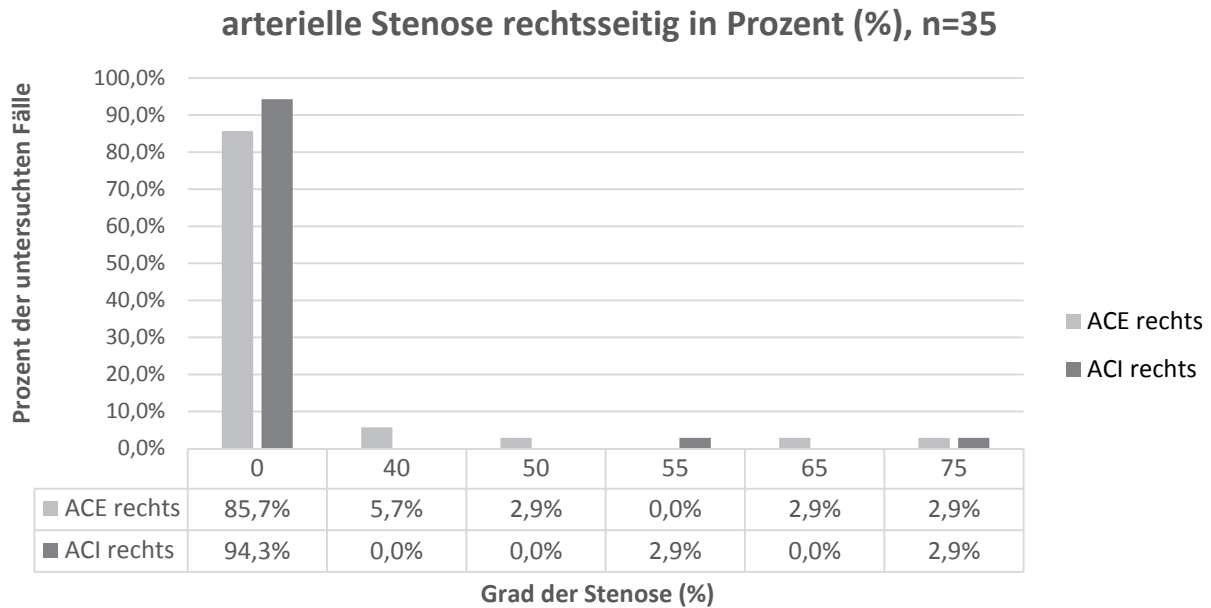


Abbildung 17 Verteilung des Stenosegrades der ACE und ACI rechts in Prozent

Ergebnisse ACE links: Bei 31 (88,7%) der 78 Patienten und Patientinnen zeigte sich keine Stenose, und bei jeweils 2 (5,7%) eine Stenose von 60% und 90%

Ergebnisse ACI links: Bei 32 (91,4%) Personen gab es keine Stenose, bei einer Person (2,9%) eine Stenose von 40% und bei 2 (5,7%) Personen betrug die Stenose 70%

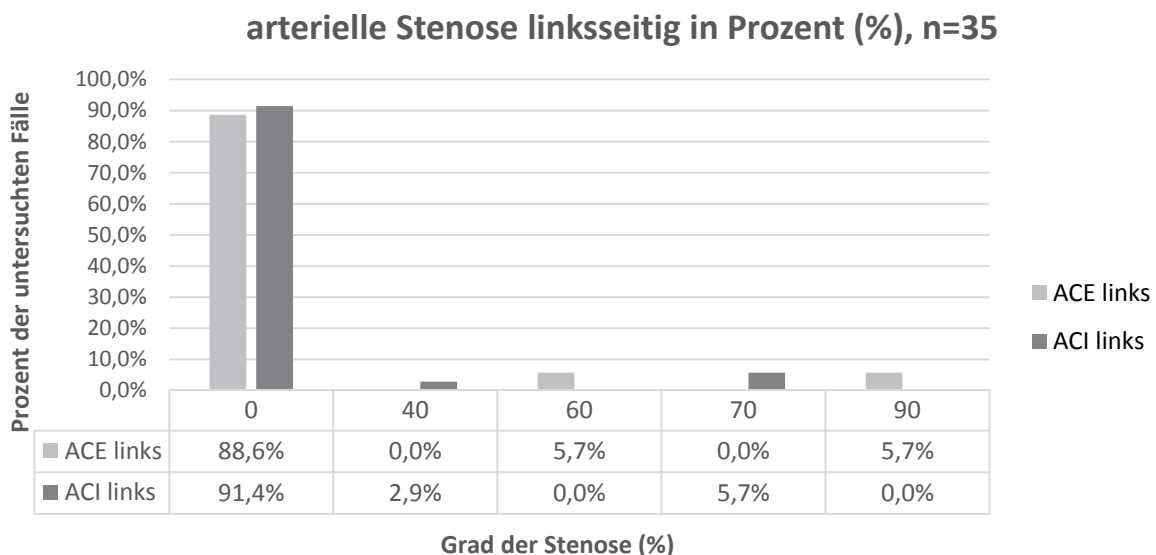


Abbildung 18 Verteilung des Stenosegrades der ACE und ACI links in Prozent

4 Diskussion

Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit der deskriptiven Analyse von oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen, die an der klin. Abt. f. MKG an der MUG über einen Zeitraum von drei Jahren operativ behandelt wurden. Dabei wurden tumor- sowie patientenspezifischen Zielgrößen (Parameter) von 78 Patienten und Patientinnen analysiert.

Eine Analyse der tumorspezifischen Parameter, in erster Linie des TNM-Schemas sowie der Lokalisation, und eine Auflistung der patientenspezifischen Parameter, wie dem Alter und der Risikofaktoren für die Tumorentstehung, sind von hoher Relevanz im Hinblick auf die Früherkennung und die Therapie. Nicht nur für die behandelnden Chirurginnen und Chirurgen, sondern auch für die Patienten und Patientinnen, oder die im niedergelassenen und klinischen Bereich tätigen Zahnärztinnen und Zahnärzte, sind Informationen über häufige Tumorlokalisationen, Tumorausdehnung, Patientenalter und in der Gesellschaft vorhandene Risikofaktoren von Bedeutung, um Erkrankungsmuster oder Krankheitsverteilungen zu erkennen, diese mit anderen Zentren und Populationen vergleichen zu können und Patientenführung sowie Behandlungspläne entsprechend anpassen zu können.

Das größte mitteleuropäische Register, in Bezug auf Kopf-Hals-Tumore, bildet der DÖSAK. In Zusammenarbeit mit den deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und etlichen Zentren innerhalb des deutschsprachigen Raumes, werden jährlich etwa 1600 (Stand Jahr 2000) neue Patientendaten in das Register aufgenommen und zur Evaluierung der epidemiologischen Entwicklung sowie ausgewählter Parameter herangezogen. Diese multizentrische weitreichende Datensammlung erlaubt Trends und Aussagen über große Patientenkollektive hinweg zu treffen. Die verfügbaren Daten werden jedoch vorwiegend überblicksmäßig großangelegt, in ihrer Gesamtheit wiedergegeben und von unterschiedlichen Personen übergeordnet verwaltet und bearbeitet. Dies erschwert eine Analyse von einzelnen Patientendaten in den regionalen Zentren sowie die Erhebung von zentrumsspezifischen gehäuft auftretenden Parametern oder Verteilungen. Aus diesem Grund sind tumorspezifische deskriptive Datenerhebungen in den einzelnen Zentren, trotz

der Existenz von europaweiten Patientenregistern, besonders von jenen Zentren, welche nicht regelmäßig Daten in das Überblicksregister übermitteln, sinnvoll.

Die vorliegende Arbeit kann, in Bezug auf die Fragestellung dieser Studie, mit deskriptiven Analysen anderer Universitätskliniken im Kopf-Hals-Bereich verglichen werden, die die Relevanz der Thematik unterstreichen. (35–37) Diese Arbeiten zählen bislang, auf Grund ihrer Art der Durchführung, der Größe des Studienkollektivs und ihrem zeitlichen Bezug, zu den Referenzarbeiten im Bereich der monozentrisch-durchgeführten deskriptiven Analysen von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Ähnlich wie diese Studie, beschäftigen sich diese drei Analysen während der letzten Jahre, trotz der Existenz von übergeordneten Tumordatenbanken wie dem DÖSAK Register, mit der regionalen deskriptiven Analyse von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Eine retrospektive Studie der HNO Graz, MUG, aus dem Jahre 2019 beschäftigte sich in den Jahren 2014 und 2015 mit einem Patientenkollektiv von 340 Patienten und Patientinnen, deren Fälle im interdisziplinären Tumorboard des Comprehensive Cancer Center (CCC) Graz besprochen wurden. 24,1% der Tumore waren im Bereich des Oropharynx lokalisiert, 19,4% im Larynx, und 18,8% in der Mundhöhle, die restlichen 37,7% verteilten sich auf andere Regionen (Hypopharynx, Nasopharynx, Nasenhöhle, Glandula Submandibularis, Glandula Parotis, CUP). Zur Auswertung der Daten wurden folgende Parameter herangezogen: Alter, Geschlecht, TNM-Stadium bei Diagnose laut UICC TNM Klassifikation (7. Edition, UICC 2010), histologischer Tumortyp, Grading und der genaue Wohnsitz in der Steiermark. Diese Studie basiert zwar auf einem deutlich größeren Patientenkollektiv als die vorliegende Arbeit, allerdings wurden hier all jene Patienten und Patientinnen eingeschlossen, welche aufgrund einer tumorösen Erkrankung im Tumorboard besprochen wurden. Zu der nachfolgenden Therapie wurden keine weiteren Daten erhoben. (36)

Die Arbeit von Dr. Christian Adam aus dem Jahre 2003 umfasste ein Kollektiv von 373 Patienten und Patientinnen, welche in den Jahren 1994 bis 1999 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Tübingen aufgenommen wurden und ebenfalls bereits seit 1989 im DÖSAK-Tumorregister erfasst waren. Auf Grund der Berücksichtigung des Patientenkollektivs im DÖSAK-Tumorregister in der Arbeit von Dr.

Adam, gibt diese in repräsentativer Weise die Datenverteilung im DÖSAK-Register überblickmäßig wieder. Eingeschlossen wurden nur primäre, nicht vorbehandelte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx und der Lippe. Hiervon wurden 301 Patienten und Patientinnen chirurgisch therapiert. Anders als in der Studie der HNO Graz, ist bei allen Patienten und Patientinnen der Therapieverlauf bekannt. (35)

Eine ausgedehnte retrospektive Studie der klin. Abt. f. MKG des Universitätsklinikums Heidelberg beschäftigte sich 2017 mit insgesamt 1501 Fällen von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen, welche zwischen 1975 und 2009 an der klin. Abt. f. MKG in Heidelberg behandelt wurden. Evaluert wurde das Alter und Geschlecht der Patienten und Patientinnen, die Tumorlokalisierung, das TNM-Stadium, das Grading und etwaige Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholabusus. Nur histologisch verifizierte Plattenepithelkarzinome wurden in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden all jene Patienten mit Tumoren im Bereich der Lippen, dem Hypopharynx, dem Sinus Maxillaris, dem Larynx, der Glandula Parotis und dem Oropharynx. (37)

Die untersuchten Haupt- und Nebenzielgrößen dieser Arbeit werden im Folgenden vor allem mit den Daten und Ergebnissen der drei oben genannten Studien verglichen.

Diese in den letzten Jahren durchgeführten Studien, die deskriptive Tumoren im Kopf-Hals-Bereich analysierten, beschäftigen sich vorwiegend – ähnlich wie diese Arbeit – mit den epidemiologischen Faktoren der Tumorlokalisierung und Ausdehnung, in Hinblick auf das TNM-Schema bei oropharyngealen Karzinomen. Der geschlechterspezifische Aspekt in Bezug auf Tumorausdehnung, Lokalisation, p16 Status oder etwaige Risikofaktoren wurde jedoch in keiner der bereits vorhandenen Arbeiten genauer berücksichtigt.

Die folgenden Abschnitte diskutieren und vergleichen in strukturierter Form die Haupt- und Nebenzielgrößen und epidemiologische Faktoren der vorliegenden Studie und mit entsprechenden Vergleichsarbeiten untereinander.

Alter und Geschlecht:

Hinsichtlich des Alters und der Geschlechtsverteilung zeigen sich große Ähnlichkeiten zwischen der vorliegenden Arbeit und der Studie der HNO Graz. Etwa drei Viertel des,

von der HNO Graz untersuchten, Patientenkollektives war männlich, mit einem Durchschnittsalter von 63,1 Jahren. Nur ein Viertel war weiblich mit einem Durchschnittsalter von 63,4 Jahren. Somit ergibt sich ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2,9:1. Der Gesamaltersdurchschnitt betrug 63,4 Jahre und das Altersspektrum lag zwischen 22 und 98 Jahren. (36)

Weiters zeigt die Studie von Adam im Jahre 2003 ein ebenfalls ähnliches Ergebnis. Etwas mehr als drei Viertel der Patienten waren männlich, mit einem Durchschnittsalter von 57,3 Jahren, während die Frauen, die etwas weniger als ein Viertel des Patientenkollektives darstellten, ein Durchschnittsalter von 64,7 Jahren aufwiesen. Das Verhältnis zwischen Patienten und Patientinnen beträgt 3,3:1. Das allgemeine Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. (35)

Das Heidelberger Patientenkollektiv bestand zu etwa 70% aus Männern und zu ca. 30% aus Frauen. Das Durchschnittsalter aller Studienteilnehmer betrug 60 Jahre, mit einem Altersspektrum von 16 bis 98 Jahren. Das Verhältnis zwischen Patienten und Patientinnen beträgt 2,5:1. (37)

Vergleichsweise waren in der vorliegenden Studie (**Abb. 5**) ebenfalls etwa drei Viertel männlich, mit einem Durchschnittsalter von 62,6 Jahren, und ein Viertel weiblich, mit einem durchschnittlichen Alter von 64,6 Jahren, woraus sich ein Verhältnis von 3,1:1, zu Gunsten des männlichen Geschlechtes, ergibt. Der Altersdurchschnitt des gesamten Patientenkollektivs lag bei 63 Jahren, mit einem Altersspektrum von 42 bis 86 Jahren (**Abb. 4**). Nur etwa ein Zehntel aller in dieser Studie untersuchten Patienten und Patientinnen war jünger als 50 Jahre, somit zeigt sich ein starker Anstieg der Erkrankungsfälle ab dem 50. Lebensjahr aufwärts.

Wie aus den genannten Studien (35–37) hervorgeht, liegt das Alter der betroffenen Patienten und Patientinnen im Durchschnitt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr. Zudem sind Männer etwa 3 Mal so häufig betroffen wie Frauen. Weiters zeigt sich ein leichter Trend zum steigenden Durchschnittsalter der betroffenen Patienten und Patientinnen.

TNM:

In der Studie von Adam zeigte sich im Jahre 2003 folgende TNM-Verteilung: Nur ein sehr geringer Prozentsatz wies ein T0 Stadium auf, ca. ein Drittel der operativ behandelten Patienten zeigte ein T1 Stadium, ein Viertel ein T2 Stadium, im Stadium T3 befanden sich ebenfalls nur sehr wenige Patienten, und etwa ein Viertel befand sich bereits im T4 Stadium. (35)

Die retrospektive Datenerhebung der HNO Graz zeigte folgende Verteilung der im Tumorboard besprochenen Patienten (TNM): Der Prozentsatz der als T0 klassifizierten Patienten war sehr gering, ca. jeweils ein Viertel der Patienten und Patienten befand sich im Stadium T1 bzw. T4, und ca. ein Fünftel jeweils im Stadium T2 und T3. Weiters gab es vereinzelte TIS (Carcinoma in situ) Einteilungen und bei einigen wenigen Fällen war, aufgrund unvollständiger Dokumentation, keine Zuordnung möglich. (36)

In Heidelberg zeigte die Hälfte des Patientenkollektives das Stadium T4, ca. ein Viertel das Stadium T1, etwa ein Siebtel der Patienten und Patientinnen war im Stadium T2 und nur ein geringer Anteil zeigte das Stadium T3. (37)

In der vorliegenden Arbeit (**Abb. 6**) hatte ca. ein Fünftel der Patienten und Patientinnen das Tumorstadium T1, ein Viertel das Stadium T2, ca. ein Siebtel hatte T3 und der Großteil der Patienten und Patientinnen befand sich im Stadium T4 (inkl. T4a, T4b).

Durch die geschlechterspezifische Gegenüberstellung der Tumorstadien (**Abb. 7**) zeigt sich, dass ein deutlicher Unterschied der Tumorgöße zwischen den beiden Geschlechtern vorherrscht. Während bei den Frauen kaum (5%) T1 Tumore vorlagen, befand sich ein Viertel der Männer in diesem Stadium. Ebenfalls war der Anteil der Männer im Stadium T3 größer als der der Frauen. Jedoch war der Anteil der Frauen im Stadium T2 fast doppelt so groß wie der der Männer. Etwa die Hälfte aller, an einem oropharyngealen Tumor erkrankten, Patientinnen befand sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium T4, während nur ca. zwei Fünftel der erkrankten Männer sich in diesem Stadium befanden.

Somit zeigt sich, dass etwa drei Fünftel aller Patientinnen und ca. die Hälfte aller Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Tumor (Stadium T3 oder T4) an der MKG Graz vorstellig wurden. Herausragend ist der besonders niedrige Anteil an T1 klassifizierten Patientinnen, im Vergleich zu den männlichen Patienten.

In Hinblick auf die Tumorgröße zeigen sich Ähnlichkeiten beim Vergleich der drei Studien (35–37) mit der vorliegenden. Allerdings zeigte sich in Heidelberg, mit der Hälfte des untersuchten Kollektives, der weitaus größte Teil an T4 kategorisierten Tumoren, gefolgt von der MKG Graz und der HNO Graz bzw. Tübingen/DÖSAK. Das operierte Patientenkollektiv der MKG Graz sowie die retrospektiv betrachteten Fälle der Grazer HNO-Klinik zeigen eine mehr als doppelt so hohe Rate an T3 klassifizierten Tumore wie Tübingen und Heidelberg. Im Bereich der T2 klassifizierten Tumore zeigen Tübingen und die MKG Graz ähnliche Resultate, während die Grazer HNO-Klinik und Heidelberg, mit bis zu 10% Unterschied, deutlich geringere Werte aufweisen. Die Klassifikation T1 wurde mit Abstand am häufigsten in Tübingen diagnostiziert, während die restlichen Zentren ähnliche T1 Werte zeigen. Eine T0 Klassifizierung gibt es nur in Tübingen, inkl. dem Kollektiv des DÖSAK Registers, und an der Grazer HNO-Klinik. In keiner der verglichenen Studien wurde die Tumorausdehnung hinsichtlich der Geschlechterverteilung begutachtet.

Schmerz ist ein häufiges Symptom der oralen Karzinome und macht etwa 30-40% der Beschwerden aus. Allerdings zeigt sich dieses Symptom üblicherweise erst bei fortgeschrittenen Stadien, was eine späte Diagnostik zur Folge hat und die fortgeschrittenen Tumorstadien erklärt. (38) Karzinome in frühen Stadien bleiben oft unerkannt, da sie asymptomatisch sind. Weiters zeigten Studien einen alarmierenden Mangel an Bewusstsein über orale Karzinome und deren Symptome, trotz der leichten Zugänglichkeit regelmäßiger Untersuchungen und Kontrollen. (39)

Im Bereich der Lymphknotenbeteiligung zeigte sich folgender Sachverhalt:

In Tübingen und dem DÖSAK Register lagen in weit mehr als der Hälfte der Fälle keine Lymphknotenmetastasen vor (N0), etwa ein Zehntel zeigte ein N1 Stadium, etwa doppelt so viele das Stadium N2b und nur sehr wenige (jeweils <5%) Patienten und Patientinnen wiesen die Stadien N2a, N2c und N3 auf. (35)

Die Datenerhebung der HNO-Klinik Graz wurde hinsichtlich der Kategorien N und M limitiert, da in mehr als der Hälfte der Fälle die Daten diesbezüglich unvollständig waren. Auch die Studie der MKG Heidelberg enthielt keine Aussagen über die Lymphknotenbeteiligung der Probanden. Demnach kann hier kein direkter Vergleich mit der vorliegenden Arbeit erfolgen.

Die vorliegende Studie, durchgeführt an der MKG Graz, zeigt folgende Auflistung hinsichtlich der Lymphknotenmetastasen (**Abb. 8**): In etwa zwei Drittel der Fälle gab es keine Beteiligung der regionalen Lymphknoten (N0), ca. jeweils ein Zehntel fiel auf die Stadien N1 und N2c, doppelt so viele auf N2b und die Stadien N1 und N3b waren nur vereinzelt vertreten.

Im Bereich der Lymphknotenmetastasen zeigen sich deutliche Überschneidungen zwischen Adam und der vorliegenden Arbeit. Auch die Verteilung der Lymphknotenmetastasen ist ähnlich mit dem Verteilungsmuster in dieser Arbeit.

Tumorlokalisation

Wie in der Studie von Adam ersichtlich ist, befand sich ein Drittel der Tumore in der Region des Mundbodens, jeweils ein Fünftel war an der Mundschleimhaut im Unterkiefer und der Zunge lokalisiert, die Lippentumore machten etwa ein Zehntel aus. Insgesamt verfiel nur jeweils ein sehr geringer Prozentsatz auf den weichen Gaumen, inkl. Tonsillen und Uvula, Oropharynx, die Wangenschleimhaut und überlappende Bereiche der Mundschleimhaut.

In diesem Zusammenhang ergibt sich eine auffallende Häufigkeit der Tumore im kaudalen Bereich der Mundhöhle. Mundboden sowie Unterkieferschleimhaut und Zungentumore machten etwa drei Viertel aller Tumore aus, während der kraniale Bereich (Gaumen, Oberkiefer sowie Wange) auf etwa ein Zehntel kam. Die restlichen 15% wurden keiner Region zugeordnet. (35)

Am Universitätsklinikum Heidelberg zeigte sich folgende Aufteilung hinsichtlich der Lokalisation: Etwa zwei Fünftel der Tumore waren im Bereich des Mundbodens angesiedelt, je ein Fünftel an der Zunge und am Alveolarfortsatz im Unterkiefer und etwa ein Zehntel am Gaumen. Der Anteil der Tumore, die sich an der Wange und nicht näher spezifizierten Lokalisationen der Mundhöhle befand, macht insgesamt etwa ein Zehntel aller Tumore aus. Der Großteil aller Tumore befand sich im kaudalen Anteil der Mundhöhle und nur ca. ein Zehntel der Tumore war im kranialen Bereich lokalisiert.

Aus der vorliegenden Studie ergeben sich folgende Werte für die Tumorlokalisation (**Tab.1**): Ein Drittel der Tumore war im Bereich des Mundbodens angesiedelt. Ein Sechstel

befand sich im Bereich der Zunge und ein Fünftel am Unterkieferkamm. Auf den Gaumen, die Unterlippe, die Plica Pterygomandibularis, die Wange, das Trigonum Mandibulare sowie auf die Nasenhöhle und den Oberkieferkamm verfiel jeweils nur ein geringer einstelliger Prozentsatz.

Damit fielen etwa vier Fünftel aller untersuchten Tumore auf den kaudalen Anteil der Mundhöhle, inklusive Lippe, und lediglich ein Fünftel war im Oberkiefer, inklusive Wange, lokalisiert.

Aufgrund der variierenden Lokalisationseinteilungen in den unterschiedlichen Studien (35–37), ist eine detaillierte Aussage nur beschränkt möglich. Herausragend ist jedoch die gehäufte Tumorlokalisierung im kaudalen Bereich der Mundhöhle, welche in allen Studien gezeigt wurde. 75-83% aller untersuchten Tumore befinden sich im Unterkiefer, während nur 10-18% auf den Oberkiefer fielen. Hauptregion ist der Mundboden, gefolgt von der Schleimhaut im Unterkiefer (z.B Alveolarkamm) und der Zunge.

Resektionsstatus:

Bei den 301 operierten Patienten und Patientinnen des Tübinger Kollektives zeigte sich in der Hälfte aller Fälle eine in sano Resektion (R0), während nur wenige einen Resektionsrand aufwiesen, der sich nicht im Gesunden befand. Bei etwa zwei Fünfteln war die definitive R-Klassifikation unbekannt. (35)

In der vorliegenden Arbeit (**Abb. 12**) lag der Anteil an Patienten und Patientinnen, die einen tumorfreien Resektionsrand (R0) aufwiesen, bei fast 95%. Es lagen keine unbekannt R-Klassifikationen vor.

Ein Vergleich ist aufgrund des großen Anteiles an unbekannt Resektionsrändern (43%) seitens des Tübinger Kollektives und dem DÖSAK Register nicht aussagekräftig.

Grading:

Tübingen und das DÖSAK Register zeigen postoperativ folgende gefundene Verteilung hinsichtlich des Gradings: Fast zwei Drittel hatten einen mäßig differenzierten (G2), ein Zehntel einen gut differenzierten (G1) und sehr wenige einen schlecht differenzierten Tumor (G3). In einem Fünftel der Fälle war das Grading postoperativ unbestimmt (GX). Nur sehr selten war der Tumor undifferenziert (G4)

Damit zeigt sich folgende Häufigkeitsverteilung: $G2 > GX > G1 > G3 > G4$. (35)

Die Studie der MKG Heidelberg zeigte folgende Aufteilung in den 923 der 1501 Fälle, in welchen das Grading dokumentiert wurde: Weit mehr als die Hälfte wurde als G2 kategorisiert, ein Fünftel als G3, ein Sechstel als G1 und nur sehr wenige als G4. Informationen bezüglich des histopathologischen Gradings fehlten häufig in den Aufzeichnungen der 1970er und 1980er Jahre. (37)

Es zeigt sich folgende Verteilung: $G2 > G1 > G3 > G4$. (37)

Die vorliegende Studie zeigt folgende Aufteilung (**Abb. 11**): Etwa die Hälfte wurde als G1 klassifiziert, ein Drittel als G3 und nur wenige als G1 und GX.

Demnach ergibt sich folgende Verteilung: $G2 > G3 > G1 > GX$.

Alle verglichenen Studien (35–37) zeigen eine ähnliche Verteilung hinsichtlich des Gradings. In allen Arbeiten ist die Mehrzahl der Tumore mäßig differenziert und undifferenzierte Karzinome sind am seltensten. Auffallend ist jedoch, dass das Patientenkollektiv der Grazer MKG deutlich mehr schlecht differenzierte Karzinome aufweist als die Vergleichsstudien.

Adjuvante Radiatio:

In Tübingen sowie basierend auf den Daten des DÖSAK-Registers wurden in ca. einem Viertel der Fälle eine postoperative Radiatio durchgeführt (35), während die vorliegende Arbeit (**Abb. 13**) einen deutlich höheren Prozentsatz, von ca. zwei Drittel an durchgeführten adjuvanten Radiationes, zeigt.

Die Indikation zu postoperativen Radiatio ist klinikabhängig und stark individuell, auf Grund der histopathologischen Diagnose. Ein einheitlicher Grund, warum das Kollektiv

dieser Arbeit einen deutlichen höheren Anteil an adjuvanten Bestrahlungen aufweist, kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht gefunden werden.

Tabakkonsum/Rauchen:

Das Tübinger Patientenkollektiv wurde ebenfalls hinsichtlich des Hauptrisikofaktors (12)(40), Tabakkonsum, untersucht. Das gefundene Ergebnis zeigte, dass fast neun Zehntel der Patienten und ein Drittel der Patientinnen Raucher waren. Insgesamt waren mehr als drei Viertel aller untersuchten Patienten regelmäßige Tabakkonsumenten. (35)

In Heidelberg waren fast zwei Drittel der Patienten und Patientinnen Raucher, etwa ein Zehntel gab an, derzeit nicht oder noch nie geraucht zu haben, und in einem Viertel der Fälle lag keine Information bezüglich des Rauchverhaltens vor. (37)

Die vorliegende Studie zeigt (**Abb. 15**), dass die Hälfte der analysierten Patienten und Patientinnen aktive Raucher war, hiervon war der Großteil männlich (43,7% des Gesamtkollektives, 57,6% aller Männer) und nur ein kleiner Teil weiblich (6,5% des Gesamtkollektives, 26,3% aller Frauen). Ungefähr ein Zehntel gab an, in der Vergangenheit geraucht zu haben, ein Drittel gab an, niemals geraucht zu haben. In einigen wenigen Fällen lagen keine Daten bezüglich des Tabakkonsums vor.

In Bezug auf die geschlechterspezifische Verteilung (**Abb. 16**) des Tabakkonsums zeigt sich, dass fast die Hälfte aller Frauen angab, noch nie geraucht zu haben. Diese Angabe war lediglich bei einem Viertel aller Männer vorhanden. Darüber hinaus zeigte sich, dass doppelt so viele Frauen wie Männer, gemessen an dem Prozentsatz des jeweiligen Geschlechterkollektives, angaben, in der Vergangenheit geraucht zu haben. Während nur ein Zehntel aller Frauen mehr als 20 Zigaretten am Tag konsumierten, war es bei den Männern fast ein Drittel. Der Anteil der Männer, die täglich zwischen 10 und 20 Zigaretten rauchten, war vier Mal so hoch wie der Anteil der Frauen. Dahingegen war der Anteil der Frauen, die jeden Tag bis zu 10 Zigaretten konsumierten, doppelt so hoch wie der Anteil der Männer. Aus dieser Gegenüberstellung zeigt sich, dass mehr als die Hälfte aller Männer, die in dieser Studie untersucht wurden, starke Raucher (> 10 Zigaretten/Tag) waren, während es bei den Frauen weniger als ein Siebtel war. Dem gegenüber gestellt zeigt sich, dass zwei Drittel aller Frauen zum Diagnosezeitpunkt angaben, nicht oder nicht mehr aktiv zu rauchen, während dies bei den Männern nur bei einem Drittel der Fall war.

In allen verglichenen Studien gibt die Mehrheit aller Patienten und Patientinnen an, ebenfalls regelmäßig aktiv zu rauchen. (35–37) Der große Anteil an fehlenden Informationen über den Tabakkonsum der Patienten in den entsprechenden Vergleichsstudien limitiert allerdings die Aussagekraft und Vergleichbarkeit mit den Daten dieser Studie. In den anderen Vergleichsstudien gab es lediglich eine Einteilung hinsichtlich des Vorhandenseins des Tabakkonsums, die durch eine binäre (0 und 1, ja oder nein) Einteilung durchgeführt wurde, während die vorliegende Arbeit eine detailliertere Auflistung (Stück/Tag) des Nikotinkonsums liefert.

P16 Status

Aus der retrospektiven Datenerhebung der HNO Graz kann entnommen werden, dass eine Untersuchung hinsichtlich des p16 Status bei fast allen Patienten und Patientinnen, welche an einem Karzinom des Oropharynx (ca. ein Viertel des Patientenkollektives) erkrankt waren, durchgeführt wurde. Dies entspricht einem Prozentsatz von etwa 90%. Hiervon war ein Drittel p16 positiv. In Hinblick auf das Gesamtkollektiv (n=340) ist allerdings nur bei etwa einem Fünftel eine Aussage über den p16 Status möglich. (36)

Das Kollektiv der MKG Graz wurde in der Hälfte der Fälle hinsichtlich des p16 Status untersucht (**Abb. 14**). Ein Viertel der untersuchten Patienten und Patientinnen waren p16 positiv und drei Viertel p16 negativ (n=39), in Hinblick auf das Gesamtkollektiv war etwa ein Zehntel p16 positiv und etwa ein Drittel p16 negativ.

Der MKG Heidelberg war es technisch nicht möglich, das Patientenkollektiv in Bezug auf eine bestehende HPV Infektion zu analysieren.

Vergleicht man die Ergebnisse der HNO-Klinik in Graz mit denen der vorliegenden Studie, zeigt sich, dass die Hals-Nasen-Ohren Universitätsklinik Graz einen deutlich höheren Anteil an p16 positiven Karzinomen vorzuweisen hat. Diese Anteilsverteilung kann am ehesten durch die Verteilung der Tumorlokalisation erklärt werden. Auf Grund der fachspezifischen Zuständigkeit und der direkten einzelnen Zuweisungen, haben HNO-Kliniken oft einen hohen Anteil an Patienten mit Tumoren, die mehr im pharyngealen als im oralen Bereich lokalisiert sind, zum Beispiel im hinteren Rachen oder dem tiefen

Zungenrund. Die Häufigkeit eines positiven p16 Tumors ist in diesen Bereichen höher, deshalb ist meist auch der Anteil an durchgeführten p-Status Untersuchungen potentiell höher. (41)

Angesichts des recht hohen Nichtraucheranteils (42,3%) an der MKG Graz, kam die Fragestellung auf, ob nichtrauchende Karzinompatienten und -patientinnen im Schnitt häufiger p16 positiv waren als rauchende Patienten und Patientinnen. Aufgrund des niedrigen Anteils an durchgeführten p16 Untersuchungen sowie den geringen Überschneidungen des erhobenen p16 Status und dem Parameter „Nichtraucher“ zeigte sich diese Fragestellung jedoch als nicht valide beantwortbar.

Grad der Stenose (Stenosierung)

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls der Grad der Stenose der Arteria Carotis Externa sowie Interna im Vorfeld der Operation untersucht (**Abb. 17, Abb. 18**), da für eine Rekonstruktion mit Hilfe eines mikrovaskulären Transplantates der Gefäßstatus der Halsarterien für die Transplantatdurchblutung und den Operationserfolg ausschlaggebend sind. (42) In etwa der Hälfte aller Fälle wurde präoperativ eine Doppler Sonographie durchgeführt. Weit mehr als drei Viertel der untersuchten Patienten und Patientinnen zeigten keinerlei Stenose der jeweiligen ACE und ACI links sowie rechts. Allerdings zeigte sich bei den Patienten und Patientinnen mit stenosierten Gefäßen fast immer ein erhöhtes Alter und ein ausgeprägter Befund mit Stenosen von über 60%. Dies lässt die Annahme zu, dass bei Vorhandensein von arteriellen Stenosen der großen Gefäße zumindest die Hälfte des Gefäßlumens verlegt ist.

Keine der Vergleichsstudien untersuchte bislang das Patientenkollektiv hinsichtlich dieses therapielevanten Faktors, daher sind Vergleiche mit anderen Studien, in Bezug auf den arteriellen Status der großen Gefäße von Tumorpatienten, nicht wirklich möglich.

Limitationen

Neben diesen gefundenen Ergebnissen können über die vorliegende Studie folgende Limitationen berichtet werden:

Die Dauer der durchgeführten retrospektiven Analyse beschränkte sich auf die 3 Jahre von 2016 bis 2018. Ein längerer Beobachtungszeitraum hätte wahrscheinlich zu einem größeren Patientenkollektiv, höherer Vergleichbarkeit und damit zu höherer Aussagekraft der Ergebnisse geführt. Hier besteht die Möglichkeit, für anschließende Folgeuntersuchungen hinsichtlich der 5 Jahres Überlebensrate, dem Zusammenhang zwischen dem quantitativen Tabakkonsum und dem Auftreten oropharyngealer Plattenepithelkarzinome, oder der Analyse von weiteren zusätzlichen Parametern.

Weiters wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten und Patientinnen, welche an der der klin. Abt. f. MKG an der MUG chirurgisch therapiert wurden, untersucht. Durch eine Ausweitung auf weitere Zentren, hätte eine multizentrische Studienpopulation und somit mehr Evidenz erzielt werden können. Jedoch hätten ebenfalls ergebnisbeeinflussende zentrumsabhängige Faktoren, wie variierende Behandlungspläne und unterschiedliche Prozesse in der Diagnosefindung, die Analyse des Studienkollektivs erschwert.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser deskriptiven Analyse stellen die subjektiven und nicht objektivierbaren Angaben der Patienten und Patientinnen, in Bezug auf Rauch- und Trinkverhalten, dar. Diese Parameter sind demnach nur so valide, wie die Angaben der Personen, die sie gemacht haben, und können nicht weiter nachgeprüft werden. Im Hinblick darauf ist die Analyse dieser Parameter von einem gewissen Maß an Subjektivität geprägt und mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen weitgehende Ähnlichkeiten mit den Ergebnissen anderer, bereits vorhandenen Vergleichsstudien (35–37). Dies gilt sowohl für das Verhältnis der Geschlechterverteilung als auch für das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wobei die Studie der HNO-Graz (36), sowie auch die vorliegende, ein leicht höheres Durchschnittsalters des analysierten Patientenkollektivs aufweisen. Im Bereich der Tumorlokalisation, des Gradings sowie der vorhandenen Lymphknotenmetastasen weisen die verschiedenen Studien nahezu identische Ergebnisse auf. Kleinere Abweichungen sind bei der Verteilung der Tumorgöße sowie dem Tabakkonsum ersichtlich. Der hohe Grad an gemeinsamen Ergebnissen und Ähnlichkeiten

in der Datenverteilung in den einzelnen Studien zeigt, dass das untersuchte Patientenkollektiv in dieser Arbeit, in Bezug auf die analysierten Zielgrößen und Parameter, in hohem Maße ähnlich mit jenem aus den Vergleichsstudien ist. (35–37) Die gefundenen Ergebnisse dieser Arbeit sind demnach nicht nur regional gültig, sondern können auch übergeordnet auf andere Behandlungszentren übertragen werden. In keiner der zum Vergleich herangezogenen Studien wurde eine geschlechterspezifische Gegenüberstellung der einzelnen tumor- und patientenspezifischen Parameter (TNM, Grading, Lokalisation, Tabakkonsum, p16 Status,) durchgeführt. Ein detaillierter geschlechterspezifischer Vergleich mit anderen Arbeiten konnte deshalb nicht weiterführend diskutiert werden.

Trotz der genannten Limitationen lassen sich aus der vorliegenden Studie deutliche Trends erkennen, welche Bevölkerungsgruppen beispielsweise gefährdet sind, an einem oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen zu erkranken, bei welchen derartige Erkrankungen am häufigsten diagnostiziert werden, welche Lokalisationen häufig befallen sind und welche Risikofaktoren für die Karzinomentstehung potentiell relevant sind. Weiters ist in dieser Studie ebenfalls ersichtlich, dass der Großteil der Patienten und Patientinnen erst bei fortgeschrittener Tumorausdehnung und mit ausgeprägtem Tumorwachstum an einer klin. Abt. vorstellig wurde. Dies lässt sich unter anderem auf einen langen asymptomatischen Verlauf früher Karzinomstadien zurückführen, auf späte Patientenzuweisungen in spezialisierte Zentren oder eventuell auch auf ein mangelndes Gesundheitsbewusstsein und Krankheitsverständnis in Teilen der allgemeinen Bevölkerung in Bezug auf Tumorerkrankungen („*oropharyngeal cancer awareness*“) und möglicherweise auch auf eine mangelnde orale Hygiene und reduzierte Körperwahrnehmung.

5 Conclusio

Die gefundenen Ergebnisse dieser Studie sind in hohem Maße ähnlich mit denen anderer nationaler und internationaler Arbeiten, welche sich im Rahmen einer deskriptiven Analyse mit Patienten und Patientinnen mit oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen beschäftigen. (35–37) Dies bezieht sich auf das ungefähre Verhältnis zwischen erkrankten Männern zu Frauen, die Altersverteilung, den Nikotinkonsum sowie die anatomische Tumorlokalisierung und -ausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Der Stenosegrad der arteriellen Halsgefäße, die geschlechterspezifische Tumorgöße und der geschlechterspezifische Tabakkonsum wurde bislang in keiner der anderen Arbeit genauer untersucht, ein weiterführender Vergleich dieser Parameter konnte daher nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass vor allem rauchende Männer ab dem 50. Lebensjahr, durchschnittlich 63 (+/-10,8) Jahre alt, am stärksten gefährdet sind, an einem oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinom zu erkranken und dass derartige Karzinome in dieser Bevölkerungsgruppe am häufigsten dokumentiert diagnostiziert werden. Die Haupttumorlokalisierung beschränkt sich am ehesten auf den Unterkiefer, besonders auf den Mundbodenbereich und die Zunge. Das Karzinom ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist mäßig bis schlecht differenziert, größtenteils bereits fortgeschritten ausgedehnt (T3 oder T4) und oft nicht mit einer HPV Infektion assoziiert. Im Großteil der Fälle liegt keine messbare arterielle Stenosierung der Halsarterien vor, wenn jedoch eine Stenose festgestellt wurde, betrifft deren Ausdehnung mehr als die Hälfte des Gefäßlumens.

Während es bei den Männern vor allem stark aktiv rauchende betrifft, sind bei den Frauen vorzugsweise Nichtraucherinnen oder ehemalige Raucherinnen betroffen. Nur wenige Patienten und Patientinnen waren unter 50 Jahre alt, jedoch zeigte sich bei den Männern ab dem 50. Lebensjahr und bei den Frauen ab dem 60. Lebensjahr ein deutlicher Anstieg der Erkrankungsfälle.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutlich, dass eine dokumentierte Früherkennung von Plattenepithelkarzinomen in den wenigsten Fällen passiert, obwohl eine Früherkennung enorme Vorteile, in Bezug auf Überlebenschancen und therapeutische Möglichkeiten, mit sich bringt und der Zeitpunkt der Diagnosestellung sich entscheidend auf den weiteren

Krankheitsverlauf, die Therapie und die weitere Lebensqualität der Patienten auswirkt. (43,44)

Der kaudale Mundhöhlenbereich stellt die häufigste Tumorlokalisation dar. Diese Lokalisation ist für die betroffenen Patienten und Patientinnen im Alltag mit einer bestimmten Unzugänglichkeit, auf Grund der physiologischen Anatomie, verbunden. Aus diesem Grund ist eine genaue Inspektion und klinische Untersuchung im Rahmen von ärztlichen Routinebehandlungen, in Bezug auf die Erkrankungsfrüherkennung, von hohem Stellenwert. Die Möglichkeit einer Tumorfrüherkennung sowie die Verdachtsdiagnosestellung Tumor ist im niedergelassenen ärztlichen Bereich in höherem Maße gegeben, als im Umfeld einer spezialisierten Terminambulanz eines Universitätsklinikums, da der Zugang zum zahnärztlichen oder ärztlichen niedergelassenen Dienst, im Rahmen der Grundversorgung, in entsprechend höherer Frequenz gegeben ist und im Alltag leichter und schneller wahrgenommen werden kann.

Im ärztlichen und zahnärztlichen Routinebetrieb ist deshalb eine regelmäßige systematische Untersuchung der entsprechenden Weich- und Hartgewebsanatomie, in Bezug auf neu aufgetretene Veränderungen, von hoher Bedeutung sowie auch regelmäßige Schulungen dahingehend. Dies gilt vor allem für männliche Patienten höheren Alters und den kaudalen Mundhöhlenbereich. Allerdings dürfen dabei statistisch weniger häufige Tumorlokalisationen und die Tatsache, dass auch deutlich jüngere Patienten und Patientinnen an oralen Plattenepithelkarzinomen erkranken können, nicht außer Acht gelassen werden.

Die deskriptive Analyse absoluter Tumorerkrankungen, Risikofaktoren, Tumorfrequenzverteilungen und die der Tumorfrüherkennung sind nicht nur aus medizinischer Sicht von hoher Relevanz, sondern auch aus ökonomischer Sicht, da durch das Wissen, in Bezug auf Krankheitsverteilung, und –lokalisation, anfallende Kosten für den Erhalt und die Wiederherstellung der Gesundheit reduziert werden können. Die Ressourcen des Gesundheitssystems können bei entsprechenden Risikogruppen im Rahmen von Untersuchungen zur Erkrankungsfrüherkennung effizient eingesetzt werden und somit zur Erkrankungsprävention genutzt werden.

Dabei stellt die primäre Prävention von tumorösen Erkrankungen wahrscheinlich die Methode dar, die die Ressourcen des Patienten und des Gesundheitssystem am geringsten beansprucht und gleichzeitig die Lebensqualität des einzelnen Individuums in höchstem Maße steigert. Dazu zählt die Elimination der Hauptrisikofaktoren für die Tumorentstehung, wie der Konsum von Nikotin und Alkohol, und zwar altersunabhängig und nicht nur in jenem höheren Alter, in dem Tumorerkrankungen am häufigsten auftreten.

Als sekundäre Präventionsmaßnahme ist die diagnostische Früherkennung oraler Malignome und potentiell maligner Läsionen die wohl wichtigste Funktion, die von ärztlicher Seite durchgeführt werden kann. Je früher maligne Läsionen entdeckt und therapiert werden, desto höher ist die Chance auf Genesung und die posttherapeutische Lebensqualität, und desto geringer sind die Therapiekosten. Aufgrund der statistisch stark erhöhten Karzinomzahlen bei über 50-jährigen Patienten und Patientinnen und vor allem aufgrund der stark fortgeschrittenen Tumorstadien bei Erstdiagnosestellung, erscheint eine potentielle zukünftige Steigerung der Früherkennungsrate zur Sekundärprävention sinnvoll. In diesem Zusammenhang könnte sich eine proaktive Patientenrekrutierung im zahnmedizinischen Betrieb als sinnvoll erweisen, in der vor allem Männer erhöhten Alters auf Veränderungen im kaudalen Mundhöhlenbereich untersucht werden.

Weiters kann eine Steigerung des oralen Gesundheitsbewusstseins, in Bezug auf die Möglichkeit einer Tumorentstehung („*cancer awareness*“), in allen Bevölkerungsschichten und Altersgruppen, aber vorrangig in der Hochrisikogruppe der über 50-Jährigen, zur Tumorfrüherkennung und effizienteren Behandlung beitragen.

Die deskriptive Evaluierung von malignen Erkrankungsparametern und die Analyse von epidemiologischen Faktoren spezifischer Erkrankungen ist aus medizinischer und ökonomischer Sicht sinnvoll, um Risikogruppen, Verhaltensmuster und Lokalisationsverteilungen zu identifizieren, an welche Diagnoseverfahren und Therapieprotokolle im Sinne einer primären und sekundären Krankheitsprävention angepasst werden können. Großangelegte, europaweite Datenbanken erscheinen dabei genauso relevant wie regionale Datenerhebungen an spezifischen Abteilungen oder Zentren.

6 Literaturverzeichnis

1. Stewart B, Wild C. World Cancer Report 2014. Int Agency Res Cancer. 2014;22(1):20–430.
2. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2014;26(2):123–41.
3. Alfouzan AF. Review of surgical resection and reconstruction in head and neck cancer. Traditional versus current concepts. Saudi Med J. 2018;39(10):971–80.
4. Hackl M, Karim-Kos HE. Krebserkrankungen in Österreich [Internet]. Statistik Austria. 2016. 10–29 p. Available from: http://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView§ionName=Gesundheit&pubId=574, am 29.04.2020
5. Hackl M, Ihle P. Krebserkrankungen in Österreich 2018 [Internet]. 2018. 10–29 p. Available from: http://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView§ionName=Gesundheit&pubId=637 am 29.04.2020
6. Howaldt, H.P., Vorast, H., Blecher, J.C., Reicherts, M., Kainz M. Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister. Mund Kiefer GesichtsChir. 2000;4(1):2016–225.
7. Fossum CC, Chintakuntlawar A V, Price L, Garcia JJ. Characterization of the Oropharynx: Anatomy, Histology, Immunology, Squamous Cell Carcinoma & Surgical Resection. Histopathology. 2017;70(7):1021–9.
8. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma — An Update. CA Cancer J Clin. 2015;65(5):402–21.
9. Sim FW, Eng M, Oms F, Xiao HD, Bell RB. Margin Analysis Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. Oral Maxillofac Surg Clin NA. 2017;29(3):269–80.
10. 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. 2012;113(4):518–25.
11. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Maso LD, Daudt AW, Fabianova E, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, Vecchia C La, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang Z, Berthiller J, Boffetta P. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco , Cigarette Smoking in Never Drinkers , and the Risk of Head and Neck Cancer : Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 2007;99(10):777–89.
12. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Susan S, Preston

- M, Bernstein L, Schoenberg JB, Stenhagen A, Fraumeni JF. Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282–7.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung), 2019, AWMF Registernummer: 007/100OL [Internet]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> am 29.04.2020
 14. Wyss A, Hashibe M, Chuang S, Lee YA, Zhang Z, Yu G, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart P, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, Vecchia C La, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, Carvalho MB De, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. Systematic Reviews and Meta- and Pooled Analyses Cigarette , Cigar , and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. 2013;178(5):679–90.
 15. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467–75.
 16. Paz B, Cook N, Odom-maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Cancer - An Association of HPV 16 with Squamous Cell Carcinoma of Waldeyer ' s Tonsillar Ring. *Cancer.* 1997;79(3):595–603.
 17. Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, Wunsch-Filho V, Muscat J, Vecchia C La, Winn DM. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE – The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol.* 2009;45(9):743–6.
 18. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The Process for Continuous Improvement of the TNM Classification. *Cancer.* 2004;100(1):1–5.
 19. Denoix P. Nomenclature classification des cancers. *Bull Inst Nat Hyg.* 1952;7:743–8.
 20. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4.
 21. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh Edition. 2009;22–58.
 22. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *Cancer staging Manual.* Seventh Ed. Springer; 2010;21–57.

23. Mandrioli D, Belpoggi F, Silbergeld EK, Perry MJ. Aneuploidy : a common and early evidence- based biomarker for carcinogens and reproductive toxicants. *Environ Heal.* 2016;15(97):1–10.
24. Telloni SM. Tumor Staging and Grading: A Primer. *Methods Mol Biol.* 2017;1606:1–17.
25. A. Agaimy W. Weichert. Grading von Tumoren der Kopf□Hals□Region. *Pathologe.* 2016;37(4):285–92.
26. Mazo A, Leonart ME, Castellvi J, Cajal SR. p16 Ink4a overexpression in cancer : a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene.* 2011;30:2087–97.
27. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-Associated p16 INK4A Expression on Response to Radiotherapy and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1992–8.
28. Doeberitz MVK. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer.* 2002;38:2229–42.
29. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, Seethala RR, Rodrigo JP, Corry J, Bradford CR, Hunt JL, Stojan P, Devaney KO, Gnepp DR, Hartl DM, Kowalski LP, Rinaldo A, Barnes L. Surgical margins in head and neck cancer: A contemporary review. *Head Neck.* 2013;35(9):1362–70.
30. Ransohoff A, Wood D, Solomon Henry A, Divi V, Colevas A. Third party assessment of resection margin status in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2016;57:27–31.
31. Nason RW, Binahmed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GKB. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2009;107(5):625–9.
32. Pang L, Jeannon J, Simo R. Minimizing complications in salvage head and neck oncological surgery following radiotherapy and chemo-radiotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19:125–31.
33. Rayatt SS, Mureau MAM, Hofer SOP. Osteoradionecrosis of the mandible: etiology, prevention, diagnosis and treatment. *Indian J Plast Surg.* 2007;40:65–71.
34. Ajmani GS, Nocon CC, Wang C, Bhayani MK. Assessment of adjuvant therapy in resected head and neck cancer with high- risk features. *Oral Oncol.* 2017;74:15–20.
35. Adam C. Tumoren im Mund- , Kiefer- und Gesichtsbereich unter spezieller Berücksichtigung von Plattenepithelkarzinomen Datenbankgestützte Dokumentation

[Internet]. Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen; 2003. Available from: <https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/44362?show=full> am 29.04.2020

36. Vasicek SM, Pondorfer P, Holzmeister C, Graupp M, Weiland T, Wolf A. Head and neck cancer in Styria. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2020; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00508-019-01591-y#citeas> am 29.04.2020
37. Sundermann B V, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity : A retrospective study of 1501 cases. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2018;46(2):177–82.
38. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol*. 2010;46(6):414–7.
39. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*. 2009;45(4–5):301–8.
40. Rettig EM. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):379–96.
41. Wittekint C, Wagner S, Sharma SJ, Würdemann N, Knuth J, Reder H. HPV – A Different View on Head and Neck Cancer. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(01):48–113.
42. Brennan PA, Oeppen RS, Bater MC. CT and duplex scanning : A comparison of imaging techniques for evaluation of the carotid tree in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2008;44(11):1009–13.
43. Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early Detection of Cancer : Past , Present , and Future. In: *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;57–65.
44. Hense H. Entwicklung der Krebsfrüherkennung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2018;61(12):1484–90.

7 Anhang

Die Quelldaten, auf denen diese Studie aufgebaut ist und auf denen die gefundenen Resultate basieren, können bei Interesse bei der Autorin dieser Arbeit jederzeit unter lisa.maierbrugger@stud.medunigraz.at angefordert werden.