

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. Dr. Johannes Schubert)

**„Computerunterstützte individuelle Prognosestellung“ (CIP).
Vergleich der vom CIP geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit
der tatsächlichen Überlebensdauer bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen
der Mundhöhle**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor med. dent.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anika Kristin Odenwald
geboren am 25.12.1976 in Böblingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. Schubert
2. Prof. Dr. Wolf (Bochum)

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 12.04.2007

Datum der Verteidigung: 05.09.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012540

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012540>]

Meiner Familie, die mich immer unterstützt.

Referat und bibliographische Beschreibung

Es wurde ein Patientenkollektiv mit unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus dem Tumorkrankengut der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Zeitraum von 1992-1996 untersucht. Für jeden einzelnen Patienten wurden Tumor- und Therapiemerkmale sowie die Verlaufsdaten erfasst. Zusätzlich zu den in der „Computerunterstützten individuellen Prognosestellung“ (CIP) vorkommenden sieben prognostisch relevanten Faktoren (Tumorgröße, Lokalisation, Infiltrationsgrad, Lymphknotenstatus, Therapie, Alter und Geschlecht) wurden acht weitere in die Analyse einbezogen.

Nach Eingabe der sieben prognoserelevanten Faktoren in das CIP Programm konnte für jeden Patienten eine individuelle 5-Jahres-Überlebenskurve erstellt werden.

Jeder Parameter wurde in Form einer Häufigkeitstabelle, einer Überlebenskurve oder eines Balkendiagramms graphisch dargestellt.

Für die im CIP geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ergab sich ein Mittelwert von $33,9 \% \pm 19,0 \%$. Diese steht der anhand der Produkt-Limit-Schätzung nach Kaplan und Meier ermittelten beobachteten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von $56,7 \%$ gegenüber. Auf dieser Grundlage wurden nun die einzelnen Prognoseparameter genauer auf ihren Einfluss auf das Überlebensverhalten untersucht und mit Ergebnissen aus anderen Studien verglichen.

Die vom CIP ermittelte geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag unter der tatsächlich beobachteten Überlebensdauer. Das kann einerseits auf das Fehlen weiterer prognoserelevanter Faktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum und histologischer Parameter im CIP bzw. auf die Datenbasis des CIP der Jahre 1977 - 1982 zurückzuführen sein [62]. Andererseits spricht dies für eine hohe Qualität der Behandlung an der Klinik.

Die Prognosestellung mit CIP war prinzipiell möglich, jedoch müssten die relevanten Faktoren zur exakteren Prognosefindung erweitert und verfeinert werden

Odenwald, Anika: „Computerunterstützte individuelle Prognosestellung“ (CIP). Vergleich der vom CIP geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Überlebensdauer bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prävalenz und Klinik des Mundhöhlenkarzinoms	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese	2
1.3	Symptomatik	4
1.4	Der Deutsch-Österreichische-Arbeitskreis (DÖSAK) für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich	5
1.5	Therapie und Prognose	5
1.6	Die Computerunterstützte individuelle Prognosestellung (CIP)	8
2	Zielstellung	10
3	Patienten und Methodik	11
3.1	Patienten	11
3.2	Datenerfassung	11
3.2.1	Das Datenmaterial	12
3.2.2	Erfassung von Patientendaten im CIP	14
3.3	Statistische Auswertmethoden	16
3.3.1	Die Kaplan-Meier-Methode	16
3.3.2	Die Cox-Regression	17
3.3.3	Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test	17
3.3.4	Individuelle Prognosestellung mit CIP	18
4	Ergebnisse	20
4.1	Patientendaten	20
4.1.1	Das Patientengut der Klinik	20
4.1.2	Verteilung der im CIP relevanten Faktoren	21
4.2	Die im CIP ermittelte Überlebenswahrscheinlichkeit	27
4.2.1	Die tatsächlich beobachtete Überlebenszeit	28

4.3	Prognostisch relevante Faktoren bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit	29
4.3.1	Prognosefaktor Tumorgröße	29
4.3.2	Prognosefaktor Infiltrationsgrad	30
4.3.3	Prognosefaktor Lokalisation	31
4.3.4	Prognosefaktor Lymphknoten	32
4.3.5	Prognosefaktor Therapie	33
4.3.6	Prognosefaktor Alter	34
4.3.7	Prognosefaktor Geschlecht	35
4.4	Zusätzliche prognostische Faktoren	35
4.4.1	Tabakkonsum	36
4.4.2	Alkoholkonsum	37
4.4.3	Das histologische Grading	38
4.5	Das Rezidivverhalten und die Einteilung in zensierte und „echte“ Fälle	40
4.5.1	Rezidive	40
4.5.2	Einteilung in zensierte und „echte“ Fälle	42
4.6	Statistische Auswertung der prognostisch relevanten Parameter bezogen auf die beobachtete Überlebenszeit mit Hilfe der Cox-Regression	42
4.7	Vergleich der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit (CIP) mit der beobachteten Überlebenszeit	45
5	Diskussion	50
5.1	Beurteilung der "Computerunterstützten individuellen Prognosestellung" (CIP)	52
5.2	Der Einfluss der allgemeinen, prognostisch relevanten Faktoren des TPI auf das Überlebensverhalten	55
5.3	Vergleich der in dieser Studie zusätzlich betrachteten, prognostisch relevanten Faktoren bei Mundschleimhautkarzinomen	60
5.3.1	Das histologische Grading	60
5.3.2	Der Prognoseeinfluss von Alkohol und Nikotin	62
5.4	Weitere prognoserelevante Faktoren	65
5.4.1	Tumormarker	65

6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis	69
8	Thesen	79

Verzeichnis der Abkürzungen

Einleitung:

TNM	T=Tumor, N=Nodus (Lymphknoten), M=Metastase
HPV	Humane Papillomviren
c-erb	für die zelluläre Transduktion wichtige Tyrosinkinase
c-myc	Transkriptionsfaktor, der die Aktivierung und Unterdrückung zahlreicher Proteine in der Zelle dirigiert.
Ras	Protoonkogen, das bei der Tumorentstehung eine große Rolle spielt.
p53-Protein	Produkt eines Tumorsuppressorgens
CD1	Cluster of Differentiation, abgekürzt CD, bezeichnet Gruppen <u>immunphänotypischer</u> Oberflächenmerkmale von <u>Zellen</u> , die sich nach biochemischen oder funktionellen Kriterien ordnen lassen. Hauptaufgabe von CD1: Antigenpräsentation.
CD95	Apoptose FAS
Bcl-2	Antiapoptotisches Protein Bcl-2
DÖSAK	Deutsch-Österreichischer-Schweizerischer-Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich der Justus-Liebig-Universität Giessen
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
CIP	Computerunterstützte individuelle Prognosestellung
TPI	Therapieabhängiger Prognoseindex

Patienten und Methodik:

1-5-J-ÜR	1 bis 5 Jahres-Überlebensrate
UICC	Union International Contre le Cancer
MW	Mittelwert
STD	Standardabweichung
95 % CI	95% - Konfidenzintervall
SPSS	Statistical Products and Service Solutions

Diskussion:

OR

Odds Ratio

1 Einleitung

1.1 Prävalenz und Klinik des Mundhöhlenkarzinoms

Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens umfassen bösartige Neubildungen der Lippe, der Zunge, des Mundbodens, des Gaumens, der Speicheldrüsen und des Rachens. Die geschätzte Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland ist bei Männern mit fast 7.800 dreimal so hoch wie bei Frauen (knapp 2.600). Damit stehen Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens für die Männer hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit an siebter Stelle. Der Anteil an den durch Krebs bedingten Sterbefällen beträgt 3,4 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei vergleichsweise niedrigen 61, für Frauen bei 69 Jahren. Die höchsten Erkrankungsraten liegen für Männer in den Altersgruppen zwischen 55 und 65 Jahren [28]. Weltweit werden jährlich ca. 200.000 Mundhöhlenkarzinome diagnostiziert [22]. Andererseits werden die Behandlungsmethoden und damit auch die Prognose laufend verbessert. Jedoch wird eine Zunahme der Erkrankung auch bei jüngeren Menschen beobachtet [42].

Bei den malignen Tumoren der Mundhöhle, der Lippen und des Rachens handelt es sich um solide Tumoren, überwiegend Plattenepithelkarzinome, welche die häufigsten Tumoren im gesamten oberen Aerodigestivtrakt sind [32].

Mundschleimhautkarzinome können ubiquitär im Bereich der Mundschleimhaut vorkommen, auch wenn sie häufiger in der unteren Mundhöhlenetage, speziell im Bereich des anterioren und seitlichen Mundbodens, retromolar und am Gaumenbogen sowie im Bereich des seitlichen Zungenrandes auftreten. Der Mundboden ist mit 39,3 % die am häufigsten befallene Region im Bereich Lippe-Mundhöhle-Oropharynx, gefolgt vom Alveolarfortsatz des Unterkiefers mit 28,1 % und dem Zungenkörper mit 26,9 % [66].

Die Geschwülste werden nach dem TNM-Schema klassifiziert. Die Abkürzung T steht hierbei für Tumor, N für Nodus (Lymphknoten) und M für Metastase.

Klinisch imponieren sie zumeist als schmerzlose Schleimhautveränderungen. Sie können exophytisch und endophytisch wachsen. Exophytisch wachsende Mundhöhlenkarzinome ragen über das Niveau der umgebenden Schleimhaut hinaus und wei

sen meist eine höckrige, zerklüftete, teilweise fibrinbelegte und bei mechanischer Alteration zumeist leicht blutende Oberfläche auf. Endophytisch wachsende Karzinome imponieren klinisch als Ulkus mit meist aufgeworfenen Rändern.

Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut weisen alle Kriterien der Malignität auf. Sie wachsen lokal infiltrierend und destruierend.

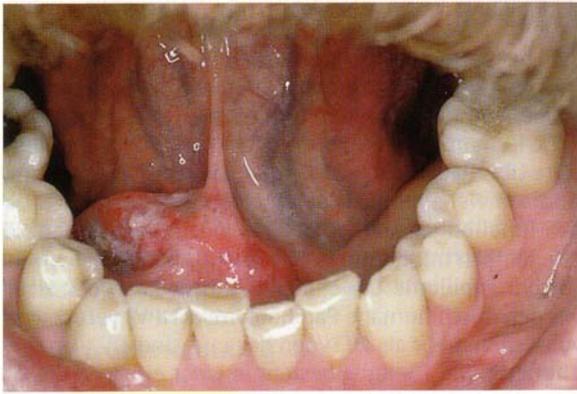


Abbildung 1.1-1 Exophytisch wachsendes Plattenepithelkarzinom des Mundbodens



Abbildung 1.1-2 Endophytisch wachsendes Plattenepithelkarzinom der Zunge

Sie metastasieren zumeist in die regionalen Lymphknoten. Primäre Fernmetastasen sind selten, jedoch nicht ausgeschlossen. Die häufigsten Lokalisationen von Fernmetastasen sind Lunge, Leber und Knochenmark [83].

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Als ätiologische Faktoren können Alkohol- und Tabakkonsum angesehen werden. Alkohol und Tabak agieren synergistisch. Alkohol selbst ist kein Karzinogen. Raucher, die keinen Alkohol trinken, haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln verglichen mit Nichtrauchern und Nichttrinkern.

Das Risiko der Raucher, die gleichzeitig stark trinken, ist sechs- bis fünfzehnmal größer als das von Nichtrauchern und Nichttrinkern [71, 107]. Ausschließlicher Tabakgebrauch ist mit der Entstehung epithelialer Dysplasien enger korreliert als ausschließlicher Alkoholkonsum [71, 35]. Chronischer Alkoholkonsum verändert die Permeabilität der Mundschleimhaut, insbesondere für tabakassoziierte Nitrosamine und polyzyklische Kohlenwasserstoffe [71, 99]. Lokal verbreitete Genussgifte wie Betelnusskauen oder Kautabakgenuss werden ebenfalls als ätiologische Faktoren diskutiert.

Auch eine mangelnde Mundhygiene mit Plaques, starker Bakterienbesiedelung und chronischen Entzündungen im Bereich der Schleimhaut scheint das Entarten der Mundschleimhaut zum Plattenepithelkarzinom zu begünstigen. Chronische Traumen durch schlecht sitzende Prothesen oder scharfe Zahnkanten tragen ebenfalls dazu bei [83].

Ernährungsdefizite in Form von Vitamin A- und C- sowie Vitamin E-Mangel werden ebenso als begünstigende Faktoren gewertet, auch Eisenmangel (Anämie) und ein geringer Verzehr von Früchten und Gemüse (Antioxidantien) [71].

Candidainfizierte orale Leukoplakien haben ein erhöhtes Transformationsrisiko. Humane Papillomviren (HPV 16,18 u. a.) erfüllen z. T. Kriterien der Onkogenizität. Die Suche nach speziellen Genen, die für die orale Karzinogenese von Bedeutung sein können, ist im Rahmen des Cancer Genome Anatomy Project verstärkt worden. Für das Mundhöhlenkarzinom sind bereits 38 neue Gene gefunden worden, deren Bedeutung allerdings bisher unbekannt ist [71, 92]. Über Chromosomenanomalien an sechs Genen wurde berichtet [71, 86, 87].

Der Status der Immunsuppression erhöht ebenfalls die Inzidenz von Krebs, insbesondere an der Unterlippe [71, 108].

In einer Studie konnte auch die Bedeutung beruflicher Schadstoffexposition bei Maschinenarbeitern für das Risiko an Mundhöhlenkrebs zu erkranken untersucht werden. Die Analyse zeigte hier, dass 96,3 % der Maschinenarbeiter im Tumorpatientenkollektiv gegenüber Stäuben exponiert waren. Hierbei handelte es sich in erster Linie um Metallstäube. Auch die Exposition gegenüber chrom- und nickelhaltigen Farben und Lacken war bei Maschinenarbeitern, die an Mundhöhlenkrebs erkrankten, deutlich höher als bei Maschinenarbeitern ohne Krebserkrankung [103].

Als molekulare Grundlage für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle kann die Mutation verschiedener Tumorgene angesehen werden.

Mutagene Agenzien rufen Veränderungen an Tumorsuppressorgenen und Onkogenen hervor. Die Aktivierung der Onkogene c-erb, c-myc oder ras kann die Überexpression der veränderten „funktionsdefekten“ Gene nach sich ziehen. Inhibition von Tumorsuppressorgenen wie z.B. p53 führt zu einer genetischen Instabilität, welche in Mutationen resultiert [44].

Rasches Tumorwachstum setzt eine erhöhte Mitoserate voraus. Die hohe Zellteilungshäufigkeit und das rapide Zellwachstum korrelieren mit der gesteigerten Expression von Zellzyklusregulatoren. So konnten Zellzyklusuntersuchungen eine signifikant erhöhte Expression des Zellzyklusproteins Cyclin D1 in Plattenepithelkarzinomen nachweisen und mit einer schlechten Prognose korrelieren [82, 37]. Andererseits ist eine Herabregulation der Apoptose erforderlich. Die Expression und Regulation von Apoptoseproteinen wird seit Jahren intensiv erforscht. Der gut untersuchte Fas-Rezeptor (CD 95) ist in oralen Plattenepithelkarzinomen in unterschiedlicher Stärke nachweisbar [57]. Mundhöhlenkarzinome können auch eine von Fas unabhängige Apoptoseregulation über das Bax/Bcl2 System durchführen und einen phosphorylierten Fas-Rezeptor besitzen. Fas Ligand (CD95L) wird in nahezu allen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle stark exprimiert. Die Überexpression von CD95L, die Inaktivierung von CD95 und die daraus resultierende Resistenz gegenüber der T-Zell vermittelten Apoptose sind Teil des immunprivilegierten Karzinomzellcharakters [26, 47, 34]. Insgesamt ist die Forschung auf dem Gebiet der Karzinogenese ein sich rasant entwickelndes Gebiet mit immer neuen Erkenntnissen, die sich jedoch nur zögernd oder gar nicht in therapeutisches Handeln übertragen lassen.

1.3 Symptomatik

Falls keine dem Patienten oder Zahnarzt auffallende Raumforderung vorliegt, werden die Betroffenen erst spät mit atypischem Gesichts- oder fortgeleitetem Ohrenscherz symptomatisch. Der Befall der Zunge ist meist durch eine kloßige Sprache und das Auftreten von Schluckbeschwerden gekennzeichnet. Ist die Kaumuskulatur betroffen, treten oft Mundöffnungseinschränkungen auf.

Durch Bakterieninvasion der Tumoroberfläche kommt es in nahezu allen Fällen zu einem charakteristischen stechenden Mundgeruch.

Im fortgeschrittenen Stadium können auch Sensibilitätsstörungen an der Unterlippe, an der Zunge sowie eine halbseitige Zungenlähmung beobachtet werden [115].

1.4 Der Deutsch-Österreichische-Schweizerische Arbeitskreis (DÖSAK) für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Die Gründung des Deutsch-Österreichischen-Schweizerischen Arbeitskreises (DÖSAK) für Kiefer-Gesichts-Tumoren erfolgte 1969 durch Scheunemann, Fries und Spiessl. Erst durch diese interklinische Arbeitsgruppe wurde es möglich, ein ausreichend großes Krankengut zu sammeln und zu bearbeiten [24, 25]. Die Zielsetzung lautete: Reaktivierung der klinisch und therapeutischen Krebsforschung mit gemeinsamer Tumordokumentation, die Erarbeitung biostatistischer Modelle, die Organisation der elektronischen Datenverarbeitung und biostatistischer Therapiestudien sowie die Bereitstellung von Daten an die entsprechenden Kliniken. Das Tumorregister des DÖSAK ist ein zentrales Krebsregister zur Dokumentation von Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich, basierend auf der organspezifischen Dokumentation der ADT (Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren). Seit der Einführung des Tumorregisters 1989 sind bei einer Rekrutierungsrate von jährlich 1600 neuen Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich die Daten von inzwischen über 16.000 Patienten von 71 Kliniken erfasst [32]. Den beteiligten Kliniken wurde bis zum Juni 2000 jährlich ein Projektbericht zur Verfügung gestellt, in dem ein klinikspezifischer Teil dem Gesamtkollektiv gegenübergestellt war.

1.5 Therapie und Prognose

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle machen mehr als 95 % aller Neoplasien in der Mundhöhle aus. Sie stellen ein bedeutendes Problem aufgrund ihrer hohen Inzidenz in vielen Teilen der Welt, ihrer unbefriedigenden 5-Jahres-Überlebensrate und schwerwiegenden funktionellen und ästhetischen Defekten, die therapiebegleitend entstehen, dar [46].

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx im DÖSAK-Tumorregister beträgt 52,4 %, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate in den beteiligten 30 Kliniken zwischen 40,2 % und

70,6 % variiert [32]. Die Prognose von Lippenkarzinomen ist im Hinblick auf die 5-Jahresüberlebenszeit mit circa 83,3 % [1] oder 63,6 % [46] deutlich besser als die der Mundhöhlenkarzinome. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) hat für die zusammen betrachteten Lokalisationen der Mundhöhle und des Rachens eine mittlere relative 5-Jahres-Überlebensrate von 46 % für Männer und von 60 % für Frauen berechnet. Für die unterschiedlichen Lokalisationen wie z.B. Lippenkrebs oder Rachenkrebs liegen die Überlebensraten nach der GEKID bei sehr unterschiedlichen Werten von über 90 % bei Lippen- und zwischen 20 und 30 % für Rachenkrebs [28].

Für die Therapie von Mundhöhlen und Oropharynxkarzinomen gilt im DÖSAK nach wie vor die radikale Operation als Therapie erster Wahl [32, 30]. Dementsprechend zeigt sich im DÖSAK-Tumorregister, dass 86 % der Patienten operiert wurden. 3 % sind mit einer nicht radikal intendierten, also palliativen Operation, behandelt worden. Für die kurativ operierten Patienten ergab sich ein 5-Jahres-Überleben von 59 % und für die nicht operierten Patienten eines von 18 %. Im Kollektiv aller primären Mundhöhlenkarzinome zeigt sich, dass mit 52 % über die Hälfte der Patienten alleinig radikal operiert wurden. Dies steht der Mehrzahl von Veröffentlichungen gegenüber, in der zumeist Kombinationen von Chirurgie und adjuvanten Maßnahmen beschrieben werden [32, 20, 56].

Unter den adjuvanten Therapien wurde die Chemotherapie als alleinige Maßnahme mit 4,2 % relativ selten angewendet; adjuvante Maßnahmen unter Einschluss von Radiotherapie teilweise in Kombination mit Chemotherapie wurden bei etwa 30 % der Patienten angewendet.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede bei den Behandlungsstandards zwischen den einzelnen DÖSAK-Kliniken. Als einheitlich kann im Wesentlichen die Chirurgie betrachtet werden. Der Anteil der operierten Patienten zwischen den einzelnen Kliniken schwankt nur relativ begrenzt, die angewandten adjuvanten Therapiebausteine sind jedoch sehr unterschiedlich. Der Prozentsatz der rein operativ behandelten Patienten differiert zwischen 20 % und 92 %, der der adjuvant therapierten Patienten zwischen 8 % und 80 %.

Werden die adjuvanten Therapien in adjuvante Chemotherapie und adjuvante Radiotherapie unterteilt, zeigen sich Schwankungen zwischen 15 % und 100 % respektive zwischen 1 % und 96 % [32].

Bezüglich der 5-Jahres-Überlebenskurve nach Kaplan und Meier liegen die adjuvant therapierten Patienten sehr ähnlich. Die letzten verfügbaren Daten des DÖSAK zeigen auf, dass die Kurven bei Radiochemotherapie und bei Radiotherapie nach 5 Jahren bei 51,3 % bzw. 52,7 % und bei Chemotherapie bei 48 % liegen. Im Gegensatz dazu zeigten die nicht adjuvant therapierten Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 59 %. Den hier gezeigten Unterschieden liegen Selektionseffekte zugrunde. Das vermeintlich bessere Überleben der „nur operierten Patienten“ ist darin begründet, dass aufgrund nicht so schwerwiegender prätherapeutischer Befunde keine adjuvanten Maßnahmen indiziert erschienen [32].

Die operative Revision der Lymphabflusswege am Hals ist ein wichtiger Bestandteil des chirurgischen Therapiekonzeptes bei Primärtumoren der Mundhöhle.

Es werden 2 Arten der Halslymphknotenausräumung unterschieden: die radikale Neck dissection und die konservative Neck dissection. Die Zahlen des DÖSAK-Tumorregisters zeigen, dass die Bedeutung der konservativen Neck dissection in der klinischen Anwendung seit Jahren zunimmt. Derzeit werden im DÖSAK annähernd gleich viele Patienten beider Verfahrensweisen dokumentiert.

Bei fixierten Lymphknotenmetastasen wird jedoch eine radikale Neck dissection empfohlen [53, 4, 29, 81]. Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit Neck dissection oder suprahyoidaler Ausräumung betrug 56,5 % [32]. Bei klinisch beweglichen Lymphknotenmetastasen wird die konservative Neck dissection heute bereits von vielen Operateuren als allgemein akzeptiert angesehen [53, 27, 68, 75]. Die „4. DÖSAK-Studie“ beschäftigte sich mit der onkologischen Wirksamkeit von radikaler und konservativer Neck dissection und konzentrierte sich dabei ausschließlich auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und nicht fixierten Lymphknotenmetastasen am Hals. Diese Studie belegte, dass fast die Hälfte der konservativ operierten Patienten als geheilt angesehen werden darf, während unter den radikal operierten weniger als ein Drittel geheilt werden konnten. Dennoch konnte keine ausreichende Fallzahl erreicht werden, um mit der Studie zu statistisch gesicherten Ergebnissen zu gelangen. Weder aus der Literatur noch auf der Grundlage der „4. DÖSAK-Studie“ lässt sich eine generelle Empfehlung für ein bestimmtes Operationsverfahren ableiten [53].

Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive werden in der Regel durch die Kombination möglichst radikaler Tumorentfernung und hoher Aufsättigungsdosen behandelt [31].

Die Einführung der gefäßgestielten sowie freien mikrochirurgisch anastomosierten Muskulokutanlappen für die Defektdeckung nach Tumorchirurgie im Kopf-Hals-Bereich brachte eine Verbesserung der Lebensqualität der radikal chirurgisch behandelten Tumorpatienten mit sich [43, 101].

Zu den palliativen Behandlungsmaßnahmen zählen die systemische sowie die lokale Chemo- (z.B. intramurale Bleomycininjektion) und die lokale Strahlentherapie (Brachytherapie).

1.6 Die Computerunterstützte individuelle Prognosestellung (CIP)

Die Notwendigkeit über die exakte Kenntnis der Prognose einer Tumorkrankheit und der sie beeinflussenden Faktoren führten 1982 in der „Retrospektiven DÖSAK-Studie“ zu umfangreichen Analysen der gängigen TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx [65].

Mit dem TNM-System war es nicht oder nur sehr bedingt möglich, das komplexe Wesen einer Krebserkrankung zu analysieren [63]. Die „Retrospektive DÖSAK-Studie“ war die erste umfassende Beobachtungsstudie über Karzinome der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx, die prognostisch relevante Faktoren der Tumorkrankheit analysierte und das Ziel verfolgte, eine prognoserelevante Klassifizierung für Karzinome der Mundhöhle zu schaffen [62].

Das Hauptanliegen des DÖSAK ist es, Probleme der prognoserelevanten Klassifizierung von Mundhöhlenkarzinomen an einem ausreichend großen und genau dokumentierten Krankengut zu bearbeiten.

Dies wurde mit der Einführung der „Prospektiven Studie“ 1988 festgelegt [66]. Zu dessen Verifizierung entwickelten Platz et al. 1983 den therapieabhängigen Prognoseindex (TPI) und verfolgten damit die Absicht, eine möglichst objektive und verlässliche Prognosestellung zu garantieren [64]. Der TPI basiert auf dem Datenmaterial der „Retrospektiven DÖSAK-Studie“ der Jahre 1952-1972 und wurde zur individuellen und kollektiven Prognosestellung anstelle des TNM empfohlen [66, 67, 62]. Dem Kliniker ist es auf diese Weise möglich, die Prognose von Patienten vor deren Therapie bei Zugrundelegung ihrer individuellen klinischen Charakteristik unter verschiedenen therapeutischen Bedingungen zu bestimmen.

Von achtzehn analysierten Faktoren, wie z.B. Knocheninfiltration, Lokalisation des Primärtumors, Organlokalisierung des Primärtumors, Zahl der tastbaren Lymphknoten,

Geschlecht des Patienten und andere, die zum Zeitpunkt der Erstaufnahme des Patienten erfassbar sind, erwiesen sich folgende fünf als prognostisch relevant [62]:

- die Tumorgroße
- die Tumordinfiltration
- regionale Lymphknoten (tastbar oder tumordinfiltriert)
- Fernmetastasen
- das Alter des Patienten

Dem TPI wurde in seinen wesentlichen Teilen eine hohe Wertigkeit zuerkannt. Dies erfolgte in einer kritischen Validierung des TPI anhand des Datenmaterials der „Prospektiven DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, der Lippen und des Oropharynx“. Außerdem zeigte sich die Notwendigkeit einer Verfeinerung des TPI durch Berücksichtigung zusätzlicher prognostischer Faktoren [67].

Als Endprodukt der erfolgten Weiterentwicklung des TPI kann die „Computerunterstützte individuelle Prognosestellung“ (CIP) angesehen werden. CIP wurde 1990 vom DÖSAK als menüorientiertes Computerprogramm mit optischer Präsentation und klinischer Verwertbarkeit eines Vergleichkrankengutes aus dem Datenmaterial der „Prospektiven DÖSAK-Studie“ der Jahre 1977-1982 entwickelt. CIP gewährleistet gegenüber dem TPI eine deutliche Vereinfachung in der Handhabung und insbesondere eine deutliche Vermehrung der bisherigen Anwendungsmöglichkeiten trotz einer zahlenmäßigen Erhöhung der prognostisch relevanten Faktoren [68, 69].

Die Anwendungsmöglichkeiten von CIP liegen nach Angaben von Platz und Hudec im Bereich der klinischen Krebsforschung und der klinischen Praxis. Durch CIP ist es möglich, unabhängige Patientenkollektive zu vergleichen und eine individuelle Prognosestellung zu erlangen. Auch kann mit CIP ein direkter Vergleich der Überlebenskurve des eigenen Krankengutes und der geschätzten Überlebenskurve des identisch zusammengesetzten Krankenguts der „Prospektiven DÖSAK-Studie“ ermöglicht werden [69, 68].

2 Zielstellung

Erstaunlicherweise gibt es keine verlässliche Studie über die Anwendung des CIP gemäß seiner Zielstellung. Es soll deshalb in dieser Arbeit die Vorhersagekraft des CIP und seine Verlässlichkeit für die heutige Zeit geprüft werden, ob multimodale Therapiemodelle doch zu einer Steigerung der Überlebensrate führen können.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung eines Patientenkollektivs mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus dem Tumorkrankengut der Klinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg der Jahre 1992-1996, also aus der Zeit unmittelbar nach Veröffentlichung des CIP, jedoch 15 Jahre später als sein zu Grunde liegendes Datenmaterial, hinsichtlich:

1. der Erfassung der Patienten-, Tumor- und Therapiemerkmale sowie deren Verlaufsdaten.
2. der Analyse und Auswertung der im CIP vorkommenden sieben prognoserelevanten Faktoren sowie deren graphische Darstellung anhand von 5-Jahres-Überlebenskurven für jeden einzelnen Patienten.
3. der Analyse des Überlebensverhaltens bezüglich im CIP nicht vorkommender Parameter wie histologisches Grading, Rauchen, Zensur, geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit, beobachtete Überlebensdauer, Alkoholkonsum und Altersverteilung.
4. der Auswertung dieser Vergleiche bezogen auf das im CIP geschätzte Überlebensverhalten mit der tatsächlichen Überlebensdauer der Patienten des Kollektivs.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Grundlage der Untersuchung sollte ein ausreichend großes Patientenkollektiv bilden. Um statistisch aussagekräftige Untersuchungen durchführen zu können, wurde das Datenmaterial von 93 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle untersucht, die im Zeitraum vom Januar 1992 bis Dezember 1996 stationär in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg aufgenommen worden waren. Die statistischen Ergebnisse der 93 Patienten ließen sich mit denen aus anderen Studien vergleichen. In die Analyse flossen ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten ein.

Die Datenerfassung wurde zur Einhaltung eines durchgängigen 5-Jahres Beobachtungszeitraumes im Dezember 2001 beendet.

3.2 Datenerfassung

Folgende Dokumente wurden zur Erfassung des für die Auswertung benötigten Datenmaterials der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle systematisch untersucht:

- die Krankenblätter
- die Patientenakten für ambulante Tumornachsorgeuntersuchungen
- und die histologischen Befundblätter

Zur Erfassung des Verlaufs und des Ausmaßes der Tumorerkrankungen aller Patienten wurden 15 Parameter erfasst (Tabelle 3.2-1).

Im CIP gingen nur sieben der in Tabelle 3.2-1 aufgeführten patienteneigenen Parameter in die Ermittlung der 5-Jahres-Überlebenskurve und in die Berechnungen der 1 - 5-Jahres-Überlebensraten (1-5-J-ÜR) ein.

Tabelle 3.2-1 Die im CIP und in dieser Studie erfassten Parameter

Parameter	Im CIP erfasste Parameter	In dieser Studie ausgewertete Parameter
Tumorgröße	ja	ja
Tumordinfiltration	ja	ja
Lokalisation	ja	ja
Lymphknoten	ja	ja
Therapie	ja	ja
Alter	ja	ja
Geschlecht	ja	ja
Grading	nein	ja
Rezidiv	nein	ja
Zensur	nein	ja
Alkoholkonsum	nein	ja
Nikotinkonsum	nein	ja
Altersverteilung nach dem TPI	nein	ja
beobachtete Überlebenszeit	nein	ja
geschätzte 5-J-ÜLW (%)	nein	ja

3.2.1 Das Datenmaterial

Folgende Patientenangaben wurden erfasst:

- Patientenstammdaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht)
- epidemiologische Daten (Angaben zum Alkohol- und Nikotinkonsum mit Mengenangabe)
- Tumordaten (Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt, Primärtumorlokalisierung, TNM-Klassifikation und histologisches Grading)
- Therapiedaten (CIP analoge Parameter)
- Verlaufsdaten (Diagnosezeitpunkt, Rezidivdaten)

Die Primärlokalisierung des Tumors wurde aus den Krankenblättern ersichtlich. Dabei waren die Lage der größten Tumormasse und das Zentrum der größten Tumorausdehnung wesentliche Zuordnungskriterien.

Als Lokalisationen traten folgende anatomischen Bereiche auf:

- Lippe
- Wangenschleimhaut
- Oberkiefer Alveolarfortsatz
- Unterkiefer Alveolarfortsatz
- Oberkiefer, harter Gaumen, weicher Gaumen
- Mundboden
- Zungenkörper
- und Zungengrund

Die klinische Zuordnung der Tumoren wurde anhand der 1973 von der Union International Contre le Cancer (UICC) veröffentlichten Klassifizierungsnorm vorgenommen [66, 62, 98]. Diese Klassifizierungsnorm wurde in dieser Form im CIP beibehalten. Sie liegt für jeden Patienten klinisch als TNM-Formel vor und wird postoperativ durch Angaben zum histologischen Grading ergänzt. Die TNM-Klassifikation des Rezidivs ging nicht in die Betrachtungen ein. Die im Jahr 2002 von der UICC eine überarbeitete TNM-Klassifikation [111] wurde nicht berücksichtigt.

Die Beurteilung des histologischen Befundes diente zur Sicherung eines Plattenepithelkarzinoms, und es konnten Angaben zum metastatischen Befall regionärer Lymphknoten daraus entnommen werden.

Das Datum der Befundaufnahme bzw. der stationären Aufnahme bei gesichertem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom galt einheitlich als Erstbehandlungsdatum. Die mögliche Verschleppungszeit, d.h. die Zeit vom Auftreten der Geschwulst bis zum ersten Arztbesuch, wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Die Überlebenszeit wird als Zeitspanne zwischen dem Erstbehandlungsdatum und dem Zeitpunkt des Todes angesehen (Sterbedatum, Tag der letzten Kontrolle). Bei

noch lebenden Patienten wurde der 31.12.2001 als Stichtag ausgewählt. Patienten, bei denen nur ein Bericht der stationären Behandlung vorlag und bei denen keine weiteren Vermerke über Kontrollen aus den Akten ersichtlich waren, wurden nicht in den Vergleich tatsächliche Überlebenszeit versus durch CIP geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit einbezogen (insgesamt 6 Fälle). Durch Erfassung von Rezidivdaten konnte der prozentuale Anteil auftretender Rezidive im Kollektiv sowie der Anteil rezidivfreier Patienten aufgezeigt werden. Von Rezidivfreiheit wurde gemäß Spiessl [97] erst 6 Monate nach erfolgter Therapie gesprochen.

3.2.2 Erfassung von Patientendaten im CIP

Mittels CIP wurden im Zeitraum von 1992-1996 die Angaben von 93 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle für einen Vergleich herangezogen.

Als Voraussetzung für die Aufnahme in die CIP-Datenbank galten:

- die Therapie unvorbehandelter Primärtumoren in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- die Vollständigkeit aller notwendigen Patientendaten mit Datum und Status der letzten Kontrolle (Sterbedatum oder Kontrollstatus alive)

Für die im CIP erfassten Parameter gelten folgende Zuordnungen:

- Tumorgröße in cm: 0-1 cm, 1-2 cm, 2-3 cm, ... , > 8 cm
- Tumordinfiltration: oberflächlich, tief, in benachbarte Strukturen
- Tumorlokalisation: präkanin, postkanin, retromolar
- Lymphknoten: klinisch positiv, fixiert, anderer Status
- Therapie des Primärtumors: Radio (+ Chemo)
rad. Operation (+ Radio) (+ Chemo)
kurative Chemo (+ Radio) (+ Chemo)
palliative Operation (+ Radio) (+ Chemo)
- Alter: Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich

Als wesentliche, prognoserelevante, jedoch bisher nicht im CIP enthaltene Faktoren wurden folgende Parameter zusätzlich überprüft (vgl. auch Tab. 3.2-1).

- der histologische Malignitätsgrad (Grading), der prätherapeutisch jedoch nicht erfassbar ist
- Alkoholkonsum
- Nikotinkonsum

Bemerkungen zur Datenerfassung im CIP:

- Im Rahmen der DÖSAK Analyse hatten sich folgende 5 Parameter für die 5-Jahres Überlebensraten als prognostisch ungünstig erwiesen und lassen somit auf eine verringerte 5-Jahres Überlebensrate schließen:

-Tumorgröße > 4 cm

-Infiltrationstiefe > 0,5 cm (tief, in benachbarte Strukturen)

-klinisch positive, fixierte Lymphknoten

-Alter > 70 Jahre

-Metastasen

Bemerkungen zur klinikinternen Datenerfassung mit CIP:

um die Daten objektiv betrachten zu können, entspricht das Erstbehandlungsdatum dem OP-Datum. Ausgehend von diesem Zeitpunkt wird der Beobachtungszeitraum festgelegt.

Die Überlebenszeit ergibt sich aus dem Zeitraum zwischen OP-Datum und dem Ende des Beobachtungszeitraums von 60 Monaten bzw. dem Sterbedatum. Das Ende des Beobachtungszeitraums wird durch den letzten Kontrolltermin festgesetzt und entspricht daher nicht unbedingt dem tatsächlichen Überleben.

3.3 Statistische Auswertmethoden

Als Ausgang der statistischen Auswertung im Rahmen der DÖSAK-Studien wurden die Überlebenszeiten einer Krebspopulation betrachtet, deren grafische Darstellung anhand von 5-Jahres-Überlebenskurven mit Berechnung der 1-5 Jahres-Überlebensraten erfolgte. Überlebensraten geben nach Hudec et al. [33] nur Aufschluss über einen bestimmten Zeitpunkt. Mit Überlebenskurven erhält man Einblick über das Sterbeverhalten während des gesamten Beobachtungszeitraums. Hier kann die Wahrscheinlichkeit abgelesen werden, mit welcher ein Individuum einer Population eine bestimmte Zeitspanne überlebt.

Die Gesamtüberlebenskurve für das Hallenser Patientenkollektiv von 1992-1996 wurde mit Hilfe der auf Kaplan und Meier (1958) zurückgehenden Produkt-Limit-Schätzung berechnet. Diese Form der Schätzung wird nach Hudec et al. [33] der Forderung nach einer effizienten Auswertung zensierter Überlebenszeiten, also solcher von Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebt bzw. durch ein konkurrierendes Ereignis aus der Beobachtungsstudie ausgeschieden sind, gerecht.

Alle quantitativen Variablen (klinische Parameter) wurden mit Hilfe von Häufigkeitstabellen dargestellt.

Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm STD$) wurden angegeben. Das 95% - Konfidenzintervall sowie die Odds Ratio (Quotenverhältnis oder Risikoverhältnis) wurden beschrieben. Für die Überlebenszeiten wurde der Median angegeben. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ vorausgesetzt.

Die Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows, Release 10.0.

Folgende Verfahren wurden zur statistischen Auswertung der Daten verwendet.

3.3.1 Die Kaplan-Meier-Methode

Die Statistiker E. M. Kaplan und Paul Meier haben 1958 eine Methode zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten entwickelt, die die Informationen

aller Patienten so weit wie möglich berücksichtigt. Immer dann, wenn für einen Fall das Zeitereignis (Tod, Rezidiv usw.) eintritt, werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der noch Lebenden neu berechnet. Wie bei allen Überlebensanalysen werden auch bei der Kaplan-Meier-Methode Anfang und Ende der Studie festgelegt. Es gibt Fälle, bei denen das Zeitereignis eintritt und zensierte Fälle, bei denen das Zeitereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eintritt. „Echt“ bedeutet, dass der Patient „echt“ an dieser Krankheit verstorben ist. „Zensiert“ bedeutet, dass der Patient die Beobachtungszeit überlebt oder sich durch ein konkurrierendes Ereignis der weiteren Beobachtung entzogen hat. Bei dieser Methode ist es im Gegensatz zu den Sterbetafeln nicht nötig, die beobachteten Überlebenszeiten in Intervalle einzuteilen [39].

3.3.2 Die Cox-Regression

Die Cox-Regressions-Methode ist ein multivariates Analyseverfahren, mit dem man untersuchen kann, ob vermutete Einflussfaktoren (Vorhersagevariablen, Risikofaktoren) einen prognostischen Wert für die Überlebenszeitverteilung haben.

Das Regressionsmodell wurde 1972 bzw. 1975 von Cox konzipiert und ist eine der logistischen Regression verwandte Methode.

Gegenwärtig ist dieses Modell ein Standardinstrument in der klinischen Krebsforschung, das die Möglichkeit einer individuellen Prognosestellung ermöglicht [39].

3.3.3 Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test

Bei den meisten medizinischen Untersuchungen werden mehrere Merkmale für jeden Probanden erfasst. Deshalb ist es auch von besonderem Interesse, den Zusammenhang zwischen zwei oder mehreren Merkmalen zu untersuchen. In der Medizin sind solche Zusammenhänge vom Zufall beeinflusst, so dass es nicht möglich ist, exakte Aussagen oder Vorhersagen zu treffen. Die Aufgabe der Statistik besteht darin, den Zusammenhang zwischen den Merkmalen nachzuweisen und zu beschreiben.

Zusammenhänge zwischen nicht-metrischen, also nominal- oder ordinalskalierten Variablen mit nicht zu vielen Kategorien, lassen sich in Kreuztabellen darstellen. Ein Test, der überprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwartenden Häufigkeiten unterscheiden, ist der Chi-Quadrat-Test [39].

3.3.4 Individuelle Prognosestellung mit CIP

CIP, „Computerunterstützte individuelle Prognosestellung“, basiert auf den Daten der „Prospektiven DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx“.

Das Programm ermöglicht eine rasche und unkomplizierte individuelle Prognosestellung, die graphisch durch eine geschätzte Überlebenskurve dargestellt wird. Vergleichend erscheint eine Überlebenskurve einer demographisch vergleichbaren Normalpopulation gemäß der amtlichen Sterbetafel.

Beobachtung der individuellen Prognose einzelner Patienten:

Nach Eingabe prognostisch relevanter Faktoren oder Patientenmerkmale erhält man die individuelle Prognose des Patienten in Form einer geschätzten 5-Jahres-Überlebenskurve und einer 1-bis 5-Jahres Überlebensrate neben denen einer entsprechenden Normalpopulation.

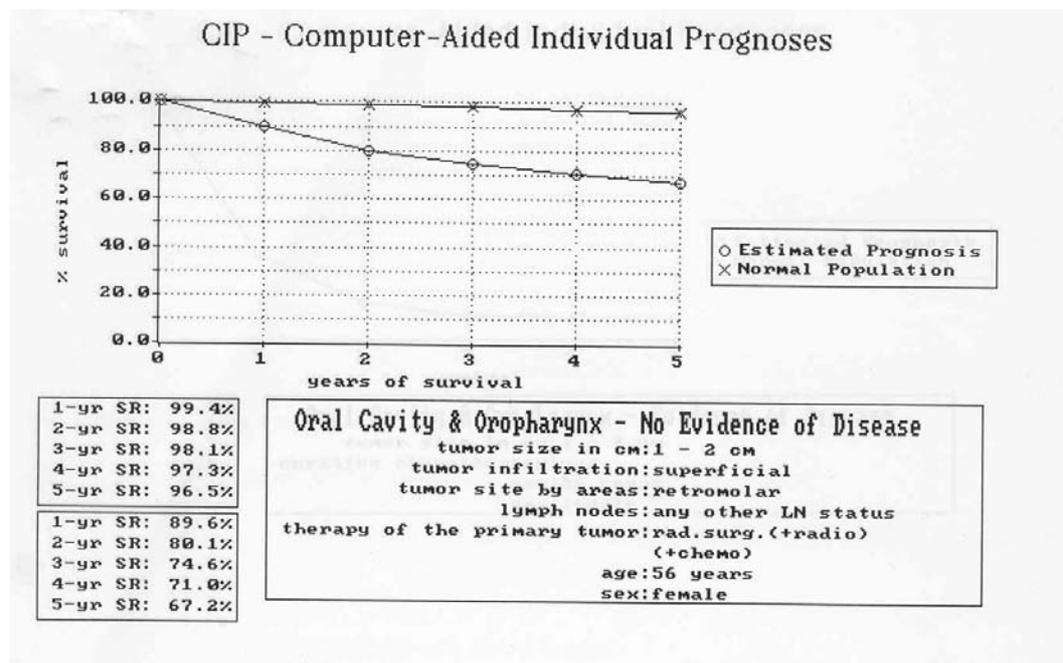


Abbildung 3.3-1 Beispiel einer mit CIP berechneten 5-Jahres-Überlebenskurve bei kurativer Therapie

CIP - Computer-Aided Individual Prognoses

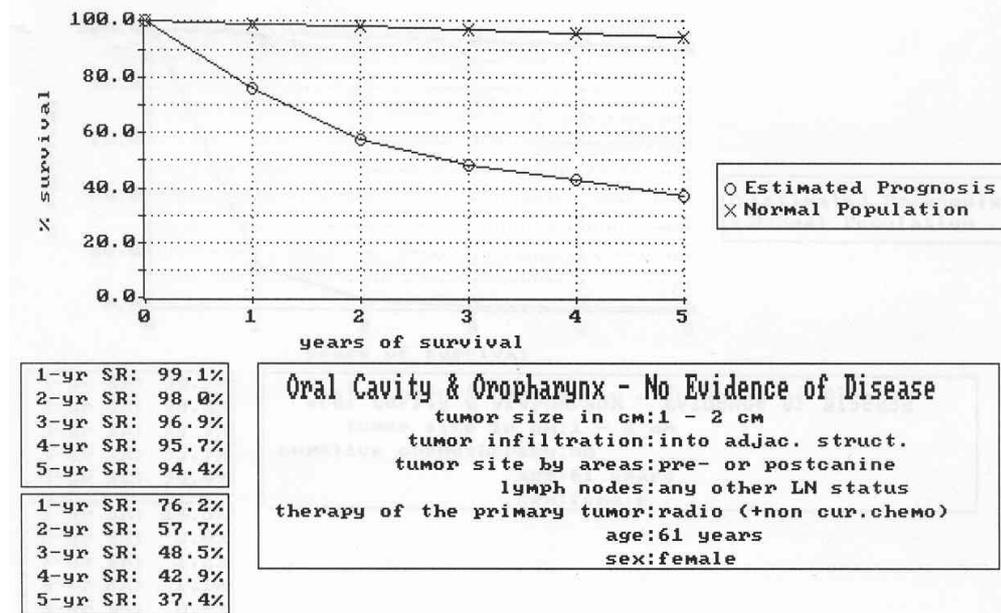


Abbildung 3.3-2 Beispiel einer mit CIP berechneten 5-Jahres-Überlebenskurve bei nicht radikal intendierter Therapie mit den Parametern Alter, Geschlecht, Tumorgöße, Infiltration, Lokalisation, Lymphknoten, Therapie

Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei kurativer Therapie 67,2 %. Bei nicht radikal intendierter Therapie würde sie auf 37,4 % sinken. D.h., die Indikationsstellung für eine kurativ intendierte Behandlung ist gerechtfertigt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

4.1.1 Das Patientengut der Klinik

In diese Studie wurden aus dem Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 1996 93 Patienten mit primären, unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Halle-Wittenberg nach den CIP Kriterien aufgenommen. Diese Patientenzahl stellt eine ausreichend große Gruppe dar, um statistische Tests und Vergleiche durchführen zu können. Die Datenzusammenstellung erfolgte rein retrospektiv.

Davon waren 64 Männer (68,8 %) und 29 Frauen (31,2 %), wobei der Männeranteil in dieser Studie meines Erachtens unter dem statistischen Durchschnitt liegt.

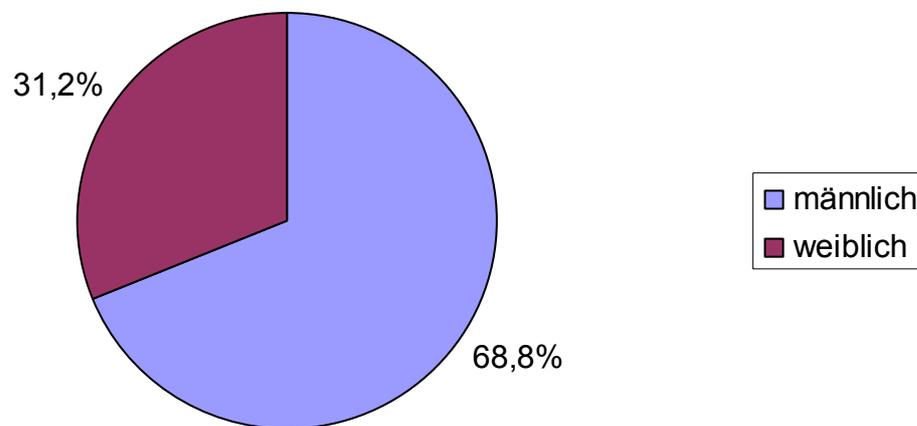


Abbildung 4.1-1 Geschlechterverteilung der Patienten

Das Durchschnittsalter lag bei $56,7 \pm 10,7$ Jahre (MW \pm STD), welches meines Erachtens unter dem statistischen Durchschnitt liegt. Die Altersspanne betrug 57 Jahre, der jüngste Patient war 27, der älteste 84 Jahre alt.

18 Frauen (62,1 %) waren $> 50 \leq 70$ Jahre alt, 5 (17,2 %) waren bis zu 50 Jahre alt und 6 (20,7 %) älter als 70 Jahre.

Bei den Männern verhielt sich die Altersverteilung wie folgt, 16 (25 %) waren bis zu 50 Jahren alt, 42 (65,6 %) waren $> 50 \leq 70$ Jahre alt und 6 (9,4 %) waren > 70 Jahre.

Tabelle 4.1-1 Altersverteilung und Geschlechterverteilung bei 93 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle

Alter	männlich	weiblich
0-30	1	0
31-40	1	1
41-50	14	4
51-60	31	13
61-70	11	5
71-80	6	4
81-84	0	2

4.1.2 Verteilung der im CIP relevanten Faktoren

Im Rahmen der „Computerunterstützten individuellen Prognosestellung“ stellen sich neben der bereits aufgeführten Geschlechterzugehörigkeit und dem Alter die Tumorgroße, die Infiltration, die Lokalisation, der Lymphknotenstatus und die Therapie als prognostisch relevant dar (s. vorne). Im Folgenden sollen nun die Häufigkeiten dieser einzelnen Prognoseparameter bei den untersuchten 93 Patienten aufgeführt werden.

Häufigkeiten der Tumorgroßen

Tumorgroße	Absolute Werte
< 2 cm	32
$> 2 \text{ cm} \leq 4 \text{ cm}$	43
$> 4 \text{ cm}$	18

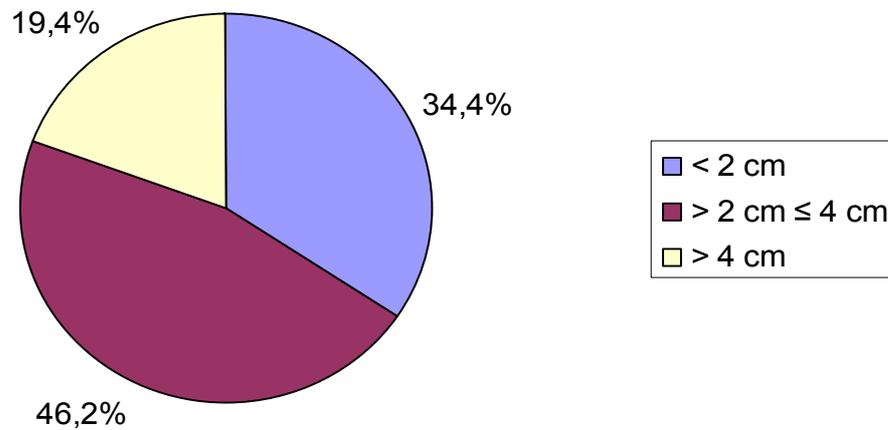


Abbildung 4.1-2 Tumorgrößen der Plattenepithelkarzinome

Bei 32 Patienten (34,4 %) war die Tumorgröße < 2 cm, bei 43 Patienten (46,2 %) war sie > 2 cm ≤ 4 cm und bei 18 Patienten (19,4 %) war die Tumorgröße > 4 cm.

Häufigkeiten der Tumorstadien

Tumorstadium	Absolute Werte
T1	28
T2	27
T3	8
T4	30

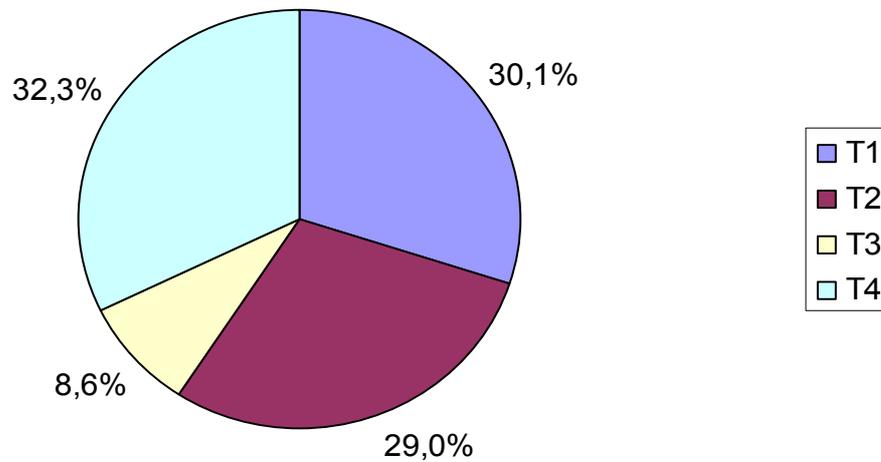


Abbildung 4.1-3 Tumorstadien der Plattenepithelkarzinome

Bei 28 (30,1 %) Patienten lag das Tumorstadium T1 vor, bei 27 (29 %) das Stadium T2, bei 8 (8,6 %) das Stadium T3 und bei 30 Patienten (32,3 %) infiltrierte das Karzinom Nachbarstrukturen.

Häufigkeiten der Infiltrationstiefen

Infiltrationstiefen	Absolute Werte
Oberflächlich	26
Tief	17
Infiltration von Nachbarstrukturen	50

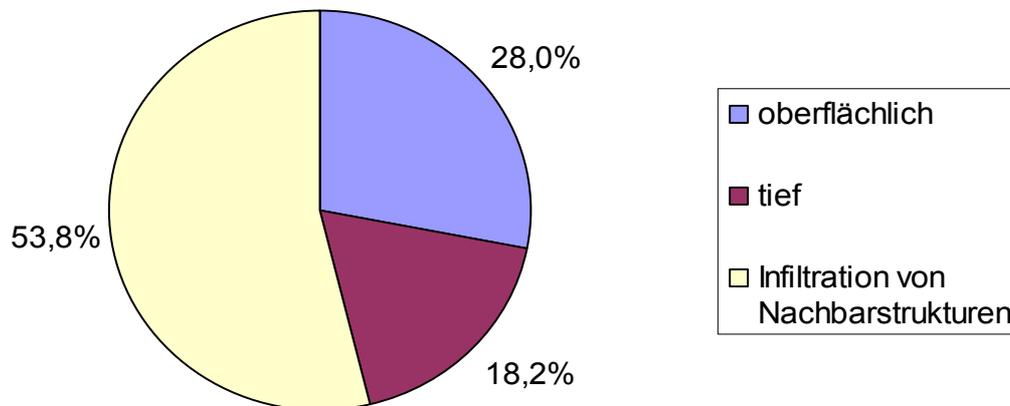


Abbildung 4.1-4 Infiltrationstiefen der Plattenepithelkarzinome

Bei 50 Patienten (53,8 %) infiltrierte das Karzinom Nachbarstrukturen. Durch pathoanatomische Befunderhebung konnte bei 26 Patienten (28 %) eine oberflächliche Infiltration (< 5 mm) festgestellt werden, bei 17 (18,2 %) kamen tief infiltrierende Karzinome (> 5 mm) vor. Aufgrund häufig unzureichender Informationen über Infiltrationstiefen in Krankenblättern wurden diese Informationen von den Pathologen übernommen. Obgleich eigentlich nur prätherapeutische Parameter erfassbar waren.

Häufigkeiten der Lokalisationen

Lokalisation	Absolute Werte
präkanin	6
postkanin	61
retromolar	26

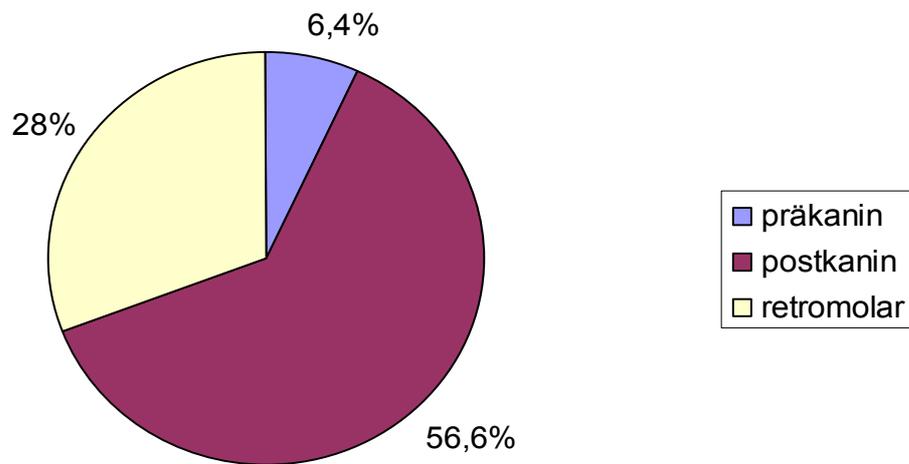


Abbildung 4.1-5 Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome

Bei 6 Patienten (6,4 %) war eine präkanine Lokalisation zu beobachten, bei 61 Patienten (65,6 %) befand sich das Karzinom in postkaniner Lage und bei 26 Patienten (28 %) in der retromolaren Region.

Häufigkeiten der Lymphknotenbefunde

Lymphknotenbefund	Absolute Werte
N0	36
N1	28
N2	22
unbekannt	7

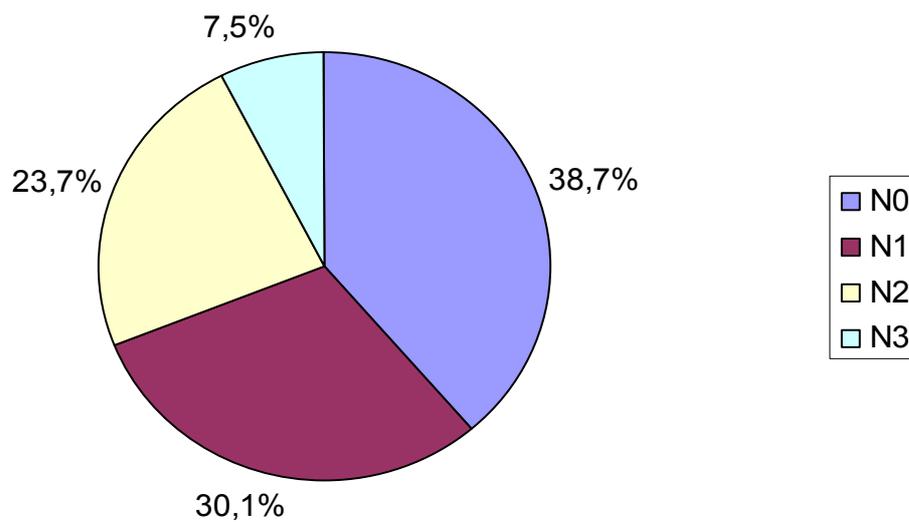


Abbildung 4.1-6 Verteilung der Lymphknoten-Kategorien N0-N2

36 Patienten (38,7 %) hatten keine regionalen Lymphknotenmetastasen. Der Lymphknotenstatus N1 kam 28 mal vor, der Status N2 22 mal. Der prozentuale Anteil der Kategorien N1 und N2 lag bei 30,1 % bzw. 23,7 %. Bei 7 (7,5 %) der untersuchten Patienten waren die Angaben bezüglich des Lymphknotenstatus fehlend.

Häufigkeiten der Therapiemodelle

Therapie	Absolute Werte
Radikal intendiert	45
Radikal intendiert+radio	35
Radikal intendiert+chemo+radio	5
Palliativ nur PE	2
Radio	5
Radio+chemo	1

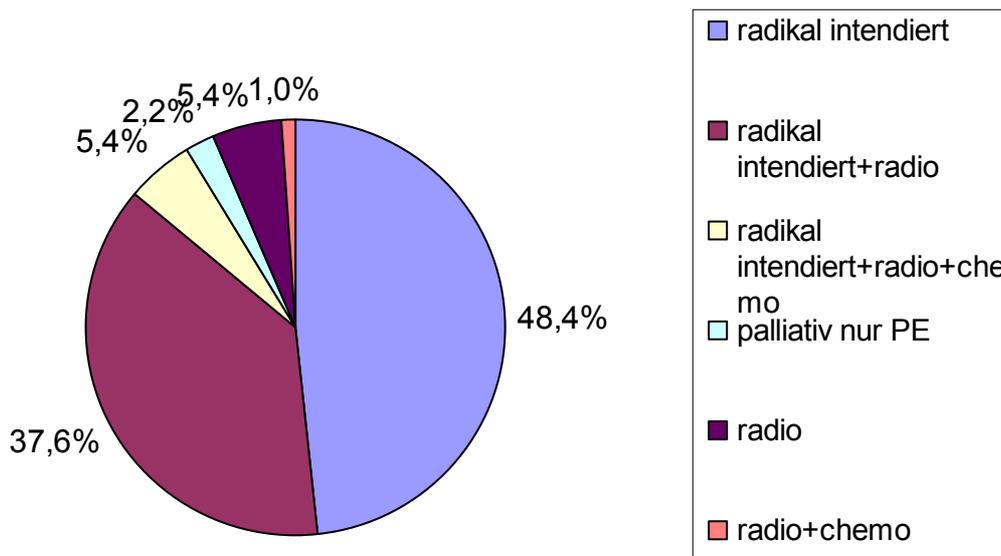


Abbildung 4.1-7 Die Therapie der Plattenepithelkarzinome

In Halle wurden 48,4 % (45 Patienten) Patienten radikal (kurativ) operiert. Bei 43 % (40) der Patienten wurde vor oder nach erfolgter radikal intendierter Operation eine adjuvante Therapie eingeleitet. 8,6 % (8) der Patienten wurden unter palliativer Zielsetzung behandelt.

4.2 Die im CIP ermittelte Überlebenswahrscheinlichkeit

Für jeden der in diese Studie aufgenommenen Patienten wurde eine 5-Jahres-Überlebenskurve (Prognose) im CIP ermittelt. Diese ergab sich nach Eingabe der sieben prognostisch wichtigen Parameter: Tumorgöße, Infiltration, Lokalisation, Lymphknoten, Therapie, Alter und Geschlecht. Für jedes Jahr wurde eine Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent bis zur Beendigung des Beobachtungszeitraums nach 5 Jahren angegeben (siehe Abbildung 3.3-1).

Die resultierende geschätzte Überlebenskurve steht im Vergleich zu Werten einer demographisch vergleichbaren Normalpopulation gemäß der amtlichen Sterbetafel.

Nach erfolgter deskriptiver Analyse ergab sich für die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit der 93 Patienten nach 5 Jahren ein Mittelwert von 33,9 % \pm 19,0 % (MW \pm STD). Der Median lag bei 31 Monate. Die Spannweite, die die Differenz zwischen dem größten und dem kleinsten Wert beschreibt, betrug hier 75. Das Minimum betrug 0 %, das Maximum lag bei 75 % (siehe Tab. 4.2-1 und Abb. 4.2-1)

Tabelle 4.2-1 Die mittels CIP geschätzte 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit (%) der Hallenser Patientengruppe

Merkmal	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
geschätzte 5-J-ÜLW (%)	33,8817	31,0	18,98045	,00	75,00

Das Balkendiagramm verdeutlicht zusätzlich die im CIP ermittelte geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit.

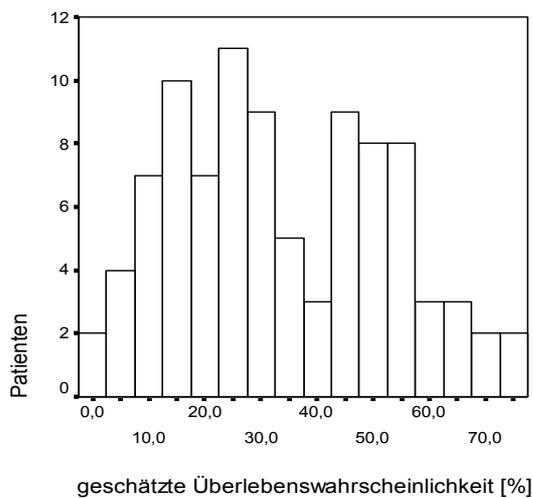


Abbildung 4.2-1 Die mittels CIP geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der 93 Patienten

4.2.1 Die tatsächlich beobachtete Überlebenszeit

Das Minimum des beobachteten Überlebens betrug 0 Monate, das Maximum 60 Monate (Ende des Beobachtungszeitraums).

Im Folgenden soll die beobachtete Überlebenszeit anhand der Produkt-Limit-Schätzung, die zur Berechnung der Gesamtüberlebenskurve dient, graphisch dargestellt werden.

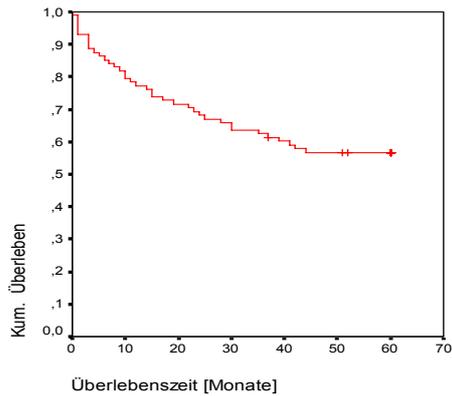


Abbildung 4.2-2 Tatsächlich beobachtete Überlebenszeit des Hallenser Kollektivs
Die tatsächliche 5-Jahres-Überlebensrate betrug im Kollektiv 56,7 %.

4.3 Prognostisch relevante Faktoren bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

4.3.1 Prognosefaktor TumorgroÙe

Abbildung 4.3-1 zeigt die Überlebenskurven in Abhängigkeit von der TumorgroÙe auf.

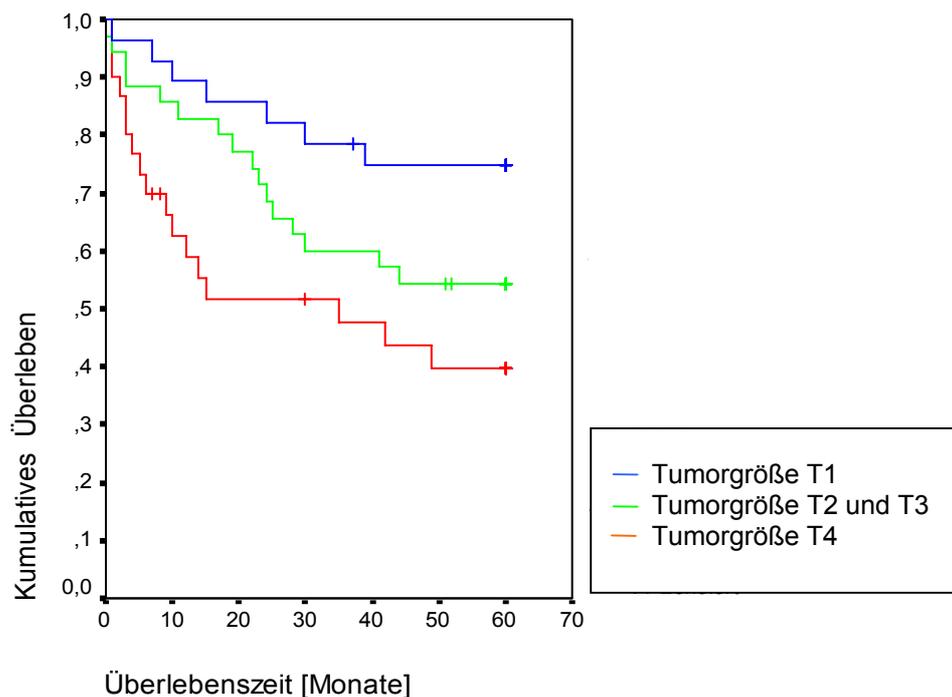


Abbildung 4.3-1 Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (n=93)

Aufgrund der relativ kleinen Stichprobe von nur 8 Patienten mit T3 Karzinomen wurden zur besseren statistischen Auswertung T2/T3 – Tumoren hinsichtlich ihres Überlebens zusammengefasst. Die Patienten mit T1 Karzinomen hatten hiernach eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74,8 %. Die Patienten mit T2 und T3 Karzinomen hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 54,3 %. Bei T4 Karzinomen lag die 5 J-ÜR bei ca. 40 %. Die Tumorgroße erwies sich wie auch im CIP als prognostisch relevanter Faktor ($p < 0,05$).

4.3.2 Prognosefaktor Infiltrationsgrad

Abbildung 4.3-2 vermittelt einen Eindruck der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom (posttherapeutisch bestimmten) Infiltrationsgrad.

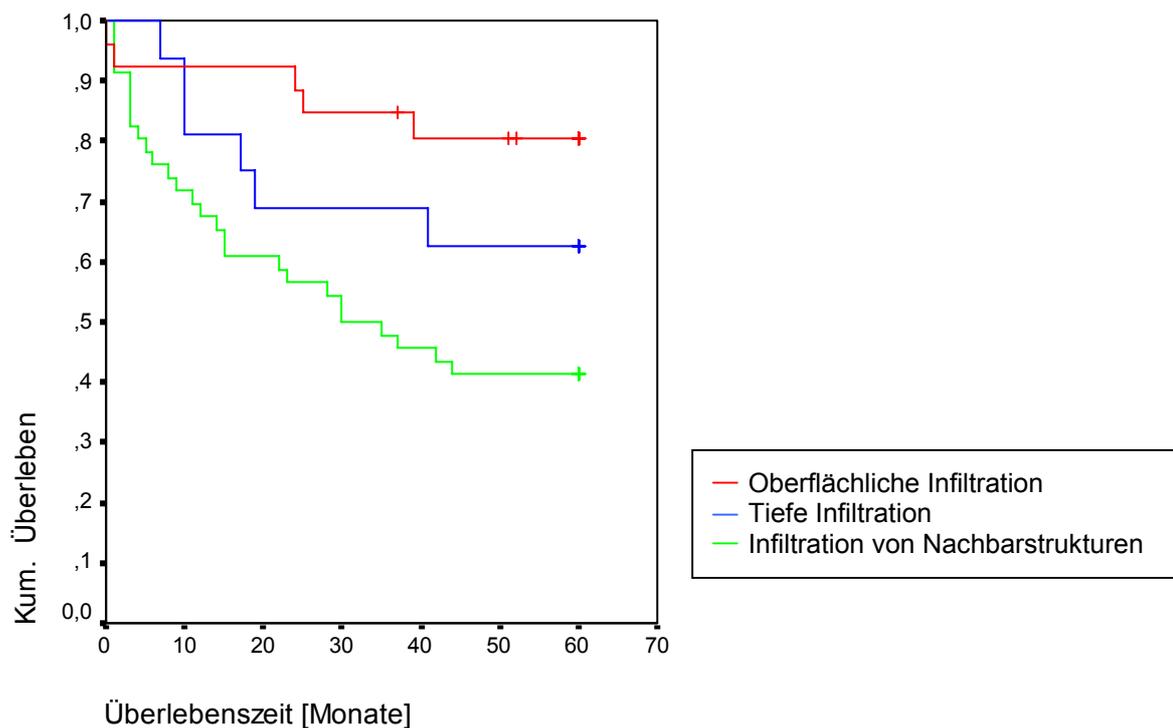


Abbildung 4.3-2 Überlebensrate (-kurve) in Abhängigkeit von der Infiltration (n=93)

Die Patienten mit Tumoren oberflächlicher Infiltration hatten die beste Überlebensprognose. Die Überlebensfunktion der 50 Patienten mit Tumoren, welche die Nachbarstrukturen, vor allem den Knochen infiltrieren, lag am niedrigsten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei oberflächlicher Infiltration bei 80,6 % und bei tiefer Infiltration bei 62,5 %. Bei der Infiltration von Nachbarstrukturen betrug die 5-Jahres-

Überlebensrate ca. 40 %. Hervorzuheben ist hier der deutliche Unterschied des 5-Jahres-Überlebens bei Infiltration von Nachbarstrukturen mit ca. 40 % versus dem 5-Jahres-Überleben bei oberflächlicher Infiltration von > 80 %. Die drei analysierten Stufen der Infiltration erwiesen sich wie im CIP als prognostisch bedeutsam ($p < 0,05$).

4.3.3 Prognosefaktor Lokalisation

Abbildung 4.3-3 zeigt die Überlebenskurve in Abhängigkeit von verschiedenen Lokalisationen. Die Lokalisationen prä- und postkanin wurden aufgrund der niedrigen Fallzahl von nur 6 Patienten mit präkaniner Lokalisation in einer Kurve zusammengefasst. Die andere Kurve ist die mit retromolarer Lokalisation.

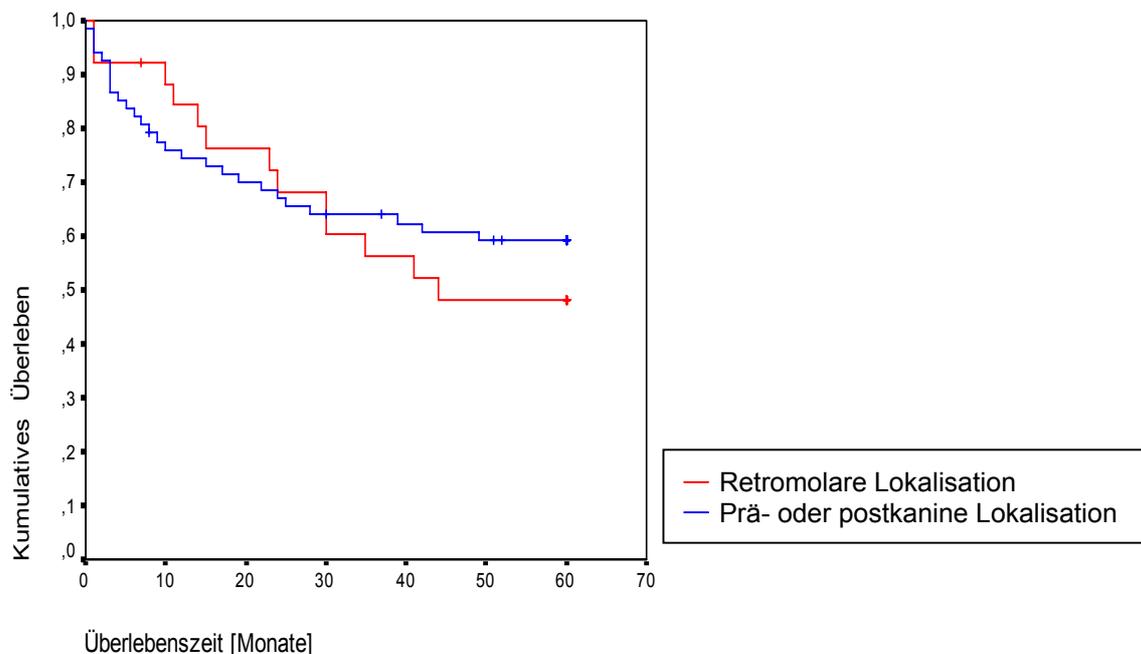


Abbildung 4.3-3 Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Lokalisation (n=93)

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei prä- und postkaniner Lokalisation bei 59,1 % bei retromolarer Lokalisation bei 48,2 %. Auffallend an dieser Abbildung ist, dass sich die beiden Überlebenskurven kreuzen. Erst nach 2 Jahren wurde das deutlich günstigere Überlebensverhalten bei prä- und postkaniner Lokalisation sichtbar. Die Lokalisation der Tumoren hatte jedoch im Gegensatz zum CIP keinen prognostisch relevanten Einfluss auf das beobachtete Überleben in der Hallenser Gruppe ($p > 0,05$).

4.3.4 Prognosefaktor Lymphknoten

Im Kollektiv geht die Spannweite der Lymphknotenkategorien von N0 bis N2. Abbildung 4.3-4 zeigt diese Kategorien in Abhängigkeit von der Überlebensdauer auf.

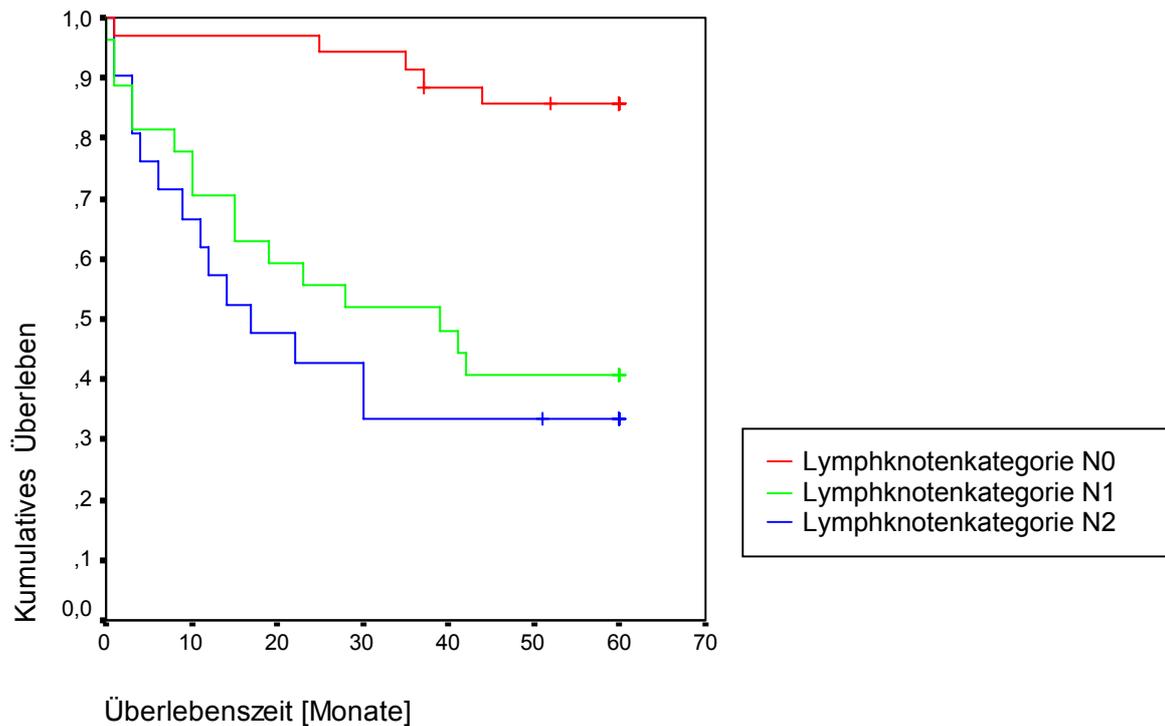


Abbildung 4.3-4 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (n=93)

Die Kategorie N0 hatte im Kollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85,6 %. Die Kategorie N1 hingegen zeigte nur eine 5 Jahres-Überlebensrate von 40,7 % auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Kategorie N2 lag mit ca. 30 % noch niedriger. Im Median überlebten die Patienten mit einem N1-Status 39 Monate. Der Lymphknotenbefall bzw. dessen Ausdehnung zeigte wie auch im CIP einen signifikanten Einfluss auf die beobachtete Überlebenszeit ($p < 0,05$).

4.3.5 Prognosefaktor Therapie

Abbildung 4.3-5 zeigt die Auswirkung der Therapieformen auf das Überlebensverhalten. Die verschiedenen Therapieformen wurden zusammengefasst, so dass 2 Kurven entstanden, eine Kurve beinhaltet die Überlebenszeit nicht kurativ behandelter Patienten, solcher die unter palliativer Zielsetzung therapiert wurden, die andere die der radikal chirurgisch behandelten Patienten einschließlich eventueller adjuvanter Therapie.

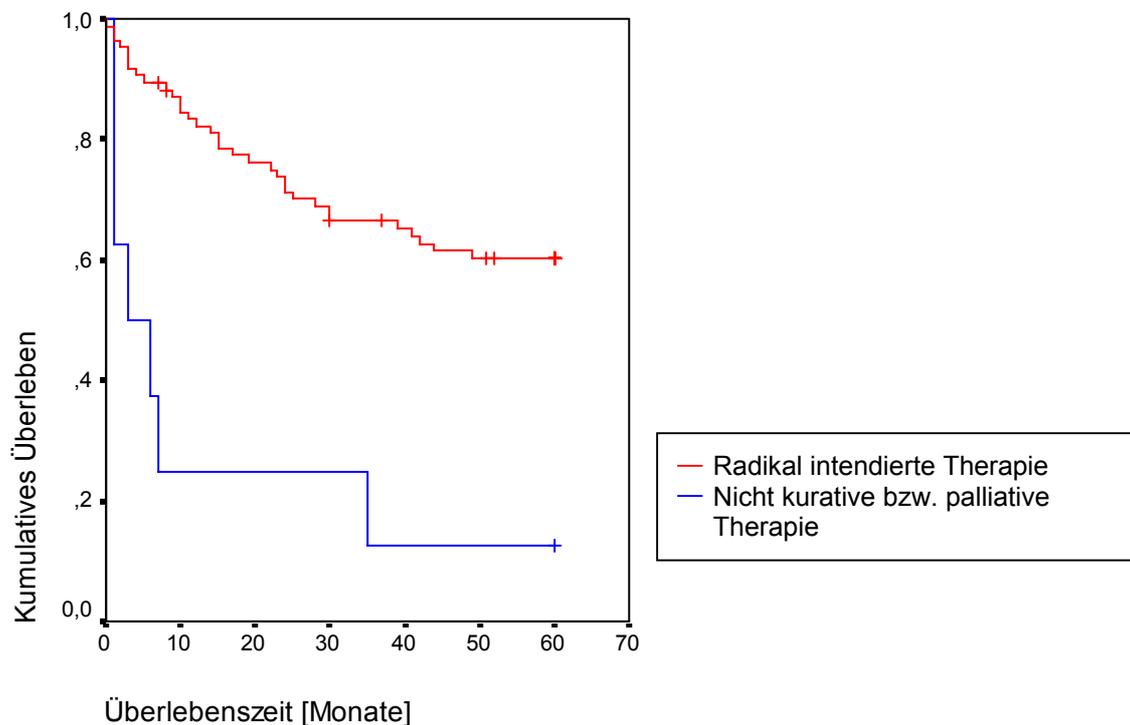


Abbildung 4.3-5 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapie (n=93)

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den zielgerecht radikal chirurgisch behandelten Patienten einschließlich eventueller prä- oder postoperativer Strahlentherapie und/oder Chemotherapie 60,2 %. Die der nicht kurativ behandelten bzw. behandelbaren Patienten mit Strahlen- und/oder Chemotherapie lag bei ca. 10%. Die Art der Therapie zeigte sich genauso wie im CIP als prognostisch bedeutsam ($p < 0,05$).

4.3.6 Prognosefaktor Alter

Die Einteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen wurde entsprechend der Alterseinteilung des TPI vorgenommen. Es entstanden 3 Altersgruppen. Die Altersgruppe 1 umfasst Patienten im Alter von < 50 Jahren, in Gruppe 2 sind Patienten im Alter von $\geq 50 < 70$ Jahre zusammengefasst. Die Altersgruppe 3 beinhaltet Patienten ≥ 70 Jahre. Abbildung 4.3-6 zeigt den Einfluss des Alters auf das Überlebensverhalten.

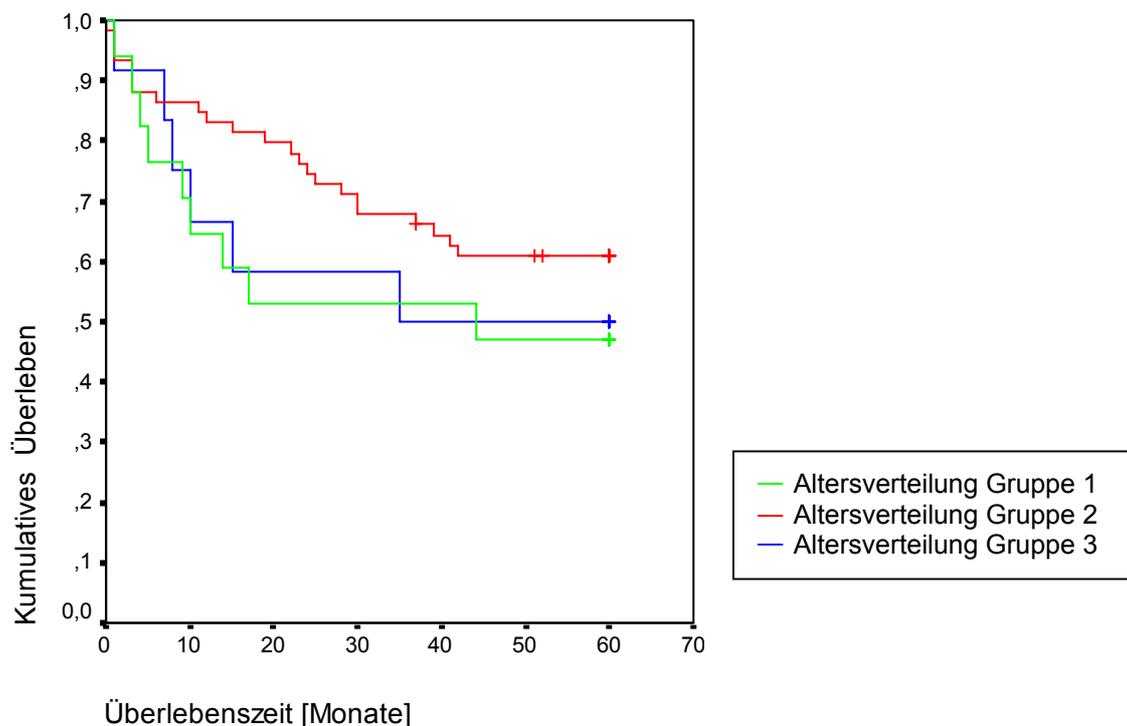


Abbildung 4.3-6 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Alter

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 47,1 % bei den jüngeren Patienten und 60,9 % bei Gruppe 2. Im Hallenser Krankengut wies diese Gruppe (Patienten mit dem typischen Alter für Mundhöhlenkarzinome) das höchste Überlebensverhalten auf. In der Gruppe 3 wiederum fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50 %. Bei Zusammenschluss der Gruppen 1 und 3 ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,3 %. Der Prognosefaktor Alter erwies sich im Gegensatz zum CIP nicht als prognostisch relevant ($p > 0,05$).

4.3.7 Prognosefaktor Geschlecht

Abbildung 4.3-7 zeigt das Überlebensverhalten des männlichen und weiblichen Geschlechts bezogen auf 5 Jahre auf.

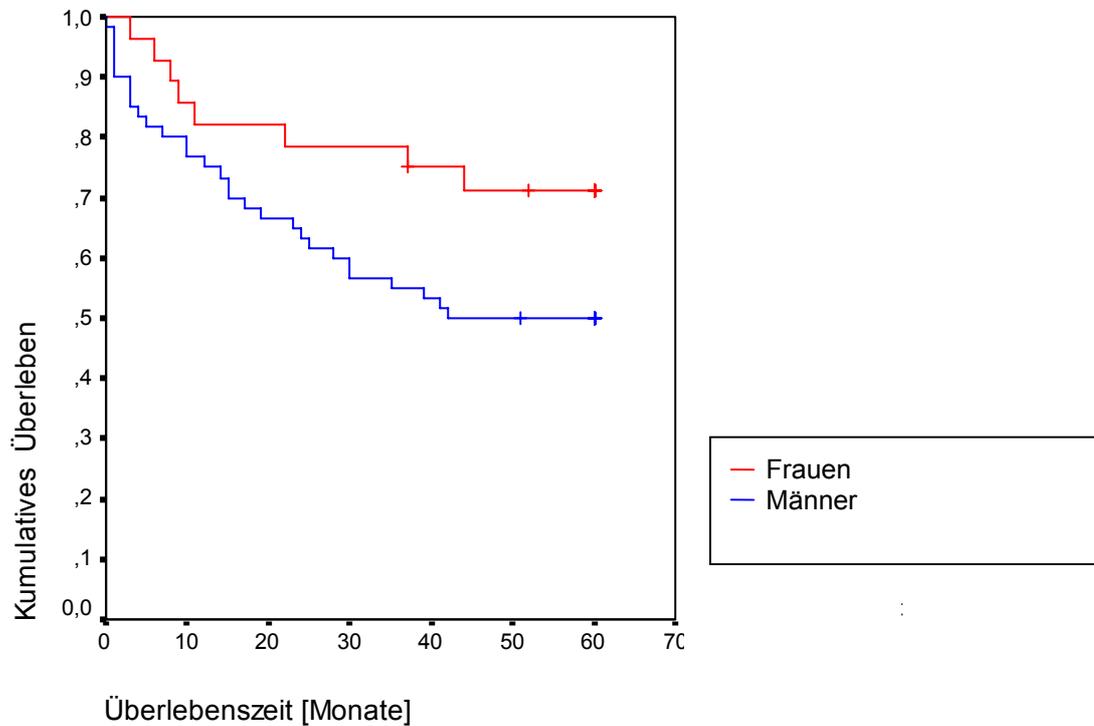


Abbildung 4.3-7 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Frauen erreichten mit 71,3 % eine deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensrate als die Männer mit 50,0 %. Die Geschlechterzugehörigkeit zeigte wie im CIP einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$).

4.4 Zusätzliche prognostische Faktoren

Bisher wurden die im CIP aufgeführten sieben prognostischen Parameter in deskriptiver Analyse sowie im Überlebensverhalten bezogen auf die Hallenser Patientengruppe aufgezeigt. Im Folgenden sollen nun weitere Parameter in die Analyse einfließen, die nach Literaturangaben ebenfalls Auswirkung auf die Prognose bzw. das Überlebensverhalten von an Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle erkrankten Patienten haben [2, 42]. Hierzu gehören der Tabak- und

Alkoholkonsum sowie das histologische Grading. Die prognostische Bedeutung des Gradings wird schon seit Jahren in der Literatur diskutiert und bestätigt, beispielsweise in einer Überprüfung des TPI des DÖSAK am Krankengut der Hallenser Klinik aus dem Jahr 1985. Darin wurde darauf hingewiesen, dass im TPI im Vergleich zu anderen Klassifikationssystemen (TNM) zwar sehr viel mehr prognostisch relevante Faktoren Berücksichtigung fanden, jedoch wurde die Notwendigkeit zur Ergänzung durch histologische Faktoren, vornehmlich durch das Grading, aufgezeigt. Zusätzlich sollte eine Trennung in die zwei Organlokalisationen „Lippe“ und „Mundhöhle und Oropharynx“ erfolgen, um durch den TPI eine verlässliche Prognosestellung für den Einzelpatienten und Vergleiche unter standardisierten Bedingungen zu ermöglichen [104].

4.4.1 Der Tabakkonsum

Tabelle 4.4-1 Tabakkonsum bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen

Nikotin	Häufigkeiten	
	absolut	relativ (%)
nein	27	29
ja	62	66,7
unbekannt	4	4,3
Gesamt	93	100

Hieraus geht hervor, dass 62 der untersuchten Patienten (66,7 %) regelmäßig Rauchen.

Abbildung 4.4-1 zeigt das 5-Jahres-Überlebensverhalten von Rauchern und Nichtrauchern auf.

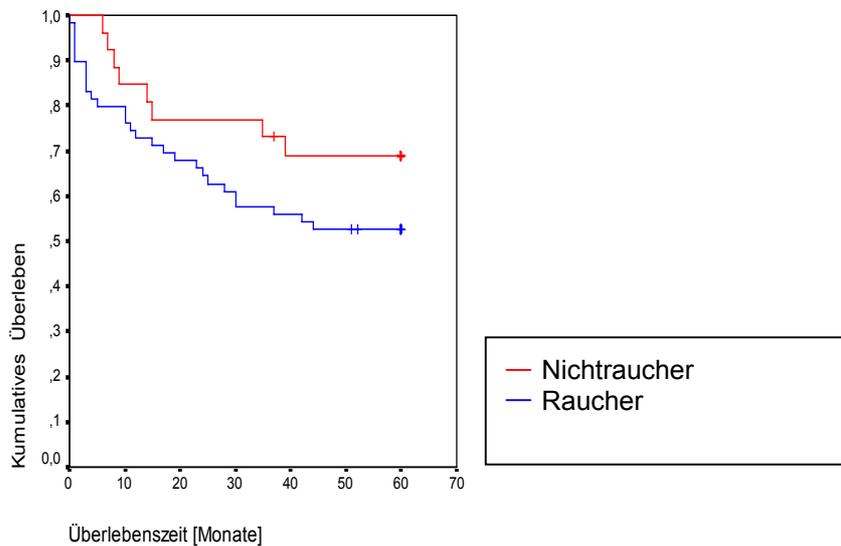


Abbildung 4.4-1 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tabakkonsum (n=93)

Obgleich die 5-Jahres-Überlebensrate der Nichtraucher bei 69,0 % lag und die der Raucher bei 52,5 %, zeigte der Tabakkonsum bei der vorliegenden Gruppengröße (noch) keinen signifikanten Einfluss auf das beobachtete Überlebensverhalten ($p > 0,05$).

Genauere Angaben (Tabakjahre) waren aus den Krankenblättern leider nicht zu entnehmen.

4.4.2 Alkoholkonsum

Tabelle 4.4-2 zeigt eine Häufigkeitstabelle mit Angaben zum Alkoholkonsum der untersuchten Patienten.

Tabelle 4.4-2 Alkoholkonsum bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen

Alkoholkonsum	Häufigkeiten	
	absolut	relativ (%)
nein	18	19,3
normal	37	39,8
mäßig	24	25,8
Alkoholsucht	9	9,7
unbekannt	5	5,4
Gesamt	93	100

Demnach gaben 39,8 % der Patienten an, keinem übermäßigen Alkoholkonsum zu fröhnen. Dabei ist die Art der Angaben vom subjektiven Empfinden des einzelnen abhängig, und kann somit nur weniger stark gewichtet werden. Nur 9 (9,7 %) der Patienten litten an Alkoholsucht. 24 Patienten (25,8 %) mit mäßigem Alkoholkonsum, d.h. ein regelmäßiger Genuss auch von hochprozentigen Alkoholika, waren im Kollektiv vertreten. 5 (5,4 %) der Patienten machten diesbezüglich keine Angaben.

In Abbildung 4.4-2 wird das Überlebensverhalten in Bezug auf den Alkoholkonsum aufgezeigt.

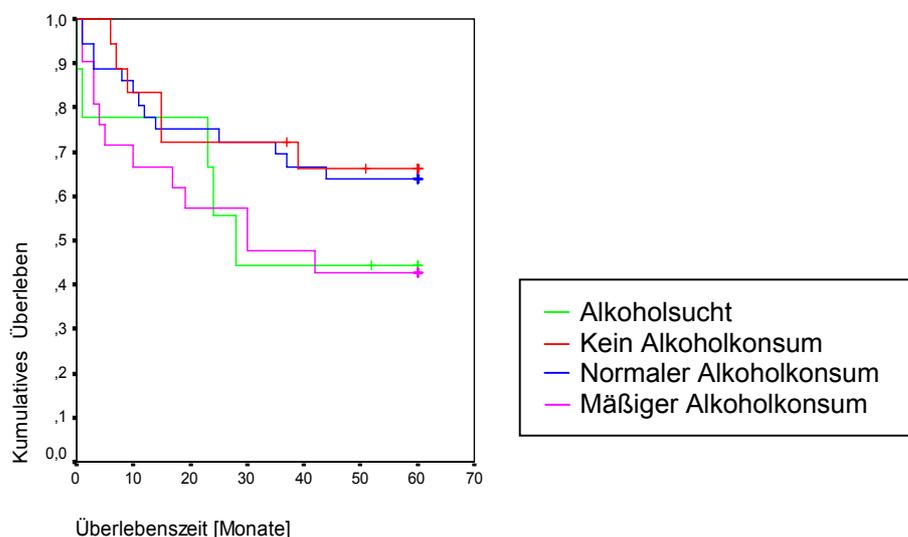


Abbildung 4.4-2 die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum (n=93)

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten, die keinen Alkohol konsumierten, bei 66,2 % bei denen mit normalem Alkoholkonsum bei 63,9 %. Bei Patienten mit mäßigem Alkoholkonsum oder Alkoholsucht lag sie deutlich niedriger (ca. 40 %) ($p>0,05$). Bei den Patienten, die sowohl Alkohol als auch Nikotin konsumierten ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45,6 %.

4.4.3 Das histologische Grading

Um die Aggressivität eines malignen Tumors auf histologischer Ebene beschreiben zu können, wurde ein histologisches Grading eingeführt. Beurteilungsgrundlagen sind Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, Vorliegen von Nekrosen und Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz innerhalb vom Tumorgewebe.

Die Einteilung des Gradings erfolgt in vier Stufen: G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3/4: schlecht differenziert und Gx: Differenzierungsgrad nicht beurteilbar [83].

Tabelle 4.4-3 zeigt eine Häufigkeitstabelle mit Angaben des Gradings der untersuchten Patienten. Die pathohistologische Auswertung erfolgte im Pathologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (damaliger Direktor: Prof. Dr. Rath).

Tabelle 4.4-3 Histologisches Grading bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen

Grading	Häufigkeiten	
	absolut	relativ (%)
G1 gut differenziert	18	19,3
G2 mäßig differenziert	43	46,2
G3 schlecht differenziert	18	19,4
ohne Angabe	14	15,1
Gesamt	93	100

43 Patienten (46,2 %) hatten mäßig differenzierte Tumoren, gut als auch schlecht differenzierte Tumoren kamen bei jeweils 18 Patienten (19,4 %) gleich oft vor. Bei 14 Patienten (15,1 %) waren keine Angaben bezüglich des histologischen Gradings aus den Akten ersichtlich.

Abbildung 4.4-3 soll nun das Überlebensverhalten in Bezug auf das histologische Grading veranschaulichen.

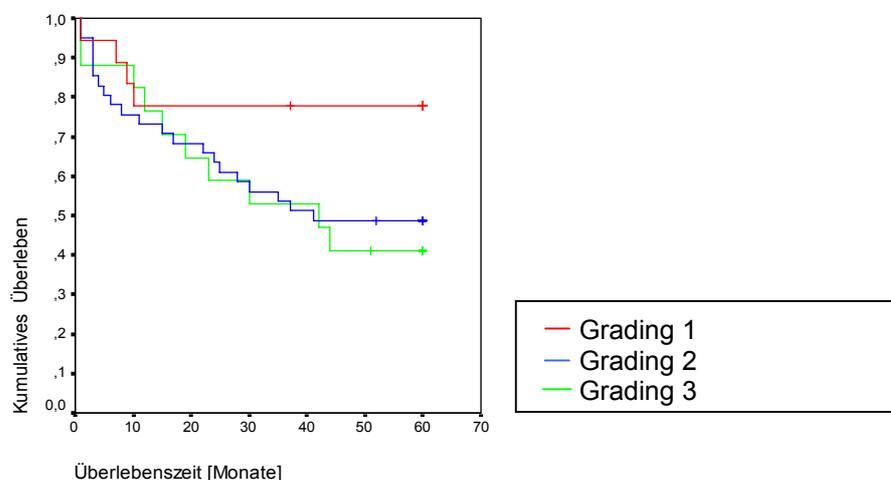


Abbildung 4.4-3 Überlebensrate in Abhängigkeit vom histologischen Grading

Beim Grading 1 lag die 5-Jahres Überlebensrate bei 77,8 %, bei Grading 2 bei 48,8 %, bei Grading 3 bei 38,9 %. Im Median überlebten Patienten mit mäßigem Differenzierungsgrad 49 Monate und mit schlechtem Differenzierungsgrad 30 Monate. Der Malignitätsgrad zeigte bei vorliegender Gruppengröße noch keinen signifikanten Einfluss auf die beobachtete Überlebenszeit ($p > 0,05$). Jedoch zeigten sich deutliche Unterschiede im 5-Jahres-Überlebensverhalten zwischen gut und schlecht differenzierten Karzinomen. Die Differenz der 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 38,9 %.

4.5 Das Rezidivverhalten und die Einteilung in zensierte und „echte“ Fälle

4.5.1 Rezidive

Im Folgenden soll mittels einer Häufigkeitstabelle der Anteil der Patienten dargestellt werden, bei denen ein Rezidiv auftrat.

Tabelle 4.5-1 Rezidivverhalten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen

Rezidiv	Häufigkeiten	
	absolut	relativ (%)
kein Rezidiv	49	52,7
Rezidiv	44	47,3
Gesamt	93	100

Von den in diese Studie aufgenommenen 93 Patienten war bei 44 (47,3 %) ein Rezidiv aufgetreten.

Tabelle 4.5-2 Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Tumorentfernung

	kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt
R0 Resektion	44	29	73
R1 Resektion	5	14	19
ohne Angabe	0	1	1
Gesamt	49	44	93

Bei 73 (78,5 %) Patienten konnten R0 Resektionen durchgeführt werden. Bei insgesamt 19 Patienten (20,4 %) waren die Resektionsränder nicht tumorfrei. Bei

einem Patienten lagen keine Angaben über die Resektionsränder vor, dennoch entstand ein Rezidiv (1,1 %). Bei den R0 resezierten Patienten entwickelten sich in 29 Fällen Rezidive, während von den 20 R1 resezierten Patienten 14 von Rezidiven betroffen wurden.

Von den 44 Patienten mit Rezidiv waren die Resektionsränder bei 15 (34,1 %) nicht tumorfrei gewesen, was bedeutet, dass tumorinfiltrierte Resektionsränder nicht zwangsläufig zum Auftreten eines Rezidivs führen müssen. Von den 8 palliativ behandelten Patienten war bei 6 (75 %) ein Rezidiv aufgetreten. Aufgrund des relativ hohen Anteils fortgeschrittener Primärtumoren (T3 und T4 Formen) lässt sich erklären, warum lediglich zu 78,5 % R0 Resektionen erzielt werden konnten.

Abbildung 4.5-1 veranschaulicht das Überlebensverhalten in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs.

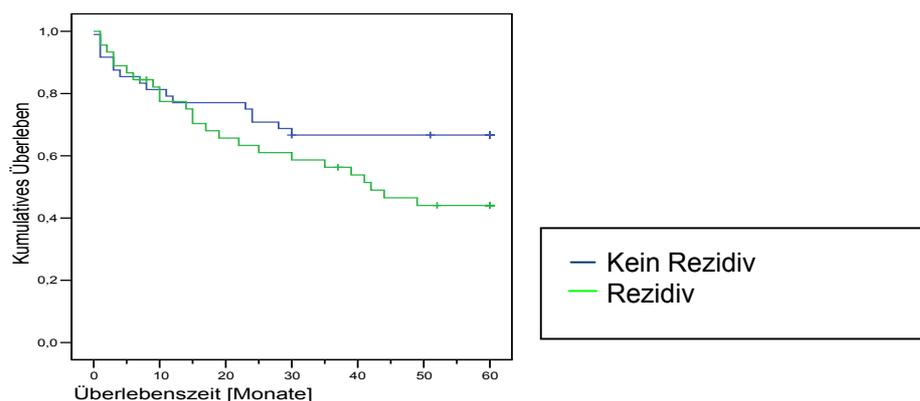


Abbildung 4.5-1 Überlebensrate in Abhängigkeit vom Rezidivverhalten

Bei den Patienten, die kein Rezidiv entwickelten lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 66,7 %, wohingegen Patienten mit Rezidiv ein 5-Jahres-Überlebensverhalten von 44,1 % aufwiesen.

Im Folgenden soll nun mittels des Chi-Quadrat-Tests überprüft werden, ob das Auftreten von Rezidiven mit der „Beschaffenheit“ der Resektionsränder in statistischem Zusammenhang steht.

Der Chi-Quadrat-Wert nach Pearson lag bei 8,1. Bei $p < 0,05$ kann die Vermutung über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und der Infiltration der Resektionsränder bestärkt werden.

4.5.2 Einteilung in zensierte und „echte“ Fälle

In Tabelle 4.5-3 soll der Anteil der zensierten Fälle, also solcher, die den Beobachtungszeitraum überlebt haben bzw. durch ein konkurrierendes Ereignis aus der Studie ausgeschieden sind, dem der „echten“ Fälle gegenübergestellt werden.

Tabelle 4.5-3 Verteilung der verstorbenen und überlebenden Patienten

zensierte und „echte“ Fälle	Häufigkeiten	
	absolut	relativ (%)
zensiert	53	57
echt bzw. verstorben	40	43
Gesamt	93	100

Der Anteil zensierter Fälle lag mit einer Häufigkeit von 53 (57 %) deutlich höher als der Anteil „echter“ Fälle, was bedeutet, dass weit über die Hälfte (57 %) der Patienten den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren überlebten.

4.6 Statistische Auswertung der prognostisch relevanten Parameter bezogen auf die beobachtete Überlebenszeit mit Hilfe der Cox-Regression

Tabelle 4.6-1 zeigt die Auswertung der Fallverarbeitung für die Cox-Regression der 93 Patienten aus dem Hallenser Krankengut, mit der man untersuchen kann, ob vermutete Einflussfaktoren einen prognostischen Wert für die Überlebenszeitverteilung haben (multifaktorielle Auswertung). Mit der Cox-Regression kann, im Gegensatz zur univariaten Analyse, die Aussagekraft mehrerer Prognosefaktoren auf das Überlebensverhalten überprüft werden.

Tabelle 4.6-1 Cox-Regression

		N	Prozent
Für die Analyse verfügbare Fälle	verstorbene Patienten	37	39,8 %
	Zensiert	49	52,7 %
	Insgesamt	86	92,5 %
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	7	7,5 %
Insgesamt		93	100 %

Die Tabelle 4.6-1 zeigt, dass bei 7 Patienten die Werte einer Kovariaten, hier des Lymphknotenstatus, fehlten und somit nicht in die Analyse einbezogen wurden. Kovariaten sind die Variablen, von denen man annimmt, dass sie die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen.

Mit der voreingestellten Einschluss-Methode wurde weiter verfahren, und es ergab sich daraus der negative doppelte Wert des Logarithmus der Likelihood-Funktion (-2 Log-Likelihood). Die Differenz der beiden Likelihood-Werte ergab die Testgröße Chi-Quadrat und beträgt für das Beispiel Geschlecht 43,191. Die Aufnahme der Kovariaten Geschlecht zeigte einen signifikanten Effekt ($p < 0,05$).

Abbildung 4.6-1 zeigt eine Überlebensanalyse für die Kovariate Geschlecht, die nach der Cox-Regression berechnet wurde.

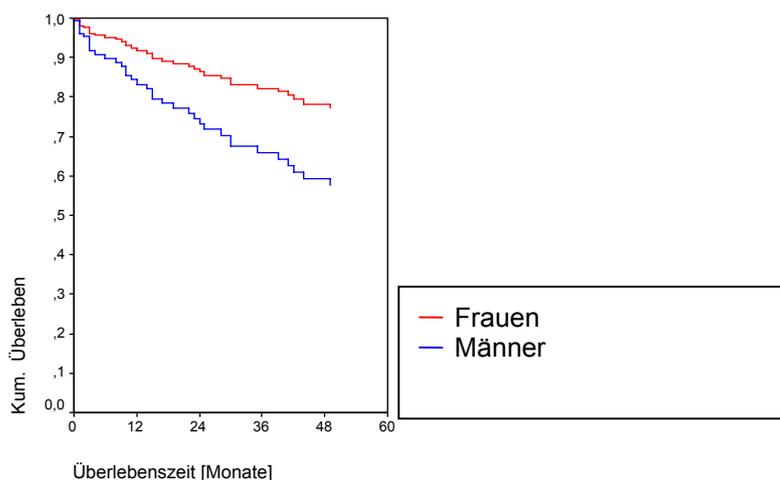


Abbildung 4.6-1 Überlebensanalyse für die Kovariate Geschlecht, Cox-Regression

Bei Aufnahme der Kovariaten Geschlecht zeigte sich mit $p < 0,05$ genau wie in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf das 5-Jahres-Überlebensverhalten. (95% CI 0,9-5,1). Im Gegensatz zu Abbildung 4.3-7 wird in dieser Abbildung nur eine Überlebenskurve innerhalb von 48 Monaten dargestellt, der Hinweis auf das Überleben des Beobachtungszeitraumes von 60 Monaten entfällt. Jedoch erlaubt diese Methode die Beurteilung des Einflusses vermuteter Prognosefaktoren auf die Überlebenszeitverteilung.

Im Folgenden soll die Kovariate Therapie (zusammengefasst in radikal und nicht kurativ behandelt) in die Cox-Regression aufgenommen werden. Die Therapie hatte

im Kollektiv einen signifikanten Einfluss $p < 0,05$ auf das Überlebensverhalten. (95% CI 0,01-0,7).

Abbildung 4.6-2 zeigt die Überlebenskurve für die beiden Therapieformen (radikal und palliativ therapiert) bezogen auf die Cox-Regression.

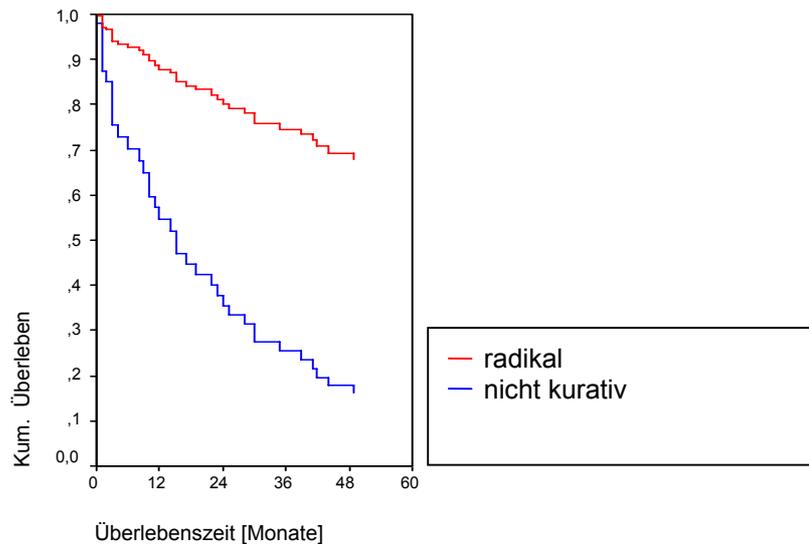


Abbildung 4.6-2 Überlebensanalyse für die Kovariate Therapie, Cox-Regression

Abbildung 4.6-3 zeigt die Überlebenskurve für die Lymphknotenkategorien N0, N1 und N2 bezogen auf die Cox-Regression.

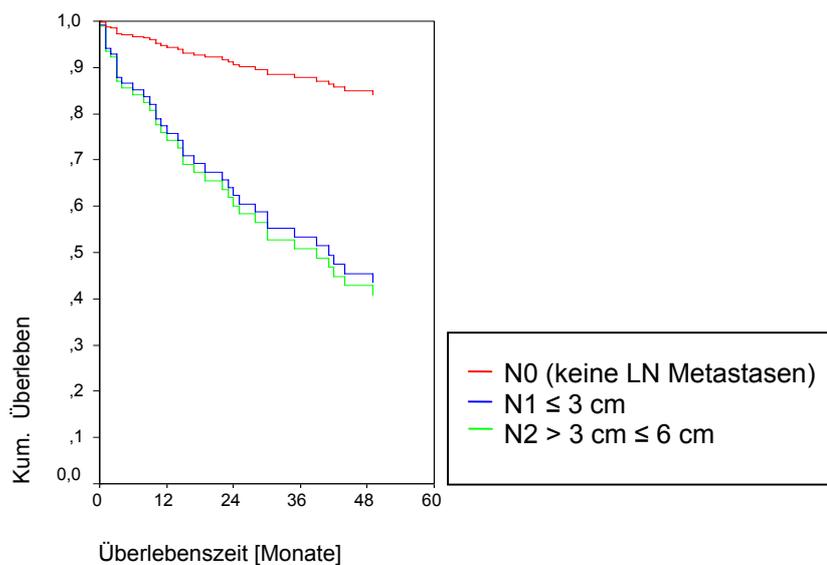


Abbildung 4.6-3 Überlebensanalyse für die Kovariate Lymphknoten, Cox-Regression

Bei der Cox-Regression zeigte sich genauso wie in der univariaten Analyse ein bedeutender Einfluss der Variablen Lymphknoten auf das Überlebensverhalten ($p < 0,05$). Das 95 % - Konfidenzintervall lag bei N1 bei 1,6-10,5 und bei N2 lag es bei 1,4-11,1.

4.7 Vergleich der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit (CIP) mit der beobachteten Überlebenszeit

Im Folgenden wird mit Hilfe von Kreuztabellen das Verhältnis der mittels CIP geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit zur tatsächlich beobachteten Überlebenszeit untersucht. Anhand verschiedener statistischer Tests soll überprüft werden, inwieweit die vom CIP geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Überlebensdauer übereinstimmt.

Es wurden die „echten“ Fälle (verstorbene Patienten) unabhängig von der Gruppe aller Patienten untersucht. Diese Aufteilung wurde gewählt, um zwei sinnvoll interpretierbare Teilgruppen zu bilden, da beispielsweise bei den „zensierten“ Fällen der Beobachtungszeitraum nur zum Teil erfasst werden konnte bzw. nur im Bereich von 60 Monaten lag, also kein „definitives“ Ereignis eintrat.

Die Analyse umfasste die 40 „echten“ Fälle.

Tabelle 4.7-1 Kreuztabelle für die Gegenüberstellung beobachtete Überlebenszeit versus geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (n=40)

Tatsächliche Überlebenszeit versus geschätzte 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei den 40 verstorbenen Patienten

Anzahl		geschätzte 5 J-ÜLW in Gruppen			Gesamt
		0 - < 25 %	25 - < 50 %	>= 50 %	
beob. Überlebenszeit in Gruppen	beob ÜLZ <12 Monate	14	4	2	20
	beob. ÜLZ >=12 - < 24 Monate	5	3	0	8
	beob ÜLZ > 24 Monate	5	5	2	12
Gesamt		24	12	4	40

Die Patienten wurden bezüglich der beobachteten Überlebenszeit in 3 Gruppen aufgeteilt. Bei Gruppe 1 lag die beobachtete Überlebenszeit unter 12 Monaten. Gruppe

2 wies eine beobachtete Überlebenszeit zwischen 12 und 24 Monate auf und Gruppe 3 eine beobachtete Überlebenszeit von über 24 Monaten. Diese Einteilung der Beobachtungszeit erschien für die verstorbenen Fälle sinnvoll, da die Sterberate, vor allem im Zeitraum von unter einem Jahr, in unserer Studie am höchsten war. Ebenfalls wurde das Krankengut nach der im CIP ermittelten geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in 3 Gruppen aufgeteilt. Bei Gruppe 1 wurde die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf unter 25 %, bei Gruppe 2 zwischen 25 und 50 % und bei Gruppe 3 auf über 50 % geschätzt.

Bei zwei Patienten mit einer tatsächlich beobachteten Überlebenszeit von weniger als 12 Monaten ergab sich eine durch CIP geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ≥ 50 %, bei 5 Patienten mit beobachteter Überlebenszeit von mehr als 24 Monaten wurde durch CIP eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0-25 % geschätzt. Folglich wurden 7 Patienten bezüglich des Überlebensverhaltens durch CIP falsch eingeschätzt, während bei 19 Patienten die beobachtete Überlebensdauer mit der CIP Prognose übereinstimmte.

Abbildung 4.7-1 zeigt Balkendiagramme für die geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in % und für die tatsächlich beobachtete Überlebenszeit auf (n=40).

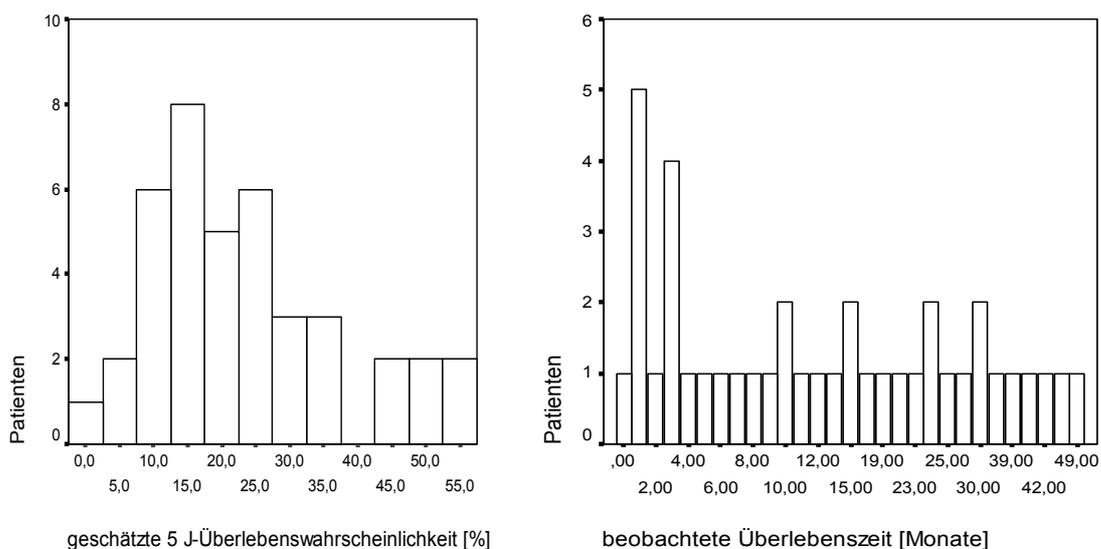


Abbildung 4.7-1 Balkendiagramme der mittels CIP geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und der tatsächlich beobachteten Überlebenszeit bei den 40 verstorbenen Patienten

Der Mittelwert der geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 23,8 % und die Standardabweichung $\pm 14,2\%$.

Nun soll ein Vergleich der beobachteten Überlebenszeit mit der geschätzten Überlebensdauer für alle Patienten vorgenommen werden.

Tabelle 4.7-2 Die beobachtete Überlebenszeit bei allen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, aufgeteilt in Gruppen

beobachtete Überlebenszeit in Gruppen	Häufigkeiten	
	absolut	relativ (%)
< 24 Monate	28	30,1
24 - < 60 Monate	12	12,9
≥ 60 Monate	47	50,5
ohne Angabe	6	6,5
Gesamt	93	100

Wie aus obiger Tabelle hervorgeht wurde die beobachtete Überlebenszeit jetzt anders eingeteilt, diese Einteilung erschien bei der Gesamtheit aller Patienten sinnvoll für die anschließende Interpretation, da hier auch die „zensierten“ Fälle mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 60 Monaten einfließen. Tabelle 4.7-2 zeigt deutlich auf, dass die Gruppe der Patienten, die 5 bzw. mehr als 5 Jahre überlebten am größten ist (50,5 %).

Tabelle 4.7-3 Beobachtete Überlebenszeit versus geschätzter 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

Anzahl		geschätzte 5 J-ÜLW in Gruppen			Gesamt
		0 - < 25 %	25 - < 50 %	≥ 50 %	
beob.	< 24 Monate	19	7	2	28
Überlebenszeit in	24 - < 60 Monate	5	5	2	12
Gruppen	≥ 60 Monate	7	23	17	47
Gesamt		31	35	21	87

Auffallend in dieser Kreuztabelle war, dass 7 der Patienten, trotz niedrig geschätzter 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im CIP (0 - < 25 %), den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten überlebten.

Wie aus den oben aufgeführten Kreuztabellen (Tab. 4.7-1, Tab. 4.7-3) hervorgeht, waren deutliche Abweichungen der vom CIP berechneten

Überlebenswahrscheinlichkeit mit der beobachteten Überlebensdauer erkennbar. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Prognosevorhersage des CIP nicht unbedingt individuell zuverlässig erfolgt.

Die Aussage der oben aufgeführten Kreuztabellen 4.7-1 und 4.7-3 soll nun mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft werden und durch einen weiteren Test (Kappa Koeffizient) „untermalt“ werden. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kann dargelegt werden, ob sich die beobachteten Unterschiede signifikant unterscheiden. Mittels dieser Analysen lässt sich jedoch nachweisen, dass die CIP-Schätzung allerdings tendenziell durchaus mit der beobachteten Überlebensdauer übereinstimmt (Tab. 4.7-4 und 4.7-5).

Tabelle 4.7-4 Chi-Quadrat-Test: beobachtete Überlebenszeit / geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit

Chi-Quadrat-Tests						
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	22,909 ^a	4	,000	,000		
Likelihood-Quotient	23,932	4	,000	,000		
Exakter Test nach Fisher	22,697			,000		
Zusammenhang linear-mit-linear	20,330 ^b	1	,000	,000	,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	87					

a. 3 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,90.

b. Die standardisierte Statistik ist 4,509.

Der Chi-Quadrat-Wert nach Pearson lag hier bei 22,909. Da $p < 0,05$ kann die Vermutung über den Zusammenhang zwischen beobachteter Überlebensdauer und geschätzter Überlebenswahrscheinlichkeit bestärkt werden. Dies belegt, dass die mittels CIP geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit tendenziell mit der beobachteten Überlebensdauer übereinstimmt. Falschklassifikationen des CIP sind dennoch nicht auszuschließen.

Tabelle 4.7-5 Der Kappa-Koeffizient

Symmetrische Maße

	Wert	Asymptotischer Standardfehler ^a	Näherungsweise T ^b	Näherungsweise Signifikanz	Exakte Signifikanz
Maß der Übereinstimmung Kappa	,244	,067	3,740	,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	87				

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

Der typische Anwendungsfall des Kappa-Koeffizienten ist der, dass Personen oder Objekte durch zwei Gutachter beurteilt werden, in diesem Fall die mittels CIP geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und die tatsächlich beobachtete Überlebenszeit. Der Kappa-Wert lag hier bei 0,244, was bedeutet, dass auch durch diesen Test eine tendenzielle Übereinstimmung zwischen geschätzter 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (CIP) und beobachteter Überlebenszeit zu belegen war. Dennoch müssen die extremen Falschklassifikationen des CIP in die individuellen, für den einzelnen Patienten relevanten Überlegungen einbezogen werden.

5 Diskussion

Die Behandlung des Mundschleimhautkarzinoms stellt eine große Herausforderung für die Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie dar. In den letzten Jahren konnten nur geringfügige Verbesserungen der Überlebenschancen erreicht werden. In jüngster Zeit gewinnen im Rahmen dieser Überlegungen daher Betrachtungen über funktionserhaltende Operationsverfahren und die Lebensqualität des Patienten zunehmend an Bedeutung. So können 15 % der Patienten aufgrund der Größe oder des Stadiums des Mundschleimhauttumors oder seiner Nähe zu lebenswichtigen anatomischen Strukturen bzw. aufgrund eines stark reduzierten Allgemeinzustandes bei der Erstbehandlung nicht operiert werden [32, 102]. Darüber hinaus müssen auch Begleiterkrankungen wie eine Einschränkung der Lungenfunktion, Herzerkrankungen, Durchblutungsstörungen und Leberzirrhose berücksichtigt werden, welche die Entscheidung zur Behandlung (chirurgische Maßnahmen) beeinflussen können [32]. Diese Gesichtspunkte zeigen generell die Problematik der Therapieauswahl auf.

Neben der erstrebten Lebensverlängerung, bisher Hauptkriterium für die Therapiequalität, kommt bei der Behandlung von Mundschleimhautkarzinomen der Lebensqualität besonderes Augenmerk zu. Smith et al. befragten 139 Patienten, bei denen im Zeitraum von Oktober 1987 bis Dezember 2002 ein Mundschleimhautkarzinom entfernt wurde bzw. eine Rekonstruktion mittels vaskularisiertem Unterarmklappen erfolgte, zu ihrer Lebensqualität. Hierbei stellte sich heraus, dass Patienten, die an einem Mundschleimhautkarzinom erkrankt waren, an einer bleibenden Einschränkung ihrer Lebensqualität noch lange nach Abschluss der Behandlung leiden. Die Probleme, die diese Patienten beschrieben, waren Mundtrockenheit, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit, Schwierigkeiten beim Tragen von herausnehmbarem Zahnersatz, eine verwaschene Sprache und der Verlust des Geschmackssinns [96].

Aus dieser vielschichtigen Problematik wird klar, dass für die verschiedenen Therapiealternativen die behandlungsabhängige Prognose eine große Rolle spielt. Nur so können eine Übertherapie verhindert und damit eventuelle lebenslange negative Folgezustände eingeschränkt werden. Im Einzelfall bedeutet dies, sich auf palliative Maßnahmen beschränken zu müssen.

In der klinischen Praxis erfolgt die individuelle Prognoseeinschätzung des Patienten weitestgehend anhand des TNM-Systems. Der Prognosevorhersage mittels Computer wird bisher eher eine untergeordnete Bedeutung zu teil, was auch die Literaturanalyse dieser Studie belegt. Die Problematik solcher computerunterstützter Prognosestellungen liegt einerseits darin, dass nur wenige Parameter in die Einschätzung einfließen, andererseits jedoch eine Vielzahl von Faktoren Auswirkung auf die Prognose hat. Der Kliniker kann anhand präoperativ gewonnener Kenntnisse über die Tumorerkrankung und seinem klinischen Erfahrungsschatz durchaus oft schon eine Aussage über die Prognose treffen. Durch postoperative Parameter wie histologisches Grading, R0-Resektion bzw. tumorinfiltrierte Resektionsränder und Lymphknotenbefall kann die Prognoseeinschätzung verfeinert werden. Auch hier kommt der TNM-Klassifikation wieder besondere Bedeutung zu, die durch postoperative Parameter ergänzt werden kann. Daraus geht hervor, dass das TNM-System neben der einfachen Möglichkeit, Tumoren einer Entität in Gruppen zu beschreiben, mehr und mehr den Anspruch einer prognoserelevanten Tumorklassifikation verfolgt [111].

Idealerweise sollte eine solche Einteilung zur Therapieentscheidung beitragen und die Bildung homogener Teilkollektive ermöglichen, was z.B. für Therapiestudien notwendig ist [66]. Des Weiteren haben die Klassifikationen noch andere Aufgaben zu erfüllen. Sie sollten eine international vergleichbare Grundlage für die Planung und Durchführung von Therapien schaffen, die Voraussetzungen für eine aussagekräftige Beurteilung von Behandlungsergebnissen liefern und den Vergleich diagnostischer und therapeutischer Leistungen unterschiedlicher Behandlungszentren ermöglichen [111]. Da die TNM-Klassifikation als probate Methode zur Prognoseabschätzung angesehen wird, werden entsprechend dieser Klassifizierung die jeweiligen Therapiemodalitäten eingeleitet. Auch in fortgeschrittenen Tumorstadien, z.B. bei Infiltration des Tumors in Nachbarstrukturen, bei Befall der Lymphknoten mit etwaigem Kapseldurchbruch, bei gravierenden Begleiterkrankungen, die einen Risikofaktor bei der Operation darstellen, gilt es, ein geeignetes Therapiekonzept zu erstellen. Hier werden heutzutage vorwiegend palliative Maßnahmen zur Erhaltung der Lebensqualität eingeleitet. Doch ist die Prognosestellung für Tumorpatienten an sich problematisch und schwierig; selbst bei genauen Kenntnissen über die Tumorerkrankung, gestützt durch prä- und ggf. postoperative Befunde, kann keine exakte Vorhersage des Krankheitsverlaufs

gemacht werden. Die Prognosevorhersage ist ein sehr komplexes Thema, da hier viele verschiedene, und wie allgemein bekannt, auch psychische Faktoren Einfluss auf das Tumorleiden haben und verbleibt somit bis heute zum Großteil eine empirische ärztliche Einschätzung.

Zur Überwindung der bestehenden Problematik, insbesondere zur Vermeidung einer unvollständigen, aber auch einer Übertherapie sind Bemühungen zur genaueren, sogar individualisierten Prognosestellung interessant. Deshalb wurde in dieser Studie der Versuch unternommen, die an einem Krankengut aus verschiedenen Kliniken gewonnenen Aussagen für die Patienten eines Zentrums nutzbar zu machen.

5.1 Beurteilung der „Computerunterstützten individuellen Prognosestellung“ (CIP)

Die in dieser Studie untersuchte Prognosevorhersage durch das CIP muss kritisch betrachtet werden. Es sollte an dieser Stelle auch die Frage gestellt werden, ob seinerzeitige CIP-Kriterien auch für monozentrische Studien gelten. Hierbei ist von Bedeutung, dass die auf der Basis von Beobachtungsstudien erfolgende Prognosestellungen nicht in der Lage sein können, dem Kliniker therapeutische Entscheidungshilfen zu geben. Letzteres sollte immer kontrollierten klinischen Vergleichsstudien vorbehalten bleiben [70, 15]. Das bedeutet, dass verlässliche Aussagen, besonders über Therapieeffekte, nur aufgrund von kontrollierten klinischen Studien, d.h. prospektiven und randomisierten Vergleichsstudien, möglich sind [70]. Andererseits ist CIP auf multizentrischer Basis entstanden und es darf angenommen werden, dass sich entsprechende „Bias“ z. T. gegenseitig aufheben.

Der Vergleich von unabhängigen Patientenkollektiven mit CIP ermöglicht in der klinischen Praxis eine laufende Qualitätskontrolle der eigenen Patientengruppe unter Berücksichtigung prognostischer Faktoren, allerdings gegenüber Therapieerfolgen der Vergangenheit. Ebenfalls als vorteilhaft erweist sich, dass CIP in der klinischen Krebsforschung zur prognostischen Einschätzung bestimmter, in der „Prospektiven DÖSAK-Studie“ nicht erfasster Patientenmerkmale (z.B. diverse Immunparameter, etc.), Tumormerkmale (z.B. histologisches Grading, etc.) oder Krankheitsmerkmale (z.B. exakte Anzahl und Größe von Lymphknotenmetastasen, etc.) herangezogen werden kann. Hier kann beispielsweise die vom CIP berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit mit der unter Einbeziehung der oben genannten

Parameter verglichen werden. Vor allem gestattet CIP aber eine statistisch abgesicherte Beurteilung von Therapieeffekten, wie sie bei einer klinikeigenen Erprobung neuerer Therapiemodalitäten im Rahmen so genannter Phase-II-Studien laufend erforderlich ist. Alle genannten Anwendungsformen von CIP sind wiederum nur auf Basis von gesicherten prognostischen Faktoren sinnvoll, da ansonsten der Einfluss von unterschiedlichen Merkmalen bzw. Therapieformen auf das Überlebensverhalten der Patienten objektiv nicht nachweisbar ist [70, 94, 95, 116].

Allerdings ergeben Vergleiche von Überlebensbeobachtungen eigener Patientenkollektive mit Überlebenseinschätzungen des dem CIP zugrunde liegenden Patientenkollektivs der „Prospektiven DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx“ wertvolle Informationen über den Einfluss von in Frage stehenden relevanten Parametern und Therapiemodalitäten auf die Prognose [70].

Wie oben beschrieben, kann mittels CIP für monozentrische Studien keine exakte Prognoseeinschätzung bezüglich verschiedener Therapiemodalitäten erfolgen, was als nachteilig anzusehen ist. Jedoch erlaubt CIP nach Angaben der Verfasser eine exakte und verlässliche prognostische Beurteilung von Einzelpatienten mit unterschiedlichen prognostischen Faktoren. Dies konnte jedoch in dieser Studie nicht eindeutig belegt werden, da die Prognosevorhersage des CIP eine deutliche Abweichung von der tatsächlich beobachteten Überlebenszeit aufzeigte. Die mittels CIP berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit fiel deutlich niedriger aus als die tatsächlich beobachtete Überlebensdauer des untersuchten Patientenkollektivs.

So steht der vom CIP berechneten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem Mittelwert von $33,9 \% \pm 19 \%$ die tatsächlich beobachtete 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von $56,7 \%$ gegenüber. Dieser deutliche Unterschied stellt die Wertigkeit des CIP in Frage. Mögliche Gründe für diese Abweichung könnten darauf beruhen, dass die seinerzeitigen CIP-Kriterien für monozentrische Studien nicht geeignet waren. In dieser Studie konnte allerdings belegt werden, dass die vom CIP berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit bei den „echten“ Fällen tendenziell zutraf. Allerdings waren beim direkten Vergleich der beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeit mit der vom CIP berechneten mittels eines Vorhersagescores extreme Falschklassifikationen des CIP aufzuzeigen. So trifft also die von Platz und Hudec [70] beschriebene exakte und verlässliche prognostische Einschätzung von Einzelpatienten durch CIP für die Hallenser

Patientengruppe nicht zu. Dies bedeutet, dass die Prognosevorhersage des CIP keinesfalls im Gespräch mit dem Patienten über Prognose und mögliche Therapieansätze als Richtlinie aufgezeigt werden kann. Die nur tendenzielle Übereinstimmung und die Möglichkeit extremer Falschklassifikationen bezüglich des Überlebens stellen die Aussagekraft des CIP bei der individuellen Prognosestellung für einzelne Patienten in Frage.

Ein Grund dafür könnte darin liegen, dass im CIP nur sieben relevante Faktoren in die Prognosevorhersage eingehen, heutzutage aber die Signifikanz weiterer prätherapeutischer Befunde bewiesen ist. Ebenfalls spielen posttherapeutische Befunde, die nicht in die CIP Vorhersage einfließen, wie z.B. der Malignitätsgrad oder der tatsächliche Lymphknotenbefall, eine wichtige Rolle für die Prognose.

Das Ergebnis dieser Studie lässt aber auch die Vermutung zu, dass die heutigen Therapieansätze durch den individuell gewählten Einsatz adjuvanter Maßnahmen neben einer Verbesserung der Lebensqualität auch zu einer längeren Lebenserwartung führen. Dies könnte ein Hauptgrund für die Abweichungen sein.

Im Folgenden soll ein Vergleich der einzelnen prognostischen Parameter mit anderen Studien aufgestellt werden.

Im DÖSAK-Gesamtkollektiv waren 9887 (71,9 %) Männer und 3870 Frauen (28,1 %) erkrankt [16]. In Halle lag der Anteil erkrankter Männer bei 64 (68,8 %) und der Frauen bei 29 (31,2 %) und somit das Verhältnis bei ca. 2:1.

Das Verhältnis männlicher und weiblicher Patienten betrug nach Platz et al. [66] in der „Prospektiven-Studie“ 3,84:1 gegenüber 3,1:1 in der „Retrospektiven-Studie“ [62]. In einer von Lo et al. 2003 veröffentlichten Studie mit 378 an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle erkrankten Patienten in Taiwan, lag der Anteil männlicher und weiblicher Patienten bei 5,87:1 [46].

Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen in Halle von 2,2:1 scheint zumindest mit dem der europäischen Literatur in etwa übereinzustimmen. Jedoch zeichnen sich deutliche Schwankungen bezüglich der geographischen Lage ab. In Ländern wie Indien, Pakistan und Bangladesch stellt das Mundhöhlenkarzinom die häufigste Krebsform dar [42, 12, 109]. Hier ist der Anteil erkrankter Männer immer noch um ein vielfaches höher als der der erkrankten Frauen. Das liegt hauptsächlich an dem

Betelnusskauen und direkten Rauchen, was den Frauen aufgrund ihrer Stellung in der Gesellschaft untersagt ist. Auch sollte der prädisponierende Faktor schlechte Mundhygiene in die Überlegungen einbezogen werden, der in diesen Ländern aufgrund der dortigen Hygienesituation meines Erachtens weit verbreitet ist.

In den westlichen Industrieländern hingegen steigt der Anteil erkrankter Frauen durch Anlehnung an vorwiegend männliche Lebensgewohnheiten in Bezug auf Alkohol und Nikotin. So war im Zeitraum von 1990-1992 die Todesrate (39,5/100.000 Einwohner) in Ungarn bei Frauen mit Mundhöhlenkarzinomen am höchsten in Europa [42]. In den USA wurde im Zeitraum von 1973-1996 eine deutliche Zunahme des Mundhöhlenkarzinoms bei jungen Frauen im Alter zwischen 25 und 29 Jahren beobachtet [71, 91].

Bezüglich der Prognose zeichnet sich für die Frauen ein deutlich günstigeres 5-Jahres-Überlebensverhalten aus. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate der Frauen im Hallenser Kollektiv bei 71,3 % die der Männer bei nur 50 %. Im CIP zeigte sich für die Frauen ebenfalls eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensprognose. Auch die Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID) kam zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate. So wiesen hier die Frauen mit 60 % ein wesentlich besseres Überlebensverhalten auf als die Männer mit 46 % [28]. Das Robert Koch Institut dokumentierte sowohl in der BRD als auch in anderen europäischen Ländern für Frauen bessere Überlebensraten als für Männer. Auch für US-Patienten der Diagnosejahrgänge 1989-94 ergaben sich für Männer mit 49 % weit schlechtere Überlebensraten als für Frauen mit 60 % [76]. Nur bei Lo et al. [46] unterschieden sich die Überlebensraten kaum, bei den Männern lag sie bei 56,3 % ganz dicht an der der Frauen mit 56,4 %. Die deutlich günstigere Prognose bei den Frauen könnte daher rühren, dass der Anteil weit fortgeschrittener Karzinome bei den Frauen niedriger liegt und die Verschleppungszeit möglicherweise kürzer ist.

5.2 Der Einfluss der prognostisch relevanten Faktoren des TPI auf das Überlebensverhalten

Die Tumorgroße ist einer der wichtigsten tumorkorrelierten Prognosefaktoren. Durch das TNM-System kann man mit der T-Kategorie rasch und durch einfach zu handhabende Mittel einen Überblick über die Schwere der Tumorerkrankung erhalten. Dies kann zum einen die Entscheidung für eine bestimmte Therapie

erleichtern, zum anderen können mehr oder weniger homogene Teilkollektive gebildet werden, die u.a. für Studien wie diese hilfreich sind [111].

Insbesondere bei kleinen Tumoren konnten Moore et al. [55] eine Korrelation zwischen geringem Tumordurchmesser und geringem Lymphknotenbefall sowie einer guten Prognose feststellen. Jedoch nehmen ihrer Meinung nach bei größeren Tumoren (> 2 cm) die Raten für den Lymphknotenbefall und eine schlechtere Prognose nicht im selben Masse wie bei kleinen Tumoren zu.

Andere Autoren [51, 90, 77] sehen jedoch einen klaren Zusammenhang zwischen Tumorgröße, aggressivem Wachstum und einer schlechteren Prognose. Hierbei ist jedoch hervorzuheben, dass die Tumorgröße ein von der Zeit abhängiges Kriterium ist und das Problem der Verschleppung einzubeziehen ist. Natürlich spielen dann auch Tumoraggressivität und andere Faktoren eine Rolle.

Auch Zhao et al. [117] sehen in ihrer Untersuchung zu den Prognosefaktoren bei klinischem N0-Plattenepithelkarzinom der Zunge die T-Kategorie neben der Therapieform, dem Differenzierungsgrad, dem Alter des Patienten sowie dem Lymphknotenstatus als wichtigen Prognosefaktor und schlagen einen Prognoseindex vor, der diese Parameter berücksichtigt.

Beim untersuchten Hallenser Patientengut lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei T1 Karzinomen bei 74,8 %, bei T2 und T3 Karzinomen bei 54,3 % und bei T4 Karzinomen unter 40 %. Die Tumorgröße zeigte einen prognostisch relevanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate. Lo et al. [46] kamen an 378 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen in Taiwan zur gleichen Aussage.

Somit wurden die von Platz et al. [64, 62] definierten ungünstigen prognostischen Kriterien, die auch eine Tumorgröße > 4 cm einschließen, bestätigt.

Die Aussage bestätigt sich auch in den Ergebnissen von DeVicente et al., der Patienten mit Infiltration des Unterkiefers analysierte. Bei einer mittleren Überlebensrate von 44 % lag diese für fortgeschrittene Tumoren nochmals deutlich niedriger [14].

Im DÖSAK Tumorregister [32] lag der Anteil der T1 Karzinome bei 25 %, der der T2 Karzinome bei 27 %, bei T3 Karzinomen bei 6 % und bei T4 Karzinomen bei 43 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im DÖSAK bei 52,4 % unter Einbeziehung aller prognostischen Parameter. Ebenso wie im Hallenser Kollektiv kam hier die

Tumorausprägung T3 aufgrund der derzeit gültigen Klassifikationsvorschrift unverhältnismäßig selten vor.

Im Vergleich mit den oben genannten Studien und mit den Ergebnissen aus dem DÖSAK Tumorregister konnte eine durchaus ansprechende 5-Jahres-Überlebensrate, bezogen auf den Parameter Tumorgröße, im Hallenser Kollektiv erzielt werden. Auch die anhand der Produkt-Limit-Schätzung ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate von 56,7 % im Hallenser Kollektiv liegt höher als die vom DÖSAK berechnete, obwohl in die DÖSAK Studie auch noch die prognostisch günstigeren Lippenkarzinome einfließen.

Patienten mit regionären Lymphknoten der N0 Kategorie hatten im Halle-Kollektiv eine beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate von 85,6 %, bei N1 Befund lag das Überlebensverhalten bei 40,7 % nach 5 Jahren und bei N2 Befund etwas über 30 %. Auffallend ist hier der Unterschied der 5-Jahres-Überlebensrate von 44,9 % zwischen dem N0 und dem N1 Befund. Dies wurde durch die Ergebnisse von Lo et al. [46] bestätigt. Der Lymphknotenstatus zeigte sich signifikant prognoserelevant ($p < 0,05$).

In dem von Lo et al. [46] untersuchten Kollektiv, bestehend aus 378 Patienten, kam bei 257 (68 %) der N0 Status vor, bei 71 (18,8 %) lag ein N1 Befund vor, bei 35 (9,3 %) ein N2 Befund und bei 15 (4 %) ein N3 Befund. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 65,8 %, 38 %, 40 % und 20 % für die N0, N1, N2 und N3 Befunde, was die CIP- Aussage und unsere Ergebnisse bestätigt. Ein signifikanter Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate hatte sich bei Patienten mit positivem zervikalen Lymphknotenbefund und bei denen mit N0 Befund (36,4 % und 65,8 %) gezeigt, nicht aber bei denen mit N1, N2 und N3 Befund. Somit hat eine regionäre Lymphknotenmetastasierung per se ein größeres Gewicht als das Ausmaß des Lymphknotenbefalls.

Die Berechnungen basieren auf 54 % nicht palpablen, 24 % klinisch positiven und beweglichen sowie auf 22 % klinisch positiven und fixierten Lymphknoten, die in die Level 1-4 des UICC eingeteilt worden waren.

Im CIP konnte der Lymphknotenstatus jedoch nicht in dieser Form zur Berechnung der individuellen Prognose eingegeben werden. Hier waren ausschließlich klinisch positive und fixierte Lymphknoten unabhängig von deren Lokalisation prognostisch

relevant, sicher ein Ergebnis nicht immer ausreichender Informationen in den ausgewerteten Unterlagen.

Von den im DÖSAK Tumorregister bis 2000 gespeicherten 9002, nicht präoperativ vorbehandelten Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen war bei 4559 Patienten eine Neck dissection oder eine suprahyoidale Ausräumung durchgeführt worden, wobei in etwa einem Drittel der Fälle Lymphknotenmetastasen nachzuweisen waren. Dass trotz histologisch bestätigter Lymphknoten eine relativ günstige Überlebensrate zu erreichen ist, zeigt die DÖSAK-Analyse bei allen Patienten mit Lymphknotenoperationen. Das 5-Jahres-Überleben betrug 56,5 %, was als günstig zu bewerten ist, da in vielen Fällen ein fortgeschrittener Lymphknotenbefund vorlag bzw. eine Metastasierung nachzuweisen war [32].

Ein direkter Vergleich des Hallenser Kollektivs mit dem DÖSAK Gesamtkollektiv war wiederum aufgrund der unterschiedlichen Einteilung der Lymphknotenbefunde nicht detailliert möglich.

Grundsätzlich konnte jedoch der prognostische Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überlebensverhalten wie im CIP bestätigt werden. Dies entspricht auch den Meinungen in der Literatur [32, 46].

Eine Beurteilung der Parameter Fernmetastasen, Infiltration und Invasionsmuster erfolgte im DÖSAK-Datenmaterial des Jahres 2000 [16]. Bei 79,2 % der Patienten des DÖSAK-Gesamtkollektivs waren keine Fernmetastasen aufgetreten, bei 1,5 % waren Fernmetastasen vorhanden. Der Parameter Fernmetastasen wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Das Invasionsmuster wurde im DÖSAK nach den Kriterien plumpe TU-Zapfen, verzweigte TU-Zapfen, diffus und unbekannt beurteilt. Eine Beurteilung des Invasionsmusters war aufgrund fehlender Angaben in den Krankenblättern des Hallenser Kollektivs nicht möglich, wodurch kein direkter Vergleich zum DÖSAK-Kollektiv erfolgen konnte. Die Infiltration wurde im DÖSAK hinsichtlich der Tiefe in mm (von < 5 mm - ≥ 40 mm) und weiterhin nach Infiltration in Nachbarstrukturen bzw. Knochen eingeteilt, genauso wie im Hallenser-Kollektiv. In Halle infiltrierte das Karzinom bei 53,8 % der Patienten Nachbarstrukturen, im DÖSAK-Datenmaterial von 2000 bei 73,5 % der Patienten.

Die Alterseinteilung wurde im Kollektiv entsprechend des TPI vorgenommen. Der Mittelwert lag bei 56,7 Jahren. Das entspricht den Angaben der GEKID, die das mittlere Erkrankungsalter für Männer im Alter von 61 Jahren und für Frauen bei 69

Jahren berechnet hat [28]. Bei Bornstein et al. [5] und Miller et al. [54] lag der Altersgipfel ebenso wie im Hallenser Patientengut zwischen 50 und 70 Jahren mit einem Mittelwert von 63,6 Jahren bei Bornstein et al..

Es wird jedoch ein zunehmendes Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen bei jüngeren Patienten beobachtet. In den USA wurde im Zeitraum von 1973 bis 1996 [71, 91] eine Zunahme des Mundhöhlenkarzinoms bei jungen weißen Männern im Alter von 30-34 Jahren sowie bei Frauen im Alter von 25-29 Jahren beobachtet. Eine Zunahme der Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms bei jüngeren Frauen und Männern liegt auch in anderen geographischen Bereichen vor [71, 49]. So wurde ein beträchtlicher Anstieg der Todesrate (bezogen auf 100.000 Einwohner) bei jungen Männern in Osteuropa beobachtet [42].

In der Altersgruppe der 35-64 jährigen Männer war die Todesrate (bezogen auf 100.000 Einwohner) zwischen 1990 und 1992 in Ungarn, Frankreich, der damaligen Tschechoslowakei und der Ukraine am größten [42].

Die relativen Überlebensraten zu Krebs von Mundhöhle und Rachen verschlechtern sich nach Angaben des Robert-Koch-Instituts insbesondere für jüngere männliche Patienten mit der Zeit beträchtlich. Hintergrund könnte ein geändertes Lokalisationsspektrum, d.h. die Infiltration in Nachbarstrukturen bzw. in den Knochen, also fortgeschrittener Tumoren, bei erheblich zunehmender Erkrankungshäufigkeit für die Gruppe der Krebskrankheiten im Bereich von Mundhöhle und Rachen insgesamt sein [76].

Scully [88] beobachtete ebenfalls einen Anstieg des Vorkommens von Mundhöhlenkarzinomen bei jungen Menschen in vielen europäischen Ländern.

Jedoch sind nach Mackenzie et al. [49] die Gründe für das ansteigende Vorkommen von Mundhöhlenkarzinomen unter jungen Menschen unklar. Einerseits wird vermutet, dass dies ein Resultat der vermehrten Aussetzung gegenüber bekannter Risikofaktoren ist, andererseits kann dies auf neue ätiologische Faktoren zurückzuführen sein. Llewellyn et al. [45] dagegen legte in einer Studie an 116 Patienten im Alter von 45 Jahren oder jünger mit Karzinomen der Mundhöhle dar, dass vor allem bei jungen Frauen die traditionellen Noxen wie Alkohol und Nikotin zu fehlen scheinen [45, 9, 40, 49, 78, 10, 52, 105], was im Widerspruch zu anderen Verfassern steht (siehe oben) und insbesondere zur Statistik von Raucherinnen in Sachsen-Anhalt. Unter den 18-20 jährigen liegt der Anteil der weiblichen Raucher mit > 70 % weit über dem der männlichen Raucher mit 47 %.

Darüber hinaus ist die Zeitspanne der Einwirkung für Karzinogene wie Alkohol und Nikotin, die einen schädlichen Effekt ausüben, bei den jüngeren Patienten relativ kurz. Das deutet darauf hin, dass das Mundhöhlenkarzinom bei jüngeren Patienten eine Erkrankung sein könnte, die sich von der bei älteren Patienten unterscheidet [45, 3]. Chen et al. [11] stellten in einer Studie an 703 Patienten mit unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen im Zeitraum von 1985-1996 fest, dass der Altersgipfel von 50-59 Jahren in den ersten 6 Jahren (1985-1990) auf 40-49 Jahre in den letzten 6 Jahren (1991-1996) abfiel. Eine allgemeine Aussage bezüglich der Altersverteilung lässt sich somit nicht machen. Jedoch ist eine Tendenz zur Erkrankung von jüngeren Altersgruppen ersichtlich, wie auch der Anteil von Männern < 50 Jahre von 23,4 % im Hallenser Kollektiv zeigt.

Im CIP erwies sich der Faktor Alter als prognostisch relevant, in dieser Studie konnte jedoch kein signifikanter Einfluss des Parameters Alter auf das 5-Jahres-Überlebensverhalten beobachtet werden. Dennoch spielt der Faktor Alter eine grundlegende Rolle, da z.B. durch moderne Operationsverfahren und die ständige Weiterentwicklung der medizinischen Verfahren auch ältere Menschen sehr gut operiert werden können. Bei den jüngeren Patienten fällt allerdings auf, wie bei Llewellyn et al. beschrieben, dass deren Karzinome zumeist eine höhere Malignität aufweisen als bei älteren Patienten, daher sollte auf jeden Fall der Ansatz einer anderen Ätiologie bei der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen vor allem im jüngeren Lebensalter diskutiert werden [45, 3, 76].

5.3 Vergleich der in dieser Studie zusätzlich betrachteten, prognostisch relevanten Faktoren bei Mundschleimhautkarzinomen

5.3.1 Das histologische Grading

Das histologische Grading dient dazu, die Aggressivität eines malignen Tumors auf histologischer Ebene beschreiben zu können. Neben dem Zellreichtum und der Mito-serate sind Zellpleomorphie und das Vorliegen von Nekrosen wichtige Beurteilungsgrundlagen. Ein Problem des Tumorgradings ist die Tatsache, dass innerhalb eines Tumors Areale unterschiedlichen Wachstumsverhaltens und damit unterschiedlichen

Differenzierungsgrades vorliegen können. Das Grading insbesondere von Biopsien kann sich somit durchaus von dem Grading nach vollständiger Aufarbeitung eines Tumorsektionspräparats unterscheiden. Das Grading eines Primärtumors kann sich weiterhin von dem Grading der von diesem Tumor ausgehenden Lymphknotenmetastasen unterscheiden [83].

Untersuchungen zum Grading dienten bei Reichert et al. [72, 73] dem Ziel, histologische Einzelparameter sinnvoll zusammenzufassen, zu verfeinern und eine möglichst genaue Prognoseabschätzung mit Hilfe histologischer Parameter zu erzielen. Aus einer Vielzahl von pathohistologischen und klinischen Prognoseparametern galt es nach Angabe der Verfasser diejenigen herauszufinden, die die höchste Prognoserelevanz besitzen. Ein multifaktorielles Gradingssystem ergänzt nach Müller et al. [59] die klinische Beurteilung der untersuchten Tumoren hinsichtlich der Tumordignität.

Daher wurden für das Grading mehrere Kriterien wie Mitosezahl, Kernpolymorphie und Zelldifferenzierung betrachtet. Junghänel et al. legten dar, dass die Progression des histopathologischen Malignitätsgrads mit einer Steigerung der proliferativen und einer Verminderung der apoptotischen Aktivität einhergeht. Die Apoptoseraten betragen hier für G1 Karzinome 13,5 %, für G2 Karzinome 8,5 % und für G3 Karzinome 6,1 %.

Bei G1 Karzinomen war eine proliferative Aktivität lediglich im Bereich der basalen Zellage nachweisbar, während bei G2 und G3 Karzinomen die proliferativen Zellen heterogen im gesamten Tumorzellkomplex auftraten. Die Ergebnisse belegen, dass bei einer Progression zum höher malignen zellulären Phänotyp im oralen Plattenepithelkarzinom sowohl die gesteigerte proliferative Aktivität als auch die verminderte Apoptoserate substantiell zur Erhöhung der Tumorzellzahl beitragen und weisen darauf hin, dass im Rahmen der Progression ein Verlust der Kontrolle des programmierten Zelltods (Apoptose) eintritt [36].

Sawair et al. [79] untersuchten an 102 Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle die Wertigkeit des histologischen Gradings. Die multivariate Analyse ergab, dass das Grading Einfluss auf das Überleben hat, während das Invasionsmuster des Tumors, das wie im DÖSAK beurteilt wurde, der bedeutendste Faktor für die Einschätzung des regionären Lymphknotenbefalls ist.

Im Hallenser Kollektiv ergab sich ein Prozentsatz von 19,4 % für G1 Karzinome, 46,2 % für G2 und 19,4 % für G3 Befunde. Bei 15,1 % der Patienten fehlten die Angaben bezüglich des Gradings. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit G1

Befund bei 77,8 %, beim G2 Befund 48,8 %, bei schlecht differenzierten Karzinomen (G3 Befund) deutlich niedriger (< 40 %). Es wurde deutlich, dass das beobachtete 5-Jahres-Überlebensverhalten tendenziell abhängig vom histologischen Grading ist.

Bei Lo et al. [46] sah die Verteilung der verschiedenen Malignitätsgrade bei 378 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle wie folgt aus: bei 56,6 % lagen G1 Karzinome vor, bei 38,4 % G2 Karzinome und bei 5 % G3 Karzinome. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 49,1 %, 69,7 % und 36,8 % für G1, G2 und G3 Karzinome.

Im Vergleich mit dem Kollektiv von Lo et al. lässt sich bei G3 Karzinomen eine ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate finden, bei den gut und mäßig differenzierten Tumoren weichen allerdings die Überlebensraten voneinander ab, im Hallenser Kollektiv ist das 5-Jahres-Überleben bei G1 Karzinomen deutlich höher als bei G2. In der Studie von Lo et al. gerade umgekehrt. Dies könnte mit der geringen Stichprobenzahl von nur 18 Patienten mit gut differenzierten Karzinomen im Hallenser Kollektiv in Zusammenhang stehen. Bei Chen et al. [11] sowie bei Lo et al. [46] konnte ein statistisch signifikanter Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Überlebensverhalten aufgezeigt werden, in Halle dagegen nur ein tendenzieller Einfluss ($p > 0,05$). Dies mag wiederum mit der geringeren Fallzahl in der Hallenser Studie und mit dem relativ großen Wert von 15,1 % unbekannter Differenzierungsgrade zusammenhängen. Dennoch wurde ein deutlicher Unterschied bezüglich des Überlebensverhaltens zwischen gut und schlecht differenzierten Karzinomen aufgedeckt. Insgesamt ist der histologische Malignitätsgrad ein schon seit Jahren anerkannter Prognosefaktor [11, 46, 72, 73, 117]. Bereits vor 20 Jahren wurden schon Diskussionen darüber geführt, dass das histologische Grading leider nicht im CIP als prognoserelevanter Faktor enthalten ist [104].

5.3.2 Der Prognoseeinfluss von Nikotin und Alkohol

Raucher erkranken bis zu sechsmal häufiger an malignen Neubildungen des Rachens und der Mundhöhle als Nichtraucher [28].

Im untersuchten Hallenser Kollektiv lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Nichtrauchern bei 69,0 %, die der Raucher bei 52,5 %.

Nur sehr wenige Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen sind Nichtraucher.

Bei der Entstehung von Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx steigt das Risiko signifikant mit der Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag und mit der Dauer des Tabakkonsums [52, 27]. Auch das Alter, indem das Rauchen begonnen wurde, zeigt eine tendenzielle Auswirkung auf das Risiko, an einem Mundschleimhautkarzinom zu erkranken. Für Zigarren- und Pfeifenraucher war die Odds Ratio (OR) größer als für Zigarettenraucher [42, 23]. Erst nach 10 oder mehr Jahren nach der Rauchentwöhnung sinkt das Risiko, an einem Karzinom der Mundhöhle zu erkranken.

Bei Patienten mit keinem bzw. niedrigem Alkoholkonsum lag die 5-Jahres-Überlebensrate im Hallenser Kollektiv bei 66,2 % bzw. 63,9 %. Bei Alkoholkranken und Patienten mit regelmäßigem Alkoholverbrauch fiel sie deutlich niedriger aus.

In einigen Studien wurde auch der Einfluss spezieller Getränke auf die Karzinogenese des oberen Aerodigestivtrakts untersucht. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass alle Arten alkoholischer Getränke proportional zu ihrem Alkoholgehalt zum Krebsentstehungsrisiko beitragen. Wynder et al [42, 113] beobachtete bei Whisky-Trinkern ein höheres relatives Risiko als bei Bier-und/oder Weintrinkern. Demgegenüber kamen Williams und Horm [42, 110] in einer landesweiten Studie in den USA zu ähnlichen Ergebnissen, aber unabhängig von der Art der Getränke.

Eindeutig verstärkt die Kombination von Alkohol und Nikotin das Risiko [28]. Das entspricht den Ergebnissen von Maier et al. [50], aus denen hervorgeht, dass die nachweislich gentoxischen Wirkungen bei chronischem Nikotinabusus durch Alkohol als zusätzlicher Noxe verstärkt werden.

Tabelle 5.3-1: Das Zusammenwirken von Alkohol und Nikotin bei der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen nach Maier et al. [50]. Das Risiko wird hier anhand des 95 % Konfidenz-Intervalls ausgedrückt. Die Risikowerte sind neben dem 95 % CI aufgezeigt.

Tabakjahre	Alkoholkonsum (g / Tag)		
	< 25	25-75	>75
< 5	1.0	2.3 (0.6; 8.8)	10.3 (1.9; 55.8)
5-50	5.7 (1.9; 17.3)	14.6 (4.8; 43.9)	153.2 (44.1; 532)
> 50	23.3 (6.6; 82.5)	52.8 (15.8; 176.6)	146.2 (37.7; 566)

Tabelle 5.3-1 zeigt anhand der Werte deutlich auf, wie sich das Risiko der Krebsentstehung mit zunehmendem Alkohol- und Tabakkonsum vergrößert, in Klammern steht jeweils das 95 % Konfidenz-Intervall.

La Vecchia et al. [42] untersuchten in einer Studie den Einfluss von Alkohol und Nikotin bei der Entstehung von Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx an 291 Patienten in Europa.

Die Odds Ratio, als epidemiologische Maßzahl, war für das höchste Maß an Alkohol- und Nikotinkonsum 80 mal höher als für die geringsten Maße beider Faktoren. Der synergistische Effekt des Rauchens und Trinkens scheint sich also mehr als zu addieren. Auch in zahlreichen anderen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Rauchen untersucht [42, 106, 23, 7, 113, 21], hierbei kam man zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Risikoeinschätzungen reichten von Odds Ratio 8,0 bis 141,6, im Vergleich des geringsten Konsums mit dem höchsten Konsum bzw. Abusus. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich das Risiko zur Entstehung von Karzinomen der Mundhöhle bei dem Vorhandensein beider Noxen potenziert.

Llewellyn et al. [45] untersuchten in einer Studie an 116 Patienten im Alter von 45 Jahren oder jünger diese Risikofaktoren für Mundhöhlenkarzinome.

Die Mehrzahl der Patienten gab an, den Hauptrisikofaktoren wie Alkohol und Nikotin ausgesetzt zu sein. Jedoch war das geschätzte Risiko bezogen auf Alkohol und Nikotin sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern gering (OR range: 0,6-2,5). Nur ein Nikotinkonsum von über 21 Jahren ergab eine signifikant erhöhte Odds ratio von 2,1. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die jüngeren Patienten genauso wie die älteren Patienten den Risikofaktoren ausgesetzt sind, nämlich in gleicher Weise Alkohol und Nikotin konsumieren.

Bundgaard et al. untersuchte in einer Studie an 161 Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle, ob der Konsum von Alkohol und Nikotin darüber hinaus auch die Prognose von Patienten mit Tumoren der Mundhöhle verschlechtert [2, 8]. Die univariate Analyse ergab, dass Patienten mit einem Alkoholkonsum über dem Median eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen als Patienten mit geringerem Alkoholverbrauch (33+/-6 % vs. 54+/-6 %; p=0,03). Auch Patienten mit einem Nikotinkonsum über dem Median zeigten in der univariaten Analyse im Trend ein geringeres 5-Jahres-Überleben als die übrigen Patienten (39+/-6 % vs. 55+/-6 %; p=0,056).

Für das Hallenser Kollektiv lassen sich in Bezug auf die oben beschriebene Literatur ähnliche Aussagen machen. Der Einfluss von Alkohol und Nikotin scheint auch hier Auswirkungen auf das Überlebensverhalten von Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle zu haben, was sich in den Überlebensraten zeigt. Es zeigte sich zwar kein signifikanter Einfluss des Alkohol- und Nikotinkonsums auf das beobachtete Überleben, was vermutlich auf die zu kleinen Stichproben der einzelnen Untergruppierungen zurückzuführen ist, dennoch kann von einer tendenziellen Abhängigkeit ausgegangen werden.

5.4 Weitere prognoserelevante Faktoren

5.4.1 Tumormarker

Gegenwärtig wird eine Fülle von Tumormarkern diskutiert, die auf die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle Einfluss haben sollen. In dieser Studie wurden zwar keine Tumormarker in die Analyse einbezogen, dennoch erscheint es sinnvoll, aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung und um den tumorbiologischen Hintergrund darzulegen, hier kurz die verschiedenen Tumormarker und deren prognostische Bedeutung aufzuzeigen.

In einer von Schliephake 2003 veröffentlichten Studie wurde die Bedeutung der einzelnen Marker auf die Prognose untersucht [80]. Er teilte die Tumormarker bezüglich ihrer Funktion in 4 Gruppen auf: I. Beschleunigung des Tumorwachstums: Beschleunigung des Zellzyklus und Proliferation, II. Tumorsuppression und Anti-Tumor-Schutz: Immunantwort und Apoptose, III. Angiogenese, IV. Tumordinvasion (Einbruch) und metastatisches Potential: Adhäsionsmoleküle und Matrixzerfall.

Die Daten aus dieser Studie [80] zeigten, dass der prognostische Einfluss der meisten Tumormarker immer noch nicht ganz klar ist. Jedoch ist die Untersuchung des Invasionsmusters des Tumors im Hinblick auf das Vorkommen von molekularen Markern angeblich von großer Bedeutung für die Prognose.

Der Autor wertete in einer umfassenden Untersuchung 169 wissenschaftliche Beiträge der Jahre 1997-2002 über die prognostische Relevanz von molekularen Markern bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus. Nur in 12 von 23 Arbeiten über die prognostische Relevanz von Proliferationsmarkern konnte ein signifikanter

Einfluss auf die Prognose belegt werden; während in 20 von 29 Studien die Tumorsuppression eine prognostische Relevanz zeigte.

Eine Vielzahl von Studien konnte belegen, dass es nicht nur auf das Vorhandensein der Marker an sich, sondern auch auf die Lokalisation dieser Marker im Tumor selber ankommt. Obwohl es nicht gerechtfertigt wäre, molekulare Marker bei der Einschätzung der individuellen Prognose bei Mundhöhlenkarzinomen außer Acht zu lassen, liegt ihre gegenwärtige Bedeutung eher darin, die histopathologische Bewertung zu unterstützen und zu verfeinern [80, 38].

Generell deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine sichere Prognoseabschätzung anhand derartiger Prognosemarker nur dann erfolgen kann, wenn mehrere geeignete Marker zur Anwendung kommen. Eigene Untersuchungen von Eckert et al. deuten in diese Richtung [18]. Erfolgversprechend erscheinen in diesem Zusammenhang Marker der Tumorphoxie [19] sowie zur Zelladhäsion [41]. Auf das mögliche Potential derartiger Tumormarker wurde bereits von Lothaire et al. hingewiesen. Die Autoren sind der Meinung, dass mit umfassenden Studien und mehreren Tumormarkern in Zukunft noch detailliertere Aussagen zur Prognose des Mundhöhlenkarzinoms möglich werden [48]. Es erscheint darüber hinaus sinnvoll, diese in Zukunft bei Prognoseeinschätzungen in die entsprechenden Programme einzubinden („erweiterter CIP“).

6 Zusammenfassung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle ist eines der zehn häufigsten bösartigen Tumoren des Menschen und eine Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen [5, 23]. Die Krankheit und ihre oft langwierige und invasive Therapie führen in der Regel zu gravierenden Einbußen der Lebensqualität des Patienten. Da Mundhöhlenkarzinome oft erst in einem späten Stadium entdeckt und behandelt werden, resultiert eine niedrige Fünfjahresüberlebensrate von 30-60 % [5, 112, 74, 13]. Desweiteren besteht ein 10-30 % iges Risiko der Entstehung eines Zweitkarzinoms im Kiefer-Gesichts-Bereich [5, 93]. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die mit Hilfe der „Computerunterstützten individuellen Prognosestellung“ (CIP) geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Überlebensdauer unter dem Aspekt prognoserelevanter Faktoren zu vergleichen.

An der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden 93 Patienten mit unvorbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle im Zeitraum von 1992 bis 1996 untersucht. Es wurden die Tumor- und Therapiedaten sowie die Verlaufsdaten aufgenommen. Sieben prognostisch relevante Parameter gingen in die Datenanalyse und -erfassung des CIP ein. Zusätzlich wurden weitere acht Prognosefaktoren untersucht. Die Betrachtung der Überlebenskurven und die multivariate Analyse mit Hilfe der Cox Regression machten eine Diskussion und Analyse der relevanten Prognosefaktoren möglich. So konnten Therapieergebnisse über den Zeitraum von 1992 bis 1996 unter dem Aspekt der klinikinternen Qualitätskontrolle mit Berücksichtigung prognostischer Faktoren betrachtet werden. Dabei konnte der Therapieerfolg an der Errechnung der 1 bis 5-Jahres-Überlebensraten und an der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebenskurven gemessen werden.

Die Tumorgröße, das Geschlecht, der Lymphknotenstatus, der Infiltrationsgrad und die Therapieform (radikal oder nicht kurativ) konnten als signifikante Faktoren bestätigt werden. Weitere prognoserelevante Faktoren aus der Literatur sind die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, Fernmetastasen, Tumor Staging, der Malignitätsgrad, der Konsum der Betelnuss und die Therapie [46, 11]. Die Ergebnisse im Hallenser Kollektiv befinden sich damit in Übereinstimmung.

Die radikal operierten Patienten des Kollektivs hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 60,2 %, die der nicht oder nur palliativ operierten Patienten eine von unter 20 %. Dies könnte sich jedoch aufgrund moderner adjuvanter und neoadjuvanter Therapiestrategien ändern. Die mittels CIP geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ergab für das Hallenser Kollektiv 33,9 % als Mittelwert mit einer Standardabweichung von $\pm 19,0$ %. Die tatsächlich beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate lag jedoch bei 56,7 %. Lediglich bei den „echten“ Fällen schien die mittels CIP geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit tendenziell aussagekräftig. Dies gibt Anlass zu einer kritischen Beurteilung der in das CIP einfließenden prognoserelevanten Faktoren bezüglich ihrer Erweiterung und Verfeinerung. Die Abweichung dürfte auch durch das als Basis einfließende Datenmaterial bedingt sein, welches aus den Jahren 1977-1982 stammt. CIP scheint, entgegen der ursprünglichen Intention der Autoren, für die individuelle Prognosevorhersage einzelner Patienten nicht geeignet zu sein.

Die höhere beobachtete Überlebensdauer spricht für eine gute Qualität des diagnostischen und therapeutischen Konzepts an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, das sich scheinbar unter Berücksichtigung der 5-Jahres-Überlebensraten im internationalen Vergleich und insbesondere zum Patientengut des DÖSAK bewährt hat.

Die Auswirkung von Alkohol- und Nikotinkonsum auf die Prognose [2, 8] sowie histologischer Parameter werden im CIP nicht berücksichtigt, konnten aber in dieser Studie tendenziell belegt werden und sind in der Literatur statistisch gesichert [72, 73, 117].

Wie heute schon erkennbar, werden in der Zukunft weitere molekulargenetische Prognosemarker zu erfassen und in ein Prognosemodell einzubeziehen sein. Trotzdem bleibt der erste Versuch einer computergestützten Prognosebeurteilung für Krebspatienten ein wichtiger Schritt, den Arzt bei seiner Therapieentscheidung über die Empirie hinaus zu unterstützen.

7 Literaturverzeichnis

1. Antoniades DZ, Styaniadis K, Papanayotou P, Trigonidis G: squamous cell carcinomas of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate. *European Journal of cancer, Part B, Oral Oncology* 31B 5 (1995) 333-9
2. Baumann M: Einfluß von Tabak- und Alkoholkonsum auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. *Strahlenther. Onkol.* 171 6 (1995) 359-364
3. BDA: Opportunistic oral cancer screening. *British dental association occasional paper, London* (2000)
4. Bier J, Howaldt HP, Pitz H: DÖSAK-Therapie-Studie, radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37 (1992) 108-110
5. Bornstein MM, Lys O, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D: Primärdiagnose beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 15 (2005). 542-548
6. Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P, et al.: epidemiology of mouth cancer in 1989: A review. *J R Soc Med* 80 (1990) 724
7. Breslow NE, Storer BE: general relative risk function for case control studies. *American Journal of Epidemiology* 122 (1985) 149-162
8. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J: the prognostic effect of tobacco and alcohol consumption in intra-oral squamous cell carcinoma. *Europ. J. Cancer* 30B (1994) 323-328
9. Byers RM: squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. *Am J Surg* 130 (1975) 475-478
10. Carniol PJ, Fried MP: head and neck carcinoma in patients under 40 years of age. *Am J Surg* 146 (1982) 88-92
11. Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC: primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral oncology* 35 2 (1999) 173-9
12. Day NE: the geographic pathology of cancer of the oesophagus. *British Medical Bulletin* 40 (1984) 329-334.
13. De Cassia Braga Ribeiro K, Kowalski LP, Latorre MR: perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head*

Neck Surg 129 (2003) 219-228

14. De Vicente JC, Recio OR, Pendas SL, Lopez-Arranz JS: oral squamous cell carcinoma of the mandibular region: A survival study. *Head & neck* 23 7 (2001) 536-43
15. Decosse J: truth in labeling: You can't fool mother nature. *Cancer* 51 (1983) 1179
16. DÖSAK: 10. Projektbericht des DÖSAK-Tumorregisters. Zentrales Tumorregister des DÖSAK. Klinikum der Justus-Liebig-Universität, 2000, Gießen
17. Dunstan S, Powe DG, Wilkinson M, Pearson J, Hewitt RE: the tumor stroma of oral squamous cell carcinomas show increased vascularity compared with adjacent host tissue. *Br J Cancer* 75 (1997) 559-565
18. Eckert AW, Lautner MHW, Maurer P, Bilkenroth U, Hauptmann S, Schubert J: the prognostic value of Glut-1 in oral squamous cell carcinoma. *J Dent Res* 84 Spec Iss A (2005) 2749
19. Eckert AW, Lautner MHW, Maurer P, Bilkenroth U, Hauptmann S, Schubert J: expression of CD 44 in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34 [Suppl. 1] (2005) 5
20. El-Sayed S, Nelson N: adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14 (1996) 838-847
21. Elwood JM, Pearson JC, Skippen DH, Jackson SM: alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *International Journal of cancer* 34 (1984) 603-612
22. Figuero RE, Carretero Pelaez MA, Cerero LR, Esparza GG, Moreno Lopez LA: effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med. Oral* 9 (2004) 14-23
23. Franceschi S, Talamini R, Barra S: smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus in Northern Italy. *Cancer Research* 50 (1990) 6502-6507
24. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzli B, Krekeler G, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Alter

- und Geschlecht des Patienten. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 3 (1979) 127-132
25. Fries R: Die Bedeutung der klinischen Beobachtungsstudien des DÖSAK für die Onkologie des Mundhöhlenkarzinoms. Fortschr Kiefer Gesichtschir 37 (1992) 3-4
 26. Gastman BR, Reichert TE, Saito T, Balkir L, Rabinowich H, Whiteside TL: fas ligand is expressed on human squamous cell carcinomas of the head and neck, and it promotes apoptosis of T lymphocytes. Cancer research 59 20 (1999) 5356-64
 27. Gavilan C, Gavilan J: five-year results of functional neck dissection for cancer of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115 (1989) 1193-1196
 28. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken 2006.
 29. Hemprich A: 15 Jahre radikale Neck dissection an der Kieferklinik der Universität Münster. Dtsch Zahn Mund Kiefer Gesichtschir 11 (1987) 341-346
 30. Hemprich A, Müller R: long-term results in treating squamous cell carcinomas of the lip, oral cavity and oropharynx. Int J Oral Maxillofac Surg 18 (1989) 39-42
 31. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH: a commentary on Uniform Use. UICC TNM Supplement. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993
 32. Howaldt HP, Vorast J, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M: Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. Mund Kiefer Gesichtschir 4 (2000) 216-225
 33. Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR, Platz H: Zur Methodik der statistischen Auswertung medizinischer Daten. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 4 (1980) 60-64
 34. Iwase M, Kondo G, Ohashi M, Nagumo M: enhanced susceptibility of oral squamous cell carcinoma cell lines to FAS-mediated apoptosis by cisplatin and 5-fluoracil. International Journal of Cancer 106 4 (2003) 619-25
 35. Jaber M, Porter S, Gilthorpe M, Bedi R, Scully C: risk factors of oral epithelial dysplasia - the role of smoking and alcohol. Oral Oncol 35 (1999) 151-156
 36. Junghänel A, Berndt A, Kosmehl H, Hyckel P: Zellkinetik oraler Plattenepithelkarzinome. Mund Kiefer Gesichtschir 2 (1998) 250-255
 37. Koontongkaew S, Chanvitan C, Leelakriangsak M, Amornphimoltham P: alterations of p53, pRb, Cyclin D(1) and cdk 4 in human and oral squamous cell carcinomas. Oral Oncology 36 4 (2000) 334-9
 38. Kowalski LP, Medina JE: nodal metastases: predictive factors. Otolaryngol Clin North

Am 31 (1998) 621-637

39. Krentz H: Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. Shaker Verlag, Aachen, S.261,S.396,S.404, 2002
40. Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK, Cherian T, Sugar AW, Scully C, et al.: comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. Eur J Cancer, Oral Oncol 28 (1992) 113-120
41. Lautner MHW, Maurer P, Schubert J, Eckert AW: coexpression of Glut-1 and CD 44 in oral squamous cell carcinoma. J Craniomaxillofac Surg 34 [Suppl 1] (2006) 182.
42. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E: epidemiology and Prevention of Oral Cancer. Oral Oncology 33 5 (1997) 302-312
43. Lentrodt J, Fritzemeier C, Rings J, Reinert S: Hat die Defektdeckung mit umfangreichen Lappenplastiken nach chirurgischer Therapie von fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen einen Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten? Fortschr Kiefer Gesichtschir 37 (1992) 93-94
44. Levine PH, Hildesheim A: etiology of nasopharyngeal carcinoma: a review. Epidemiologic reviews 15 2 (1993) 466-85
45. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S: an analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. Oral Oncology 40 (2004) 304-313
46. Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang R: outcomes of oral squamous cell carcinoma in taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. Journal of oral and maxillofacial surgery 61 7 (2003) 751-8
47. Loro LL, Liavaag PG, Jonsson R, Johanessen AC: oral squamous cell carcinoma is associated with decreased bcl-2/bax expression ratio and increased apoptosis. Human pathology 30 9 (1999) 1097-105
48. Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, Castro G Jr., Awada A: molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma; promising signs in need of prospective evaluation. Head & Neck 28 3 (2006) 256-69
49. Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N: increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? Oral Oncol 36 (2000) 387-389
50. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz U, Heller WD: Tabak- und alkoholassoziiertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. Laryngol

Rhino Otol 69 (1990) 505

51. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH: the incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer* 14 (1961) 55-61
52. McGregor GI, Davis N, Robins RE: squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age. *Am J Surg* 146 (1983) 88-92
53. Metelmann HR, Kainz M, Bier J: Chirurgische Aspekte des outcome research in der Neck dissection. Disputation anlässlich des 48. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Osnabrück (1998) 65-87
54. Miller CS, Henry RG, Rayens MK: disparities in risk of and survival from oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral surgery* 95 5 (2003) 570-5
55. Moore C, Flynn MB, Greenberg RA: evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer* 58 (1986) 158-62
56. Munro A: an overview of randomised controlled trials in adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71 (1995) 83-91
57. Muraki Y, Fukuda J, Haneji T, Kobayashi N: immunohistochemical detection of Fas antigen in oral epithelia. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 26 2 (1997) 57-62
58. Mühling J, Reuther J, Weber W, Ordnung R, Brillinger A: Der Einfluß moderner Rekonstruktionsverfahren auf Radikalität und Überlebenszeit beim Mundhöhlenkarzinom. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37 (1992) 86-88
59. Müller W, Schneider J, Bleckmann I: Untersuchungen zur Prognoserelevanz klinischer und histopathologischer Parameter oraler Plattenepithelkarzinome. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 16 (1992) 86-88
60. Pitz H, Howaldt HP, Frenz M: Verbesserte TNM-Klassifikation für Mundhöhlenkarzinome auf der Grundlage des zentralen Tumorregisters des DÖSAK *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 39 (1994) 167-69
61. Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR: Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Analyse verschiedener prätherapeutischer Klassifizie

- rungen. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 6 (1982) 5-20
62. Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RR: Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren zum Zeitpunkt der Erstaufnahme des Patienten. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 6 (1982) 185-196
63. Platz H, Fries R, Hudec M: Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Therapieabhängiger Prognoseindex TPI. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 7 (1983) 287-296
64. Platz H, Fries R, Hudec M: Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren unter Berücksichtigung der Therapie. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 7 (1983) 5-12
65. Platz H: Fortschritte in der speziellen Onkologie des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches von 1975 bis 1985. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 10 (1986) 325-336
66. Platz H, Fries R, Hudec M: Einführung in die „Prospektive DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx“. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 12 (1988) 293-302
67. Platz H, Fries R, Hudec M: Kritische Validierung des therapieabhängigen Prognoseindex TPI anhand der "Prospektiven DÖSAK-Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx". Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 13 (1989) 329-337
68. Platz H, Fries R, Hudec M: Computerunterstützte individuelle Prognosestellung (CIP) bei Plattenepithelkarzinomen der Lippe, der Mundhöhle und des Oraopharynx." Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 16 (1992) 248-254
69. Platz H, Fries R, Hudec M, DÖSAK: Computerunterstützte individuelle Prognosestellung (CIP) bei Plattenepithelkarzinomen der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. Originalarbeit, Linz und Wien, 1992
70. Platz H, Fries R, Hudec M, Springer R: Die Möglichkeiten und Grenzen des CIP-Programmes in der klinischen Onkologie. Fortschr Kiefer GesichtsChir 37 (1992) 5-8
71. Reichart PA: Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. Mund Kiefer GesichtsChir 4 (2000) 357-364
72. Reichert T, Störkel S, Lippold R, Reiffen KA, Brandt B, Wagner W: Vergleich histologischer Prognoseparameter bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.

- Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 16 (1992) 89-92
73. Reichert T, Wagner W, Störkel S, Lippold R: Pathologische Faktoren als Prognoseparameter des Plattenepithelkarzinoms. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 18 (1994) 31-35
74. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR: impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 12 (2000) 1079-1085
75. Robbins KT: Classification of neck dissection. Brit J Cancer 77 (1998) 18
76. Robert Koch Institut: Krebs in Mundhöhle und Rachen. Überlebensraten. www.rki.de
77. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr.: prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J. Am. Acad. Dermatol. 26 (1992) 976-990
78. Sankaranarayanan R, Mohideen MN, Nair MK, Padmanabhan TK: aetiology of oral cancer in patients < 30 years of age. Br J Cancer 59 (1989) 439-440
79. Sawair FA, Irwin C, Gordon DJ, Leonard AG, Stephenson M, Napier SS: invasive front grading: reliability and usefulness in the management of oral squamous cell carcinoma. Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 32 1 (2003) 1-9
80. Schliephake H: prognostic relevance of molecular markers of oral cancer - A review. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 32 (2003) 233-245
81. Schlums D, Zlowodzki J, Bier J: Radikale Neck dissection versus konservative Neck dissection: eine statistische Auswertung der Literaturdaten. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Würzburg, 1991
82. Schoelch ML, Regezi JA, Dekker NP, Nig O, McMillan A, Ziober BL, Silverman S Jr., Fu KK: cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. Oral Oncology 35 (3) (1999) 333-342
83. Schwenzer N, Ehrenfeld M: Spezielle Chirurgie. Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung. 3.Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 2002, S.120-121
84. Sciubba JJ: Oral Cancer. the importance of early diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol 2 4 (2001) 239-251
85. Scully C: new aspects of oral viral diseases. Seifert G (ed) Actual diagnostic and

- prognostic aspects. Oral pathology. Springer, Stuttgart, New York, Heidelberg, 1996
86. Scully C, Field J, Tanzawa H: genetic aberrations in oral head and neck squamous cell carcinoma 2: chromosomal aberrations. *Oral Oncol* 36 (2000) 311-327
 87. Scully C, Field J, Tanzawa H: genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications. *Oral Oncol* 36 (2000) 404-413
 88. Scully C: oral cancer; the evidence for sexual transmission. *British Dental Journal* 199 4 (2005) 203-7
 89. Shah JP, Lydiatt W: treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J Clin* 45 (1995) 352
 90. Shear M, Hawkins DM, Farr HW: the prediction of lymph node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 37 (1976) 1901-1907
 91. Shiboski C, Shiboski S, Silvermann S: trends in oral cancer rates in the United states, 1973-1996. *Community Dent Oral Epidemiol* 28 (2000) 249-256
 92. Shilitoe E, May M, Patel V: genomewide analysis of oral cancer - early results from the Cancer Genome Anatomy Project. *Oral Oncol* 36 (2000) 8-16
 93. Silverman SJ: demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: the outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 132 (Suppl) (2001) 7-11
 94. Simon R: importance of prognostic factors in cancer trials. *Cancer Treat Rep* 68 (1984) 185-192
 95. Simon R: randomized clinical trials and research strategy. *Cancer Treat Rep* 66 (1982) 1083-87
 96. Smith BD, Smith GL, Carter D, Sasaki CT, Haffty BG: prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2046-2052
 97. Spiessl B: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Thieme, Stuttgart, New York, 1966
 98. Spiessl B: Die TNM Klassifikation. *Dtsch Zahn Mund Kiefer GesichtsChir* 12 (1988) (neu aufgelegt) 83-85
 99. Squier C, Cox P, Hall B: enhanced penetration of nitrosornnicotine across oral mu cosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol* 15 (1986) 276-279
 100. Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW: effect of ethanol on lipid metabolism and

- epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med* 32 (2003) 595-599
101. Steinhäuser E, Baumann A: Primäre Defektdeckung bei Mundhöhlenkarzinomen durch Muskulokutanlappen. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 37 (1992) 91-93
 102. Stell PM: survival times in end-stage head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol* 15 (1989) 407-410
 103. Tisch M, Enderle G, Zöller J, Maier H: Mundhöhlenkrebs bei Maschinenarbeitern. *Laryngo-Rhino-Otol.* 75 (1996) 759-763
 104. Tischendorf L, Schubert J, Grimm G: Überprüfung des therapieabhängigen Prognoseindex (TPI) des DÖSAK am Krankengut der Hallenser Klinik. Vorläufige Mitteilung. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 9 (1985) 65-69
 105. Tsukuda M, Ooishi K, Mochimatsu I, Sato H: head and neck carcinomas in patients under the age of forty years. *Jap J Cancer Res* 84 (1993) 748-752
 106. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al.: cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International case-control study in Turin and Varese, Zaragoza and Navarra, Geneva and Calvados. *International Journal of Cancer* 41 (1988) 483-91
 107. Van der Waal I: tobacco and oral cancer and precancer. Meeting report: EU Working Group on tobacco and oral health. *Oral Dis* 4 (1998) 52-53
 108. Visscher JD, Van der Waal I: etiology of cancer of the lower lip: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 27 (1998) 199-203
 109. WHO: cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication 120 (1992)
 110. Williams RR, Horm JW: association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third national Cancer Survey. *Journal of National Cancer Institute* 58 (1977) 525-547
 111. Wittekind K, Tischoff I: Tumorklassifikationen. *Pathologe* 25 (2004) 481-491
 112. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED: survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol* 35 (1999) 257-265
 113. Wynder EL, Hultberg S, Jacobson F, Bross IJ: environmental factors in cancers of the upper alimentary tract. A Swedish study with special reference to Plummer-Vinson`s syndrome. *Cancer* 10 (1957) 470-87

114. Wynder EL, Stellmann SD: comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Research* 37 (1977) 4608-4622
115. Youssefzadeh S, Pamberger P, Baumgartner W, Becherer A, Wachter S, Burian M: Maligne Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx -Stadieneinteilung. *Radiologe* 39 (1999) 513-524
116. Zelen M: importance of prognostic factors on planning therapeutic trials. Raven Press New York (1975)
117. Zhao H, Zeng ZY, Xu GP, Wu GH, Guo ZM, Zhang Q: multivariate analysis for prognostic predictors in the cN0 squamous cell carcinoma of the tongue. *Aizheng* 22 2 (2003) 206-209

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. Dr. Johannes Schubert)

Thesen der Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor med. dent.

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anika Kristin Odenwald

geboren am 25.12.1976 in Böblingen

8 Thesen

1. Maligne Geschwülste der Mundhöhle sind eine der zehn häufigsten Tumoren des Körpers und Erkrankungen mit schwerwiegenden Folgen. Weltweit werden jährlich ca. 350.000 Mundhöhlenkarzinome diagnostiziert.
2. Ihre Prognose ist schlecht, da Mundhöhlenkarzinome oft in einem späten Stadium entdeckt und diagnostiziert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 30 und 60 %.
3. Bisher einmalig liegt mit dem CIP (Computerunterstützte individuelle Prognosestellung) ein Instrument vor, das dem Arzt die individuelle Prognoseeinschätzung und damit die Therapieplanung ermöglichen soll. Es basiert auf retrospektiven Daten von 1485 Patienten aus den Jahren 1977-1982.
4. Im CIP erfolgt nach Eingabe von sieben prognoserelevanten Faktoren die Berechnung einer individuellen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.
5. Die tatsächlich beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate von 56,7 % im Hallenser Kollektiv liegt deutlich über der mittels CIP errechneten Überlebenswahrscheinlichkeit von 33,9 % als Mittelwert mit einer Standardabweichung von $\pm 19,0$ %.
6. Als signifikante Faktoren stellen sich im Hallenser Kollektiv teilweise ergänzend zum CIP die Faktoren Tumorgröße, Infiltrationsgrad, Therapie, Geschlecht und Lymphknotenstatus heraus.
7. Als weitere prognoserelevante Faktoren sind auch das histologische Grading und der Alkohol- und Nikotinkonsum zu berücksichtigen, die bei anderen Autoren als statistisch signifikant gesichert gelten.
8. Die Kriterien des CIP halten der Überprüfung nur teilweise stand.
Ursachen hierfür könnten sein:
 - die wissenschaftliche Entwicklung der letzten drei Jahrzehnte
 - das monozentrische Studiendesign der vorgelegten Untersuchung
9. Generell ist jedoch der Ansatz für ein solches Hilfsmittel für Therapieentscheidungen zu begrüßen, es muss dann jedoch weitere Kriterien enthalten und dem jeweils aktuellen Stand angepasst werden können. Zukünftig wären molekulare Prognosefaktoren einzubinden.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Anika Kristin Odenwald
Geburtstag	25. Dezember 1976
Geburtsort	Böblingen
Eltern	Nikolaus Odenwald, Dipl. Ing. Fertigungstechnik Ute Odenwald, geb. Geyer, Übersetzerin
Familienstand	ledig

Schulbildung

1983-1987	Grundschule Ebersbach
1987-1996	Raichberg-Gymnasium Ebersbach
Juni 1996	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Raichberg-Gymnasium Ebersbach

Hochschulausbildung

November 1996	Zahnmedizinstudium an der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg
August 1998	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
März 2000	Zahnärztliche Vorprüfung
23. Okt. 2002	Zahnärztliche Prüfung

Praktika

Feb.-März 1999	Dentallabor Traub, Göppingen-Jebenhausen
Aug.-Sep. 1999	Dentallabor Traub, Göppingen-Jebenhausen

Beruflicher Werdegang

- 01.07.2003-31.01.2005 Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Reinhold Haas, Göglingen
- 01.02.2005-30.09.2006 Vorbereitungsassistentin in der zahnärztlichen Gemeinschaftspraxis Dres. Alt-Dick und Dick, Ludwigsburg
- 01.10.2006 bis heute Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Ralf Bellin, Ilsfeld

Stuttgart, im März 2007

Anika Odenwald

10 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**„Computerunterstützte individuelle Prognosestellung“ (CIP).
Vergleich der vom CIP geschätzten 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit mit
der beobachteten Überlebensdauer von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen
der Mundhöhle**

aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie Halle (Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Schubert) mit der besonderen Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Dr. J. Schubert, Herrn OA Dr. Dr. H. Seyfert, Herrn Prof. Dr. J. Haerting und Herrn Dr. Dr. A. Eckert ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Durchführung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Stuttgart, im März 2007

Anika Odenwald

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Schubert, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Halle-Wittenberg, und Herrn OA Dr. Dr. H. Seyfert sowie Herrn Dr. Dr. A. Eckert danke ich für Ihre freundliche und zuverlässige Hilfestellung bei der Dissertation sowie für ihre ideenreiche und hilfsbereite Anleitung und Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Haerting, der mich bei statistischen Fragen stets hilfsbereit und zuverlässig unterstützte.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Berger und Frau Berg, den Sekretärinnen der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Halle-Wittenberg, die mir den Zugang zu den Patientenakten ermöglichten und mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand.