

Aus der Fachklinik Hornheide
Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Klein

**Lymphogene Metastasierung bei
Plattenepithelkarzinomen der Lippe:
Prognosefaktoren und Handlungsempfehlung zur
Durchführung selektiver Neck Dissections**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

Friederike Maria Belok

aus Limburg a.d. Lahn

2015

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. M. Schäfers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. M. Klein

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2015

Aus der Fachklinik Hornheide
Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Klein
Referent: Univ.-Prof. Dr. M.Schäfers
Korreferent: Prof. Dr. Dr. M. Klein

Zusammenfassung

Lymphogene Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen der Lippe: Prognosefaktoren und Handlungsempfehlung zur Durchführung selektiver Neck Dissections

Belok, Friederike Maria

In der vorliegenden Arbeit wurden 326 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (PEC) der Lippe hinsichtlich ihrer lymphogenen Metastasierungsrate in Abhängigkeit von Tumordicke, Tumorlokalisation, Grading, Staging und TNM-Klassifikation untersucht. Ziel hierbei war die Identifizierung aussagekräftiger Prognosefaktoren für das Auftreten lokoregionärer Lymphknotenmetastasen (LKM) und die Entwicklung eines Modells zur Identifizierung von Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko, um so die hausinternen Leitlinien in der Tumorbehandlung/ Durchführung selektiver Neck Dissections zu evaluieren und letztlich die Patientenversorgung zu verbessern.

Material und Methode: Es wurden die Daten von 326 Patienten aus dem Patientengut der Fachklinik Hornheide retrospektiv untersucht. Eingeschlossen waren alle Fälle aus den Jahren 2001 bis 2011, die ein PEC der Lippe aufwiesen, an keiner weiteren Tumorerkrankung litten und nicht radio- oder chemotherapeutisch behandelt wurden. Weiterhin mussten aus den Akten mindestens Tumordicke, Grading und Art der Behandlung hervorgehen. Mithilfe der binären logistischen Regressionsanalyse (BLR) konnten so Prognosefaktoren für LKM und ein anwendungsorientiertes Prognosemodell für ein hohes LKM-Risiko ermittelt werden.

Ergebnisse: Der Patientenstamm setzte sich zusammen aus 233 Männern und 93 Frauen mit einem Altersmittelwert von 70,5 Jahren. Bei 90,8% (296) der Patienten war der Tumor an der Unterlippe lokalisiert und konnte in der Mehrzahl als T1 (75,5%), N0 (94,5%), M0 (100%), G1 (71,8%) und AJCC-Stadium 1 (67,8%) klassifiziert werden.

Insgesamt traten bei 8% (26) der Patienten Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten auf, sowie Lokalrezidive in 7,6% (25) der Fälle. 15% (49) der Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren, ein Drittel (15) hiervon tumorassoziiert. 12 der 15 tumorassoziiert Verstorbenen wiesen eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen auf.

Mithilfe der BLR konnten Tumordicke und Grading als diejenigen Parameter mit der größten Aussagekraft (93,9% korrekt) für das Auftreten von LKM identifiziert werden. Das Aufteilen der Patienten in Hoch- und Niedrig-LKM-Risikogruppen anhand dieser Parameter erwies sich als statistisch äußerst effektiv (Odds Ratio 43,4, $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Mithilfe des neu entwickelten Prognosemodells konnten Patienten mit hohem LKM-Risiko zuverlässiger ermittelt werden, als dies bisher durch die am TNM- oder AJCC-Stadium orientierten Verfahren möglich war. Selektive Neck Dissections bei Patienten mit PEC der Lippe können so gezielter durchgeführt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2015

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Lymphogene Metastasierung bei Plattenepithelkarzinomen der Lippe: Prognosefaktoren und Handlungsempfehlung zur Durchführung selektiver Neck Dissections“ in der Fachklinik Hornheide, Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, unter der Anleitung von Dr.Dr. Kai Wermker

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen, noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 21.05.2014

Friederike Maria Belok _____

Meinen Eltern

Barbara Sylla-Belok & Prof. Dr. Manfred Belok

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	S. 4
1.1 Das Plattenepithelkarzinom	S. 4
1.1.1 Definition des Plattenepithelkarzinoms der Lippe	S. 4
1.1.2 Epidemiologie	S. 5
1.1.3 Ätiopathogenese	S. 6
1.1.4 Risikofaktoren, Karzinogene	S. 8
1.1.5 Klinik, Histopathologie	S. 13
1.1.6 Tumorlokalisierung	S. 15
1.1.7 Tumorklassifikationen	S. 18
1.1.7.1 (p) TNM	S. 18
1.1.7.2 Grading, Staging	S. 20
1.1.7.3 Residualtumor/R-Klassifikation	S. 21
1.1.8 Neck dissection	S. 22
1.2 Metastasierung und Prognose	S. 23
1.3 Therapie	S. 24
1.3.1 Literaturübersicht	S. 24
1.3.1.1 Behandlung des PEC der Lippe, LKM und N0-Management in Leitlinien	S. 24
1.3.1.2 Behandlung des PEC der Lippe, LKM und N0-Management in der Literatur	S. 30
1.3.2 Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide	S. 33
1.4 Zusammenfassung und Zielsetzung der Studie	S. 35
2. MATERIAL UND METHODE	S. 36
2.1 Patientenkollektiv	S. 36
2.2 Datenerhebung	S. 37
2.3 Statistische Methoden und Datenauswertung	S. 39

3. ERGEBNISSE	S. 41
3.1 Patientenkollektiv: Allgemein	S. 41
3.1.1 Alter und Geschlecht	S. 41
3.1.2 Tumorlokalisierung	S. 41
3.1.3 Tumordicke	S. 42
3.1.4 TNM-Verteilung	S. 42
3.1.5 Grading, Staging	S. 43
3.1.6 Neck dissection	S. 44
3.1.7 Sicherheitsabstand, Resektionsränder	S. 46
3.1.8 Lymphknoten- und Fernmetastasen, Lokalrezidive	S. 46
3.1.9 Überlebensrate, Tumor related death	S. 47
3.2 Patientenkollektiv: Speziell	S. 48
3.2.1 LK-Befall in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung	S. 48
3.2.2 LK-Befall in Abhängigkeit von TD und Grading	S. 49
3.2.3 LK-Befall in Abhängigkeit von TNM und Staging	S. 50
3.2.4 LK-Befall in Abhängigkeit von der Therapieform	S. 52
3.2.4.1 Neck dissection und Dissection time	S. 52
3.2.4.2 Resektionsränder und Sicherheitsabstand	S. 53
3.2.5 LK-Befall und Lokalrezidive	S. 53
3.2.6 LK-Befall und Fernmetastasen	S. 54
3.2.7 LK-Befall und Überleben/TuA	S. 54
3.2.8 LK-Befall bei TD > 2mm und G > 2	S. 56
3.2.9 Ergebnisse der Regressionsanalyse	S. 57
3.2.10 Prognosemodelle	S. 57
4. DISKUSSION	S. 60
4.1 Allgemein	S. 60
4.1.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	S. 60
4.1.2 Tumormerkmale	S. 64
4.1.2.1 Lokalisation, TNM, Staging, TD, Grading	S. 64
4.1.2.2 Neck dissection, SA, Resektionsränder	S. 68
4.1.2.3 Rezidive, LKM ..	S. 70
4.1.2.4 Überleben, Tumor related death	S. 72

4.2 Speziell _____	S. 74
4.2.1 Risikofaktoren für LK-Befall	S. 74
4.2.1.1 Mit erhöhtem Risiko assoziiert	S. 74
4.2.1.2 Nicht mit erhöhtem Risiko assoziiert	S. 77
4.2.2 Tumordicke und TNM-Klassifikation	S. 78
4.2.3 Prognosemodelle	S. 80
4.2.3.1 Vergleich der einzelnen Modelle	S. 80
4.2.3.2 Vergleich PM-B und bisheriges Behandlungskonzept	S. 81
4.2.3.3 Vergleich PM-B und N0-Management in der Literatur	S. 83
4.2.4 Handlungsempfehlung	S. 87
4.3 Ausblick _____	S. 88
4.4 Offene Fragestellungen/Probleme _____	S. 91
5. ZUSAMMENFASSUNG _____	S. 93
6. VERZEICHNISSE _____	S. 98
6.1 Abbildungsverzeichnis _____	S. 98
6.2 Tabellenverzeichnis _____	S. 99
6.3 Literaturverzeichnis _____	S. 100
7. LEBENSLAUF _____	S. 111
8. DANKSAGUNG _____	S. 112

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BLR	Binäre logistische Regressionsanalyse
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C 00.0 – C00.8	Bösartige Neubildung der Lippe (nach ICD-10) exkl. Lippenhaut
C 44.0	Bösartige Neubildung der Lippenhaut (nach ICD-10) exkl. C 00.-
CI	Konfidenzintervall
DeathTuA	Tumorassoziertes Versterben eines Patienten
DeathDate	Todeszeitpunkt/-datum
EDDate	Datum der Tumorerstdiagnose
EDAge	Alter des Patienten bei EDDate
etc.	et cetera
f	female/weiblich
FMetastase/FM	Fernmetastase
FMDate	Zeitpunkt der Diagnose der Fernmetastase
G, G1-G3	Histologisches Grading
GCP	Good Clinical Practice
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
gr.	griechisch
HPV	Humanes Papillomavirus
HSV	Herpes simplex Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.d.R.	in der Regel
KI	Konfidenzintervall
KO	Kontrolle
ldf.	laufend/e
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
LNM	Lymph Node Metastasis

LokalRez.	Lokalrezidiv
LOCLip	Position des Tumors auf Ober- (1) oder Unterlippe (2)
LOCSide	Position des Tumors einseitig (1) oder beidseitig (2) auf der Lippe
LOCPos	Position des Tumors lateral (1) oder medial (0) auf der Lippe
LRM	Lokoregionäre Metastase
LrMetastase	Lokoregionäre Metastase
LrMDate	Diagnosedatum der LRM
m	male/männlich
M-Klassifikation	Vorhandensein/Fehlen von Fernmetastasen
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
mm	Millimeter
N-Klassifikation	Nodalstatus, Vorhandensein/Fehlen von lokoregionären Lymphknotenmetastasen
n	Anzahl
NeckDate	Durchführungsdatum einer Neck dissection
Neck diss.	Neck dissection
o.Ä.	oder Ähnlichem/-s
OP	Operation
o.g.	oben genannte
p(-Wert)	p= probability, statistische Kennzahl
Pat.ID	Patientenidentifikationsnummer
PEC	Plattenepithelkarzinom
pN	pathohistologisch gesicherte N-Klassifikation
pM	pathohistologisch gesicherte M-Klassifikation
PM	Prognosemodell
PM – A/B/C	Prognosemodell A/B/C
pT	pathohistologisch gesicherte T-Klassifikation
R-Klassifikation	Vorhandensein/Fehlen eines Residualtumors
Rez.	Rezidiv
RezDate	Diagnosedatum eines Rezidivtumors
rezidiv.	rezidivierend
s.	siehe

SA	Sicherheitsabstand
Sens.	Sensitivität
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SLND	Selective Lymph Node Dissection/Selektive Lymphknoten Dissektion (Neck dissection)
SND	Selektive Neck dissection
s.o.	siehe oben
Spez.	Spezifität
Tab.	Tabelle
T –Klassifikation	Ausdehnung des Primärtumors
TD	Tumordicke
Tis	Carcinoma in situ
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TuA	tumorassoziiert
u.	und
u.a.	unter anderem
UGFNA	Ultrasound-guided fine needle aspiration
u.U.	unter Umständen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKM	Universitätsklinikum Münster
UV-Licht	Ultraviolettes Licht
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

Obwohl stetig Fortschritte in der modernen Medizin und Forschung zu verzeichnen sind, ist es bisher noch nicht gelungen, alle Krankheiten erfolgreich behandeln und heilen oder gar ausmerzen zu können. So stellen unter anderem Tumorleiden nach wie vor ein Problem für einen relevanten Bevölkerungsanteil dar.

Betrachtet man die Zahlen der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“¹, so zeigt sich, dass im Jahr 2012 allein in Deutschland ca. 480.000 Menschen neu an Krebs erkrankten (4). Dies entspricht einer altersstandardisierten Rate² von 798,9 oder in etwa der Einwohnerzahl einer mittleren Großstadt. Und auch im weltweiten Vergleich wird deutlich, dass mit nach Schätzungen der WHO 12,7 Millionen Neuerkrankten und etwa 7,6 Millionen Toten im Jahr 2008 Krebserkrankungen nach wie vor ein ernstzunehmendes Problem darstellen.

Für die Betroffenen ist die Diagnose oft mit lebenslangen Folgen verbunden. Regelmäßige Nachuntersuchungen, therapiebedingte Belastung und Sorgen führen zu einem hohen Leidensdruck (9). Ziel der Tumorforschung ist deshalb zum einen, die Zahl der betroffenen Patienten durch die Identifizierung früher diagnostischer Merkmale oder Risikoprofile zu senken und zum anderen, die Therapie durch Erforschung effektiver Behandlungswege und Ansatzpunkte zu verbessern. Durch die vorliegende Arbeit soll im Folgenden zu beiden Aspekten ein kleines Stück beigetragen werden, ein Ansatz aufgezeigt sein, auf dem weitere Studien aufbauen könnten.

1.1 Das Plattenepithelkarzinom

1.1.1 Definition des Plattenepithelkarzinoms der Lippe

Das Plattenepithelkarzinom der Lippe ist ein maligner Tumor epithelialen Ursprungs. Es entsteht aus Plattenepithel bzw. Keratinozyten oder Gewebe, welches zur Plattenzellmetaplasie befähigt ist. Es wächst invasiv-destruierend und metastasiert lymphogen, initial vorwiegend in die lokalen Lymphknoten. Lokalisiert ist es im Bereich von Lippenhaut und -schleimhaut, sowie in den unmittelbar an die Lippen angrenzenden Hautarealen zwischen Lippe und Nase bzw. Lippe und Mentolabialfalte.

¹ Gekid; www.gekid.de

² Europastandard, je 100.000 Einwohner

1.1.2 Epidemiologie

Die Kopf-Hals-Region ist eine bevorzugte Lokalisation für das Auftreten von Tumoren. Rund 500.000 – 780.000 Patienten weltweit pro Jahr oder 1,5% bis 10% aller Erkrankten weisen dort einen Tumor auf (43,71,81,103,114). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome (20,30,81). Bis zu 90% der Kopf-Hals-Tumore können dieser Tumorart angerechnet werden (63).

Bei etwa 40% der Kopf-Hals-Tumore (114) oder rund 2-5% aller Tumorpatienten ist der Tumor im Bereich der Mundhöhle lokalisiert (14,15,48,71). Diese Angaben schwanken jedoch. Sie unterliegen einer großen Variation, sowohl geografisch, als auch zwischen Entwicklungs- und Nichtentwicklungsländern (11,14,71). Hier sind sie für den europäischen Raum bzw. die westliche Welt angegeben, wo der Mundhöhlentumor damit als sechst- bis zehnthäufigste Tumorerkrankung gilt (11,14,120). In anderen Ländern wie etwa Indien, Pakistan, Sri Lanka oder Bangladesch gilt diese Tumorform als eine der häufigsten. Bis zu 30% aller Tumorpatienten sind dort davon betroffen (11). Innerhalb der EU gelten je nach Geschlecht z.B. Spanien, Frankreich, Dänemark, Österreich oder Luxemburg als Länder mit höherer Inzidenz, Griechenland weist hingegen besonders niedrige Fallzahlen auf. Die Inzidenz in Deutschland bewegt sich innerhalb der EU im mittleren Bereich (15,63).

Auch die Mundhöhlentumore sind vorrangig Plattenepithelkarzinome. Die Mundhöhle ist der häufigste Manifestationsort der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Region(41) und das Plattenepithelkarzinom die häufigste Tumorart in der Mundhöhle. Rund 80-90% aller Mundhöhlentumore können ihm zugeordnet werden (14,15,34,43, 53,71,80,94,97,114,120).

Für den Mundraum zählt die Lippe wiederum zu den häufigsten Tumorlokalisationen (34,58,82). Bei einer ebenfalls regional signifikant unterschiedlich hohen Inzidenzrate können 15-66% aller Mundhöhlentumore dort diagnostiziert werden (34,55,114). Auch bei diesen Tumoren handelt es sich in der Mehrzahl um Plattenepithelkarzinome (104,116). Die Lippe zählt folglich zu den bevorzugten Lokalisationen aller Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich.

Das Plattenepithelkarzinom der Lippe gilt dabei klassischerweise als Krankheit des „älteren, weißen Mannes“: Es tritt meist erst in höherem Lebensalter auf und betrifft durchschnittlich insbesondere Männer. Hellhäutige Menschen weisen hierbei eine höhere Inzidenz auf als dunklere Hauttypen. Besonders häufig ist es an der Unterlippe gelegen, das Oberlippenkarzinom ist vergleichsweise selten (34,55,71,82,94). Manche Studien zeigen jedoch ein Vorkommen von Plattenepithelkarzinomen der Oberlippe gehäuft bei Frauen (8,34). Innerhalb der jeweiligen Lippe hat es keine bevorzugte Lage und kommt sowohl medial als auch lateral ohne signifikante Unterschiede vor (34,38,64,82,94). Es zeichnet sich weiterhin aus durch einen geringen Malignitätsgrad aufgrund langsamen Wachstums und einer im Verhältnis zu anderen Tumorarten geringeren Metastasierungsrate (26).

1.1.3 Ätiopathogenese

Wie bei Krebserkrankungen im Allgemeinen, so ist auch bei dem Plattenepithelkarzinom der Lippe das Wissen um die Ätiopathogenese weiterhin lückenhaft. Grundsätzlich geht man jedoch davon aus, dass der neoplastische Phänotyp, gekennzeichnet durch Dedifferenzierung und unkontrollierte Proliferation, Ausdruck irreversibler Änderungen des Zellgenoms ist, die auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sind (52). Die irreversible Änderung des Genoms wird dabei als Mehrstufenprozess von meist langer Dauer und variablen Latenzphasen beschrieben. An ihrem Anfang steht die initiale Entartung der Einzelzelle aufgrund von DNA-Veränderungen durch Mutation (52,94).

Die Mutation kann hierbei auf molekularer Ebene verschiedene Ursachen haben. So kann sie spontan erfolgen oder aber auch auf kanzerogene Faktoren wie etwa verschiedene Chemikalien, ionisierenden Strahlen oder UV-Licht zurückzuführen sein. Diese können wiederum für sich allein wirksam werden oder erst in Verbindung mit einer persönlichen Disposition, gestörter Immunreaktion oder komplexen Grunderkrankungen ihr schädliches Potenzial entfalten (85). Häufig ist die genaue Weise des Zusammenwirkens unbekannt.

Im Folgenden ermöglichen mangelnde Reparatur oder fehlende Beseitigung, z.B. durch Apoptose o.Ä., die Vermehrung der veränderten (neoplastischen) Zelle durch klonales Wachstum. Das Genom der Tumorzellen ist dabei im Verlauf des Wachstums- und Zellteilungsprozesses instabil und von fortlaufender Mutation geprägt. Durch die Mutationen können die Tumorzellen Eigenschaften ausbilden, die gegenüber der Normalzelle oder anderen Zellklonen einen Vorteil darstellen. Typische vorteilhafte Eigenschaften sind bspw. die Fähigkeit zur Überwindung von Organgrenzen, die Fähigkeit

zur Angiogenese oder eine beschleunigte Zellteilung. Tumorzellen können u.a. Escape-Mechanismen gegenüber dem Immunsystem entwickeln oder aber Proteasen oder Neoantigene ausbilden. Auch die Fähigkeit zur Metastasierung wird durch Mutation erlangt. Da auch innerhalb der Tumorzellen Selektion stattfindet, verbleiben letztendlich nur die aggressivsten Zellklone. Diese sind daher auch für die Prognose maßgeblich (52). Im Rahmen dieses Prozesses erfolgt schließlich der irreversible Übergang zur malignen neoplastischen Zelle (52,85,86,106,119). Das Karzinomwachstum beginnt.

In der Literatur werden zusammenfassend folgende vier Stufen der Karzinogenese unterschieden (52,85,119):

- **Initiation:** Durch die Erstmutation transformiert die Zelle. Ihre Fähigkeit zur terminalen Differenzierung ist eingeschränkt. Die Apoptose ist eingeschränkt.
 - **Fehlender Reparaturversuch:** keine sofortige Selbstreparatur der DNA und Wiederherstellung der normalen Wachstumsregulation
 - **Fehlender Zerstörungsversuch:** keine Zerstörung der veränderten Zelle durch Abwehrmechanismen
- **Promotion:** Die Zelle reagiert auf differenzierungsfördernde Stimuli nicht mit Reifung, sondern mit Proliferation (Proliferationsvorteil). Dieser Schritt ist reversibel und kann durch Promotoren wie chronische Entzündung o.Ä. gefördert werden.
- **Prä-maligne Progression:** Durch Mutationen entstehen weitere Klone, die miteinander in Konkurrenz stehen. Aus der klonalen Selektion entstehen irreversibel prä-maligne Papillome.
- **Maligne Konversion:** Weitere Mutationen „zementieren den neoplastischen Phänotyp“, Fähigkeit zu invasivem Wachstum und Metastasierung

Für die Entwicklung des Tumors scheint es darüber hinaus bedeutend, dass die initiale Mutation in der Stammzelle eines Gewebes auftritt, bei dem PEC der Lippe in Stammzellen des Epithels. Diese Zellen zeichnen sich im Gegensatz zu anderen Zellen insbesondere dadurch aus, dass sie sich selbst vervielfältigen und neue Stammzellen bilden können, und dass sie in großer Menge vermehrungsfähige Tochterzellen produzieren. Dies

ist vor allem für die Volumenzunahme des Tumors und sein unbegrenztes Fortbestehen entscheidend. Da die Tumorzellen auch nach der Transformation noch wesentliche Merkmale des Ursprungsgewebes aufweisen, hat sich die Vorstellung entwickelt, dass arteigene Stammzellen den Ausgangspunkt der Tumorentwicklung bilden (85).

1.1.4 Risikofaktoren, Karzinogene

Risikofaktoren können in vielerlei Hinsicht auf die Entstehung eines Tumors Einfluss nehmen. Als Karzinogene im engeren Sinne werden dabei jene Faktoren bezeichnet, die in der Lage sind, umschriebene DNA-Schäden herbeizuführen. Dies geschieht bspw. durch Punktmutation, DNA-Schädigung durch Doppelstrangbrüche, Basenzerstörung etc. oder durch kovalente Bindung und daraus resultierenden Replikationsfehler. Sind von der Schädigung dann Tumorsuppressor- oder Protoonkogene betroffen, so kann dies die Einleitung der Karzinogenese ermöglichen (52,85). Als Prokarzinogene gelten Faktoren, die erst nach Metabolisierung durch den Organismus in ein aktives Karzinogen übergehen. Nicht alle Risikofaktoren sind jedoch Karzinogene in diesem Sinne. Auch Faktoren, die die Reparationsmechanismen der Zelle schwächen, Einfluss auf das Immunsystem nehmen (Krebsabwehrmechanismen), eine erhöhte individuelle Empfänglichkeit für mutagene Schädigung bedeuten, genetische Disposition o.Ä. können das Risiko für die Entstehung eines malignen Tumors erhöhen (52,85,86). Gerade das Zusammenwirken der einzelnen Faktoren ist bis heute noch in vielerlei Hinsicht unklar.

Prinzipiell kann man für Risikofaktoren und Karzinogene sowohl Umweltfaktoren und Verhaltensweisen des Patienten, als auch endogene Faktoren und die individuelle Empfänglichkeit/genetische Disposition voneinander unterscheiden (94). Obwohl sie für das PEC der Lippe bereits in vielen Studien untersucht wurden, so sind die Ergebnisse doch teilweise diskrepant und die einzelnen Risikofaktoren damit weiterhin Diskussionsgegenstand. Die gängigen Risikofaktoren sind im Folgenden aufgeführt:

Sonneneinstrahlung:

Eine verstärkte und insbesondere kumulierte Sonneneinstrahlung wird schon seit Längerem für ein erhöhtes PEC-Risiko verantwortlich gemacht (10,85,96,106,115). Als Hinweis hierfür gelten insbesondere epidemiologische Beobachtungen, die zeigen, dass besonders bei Personen, die viel im Freien beschäftigt sind oder arbeiten oder die in ländlichen Regionen leben, höhere Inzidenzen für diese Tumorart gefunden wurden,

ebenso wie bei Menschen mit hellerer Hautfarbe (10,52,72,115). So erkrankten Hellhäutige bis zu 30 Mal häufiger als dunkel pigmentierte und auch die dunkelhäutigeren Kaukasier sind von dieser Krankheit nur verhältnismäßig selten betroffen (49,52,92,115). Als Grund hierfür gilt der stärkere UV-Schutz dunkel pigmentierter Menschen durch das erhöhte Vorkommen von Melanin in der Lippenhaut(90).

Auch das häufigere Vorkommen des Tumors auf der sonnenexponierteren Unterlippe (im Vergleich zur Oberlippe) könnte auf UV-Strahlung als Auslöser zurückzuführen sein (72,93). Die geringere Anzahl der genauso exponierten, aber seltener betroffenen weiblichen Patienten wird dadurch erklärt, dass diese häufiger als Männer UV-Schutz, z.B. in Form von Lipsticks, auftragen und die Sonne häufiger meiden (96,115).

Manche Autoren vermuten darüber hinaus einen Zusammenhang in der Entstehung von Lippenkarzinomen und dem Auftreten von Nichtmelanom-Tumoren der Haut. Da teilweise von Korrelationen zwischen den Inzidenzen für Lippen-PEC und den Inzidenzen für PEC des Kopf-Hals-Bereiches bzw. für andere Nichtmelanom-Hautkrebsarten berichtet wurde (29,72,115), scheinen hier Parallelen bei deren Entwicklung vorzuliegen. Die Nichtmelanom-Hautkrebsarten stehen ebenfalls in Verdacht, auf kumulierte Sonneneinstrahlung zurückzuführen zu sein. Die UV-Strahlung (insbesondere UV-B) soll sowohl Schäden in der DNA der Hautzellen verursachen, als auch Mutationen im p53 Tumorsuppressorgen hervorrufen und Zellreparations- und Apoptosemechanismen (52,78) unterdrücken. Allerdings ist die Studienlage nicht einheitlich. So zeigen einige Arbeiten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Haut- und von Lippenkrebs. Es wird deshalb vermutet, dass die Sonneneinstrahlung nicht als alleinige und gemeinsame Ursache für die Entstehung der verschiedenen Tumorarten verantwortlich ist (57).

Grundsätzlich scheint die Rolle des Sonnenlichtes in der Entwicklung des Lippen-PEC noch nicht abschließend geklärt. Man kann unabhängig davon jedoch feststellen, dass kumulative Sonneneinstrahlung die Haut im Rahmen einer aktinischen Keratose vorschädigen kann. Die Keratose an sich ist von benignem Charakter, auf ihrem Boden können jedoch besonders häufig Plattenepithelkarzinome entstehen (13,52,85). Man bezeichnet sie deshalb auch als Präkanzerose.

Neben der UV-Strahlung besitzen auch ionisierende Strahlen wie Röntgen- oder Gammastrahlen karzinogene Eigenschaften. Aufgrund der technischen Weiterentwicklung

und somit geringen Exposition, sind sie für die Entstehung des Lippen-PEC jedoch eher von untergeordneter Bedeutung (52).

Tabakkonsum:

Neben einer vermehrten Sonneneinstrahlung gilt auch Tabakgenuss als Risikofaktor für die Krebsentstehung. Hauptkarzinogene seien hierbei die im Rauch enthaltenen Nitrosamine (115). Während das Rauchen dabei besonders für das Oralkarzinom als klassischer Risikofaktor gilt (106), ist seine Rolle bei der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Lippe noch umstritten. Manche Studien vergesellschafteten hier insbesondere das Pfeifenrauchen mit einem erhöhten PEC-Risiko, ausgelöst durch die produzierte Hitze und die Beschaffenheit des Pfeifenrohrs (115). Andere wiederum zeigen diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede und vermuten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei allen Formen des Tabakkonsums. Vor allem starke Raucher seien gefährdet (32,53,94,94). Und wieder andere Autoren wollen überhaupt keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lippen-PEC und Tabakkonsum im Allgemeinen feststellen können (17,35,115).

Möglicherweise liegt auch hier die Begründung darin, dass das Rauchen, ähnlich der UV-Strahlung, nicht als alleinstehender Faktor für die Krebsentstehung verantwortlich ist, sondern weitere Umweltfaktoren involviert sind (54). So zeigt sich beispielsweise, dass Mormonen eine deutlich höhere Inzidenz für das Lippen-PEC aufweisen als die Normalbevölkerung, obwohl sie jedoch mehrheitlich Nichtraucher sind (40,46).

Obwohl Rauchen und Sonnenstrahlung also zwar als isolierte Faktoren jeweils keinen eindeutigen Einfluss auf die Krebsentstehung haben, können die beiden Faktoren kombiniert jedoch das Risiko für ein Lippen-PEC merklich erhöhen (77,98). Ursächlich hierfür ist möglicherweise, dass die Lippenhaut durch die Sonneneinstrahlung vorgeschädigt wird und so für die karzinogenen Effekte des Tabaks empfindlicher ist (52,77).

Virusinfektion:

Außer Tabakkonsum und Sonneneinstrahlung wird weiterhin diskutiert, ob auch Virusinfektionen mit einem erhöhten Risiko für das Lippen-PEC einhergehen können. So gelten beispielsweise sogenannte *High-risk*-HPV-Typen als Erreger häufiger genitoanaler Karzinome (52). Obwohl sie auch in Karzinomen der Mundschleimhaut nachgewiesen werden konnten, ist ihre Rolle in der Karzinogenese dort und an der Lippe jedoch bisher

noch ungeklärt. Auch die *Herpes labialis*- Infektion steht laut einiger Studien in Verdacht, mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für das PEC der Lippe einherzugehen (17). Andere Studien belegen dies jedoch nicht (35). Das *Herpes simplex Virus Typ I* kann, ähnlich dem UV-Licht oder den Nitrosaminen im Tabak, Zellen in vitro transformieren, war jedoch in der experimentellen Karzinogenese nicht in der Lage, Karzinome oder präkanzeröse Schleimhautdysplasien hervorzurufen (115).

Auch die DNA des *Humanen Papillomavirus (HPV)* konnte in Zellen des PEC der Lippe nachgewiesen werden. Da sie allerdings auch in nicht pathologisch veränderten Haut- bzw. Schleimhautzellen nachgewiesen werden konnte, scheint auch die HPV-Infektion insofern nicht pathognomonisch für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Vielmehr geht man bisher davon aus, dass HSV- oder HPV-Infektionen des Patienten synergistisch mit anderen Karzinogenen wirken können bzw. zusätzliche exogene oder endogene Faktoren benötigen, um die Entstehung eines Karzinoms an der Lippe möglicherweise begünstigen zu können (115).

Genetische Disposition:

Auch genetische Vorkommnisse werden in Betracht gezogen, Plattenepithelkarzinome der Lippe zu fördern bzw. familiäre Dispositionen zu erklären. Besonders wenn die Erkrankung entgegen der Regel in jungen Jahren auftritt und eine lange Exposition gegenüber Risikofaktoren ausgeschlossen ist, könnte dies für eine genetische Disposition sprechen (94). So lässt sich für das PEC des Kopf-Hals-Bereiches im Allgemeinen z.B. eine überzufällig hohe familiäre Inzidenz bei jungen Erkrankten im Vergleich zu älteren Patienten feststellen (94). Auch das PEC der Lippe scheint teilweise familiär gehäuft vorzukommen. Generell könnte dies bspw. durch das erblich erworbene Merkmal bedingt sein, fähig oder unfähig zu sein, Karzinogene oder Prokarzinogene zu metabolisieren, DNA-Schäden zu reparieren oder etwa den Zellzyklus zu kontrollieren (94). Junge Menschen, die an einem PEC des Kopf-Hals-Bereiches erkrankten, wiesen so z.B. häufiger Polymorphismen in DNA-Reparaturgenen und Karzinogen–Metabolismus–Genen auf als andere Patienten (94). Und auch bei der Betrachtung von Erbkrankheiten, die definitionsgemäß mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergehen, bspw. *Xeroderma pigmentosum*, *Bloom Syndrom* oder *Dysceratosis congenita*, zeigt sich, dass neben anderen Symptomen häufig auch eine geschwächte Immunabwehr, eine herabgesetzte DNA-Reparaturfähigkeit o.Ä. vorliegen.

Da Familien jedoch oft auch einen gleichen Lebensraum teilen und ähnlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, bleibt es schwer herauszufiltern, welche genetischen Komponenten wo im Einzelnen wirksam werden oder wo familiär ähnliche Rahmenbedingungen oder das Zusammenwirken mit anderen Risikofaktoren und Karzinogenen im Vordergrund stehen (115). So wird auch z.B. der Pigmentierungsgrad der Haut und der damit verbundene individuelle Schutz vor UV-Strahlung genetisch determiniert (52). Eine familiäre Disposition kann demnach auch auf Umwegen zustande kommen.

Weitere Faktoren:

Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Lippen-PEC einhergehen sollen, sind u.a. eine Beschäftigung im Freien, wie etwa bei Fischern oder Forstarbeitern, und ein niedriger sozioökonomischer Status. Allerdings ist unklar, ob diese Faktoren auch für sich alleinstehend ein höheres Erkrankungsrisiko bedeuten oder ob vielmehr die mit diesem Leben verbundenen Angewohnheiten und Umstände die eigentliche Gefahr darstellen. So ist vorstellbar, dass Menschen, die im Freien beschäftigt sind, etwa auch mehr Rauchen, da sie eher die Gelegenheit dazu haben. Außerdem sind sie auch häufiger der Sonneneinstrahlung ausgesetzt. Auch niedriger sozioökonomischer Status kann mit Risikofaktoren wie vermehrtem Rauchen verbunden sein. Ebenso erhöhter Alkoholkonsum und schlechte Mundhygiene, die insbesondere als Risikofaktoren für das Auftreten eines Oralkarzinoms gelten, können dort vermehrt vorkommen (115).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms der Lippe nicht einem einzigen Weg folgt, sondern vielmehr ein multifaktorielles Geschehen darstellt. Man kann nicht sagen, in welcher Weise genau endogene oder exogene Risikofaktoren unabhängig, synergistisch oder antagonistisch wirken und ob sie eine direkte Schädigung oder eine indirekte Schädigung, bspw. über eine erhöhte Empfindlichkeit, bewirken. Erklärungsmodelle beinhalten, dass variable oder kombinierte Risikofaktoren auf molekularer Ebene Prozesse induzieren können, beeinflusst von der erblich bedingten individuellen Empfänglichkeit oder Widerstandsfähigkeit, an deren Ende die Entstehung eines Tumors erfolgt (94,115). Welche Risikofaktoren jedoch mit Sicherheit die Tumorentstehung induzieren und unter welchen Bedingungen, ist für das PEC der Lippe

noch nicht endgültig geklärt. Lediglich die kanzerogene Wirkung der UV-Strahlung an der Lippe scheint mehrheitlich bestätigt.

Darüber hinaus sicher scheint nur, dass sich Plattenepithelkarzinome an verschiedenen Stellen des Kopfes trotz der Nähe zueinander doch deutlich voneinander unterscheiden können – sowohl hinsichtlich ihres Verhaltens und ihrer Prognose, als auch hinsichtlich der Einfluss nehmenden Risikofaktoren. Das Plattenepithelkarzinom der Lippe stellt demnach eine eigenständige Erkrankung dar, die von anderen Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches und auch vom Mundhöhlenkarzinom losgelöst betrachtet werden muss (81,115).

1.1.5 Klinik, Histopathologie

Aktinische Cheilitis:

Die aktinische Cheilitis ist eine Variante der aktinischen Keratose und befindet sich im Lippenrotbereich. Sie kann als präinvasives Carcinoma in situ bezeichnet werden. Rund 20% der aktinischen Keratosen gehen über in ein invasiv wachsendes Plattenepithelkarzinom. Da sich dieser Prozentsatz durch regelmäßigen Lichtschutz und eine adäquate Therapie verringern lässt (52), ist das Erkennen der aktinischen Cheilitis zur Vermeidung von PEC der Lippe obligat.

Klinisch zeigt sich zunächst eine diffus fleckige, häufig weißliche oder rötliche Verfärbung des Lippenrotes im sonnenexponierten Areal. Die Oberfläche ist erst matt und rau (erythematöser Typ) und kann mit zunehmender Hyperkeratose eine gelbliche oder bräunlich-rote Kruste entwickeln (Keratos/keratotischer Typ). Zusätzlich können Fissuren oder Erosionen auftreten. Die Veränderung sitzt der Lippe fest haftend auf. Bei Entfernung kommt es zum Bluten (52,86).

Die Diagnose wird meist klinisch gestellt, muss aber histologisch gesichert werden.

Histologisch ist die Aktinische Cheilitis durch die Vermehrung basaler Keratinozyten („Umrändelung/Crowding“) und das Auftreten von atypischen Keratinozyten gekennzeichnet. Diese treten zunächst in der Basalschicht auf, später auch in anderen Schichten bzw. der gesamten Epidermis. Charakteristisch sind darüber hinaus das alternierende Auftreten kompakter Orthohyperkeratosen neben fokaler Parakeratose („Flaggenzeichen“), lymphozytäre Infiltrate in der oberen Dermis, Fehlen eines regulären Stratum granulosum etc. (2,52). Je nach Erscheinungsbild kann man formal verschiedene Formen der Aktinischen Keratose unterscheiden (2).

Plattenepithelkarzinom:

Das Plattenepithelkarzinom zeigt insgesamt viele verschiedene klinische Erscheinungsbilder. Wesentliche Merkmale sind dabei insbesondere Ulzeration und Verhornung. An der Lippe ist seine Erscheinung vorrangig von drei verschiedenen Typen geprägt (13,76):

1. *knotig-keratotischer Typ:* exophytisches Wachstum im Sinne eines papillären Tumors
mit variierender apikaler Verhornung
2. *knotig-ulzerierender Typ:* exophytisches Wachstum, statt apikaler Verhornung besteht eine zentrale Ulzeration,
3. *nackt-papillärer Typ:* exophytisches Wachstum ohne Verhornung, häufig blutend

Allerdings sind auch endophytisch wachsende Tumore in Form eines Ulkus mit aufgeworfenem Randwall möglich. Auch flache Tumore, flächig diffus infiltrierende Tumore oder andere klinische Erscheinungsbilder kommen vor. Ihnen allen gemein ist ein verhältnismäßig langsames Wachstum, eine relativ derbe Konsistenz mit harter Infiltration der Umgebung, sowie eine oft unregelmäßige Oberfläche. Meist verursacht der Tumor subjektiv keine oder nur geringe Beschwerden (13,52,86).

Eine aggressivere Sonderform des Plattenepithelkarzinoms ist das dedifferenzierte Plattenepithelkarzinom, welches sich durch schnelles Wachstum und eine eher leicht zerreißliche und zerfallende weiche Oberfläche auszeichnet (52). Da die klinische Erscheinung so vielfältig ist und Ähnlichkeiten zu benignen Tumoren oder anderen Erkrankungen bestehen können, ist bei Verdacht auf das Vorliegen eines PEC die Diagnosesicherung durch Gewebeentnahme und histologische Untersuchung obligat (13).

Unter dem Mikroskop zeigen sich epidermal differenzierte Tumore, die, meist von einer Entzündungsreaktion begleitet, in Strängen atypischer epithelialer Tumorzellformationen das umliegende Gewebe infiltrieren. Die Differenzierung kann verschiedengradig ausfallen und zeigt sich vor allem im Gewebemuster und in der Verhornung. Hornperlen weisen auf gut differenzierte Tumore hin, dyskeratotische Zellen können auch bei schlechter differenzierten Karzinomen auftreten (21,52). Seltener histologische Varianten sind Areale

pseudoglandulärer Differenzierung und Akantholyse, muzinproduzierende PEC oder desmoplastische PEC mit starker fibrosierender Stromareaktion und schlechter Prognose (52).

Da das Plattenepithelkarzinom histopathologisch verschiedene eigenständige Differenzierungsmuster aufweisen kann, werden nach der Klassifikation der WHO folgende Formen unterschieden (66):

- Spindelzelliges PEC: aggressives Verhalten, schlechte Prognose
- Akantholytisches (Pseudoglanduläres) PEC
- Verruköses PEC: Gute Prognose, da bisher keine Fernmetastasen beschrieben
- PEC mit Hornbildung: prognostisch günstig
- Lymphoepitheliomartiges PEC der Haut: prognostisch mittel bis günstig

Darüber hinaus wird mit dem desmoplastischen PEC ein weiterer Typus beschrieben, welcher sich durch eine hohe Rezidiv- und Metastasierungsrate auszeichnet, in der WHO – Klassifikation jedoch noch nicht aufgeführt ist (25).

Differentialdiagnostisch ist das PEC vom nicht metastasierenden Keratokanthom zu unterscheiden. Dieses ist gut von der Dermis abgegrenzt und weist einen zentralen Hornpropf auf.

1.1.6 Tumorlokalisation

Plattenepithelkarzinome können grundsätzlich aus allen Plattenepithel enthaltenden oder zur Plattenzellmetaplasie befähigten Geweben hervorgehen und dementsprechend auch an vielen verschiedenen Körperstellen entstehen. Welche Körperstelle genau von einem Tumor betroffen ist, kann durch die Angabe des Diagnosecodes gemäß ICD-10 ermittelt werden.

Die ICD-10 ist die zehnte und aktuelle Ausgabe der *International Classification of Diseases and Related Health Problems*, einer von der WHO herausgegebenen und in unregelmäßigen Abständen aktualisierten Klassifikation zur national und international einheitlichen Verschlüsselung von Diagnosen. Besonders zur Anwendung kommt dies im Abrechnungs-

verfahren und zur Todesursachenstatistik. In Deutschland für alle Mediziner bindend ist die *German Modification*, die ICD-10GM.

Nach ICD-10 können für die Lippe im Mund- und Rachenraum folgende Diagnosen und damit Lokalisationen unterschieden werden(1):

Kapitel II: C00.0 – D48 Bösartige Neubildungen

C00.0 – C14 Bösartige Neubildungen d. Lippe, d. Mundhöhle u. d. Pharynx

C00.- – Bösartige Neubildung der Lippe

und

Kapitel II: C00.0 – D48 Bösartige Neubildungen

C43 – C44 Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut

C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut

Neben der Verwendung der ICD-10 kann der Tumor auch nach ICD-O-3 klassifiziert werden, der *International Classification für Diseases for Oncology* (dritte Auflage). Diese wurde ebenfalls von der WHO herausgegeben und enthält neben einer der ICD- 10 nahezu entsprechenden Angabe zur Tumorlokalisierung weiterführend noch eine Codierung mit Aussagewert über den histologischen Typ des Tumors und sein biologisches Verhalten. Die Klassifikation findet insbesondere Anwendung in epidemiologischen Krebsregistern und soll hier nur ergänzend genannt sein.

Wie bereits im Vorfeld beschrieben, ist das PEC der Lippe trotz der nachbarschaftlichen Lage insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle abzugrenzen, da es sich hinsichtlich seiner Eigenschaften, z.B. bezüglich Metastasierungsverhalten oder Überlebensrate, teilweise signifikant unterscheidet (106,115).

C00.0	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe Inkl.: Oberlippe: Lippenrot, Lippenrotgrenze
C00.1	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe Inkl.: Unterlippe: Lippenrot, Lippenrotgrenze
C00.2	Bösartige Neubildung: Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet Inkl.: Lippenrotgrenze
C00.3	Bösartige Neubildung: Oberlippe Innenseite Inkl.: Wangenseite, Frenulum, Mukosa, Mundhöhlenseite
C00.4	Bösartige Neubildung: Unterlippe Innenseite Inkl.: Wangenseite, Frenulum, Mukosa, Mundhöhlenseite
C00.5	Bösartige Neubildung, Lippe Innenseite, nicht näher bezeichnet Inkl.: Wangenseite, Frenulum, Mukosa, Mundhöhlenseite
C00.6	Bösartige Neubildung: Lippenkommissur Inkl.: Mundwinkel
C00.8	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend
C00.9	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet
C44.0	Sonstige bösartige Neubildung: Lippenhaut Inkl.: Basalzellkarzinom der Haut, Behaarte Haut zwischen der oberen Lippenrotgrenze und der Nase, Behaarte Haut zwischen der unteren Lippenrotgrenze und dem Sulcus mentolabialis Exkl.: Bösartige Neubildung der Lippe und des Lippenrots

Tab. 1: Auszug aus der ICD-10 (1)

1.1.7 Tumorklassifikationen

1.1.7.1 (p)TNM

Klassifikationen ermöglichen eine erleichterte Kommunikation unter Fachleuten durch die einheitliche Beschreibung von Tumoren anhand verschiedener Merkmale.

International anerkannt ist die TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)*, welche momentan in der siebten Auflage als „*TNM Classification of Malignant Tumours*“ erhältlich ist. Äquivalent hierzu existiert das genauso zum siebten Mal aufgelegte „*AJCC Cancer Staging Manual*“ des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Unter der Prämisse, dass Tumore ähnlicher Lokalisation und Ausdehnung auch ähnliche Verhaltensweisen in Bezug auf Wachstum und Prognose zeigen, werden „... drei signifikante Events in der Lebensgeschichte eines Tumors – lokales Tumorwachstum (T), Metastasierung in lokale Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) ...“(61) systematisch erfasst.

Die TNM-Klassifikation wird auch als (c)TNM-Klassifikation bezeichnet, wenn der Tumor anhand prätherapeutischer klinischer Befunde beschrieben wird, die mithilfe klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren o.Ä. erhoben wurden.

Neben der (c)TNM-Klassifikation existiert die (p)TNM-Klassifikation, welche die Tumoreigenschaften nach pathohistologischer Untersuchung beschreibt. Sie kann dementsprechend erst postoperativ angewandt werden und die zu Anfang nach (c)TNM durchgeführte Einteilung des Tumors ergänzen oder verändern. Hierzu ist eine Resektion oder eine Biopsie des Tumors bzw. eine Entfernung einer gewissen Anzahl von Lymphknoten erforderlich. Die (p)TNM-Klassifikation kann Hinweise auf die Prognose des Patienten oder zusätzlich notwendige Therapien geben. Inhaltlich entsprechen sich (c)TNM- und (p)TNM-Klassifikation in weiten Teilen.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltriert durch den kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, den Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase)
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben: N2a: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehnung N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung N2c: Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralem Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6cm in größter Ausdehnung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 2: (p)TNM-Klassifikation (118)

Anmerkung:

In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Direkte Ausbreitung des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert. Metastasen in andere Lymphknoten werden als Fernmetastase klassifiziert.

Die Kategorie MX wird als unzureichend angesehen, da für die Bestimmung der klinischen M-Klassifikation die klinische Untersuchung ausreichend ist.

(Die Verwendung von MX kann zum Ausschluss vom Staging führen.)

1.1.7.2 Grading, Staging

Durch das Grading wird der in der pathohistologischen Untersuchung bestimmte Differenzierungsgrad des Tumors zum Ausdruck gebracht. Gut differenzierte Tumore gelten im Allgemeinen als weniger maligne, schlecht differenzierte Tumore haben in der Regel einen höheren Malignitätsgrad.

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tab. 3: Grading (118)

Anmerkung:

Grad 3 und 4 können in manchen Fällen zu „G3-4“ zusammengefasst werden.

Das TNM-System beschreibt die Ausbreitung des Tumors im einzelnen Patienten und lässt Rückschlüsse auf dessen Prognose zu. Tumore mit unterschiedlichen TNM-Merkmalen können dabei zu ähnlichen Prognosen führen. In den AJCC-Stadien werden Merkmalskombinationen einer Gruppe (Stadium) zugeordnet, die mit einer ähnlichen Überlebensrate einhergeht.

Verschiedene Körperregionen können verschiedene Stadieneinteilungen aufweisen. Im Folgenden dargestellt sind die Stadien für Lippe und Mundhöhle, ebenfalls aus dem aktuellen TNM-Klassifikationshandbuch der UICC (118).

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Stadium IVa	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	No,N1,N2	M0
Stadium IVb	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 4: Staging (118)

1.1.7.3 Residualtumor/R-Klassifikation

Die R-Klassifikation beschreibt das Vorliegen bzw. Fehlen eines Residualtumors (Resttumors) und kann demnach nur nach erfolgter Behandlung erhoben werden. Sie beinhaltet nicht nur den eigentlichen Tumor, sondern kann auch verbliebene oder fehlende Reste von Fernmetastasen berücksichtigen. Die R-Klassifikation bedeutet somit nicht nur eine Beurteilung des (chirurgischen) Behandlungserfolges, sie erlaubt auch Rückschlüsse hinsichtlich der Prognose des Patienten.

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

Tab. 5: R-Klassifikation (118)

Anmerkung:

Obwohl die R-Klassifikation aus historischen Gründen nicht zwingender Bestandteil der TNM-Klassifikation ist, zählt sie aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung zu den unerlässlichen Parametern im Dokumentationssystem der *Deutschen Krebsgesellschaft* und der *Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)*. Da sie zum Teil nur auf den

Primärtumor, zum Teil aber auch auf Fernmetastasen angewendet wird, sollte die jeweilige Verwendungsweise angegeben werden, um Missverständnissen vorzubeugen (118).

Neben der TNM-Klassifikation existieren noch verschiedene weitere Klassifikationen, beispielsweise der WHO. Und auch die TNM-Klassifikation kann noch durch weitere Zusätze spezifiziert werden. Da in der vorliegenden Studie jedoch nur die bisher beschriebenen Kategorien zum Tragen kamen, sind weitere Klassifikationen etc. aus Gründen der Übersicht hier nicht im Einzelnen aufgeführt.

1.1.8 Neck dissection

Das initiale Staging liefert Informationen über verschiedene Tumormerkmale, über das etwaige Vorliegen von Fernmetastasen und über den Lymphknotenstatus. Dies ermöglicht dem Behandler die Wahl einer adäquaten Therapie.

Für die Behandlung der Lymphknoten kommen verschiedene Methoden zum Einsatz, u.a. auch die unterschiedlichen Formen der Neck dissection. Man versteht hierunter eine operative Entfernung von Lymphknoten aus verschiedenen Segmenten des Halsbereiches. Die Neck dissection trägt dabei meist den Namen des auszuräumenden Gebietes. Für die Studie von besonderer Bedeutung ist die Unterscheidung von therapeutischer und selektiver Neck dissection.

Die therapeutische Neck dissection beinhaltet alle Lymphknotenentfernungen, die bei Patienten durchgeführt werden, die zum Zeitpunkt des initialen Stagings bereits eine Lymphknotenmetastase aufweisen oder bei denen aufgrund bildgebender Untersuchungen oder Palpation etc. ein begründeter Verdacht auf das Vorliegen von LKM besteht. Die selektive Neck dissection hingegen bezeichnet eine operative Lymphknotenentfernung, die lediglich auf die Vermutung hin durchgeführt wird, dass der Patient eine Metastase aufweisen oder entwickeln könnte. Klinisch ist der Patient jedoch metastasenfrei, d.h. N0. Die selektive Neck dissection ist deshalb auch Teil des sogenannten „N0-Managements“.

(Das N0-Management und die zur Anwendung kommenden Methoden werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Hierauf werde ich in den Kapiteln 1.3 und 4.2 näher eingehen.)

1.2 Metastasierung und Prognose

Innerhalb aller Plattenepithelkarzinomkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches zeigen sich wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsverläufe, der Verhaltensweisen des Tumors, seiner Metastasierungsrate oder seiner Aggressivität und auch die Überlebensrate der Patienten kann abhängig von der Tumorlokalisation stark variieren. Selbst innerhalb einer Gruppe mit ähnlichen Bedingungen können wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit auftreten, wenn Tumore unterschiedlich gelegen sind (30,81). Dennoch lassen sich für die verschiedenen Lokalisationen einige allgemeine Trends erkennen.

So ist die allgemeine Prognose des PEC der Lippe eher günstig. Während das PEC der Mundhöhle mit deutlich niedrigeren 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 40-50% (44,45) beschrieben wird, zeichnet sich das PEC der Lippe durch langsames Wachstum und eine 5-Jahres-Überlebensrate von rund 79-99% aus (14,34,38,43,68,120,121).

Risikofaktoren zur Schmälerung dieser Prognose werden in der Literatur mannigfaltig beschrieben. Allen voran aber gilt die Lymphknotenmetastase einheitlich als das Ereignis mit dem größten Einfluss auf das Überleben (14,64,81). So zeigen betroffene Patienten eine dramatisch reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate von nur noch rund 19-61% (7,53). Obwohl also die Metastasierungsrate des Plattenepithelkarzinoms der Lippe mit rund 6-19% (3,21,29,53) zwar verhältnismäßig gering ist, kann die Lymphknotenmetastase jedoch folglich als Hauptgrund für die an diesem Tumor versterbenden Patienten identifiziert werden (29,78,81,89,110,119).

Faktoren, die die Metastasierungsrate erhöhen, werden bereits seit Längerem erforscht. Dennoch sind konkrete Aussagen selten und auch die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren differiert innerhalb der verschiedenen Studien (99). Am häufigsten genannt sind insbesondere Tumorgröße und schlechtere Differenzierung. Weiterhin werden jedoch auch z.B. perineurale Invasion, Durchbrechen der Basalmembran, Art und Zeitpunkt der Behandlung, Immunstatus und Alter des Patienten, rezidivierender Tumor oder Lage des Tumors auf der Lippe als mit einem höheren Metastasierungsrisiko vergesellschaftet beschrieben (21,83,84,102,121).

1.3 Therapie

1.3.1 Literaturübersicht

1.3.1.1 Behandlung des PEC der Lippe, LKM und N0-Management in Leitlinien

Wesentlich für die Therapie des PEC der Lippe ist neben der korrekten Diagnosestellung und der Behandlung des Primärtumors auch die Behandlung und insbesondere die Vermeidung von Lymphknotenmetastasen, da diese die Überlebenschancen drastisch reduzieren. Auch Patienten, die klinisch als N0 eingestuft werden, können im Laufe ihrer Erkrankung eine Lymphknotenmetastase entwickeln oder unerkannte Mikrometastasen aufweisen. Eine prophylaktische Lymphknotenentfernung, d.h. eine selektive Neck dissection, kann in diesen Fällen sinnvoll sein. Offizielle Leitlinien sollen hierbei den Kenntnisstand der Wissenschaft widerspiegeln, Orientierung bieten und im Einzelfall die Handlungsentscheidung erleichtern.

Für das Plattenepithelkarzinom der Lippe und seine Behandlung ist die Datenlage lückenhaft, es wird in wissenschaftlichen Leitlinien bisher eher wenig thematisiert. Laut der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)* ist für den deutschsprachigen Raum zwar eine Leitlinie mit dem Titel „Diagnostik und Therapie des Lippenkarzinoms“ für das Jahr 2015 angemeldet (7), bisherige Leitlinien umfassen thematisch in der Regel jedoch noch alle Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches im Gesamten. Eine detaillierte Betrachtung der einzelnen Lokalisationen findet nicht statt.

Meines besten Wissens nach hat einzig das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* eine handlungsorientierte Leitlinie (3) veröffentlicht, die zwar das PEC der Lippe im Kapitel „*Head and Neck Cancers*“ einordnet, seine Behandlung jedoch gesondert aufführt. Zuletzt aktualisiert im Jahr 2011, kann man zusammenfassend sagen, dass diese Leitlinie eine an der TNM-Klassifikation orientierte Behandlung empfiehlt, wobei die histologisch überprüfte Tumorexzision die Therapie der ersten Wahl darstellt. Tumore der Kategorie T1-T2, N0 seien mit Sicherheitsabstand zu exzidieren und bei R1-Resektion nachzuexzidieren oder ggf. radiotherapeutisch zu behandeln. Tumore der Kategorie T3, T4a und N0 oder der Kategorie N1-3 seien ebenfalls bevorzugt chirurgisch zu behandeln. Die Patienten erhielten jedoch darüber hinaus bei N0 selektiv und ab N1 obligat eine ipsi- bis bilaterale Neck dissection (s. Abbildung). Die Auswahlkriterien für die Durchführung einer Neck dissection bei N0 wurden jedoch nicht näher erläutert, ebenso wie auch mögliche Risikofaktoren für LKM.

Optional könne die Behandlung je nach Lymphknotenbefall um eine Radio- und/oder Chemotherapie ergänzt werden.

Eine rein radio-, chemo- oder radiochemotherapeutische Behandlung erfolge nur, falls im Patienten liegende Gründe gegen eine Operation sprechen, der Tumor oder die Metastasen nicht resektabel seien oder bei Tumoren der Kategorie T4b.

Im internationalen Raum existiert darüber hinaus eine Leitlinie der *European Society for Medical Oncology (ESMO)* aus dem Jahr 2010, welche sich allerdings nicht mit dem PEC der Lippe im Einzelnen, sondern mit allen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches im Gesamten beschäftigt (62). Das ärztliche Vorgehen wird dort wie folgt beschrieben:

Nach der Diagnosesicherung mittels Biopsie habe ein Staging des Patienten zu erfolgen, welches routinemäßig eine körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahmen des Brustbereiches, Kopf-Hals-Endoskopie und Kopf-Hals-CT oder -MRT beinhalte. Anschließend sei eine Klassifikation nach TNM und die Zuordnung zu einem AJCC-Stadium vorzunehmen. Tumore der Stadien I und II seien dabei gleich gut chirurgisch oder mittel Radiotherapie/Brachytherapie zu behandeln, für Tumore der Stadien III und IV empfehle man die chirurgische Entfernung plus postoperative Radiatio. Patienten, die intraoperativ prognoseverschlechternde Besonderheiten aufwiesen, z.B. R1-Resektion, sollten postoperativ zusätzlich radiochemotherapeutisch behandelt werden. Die Radiochemotherapie sei auch das Mittel der Wahl bei nicht resektablen Tumoren oder zur Operation ungeeigneten Patienten.

Bei Rezidiven sei eine erneute Resektion oder Bestrahlung zu versuchen, ansonsten eine palliative Chemotherapie durchzuführen. Der Behandlungserfolg sei, abhängig vom initialen Staging, durch ein erneutes MRT oder CT des Kopf-Hals-Bereiches und eine körperliche Untersuchung zu evaluieren.

Hinweise zur Durchführung prophylaktischer Neck dissections oder bzgl. der Metastasierungs Wahrscheinlichkeit eines Tumors werden in dieser Leitlinie nicht gegeben.

Auch die *Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)* und die *Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)* haben bereits mehrere Leitlinien zur Diagnose und Therapie des PEC des Kopf-Hals-Bereiches veröffentlicht. Zuletzt in der Langversion „Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider“ (21) aus dem Jahr 2005, welche

2011 durch die inhaltlich nur unwesentlich abweichende Veröffentlichung „Short German Guidelines: Squamous Cell Carcinoma“ (25) ergänzt wurde.

Zusammengefasst empfehlen auch hier die Autoren zu Anfang der Behandlung die histologische Diagnosesicherung mittels Biopsie. Weiterhin sei neben der körperlichen Untersuchung auch eine eingehende Palpation der Lymphknoten im angrenzenden Gebiet durchzuführen. Ab einer Größe des Primärtumors von mehr als 2 mm seien diese auch sonographisch zu untersuchen. Infiltrierend oder destruierend wachsende Tumore solle man darüber hinaus im CT oder MRT darstellen. Eine weiterführende Ausbreitungsdiagnostik empfehle man erst bei klinisch begründetem Verdacht auf das Vorliegen von Fernmetastasen. Der Tumor sei nach TNM zu klassifizieren, wobei man zusätzliche Angaben bezüglich der Tumordicke oder seines histologischen Bildes als sehr sinnvoll erachte, da diese die Prognose zusätzlich beeinflussten.

Im Gegensatz zur *ESMO*-Leitlinie empfiehlt die *DKG/DDG* grundsätzlich ein in erster Linie chirurgisch orientiertes Vorgehen. Das Ausmaß der Operation werde dabei durch die Ausbreitung des Tumors und seinen histologischen Typ bestimmt. Sei der Tumor resektabel, der Patient weder immunsupprimiert, noch aus anderen Gründen für eine Operation ungeeignet und eine ästhetisch ausreichende Rekonstruktion/Deckung möglich, so erfolge die operative Entfernung des Tumors. Das Resektat müsse dabei auf Tumorfreiheit im Schnitttrandbereich überprüft werden, idealerweise mittels topografisch orientierter histopathologischer Untersuchung der gesamten Resektatsaußenfläche. Bei Feldkanzerisierung, vielen frühinvasiven Tumoren oder immunsupprimierten Patienten sei auch eine nicht histologisch kontrollierte Kürettage, Kryotherapie o.Ä. möglich.

Neben der Tumorexzision werde weiterführend eine Lymphknotenentfernung empfohlen, allerdings nur, wenn der klinisch begründete Verdacht auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bestehe und der Tumor ohnehin operativ behandelt werde.

Eine prophylaktische Neck dissection sei durchzuführen bei Tumoren mit erhöhtem Metastasierungsrisiko. Dieses werde insbesondere von der Tumordicke, dem histologischen Tumortyp und dem Immunstatus des Patienten beeinflusst. Eine konkrete Handlungsanweisung ist jedoch nicht gegeben. Man könne auch eine Sentinel Lymphknoten Biopsie in den Stagingprozess miteinschließen, wobei dies hauptsächlich für PEC des Stamms und der Extremitäten empfohlen wird.

Auf der Webseite der *DDG* wird die Frage nach dem erhöhten Metastasierungsrisiko in einer allgemeinen Patienteninformation (6) zum Thema PEC des Kopf-Hals-Bereiches näher beleuchtet. Dort wird eine Überarbeitung bzw. Erweiterung der T-Klassifikation empfohlen, welche insbesondere die Tumordicke miteinbezieht und auf dieser Grundlage prognostische Aussagen zum Metastasierungsrisiko trifft (s. Tabelle). Diese Erweiterung ist jedoch nicht Bestandteil der Leitlinie und soll hier nur ergänzend genannt sein.

Unabhängig vom Metastasierungsrisiko empfiehlt auch die *DDG / DKG*, ähnlich der *NCCN-Guideline*, eine primär radio- oder chemotherapeutische Behandlung nur in Ausnahmefällen durchzuführen. Hierzu gehörten neben Tumoren der Kategorie T4 Inoperabilität oder zu erwartende non-in-sano-Resektion. Auch bei fehlender Möglichkeit zur ästhetisch zufriedenstellenden Rekonstruktion sei eine solche Behandlung abzuwägen. Obwohl eine Exzision grundsätzlich bevorzugt werde, liefere zumindest die Strahlentherapie vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Outcomes.

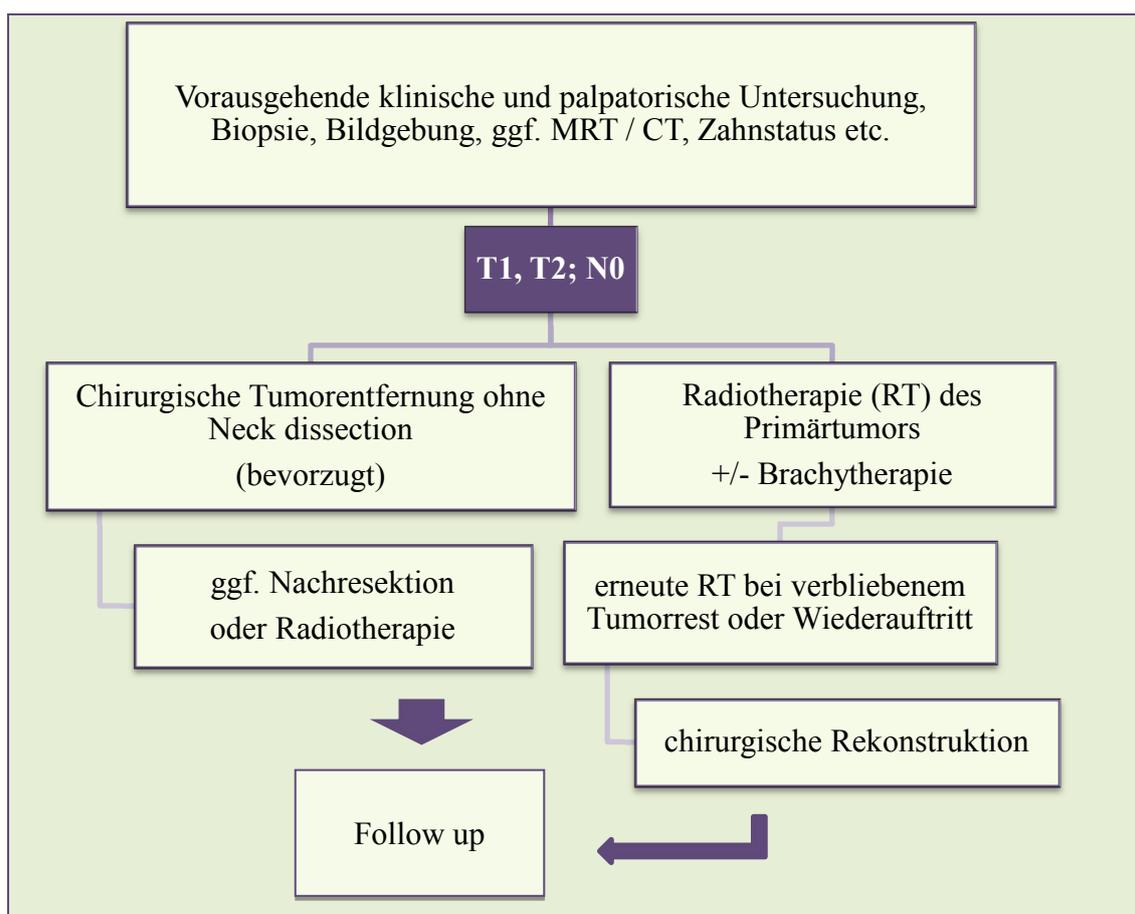


Abb. 1: NCCN Practical Clinical Guidelines: Carcinoma of the Lip T1/T2

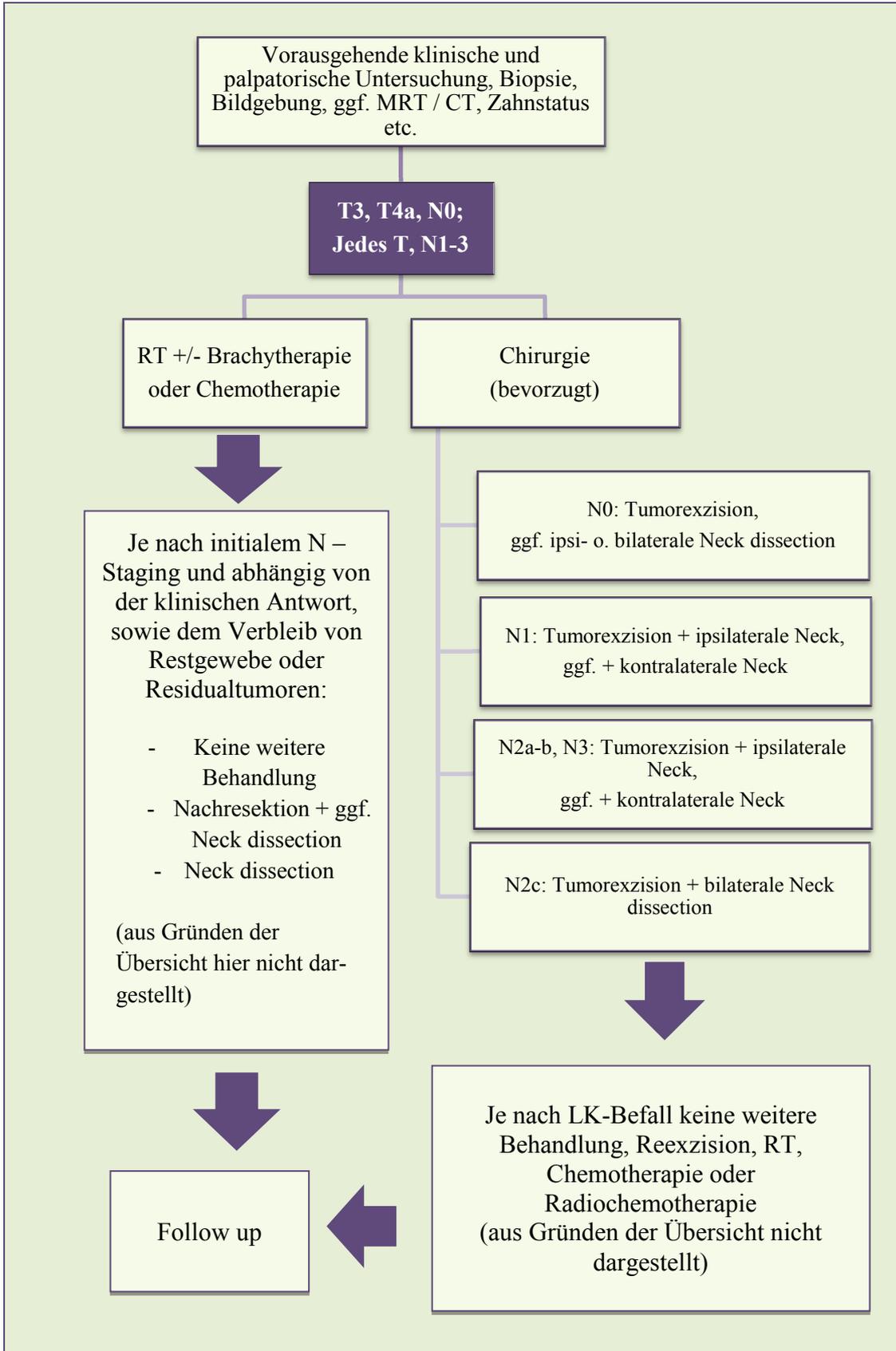


Abb. 2: NCCN Practical Clinical Guidelines: Carcinoma of the Lip T3/T4

T-Klassifikation	Tumordicke / Ausdehnung	Metastasierungsrate
pT1-3a	Begrenzt auf Dermis, TD bis 2mm	0%
pT1-3b	Begrenzt auf Dermis, TD >2mm, aber nicht mehr als 6mm	6%
pT1-3c	Invasion der Subkutis u./o. TD>6mm	Ca. 20%
pT4a*	6mm oder weniger	Ca. 25%
pT4b*	Mehr als 6mm	Bis ca. 40%

Tab. 6: Vorschlag zur Erweiterung der T-Klassifikation (23,24)

Zusammenfassung:

Alle Leitlinien empfehlen die Diagnosesicherung mittels Biopsie, sowie ein initiales Staging, welches mindestens die Palpation der Lymphknoten im Abflussgebiet beinhalten sollte, weitergehend auch Sonographie und Kopf-Hals-CT/MRT. Anschließend sollte der Tumor nach TNM/AJCC-Stadien klassifiziert werden. Die *DDG/DKG* empfiehlt an dieser Stelle darüber hinaus einer Ergänzung der TNM-Klassifikation um genauere Angaben zur Invasionstiefe des Tumors, da diese prognostisch relevant sei.

Für die Therapie wird mehrheitlich ein primär chirurgisch orientiertes Vorgehen empfohlen, wobei die Leitlinien darin übereinstimmen, dass mit Radiatio gleich gute Ergebnisse zu erzielen seien. Radio-/Chemotherapie werde dennoch nur bei In-operabilität etc. empfohlen, reine Chemotherapie v.a. bei einem palliativen Behandlungsansatz.

Bei Lymphknotenbefall komme die therapeutische Neck dissection zum Einsatz. Gegebenenfalls könne die Behandlung je nach LK-Befall zusätzlich um eine Radiatio erweitert werden.

Bei klinischen N0-Fällen sei die prophylaktische Durchführung einer Neck dissection hingegen abzuwägen. Das Metastasierungsrisiko sei für jeden Tumor individuell zu überdenken, wobei sich u.a. schlechter Immunität, Tumordicke und histologischer Tumortyp ungünstig auf die Metastasierungsrate auswirkten. Die *DDG /DKG* verweist hier nochmals auf die vorgeschlagene Erweiterung der TNM-Klassifikation, die auch Aussagen über das Metastasierungsrisiko treffe. Darüber hinausgehende Angaben hinsichtlich der Metastasierung des PEC der Lippe oder konkrete Handlungsanweisungen für die Durchführung selektiver Neck dissections sind jedoch in keiner Leitlinie vorhanden.

1.3.1.2 Behandlung des PEC der Lippe, LKM und N0-Management in der Literatur

Mehr noch als in den Leitlinien wird die Behandlung des Lippen-PEC und besonders das „N0-Management“ in der Literatur diskutiert. Dabei gehen die Meinungen weit auseinander. Wesentliche Bestandteile der Diskussion sind zum einen die grundsätzliche Frage, ob selektive Neck dissections überhaupt, und wenn ja, wann, bei welchen Patienten und in welchem Umfang durchgeführt werden sollen und zum anderen, ob und welche weiteren diagnostischen Möglichkeiten zur Untersuchung der Lymphknoten auf Metastasen hin mit welchem Erfolg ausgeschöpft werden können.

Aufgrund der Vielzahl der propagierten Behandlungsweisen und der teilweise großen Unterschiede innerhalb der Studien, möchte ich mich an dieser Stelle auf die ledigliche Skizzierung tendenzieller Behandlungsansätze beschränken.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die Lymphknotenmetastase von allen Autoren übereinstimmend als Faktor mit dem größten Einfluss auf das Überleben gesehen wird (38,73). Aus diesem Grund liegt das Augenmerk heute auch nicht mehr nur auf der Entfernung des Tumors und der bereits vorhandenen Metastasen, sondern vielmehr auch auf dem Versuch, das Neuauftreten von Metastasen zu verhindern bzw. okkulte und Mikrometastasen zuverlässiger frühzeitig diagnostizieren zu können (73,95,104). Das Vorkommen der Mikrometastasen/okkulten Metastasen wird dabei auf rund 8 – 30% geschätzt (26,50,73,104). Die oft zitierte „Wait-and-see“-Haltung mancher Autoren ist deshalb in der heutigen Literatur eher selten vertreten. Begründet wird sie jedoch insbesondere damit, dass die Metastasierungsrate des Lippen-PEC gering und deshalb eine grundsätzliche Indikation zur Behandlung der Lymphknoten nicht gegeben sei. Die Patienten seien in kurzen Zeitabständen nachzuuntersuchen und eine Therapie erfolge dann bei klinischen Anzeichen auf Metastasierung (12,26,68,116).

Ganz im Gegensatz dazu befürworten manche Autoren, selektive Neck dissections als Ergänzung des Stagings grundsätzlich bei allen Patienten durchzuführen. Nur so seien okkulte (Mikro-) Metastasen hinreichend zu erkennen (26). Außerdem sei das Risiko für Fernmetastasen bei extrakapsulärer Ausbreitung okkulten Metastasen höher (95). Insbesondere, wenn der Tumor ohnehin operativ entfernt werde, sei deshalb die selektive Neck dissection die Behandlung erster Wahl (26,27,95). Differierende Punkte dieses Ansatzes sind insbesondere die Art der Neck dissection (suprahyoidal/supraomohyoidal

etc.) oder die aus den histologischen Ergebnissen resultierende bzw. adjuvante Therapie (Radiatio/Komplettierung der Neck dissection).

Doch nicht in allen Studien wird diese Form der Behandlung empfohlen. Da die Metastasierungsrate des Lippen-PEC trotz allem verhältnismäßig gering sei, beschreiben viele Autoren eine grundsätzliche Neck dissection als „Overtreatment“. Vielmehr müsse man unnötig durchgeführte Operationen reduzieren, indem man Risikofaktoren für das Auftreten bzw. Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen identifiziere und so nur *High-risk*-Patienten operiere, welche vom Eingriff auch profitierten. Obwohl mehrheitlich Einheit darüber besteht, dass verschiedene Faktoren Einfluss auf das Metastasierungsrisiko nehmen können, so ist deren konkrete Definition innerhalb der Studien doch sehr verschieden (8). Insgesamt wurden selektive Neck dissections für folgende Patienten empfohlen: T3/T4-Tumore, Überschreiten der Lippenkommissur durch den Tumor (64), Rezidivtumore (initialer Tumor > 2cm), schlecht differenzierte Tumore (121), Tumore der Stadien III und IV (114), Metastasenrisiko >20% (60,101), Tumordicke >6mm (51,102) oder Tumordicke >3cm (112), wobei eine Studie aufgrund der niedrigen Metastasenzahl von selektiven Neck dissections bei Tumoren >3cm abriet (121). Darüber hinaus wurden unspezifisch größere Tumordicke generell, schlechteres Grading, „verdächtige Lymphknoten“ oder Tumore der Oberlippe als *High-risk*-Faktoren mit dem Ruf nach selektiver Neck dissection identifiziert (8,38).

Statt der selektiven Neck dissection empfehlen manche Autoren die Durchführung einer Biopsie des Sentinel-Lymphknoten (SLNB). Dieses Verfahren sei vor allem weniger invasiv und schonender für den Patienten. Dabei besteht jedoch Uneinigkeit über den konkreten Einsatz der SLNB. Mögliche Indikationen seien bspw. T1/T2- Tumore oder *High-risk*-Tumore, wobei deren Definition nicht übereinstimmend geklärt ist (50,73,83,99,104). Auch weisen die Autoren darüber hinaus mehrheitlich darauf hin, dass die Aussagekraft der SLNB bisher noch nicht abschließend bestätigt sei und durch weitere Studien untermauert werden müsse (19,31,50,99,104).

Neben der SLNB wird auch die Ultraschallgeführte Feinnadelaspiration (UGFNA) als diagnostische Alternative aufgeführt. Da die SLNB nicht etabliert sei und die Vorteile der selektiven Neck dissection bezüglich des Outcomes fraglich (65,88), könne diese Methode einen relevanten Behandlungsansatz für die Zukunft bieten. Allerdings müsse man ein-

räumen, dass die Evidenz bisher schwach und weitere Studien notwendig seien (18,88, 111).

Unabhängig von allen invasiven Behandlungsmethoden gibt es auch Autoren, die eine rein radiotherapeutische Behandlung bevorzugen. Die Bestrahlung der Lymphknoten erfolge dabei bspw. postoperativ für *High-risk*-Patienten (65).

Wie sich erkennen lässt, muss man zusammenfassend feststellen, dass die Studienlage uneinheitlich ist und die Vielzahl an Variationen innerhalb der Daten eine konkrete Ableitung für das Vorgehen im N0-Fall bzw. für die Durchführung selektiver Neck dissections nicht erlaubt. Für nahezu jeden Behandlungsansatz lassen sich auch Belege in der Literatur finden.

Tendenziell kann man sagen, dass die Autoren zumindest mehrheitlich darin übereinstimmen, dass Lymphknotenmetastasen sich ungünstig auf das Überleben auswirken und dass es verschiedene Faktoren gibt, die das Auftreten einer LKM beeinflussen können bzw. diesbezüglich von prognostischer Bedeutung sind. Keine Übereinstimmung findet sich hinsichtlich folgender Fragestellungen:

- Was ist die adäquate Form des N0- Managements (SLND, SLNB, UGFA etc.)?
- Welche Patienten sollten eine selektive Behandlung erhalten (alle, *High-risk*)?
- Wie ist die *High-risk*-Variante eines Tumors konkret charakterisiert und was lässt sich daraus für die Behandlung ableiten?

1.3.2 Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide

Vorgestellt wird hier das bisherige Konzept (bis einschließlich 2012) der Fachklinik Hornheide für die Behandlung des PEC der Lippe, welches u.a. auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit evaluiert werden sollte. Die Behandlung ist dabei sowohl an bisherigen Leitlinien orientiert, als auch an der klinischen Erfahrungen im Hause.

Zu Beginn der Behandlung steht die Diagnosesicherung mittels Probeexzision und histologischer Untersuchung. Das Karzinom wird nach TNM klassifiziert und einem Differenzierungsgrad zugeordnet (Grading). Wesentlich hierbei ist besonders die Feststellung der Tumordicke, d.h. der Invasionstiefe. Tumore mit einer Dicke von weniger als 2,0mm werden als *low-risk*, Tumore größer/gleich 2,0 mm werden als *high-risk* bezeichnet.

Bei Patienten der *low-risk*-Gruppe erfolgt i.d.R. keine Neck dissection. Der Tumor wird vollständig exzidiert, wobei die Vollständigkeit der Exzision intraoperativ mittels histologischer Schnellschnittdiagnostik überprüft wird. Bei R0- Resektion erfolgt schließlich die Rekonstruktion der Lippe.

Patienten der *high-risk*-Gruppe erhalten neben der histologisch gesicherten R0-Resektion des Tumors zusätzlich eine Neck dissection, um das Risiko für das Auftreten lokoregionärer Lymphknotenmetastasen zu minimieren. Die Neck dissection beschränkt sich zunächst auf die Level Ia, Ib und II nach Robbins (100) (suprahyoidale Neck dissection). Lassen sich dort keine Metastasen identifizieren, so ist die Operation nach Rekonstruktion der Lippe beendet. Kann der Patient allerdings als pN+ klassifiziert werden (entweder intraoperativ z.B. mittels Schnellschnitt oder sekundär nach kompletter Aufarbeitung der Exzidate), erfolgt die Komplettierung der Neck dissection durch Ausräumung der Lymphknoten in den Leveln III und IV in der gleichen OP oder sekundär in einem zweiten Eingriff.

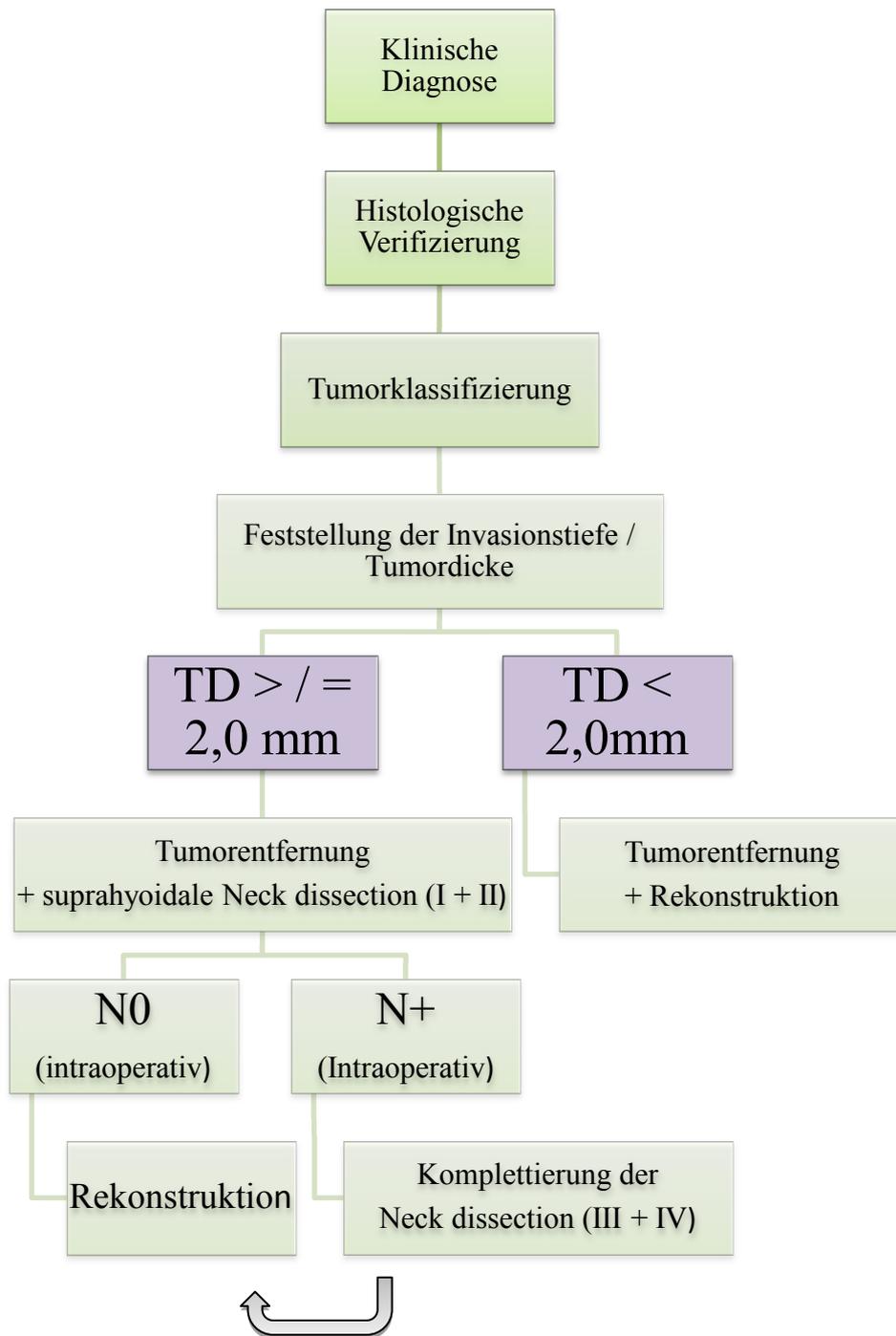


Abb. 3: Bisheriges Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide für das PEC der Lippe (bis 2012)

1.4 Zusammenfassung und Zielsetzung der Studie

Obwohl das Plattenepithelkarzinom der Lippe im Verhältnis zur Gesamtheit aller Tumorarten eher eine untergeordnete Rolle einnimmt, so zählt es doch zu den häufigsten Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Und auch, wenn die Prognose grundsätzlich eher günstig ist, so unterliegen erkrankte Personen dennoch einem höheren Risiko, verfrüht zu versterben, als nicht erkrankte Menschen. Wie im Vorfeld bereits erwähnt, ist dabei im Allgemeinen die Lymphknotenmetastase der Faktor mit dem größten Einfluss auf das Überleben.

Will man also die Zahl der an diesem Karzinom versterbenden Patienten senken bzw. die Überlebenschancen der Betroffenen erhöhen, so kann die Behandlung der Erkrankung deshalb nicht nur in der frühen Erkennung des Tumors und dessen Entfernung liegen, sondern muss auch das suffiziente Vermeiden des Auftretens von Lymphknotenmetastasen durch das Erkennen von Hochrisikopatienten und die Durchführung selektiver Neck dissections beinhalten. Da Neck dissections jedoch neben allem Nutzen auch Aufwand, Kosten und Schadenssetzung bedeuten, muss gründlich geprüft werden, wann sie zum Einsatz kommen. Wissenschaftliche Studien müssen das therapeutische Vorgehen evaluieren.

Die diesbezügliche Datenlage ist jedoch vollkommen uneinheitlich. Sowohl in Hinblick auf Risikofaktoren für das Auftreten von LKM, als auch in Hinblick auf die Durchführung selektiver Neck dissections („N0-Management“) werden verschiedenste Ergebnisse präsentiert und diskutiert. Die Kombination verschiedener Tumormerkmale zur Erstellung eines Risikoprofils wurde allerdings bisher noch nicht durch Studien erfasst.

Ziel dieser Studie war also, klinisch einfach festzustellende Tumormerkmale oder Merkmalskombinationen zu identifizieren, die das Auftreten einer lokoregionären LKM begünstigen und daraus abgeleitet eine praktisch einfach anzuwendende Handlungsempfehlung zu formulieren, wann selektive Neck dissections in welchem Umfang durchgeführt werden sollten. Dies soll einerseits die Diskussion um das N0-Management vorantreiben und neue Forschungsansätze aufzeigen, andererseits aber letztlich auch die Behandlung und somit Prognose von Patienten mit einem PEC der Lippe verbessern.

2. Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit setzte sich zusammen aus Patienten, die im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2011 aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Lippe in der Fachklinik Hornheide zur Behandlung vorstellig gewesen waren. Eingeschlossen waren hierbei alle Patienten, die einen invasiven Plattenepitheltumor (T>Tis) der Lippe einschließlich des Lippenrots und/oder der Mukosa (C00.0 - C00.8, C44.0), ansonsten aber keine weiteren Plattenepithelkarzinome im Kopf- oder Halsbereich aufwiesen und auch an keinem anderen metastasierenden Tumorleiden litten. Es durfte keine radio- oder chemotherapeutische Behandlung durchgeführt worden sein, als auch kein vorheriger operativer Lymphknoteneingriff im Sinne einer Neck dissection. Ausschlusskriterium war ebenfalls ein ungenügender Informationsgehalt der dem Patienten zugehörigen Akte. Mindestens die Tumordicke, das Grading und die erfolgte Therapie mussten aus den Unterlagen hervorgehen. Nicht als Auswahlkriterium und in die Studie miteinbezogen wurden Informationen über Erkrankungen der Patienten außerhalb von Tumorleiden, sowie der Tabak- und Alkoholkonsum. Auch Daten bezüglich der persönlichen Lebenssituation des Einzelnen, Bildungsgrad, Beruf oder sozialem Status sind nicht erhoben worden.

Insgesamt konnten so 326 Patienten in die Studie aufgenommen und den folgenden Gruppen zugeordnet werden:

1. LKM-Gruppe (n=26)
Patienten, die bereits initial oder im Krankheitsverlauf das Auftreten einer lokoregionären Lymphknotenmetastase zeigten
2. Kontrollgruppe (n=300)
Patienten mit einem PEC der Lippe, die zu keinem Zeitpunkt der Studie eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase aufwiesen

Die Studie wurde durchgeführt nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Genehmigungsnummer 2006-008-f-S) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, sowie den „Guidelines for Good Clinical Practice (GCP)“. Alle Patienten haben die Einwilligung zur Studienteilnahme schriftlich hinterlegt.

2.2 Datenerhebung

Alle Daten wurden durch Auswertung elektronischer Patientenakten gewonnen. Hierzu wurden zunächst aus dem gesamten Patientengut der Fachklinik Hornheide mithilfe der Diagnosecodierungen C00.1-C00.8 und C44.0 nach ICD-10 jene Patienten herausgefiltert, die aufgrund von Neoplasien der Lippe zur Behandlung vorstellig geworden waren. Dies betraf 1096 Patienten. Anschließend wurden aus dem so gewonnenen Patientenkollektiv solche Patienten ausgeschlossen, die an Plattenepithelkarzinomen an anderen Stellen als der Lippe litten oder andere Neoplasien an der Lippe als Plattenepithelkarzinome aufwiesen, wie z.B. Basaliome. Gemeinsam mit den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien reduzierte sich der Umfang des Patientenkollektivs hierdurch auf 326. Nach dieser Auswahl wurden die Patientenakten in Reihenfolge der laufenden Patientennummer systematisch hinsichtlich der benötigten Informationen durchsucht, welche in eine Exceltabelle eingetragen wurden. Benötigte Informationen waren wie folgt: laufende Patientennummer in der Studie, PatientenID (laufende Patientennummer im Klinikbetrieb), Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose des Lippenkarzinomes in der Fachklinik Hornheide, Lokalisation des Tumors (Ober-/Unterlippe), Lokalisation des Tumors auf der Lippe (lateral/medial), betroffene Teile der Lippe (eine/beide Lippenhälften), T,N,M, Tumordicke (Invasionstiefe in mm), AJCC-Stadium, histopathologisches Grading (G1= gut differenziert, G2=mäßig differenziert, G3= schlecht differenziert, G4= entdifferenziert), Resektionsgrad (R0= histopathologisch tumorfreie Resektionsränder, R1= mikroskopisch sichtbar tumorbefallene Resektionsränder, R2= makroskopisch sichtbar tumorbefallene Resektionsränder), Sicherheitsabstand, Neck dissection (nein/ suprahyoidal einseitig/ suprahyoidal beidseitig/ komplett einseitig/ komplett beidseitig) und Datum der Neck dissection (Primär= mit Tumorentfernung, Sekundär= zu einem späteren Zeitpunkt).

Variablen unverschlüsselt	Variablen verschlüsselt
- Pat.ID: Patienten ID, lfd. Nummer	- LOCLip: Lokalisation d. Tumors a. d. Lippe, 1=Oberlippe, 2=Unterlippe
- Studiennummer: lfd. Nummer	- LOCSide: Seitenlokalisierung d. Tumors 1= einseitig, 2=beidseitig
- Name	- LOCPos.: Position d. Tumors auf d. Lippe 1=lateral, 0= medial
- Geb.datum: Geburtsdatum	- Resektion: 0=R0, 1=R1, 2=R2
- Geschlecht	- Neck diss.: Neck dissection 0= keine, 1= suprahyoidal einseitig, 2=suprahyoidal beidseitig, 3=komplett einseitig, 4=komplett beidseitig
- EDDate: Erstdiagnosedatum	- LokalRez.: Lokalrezidiv, 0=kein, 1=1x etc.
- EDAge: Alter d. Pat. Bei ED	- LrMetastase: Lokoregionäre Metastase, 0=nein, 1=ja
- pT	- FMetastase: Fernmetastase, 0=nein, 1=ja
- pN	- Death: 0=lebend, 1=verstorben
- pM	- DeathTuA: Tumorassoziiert verstorben, 0=nein, andere Todesursache, 1=ja, tumorassoziiert verstorben, 2=unbekannt
- Stadium: AJCC-Stadium	
- Tumordicke in mm	
- SA: Sicherheitsabstand in mm	
- NeckDate: Datum d. Neckdissection	
- Rez.Date: Datum d. 1. Lokalrezidives	
- LrMDate: Datum d. 1. Lokoregionären Metastase	
- FMDate: Datum d. 1. Fernmetastase	
- DeathDate: Todeszeitpunkt	
- Letzte KO: Datum d. letztenPatientenkontaktes	

Tab. 7: Erhobene Daten und Verschlüsselung

Weiterhin benötigt wurden Informationen bezüglich des möglichen Auftretens eines Lokalrezidivs (Anzahl), Datum des Lokalrezidivs, Auftreten lokoregionärer Lymphknotenmetastasen (Anzahl), Datum der Diagnosestellung der lokoregionären Lymphknotenmetastase(n), Auftreten einer Fernmetastase (Anzahl), Datum der Fernmetastase(n), Tod des Patienten (ja/nein), Tod tumorassoziiert (ja/nein) und das Datum des letzten Kontaktes mit der Fachklinik Hornheide. Die Daten wurden dabei wie in Tabelle 7 beschrieben erfasst.

Nicht in allen Fällen waren die in Tabelle 7 aufgelisteten Parameter vollständig der jeweiligen Akte zu entnehmen. Insbesondere konnte häufig nicht beantwortet werden, ob der Patient weiterhin am Leben sei, verstorben oder tumorassoziiert verstorben. Aus diesem Grund erfolgte eine telefonische Verifizierung der Daten durch Interviews mit den Patienten oder ihren Angehörigen. Durchgeführt wurde diese Maßnahme bei allen Patienten, die vor 1932 geboren waren, die eine Neck dissection erhalten hatten, die eine (Fern-) Metastase aufwiesen oder die länger als ein Jahr nicht mit der Fachklinik Hornheide in Kontakt gestanden hatten. Alle anderen Patienten wurden, soweit kein Versterben aus den jeweiligen Unterlagen hervorging, als lebend bewertet.

2.3 Statistische Methoden und Datenauswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten auswerten erfolgte mithilfe verschiedener statistischer Tests.

Um die Signifikanz der Unterschiede zwischen der LNM- und der Kontrollgruppe feststellen zu können, wurden für kategorische Variablen (0/1 etc.) der *Chi-Quadrat-Test* und der *Exakte Test nach Fisher* angewandt. Für nicht normalverteilte metrische Parameter wurde der *Kolmogorow-Smirnov-Test* als nichtparametrischer Test verwendet, für normalverteilte metrische Variablen der *Unabhängige t-Test*.

Das Überleben wurde gemäß *Kaplan-Meier* bestimmt und mithilfe des *log-rank-Testes* auf signifikante Unterschiede innerhalb der beschriebenen Gruppen überprüft.

Um nun Faktoren mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen erkennen zu können, wurden alle Variablen, die Patient, Tumor oder Tumorbehandlung beschrieben, mithilfe der *Binären Logistischen Regression* (BLR) analysiert. Hierbei wurden jene Faktoren, die sich im *Chi-Quadrat-, Kolmogorow-Smirnov- oder Unabhängigem t-Test*

als mögliche Risikofaktoren mit $p < 0,01$ gezeigt hatten, in schrittweisem Vorgehen eingegeben. Variablen mit $p < 0,05$ wurden weiter verwendet, Daten mit $p > 0,1$ entfernt. Da die besondere Aufmerksamkeit der Studie dem Ziel galt, durch die Identifizierung von Risikofaktoren für Lymphknotenmetastasen (bei Lippen-PEC) einen präziseren Einsatz von Neck dissections zu ermöglichen, wurden nur solche Parameter in die BLR eingeschlossen, die prä- und intraoperativ einfach zu erheben waren. Postoperativ zu erhebende Variablen wurden von der BLR ausgeschlossen, selbst wenn signifikante Unterschiede zwischen der LNM- und der Kontrollgruppe bestanden. Sieben Faktoren konnten so der relevanten und weiter zu analysierenden Gruppe zugefügt werden: Größe des Primärtumors, T-Stadium, AJCC-Stadium, Grading, Tumordicke (Invasionstiefe des Tumors), Neck dissection und Dissection time (Zeitpunkt der Neck dissection).

Als hiervon wiederum besonders relevant erwiesen sich Tumordicke und Grading. Diese Parameter wurden auf ihre Verteilung innerhalb der LNM- und der Kontrollgruppe untersucht und mithilfe des *Youden-Index* und der *ROC-Analyse* konnte jedem Grading ein *Cut-off*-Wert für die Tumordicke zugeordnet werden.

Die so ermittelten Risikofaktoren wurden kombiniert, um mithilfe eines klinisch einfach anzuwendenden Vorhersagemodells jene Patienten mit hohem Metastasenrisiko identifizieren zu können, die von einer selektiven Neck dissection profitieren würden. Durch die Berechnung der Odds Ratio für das Metastasenrisiko und die Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des Negativen Prädiktiven Wertes konnte das so entwickelte Modell rückgetestet werden.

Alle statistische Analysen wurden mithilfe des *Statistical Package for Social Sciences*, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv: Allgemein

3.1.1 Alter und Geschlecht

Es wurden 326 Patienten untersucht, 93 Frauen und 233 Männer. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 28,5% zu 71,5% oder 1: 2,51. Das mittlere Alter der Patienten betrug 70,5 Jahre bei einer Streuung der Einzelwerte zwischen einem Minimum von 16,1 und einem Maximum von 94,7 Jahren. Der Medianwert lag bei 72,4 Jahren.

3.1.2 Tumorlokalisation

Grundvoraussetzung für den Einschluss eines Patienten in die Studie war, dass die Lippen die vom Plattenepithelkarzinom betroffene Körperpartie darstellen musste. Insofern war bei 326 (100%) Patienten der Tumor dort lokalisiert. Darüber hinaus waren jedoch Unterscheidungen der genauen Lokalisation des Tumors an der Lippe möglich. So zeigte sich ein geringerer Befall der Oberlippe, die in 30 Fällen (9,2%) betroffen war. Im Gegensatz hierzu wiesen 296 (90,8%) Patienten einen Sitz des Tumors an der Unterlippe auf. Insgesamt war der Tumor etwa gleich häufig medial (170/52,1%) wie lateral (155/47,5%) gelegen, wobei das Karzinom in 240 (73,6%) Fällen eine unilaterale Ausbreitung zeigte. Bei 86 (26,4%) Patienten waren beide – durch die Median-Sagittalebene getrennten – Lippenhälften betroffen. In einem Fall konnte die Lage des Tumors auf der Lippe nicht mehr eruiert werden.

Lage des Tumors	Anzahl	% Gesamtkollektiv
LOC Side:		
Unilateral	240	73,6
Bilateral	86	26,4
Gesamt	326	100,0
LOC Position		
Medial	170	52,1
Lateral	155	47,5
Gesamt	325	99,7

Tab. 8:LOC Side /LOC Position

Lage des Tumors	Anzahl	% Gesamtkollektiv
Gesamt	326	100
Oberlippe / Upper lip	30	9,2
Unterlippe / Lower lip	295	90,8

Tab. 9: LOC Lip

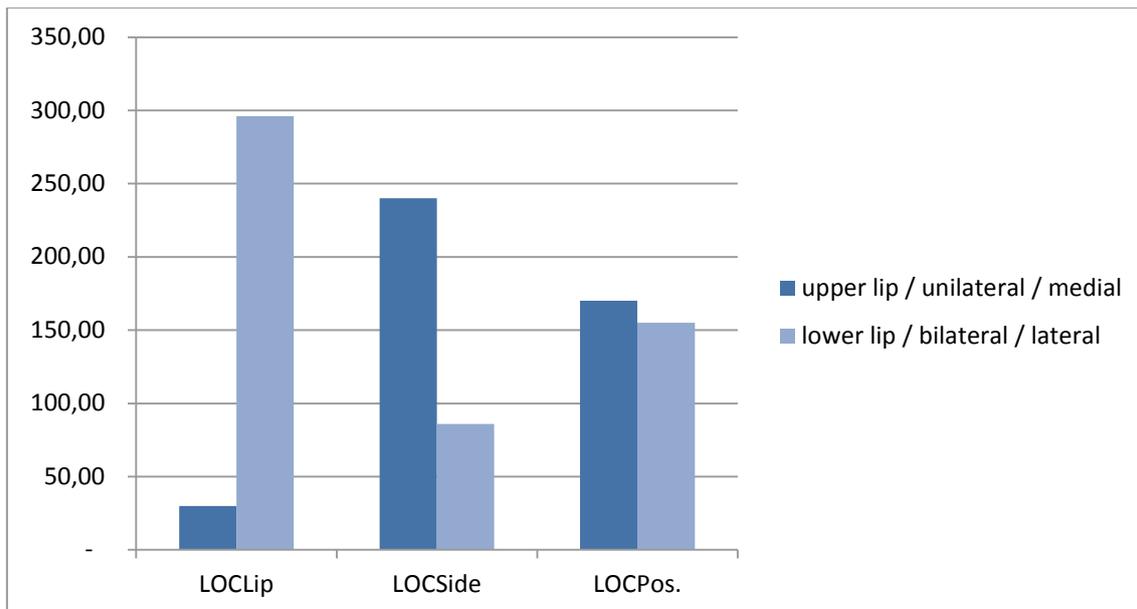


Abb. 6: Lage des Tumors auf der Lippe

3.1.3 Tumordicke

Der Tumordicke kam in Bezug auf die Fragestellung der Arbeit und die bisher gültigen Therapieleitlinien besondere Bedeutung zu. Es zeigte sich hier eine auffällig große Spanne der Einzelwerte zwischen der minimalen Tumordicke von 0,3 mm und einer Maximalausdehnung von 15,0 mm. Wir konnten feststellen, dass die durchschnittliche Tumordicke 3,04mm betrug bei einer Standardabweichung von 2,23mm. Der Median lag bei 2,5mm.

3.1.4 TNM-Verteilung

Therapieentscheidungen in der operativen Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lippe stützten sich bisher häufig auf die Einordnung des Tumors nach der TNM-Klassifikation. Aus diesem Grund kam jenen Parametern in der Studie ebenfalls eine besondere Bedeutung zu. Von den 326 untersuchten Patienten konnte in 75,5% (246) der Fälle der

Tumor als pT1 eingeordnet werden. 13,2% (43) wiesen pT2 auf, knapp halb so viele, nämlich 7,1% (23) pT3. 4,0% (13) der Patienten, also noch einmal etwa die Hälfte, zeigten ein Karzinom, das als pT4 eingestuft werden musste. Obwohl die Zuordnung zu einem T-Stadium in einem Fall (0,3%) nicht getroffen werden konnte, zeigte sich insgesamt eine deutliche Mehrheit der als pT1 klassifizierten Tumore. Ähnliches konnte bei der Zuordnung des Nodalstatus (pN) festgestellt werden. Hier waren 94,5% (308) der Patienten, also die überwiegende Mehrheit, als N0 erkenntlich. In 3,1% (10) aller Fälle wurde N1 diagnostiziert und in 2,5% (8) N2.

Alle 326 Patienten konnten als M0 klassifiziert werden, d.h. sie wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Fernmetastase auf.

TNM	Anzahl	% Gesamtkollektiv
(p)T1	246	75,7
(p)T2	43	13,2
(p)T3	23	7,1
(p)T4	13	4,0
Gesamt	325	99,7
(p)N0	308	94,5
(p)N1	10	3,1
(p)N2	8	2,5
Gesamt	326	100
M0	326	100

Tab. 10: (p)TNM-Verteilung

3.1.5 Grading, Staging

Im Rahmen der Studie konnte eine Verteilung dieser Tumorcharakteristika wie folgt festgestellt werden: 71,8% (234) aller Tumore wiesen einen hohen Differenzierungsgrad auf und waren als G1 bewertet. 24,5% (80) der Karzinome wurden als G2 eingeordnet und 3,7% (12) als G3. Insgesamt wurde ersichtlich, dass die Häufigkeit der Tumore mit steigender Entdifferenzierung abnahm. So waren G1 klassifizierte Tumore drei Mal häufiger als G2 klassifizierte, jedoch nahezu 17 Mal häufiger als G3 klassifizierte Tumore.

Die sehr gut bis gut differenzierten Karzinome stellten damit einen Anteil von 96,3% (314). Zusätzlich zum Grading wurden die Karzinome einem AJCC Stadium zugeordnet. Dies war in 99,7% (325) der Fälle möglich. Auch hier zeigte sich, dass die Häufigkeit mit steigendem Stadium abnahm. So wurden 67,8% (221) Tumore dem AJCC Stadium I zugeordnet, 24,2% (80) dem AJCC Stadium II und 5,8% (19) dem AJCC Stadium III. 1,8% (6) der Patienten wiesen einen dem AJCC Stadium IV zugehörigen Tumor auf. Insgesamt waren demnach Karzinome des Stadiums I 38 Mal häufiger als Karzinome des Stadiums IV. 92,3% (300) aller Patienten wiesen einen Tumor des AJCC Stadiums I oder II auf.

3.1.6 Neck dissection

Für Arzt und Patienten sicherlich von Interesse, ist auch die Art der zur Anwendung kommenden Therapie. In der vorliegenden Studie waren nur Patienten inkludiert, die ausschließlich operativ behandelt wurden. Neben der Resektion des Tumors erfolgte in 120 (36,8%) Fällen zusätzlich eine Entfernung der lokoregionären Lymphknoten (Neck dissection). Am häufigsten durchgeführt wurde hierbei die suprahyoidale Neck dissection der ipsilateralen Level Ia, Ib und II nach Robbins (100,101), die bei einem Anteil von 44,2% aller Lymphknotenausräumungen 16% (53) aller in die Studie eingeschlossenen Patienten betraf. In 13,5% (44) der Fälle kam die bilaterale suprahyoidale Neck dissection zur Anwendung, die 36,7% der durchgeführten Eingriffe ausmachte und somit am zweithäufigsten war. Deutlich seltener hingegen erhielt ein Patient eine komplette Neck dissection. Die komplette Neck dissection der ipsilateralen Level I bis IV nach Robbins wurde 19 (5,8%) Mal durchgeführt, was 15,8% der Eingriffe entsprach. Noch seltener war die bilaterale komplette Neck dissection, die in 4 (1,2%) Fällen zum Tragen kam und somit nur einen Anteil von 3,3% aller Neck dissections darstellte. Insgesamt zeigte sich also, dass etwa zwei Drittel aller Patienten keine operative Lymphknotenausräumung erhielten und sich im verbleibenden Drittel die durchgeführten Neck dissections in der Mehrheit auf das suprahyoidale Gebiet beschränkten. 19,2% der Eingriffe am Hals stellten eine ipsi- oder bilaterale komplette Neck dissection dar, was einer Operation bei 7% aller Patienten und damit der deutlichen Minderheit entsprach. In Bezug auf den Zeitpunkt der Neck dissection zeigte sich, dass sie in 85% der Fälle gemeinsam mit der Tumorsektion durchgeführt wurde. 15% der Operationen geschahen mit einer zeitlichen Verzögerung.

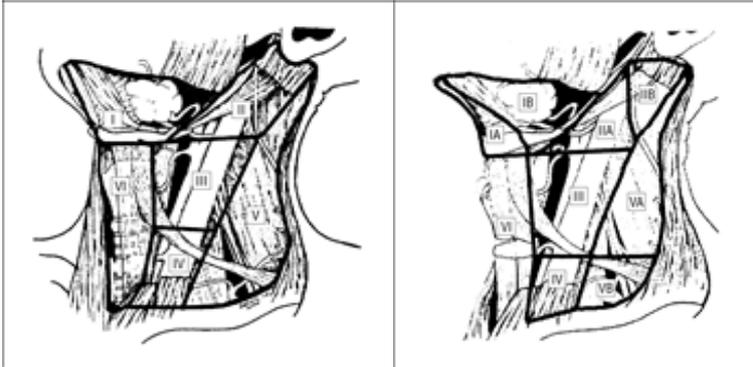


Abb. 5: Die 6 Level und 6 Sublevel nach Robbins, aus (100,101)

	Anzahl	% Gesamtkollektiv	% Neck dissection
Gesamt Neck dissection	120	36,8	100
Primär: mit Tumorresektion	102	31,3	85,0
Sekundär: Nach Tumorresektion	18	5,5	5,5
Keine Neck dissection	206	63,2	/
Gesamt	326	100	/

Tab. 11: Dissection time

	Anzahl	% Neck dissection
Gesamt Neck dissection	120	100
Suprahyoidal ipsilateral	53	44,2
Suprahyoidal bilateral	44	36,7
Komplett ipsilateral	19	15,8
Komplett bilateral	4	3,3

Tab. 12: Neck dissection

3.1.7 Sicherheitsabstand, Resektionsränder

Das Einhalten eines Sicherheitsabstandes kann bei der operativen Tumorentfernung das Risiko verringern, den Tumor non in sano zu entfernen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte der Sicherheitsabstand in 185 Fällen dem OP-Protokoll entnommen werden, in 141 Fällen blieb er unbekannt. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Abstand zum Tumor von 5,1mm bei einer Verteilung der Einzelwerte zwischen 0,0mm und 13,0mm. Der Median lag bei 5,0mm, die Standardabweichung betrug 3,2mm. Bei allen durchgeführten Operationen (326/100%) wurde eine Schnellschnittdiagnostik durchgeführt, um die histologische Tumorfreiheit im Schnittrandbereich zu kontrollieren. Entsprechend konnte in 99,4% (324) der Fälle eine R0-Resektion erreicht werden. Lediglich bei 0,6% (2) der Patienten erfolgte die Karzinomentfernung non in sano (R1).

3.1.8 Lymphknoten- und Fernmetastasen, Lokalrezidive

Risiko nicht nur des Plattenepithelkarzinoms der Lippe ist neben dem Auftreten eines Lokalrezidives die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten, sowie die Fernmetastasierung. Nicht immer kann dies vermieden werden. Wir konnten eine Fernmetastase nur bei einem verhältnismäßig geringen Patientenanteil von 1,2% (4) nachweisen. Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen traten bei 26 (8%) Patienten auf, wobei es sich in 17 (65,4%) Fällen um eine einzelne Metastase handelte. Zwei und vier Lymphknotenmetastasen traten mit einer Häufigkeit von jeweils 7,7% (2) aller lokoregionären Lymphknotenmetastasen auf, drei Lymphknotenmetastasen mit einer Häufigkeit von 11,5% (3). In jeweils zwei Einzelfällen (3,8%) konnten zwölf und vierzehn Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in Bezug auf Lokalrezidive, die bei 25 (7,6%) Patienten auftraten. In 80% (20) der Fälle handelte es sich um ein vereinzelt Rezidiv. Bei einem (4%) Patienten konnte zweimal hintereinander ein Rezidiv aufgezeigt werden, in vier (16%) Fällen sogar dreimal. Die rezidivfreie Zeit betrug insgesamt durchschnittlich 24,6 Monate, wobei sich im Einzelfall eine breite Streuung der Werte zwischen 2,0 und 78,0 Monaten zeigte. Der Median lag bei 15,0 Monaten, die Standardabweichung betrug 24,9 Monate. Zusammenfassend betrachtet konnten wir feststellen, dass Fernmetastasen insgesamt deutlich seltener zu beobachten waren als Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive, die etwa gleich häufig auftraten. Vereinzelt Metastasen beziehungsweise Rezidive stellten hierbei die Mehrheit dar.

3.1.9 Überlebensrate, Tumor related death

Trotz Therapie verstarben im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie von zehn Jahren 49 (15%) Patienten. Nicht in allen Fällen konnte ein tumorassoziertes Versterben nachgewiesen werden. So kamen bei 34 Patienten andere Gründe zum Tragen. Dies entsprach 10,4% aller Patienten oder 69,4% aller Verstorbenen. In 15 Fällen, also bei 4,6% aller Patienten und 30,6% aller Verstorbenen, musste die Tumorerkrankung als Todesursache angenommen werden.

	Anzahl	% Gesamtkollektiv	% Verstorbene
Gesamt verstorben	49	15,0	100
TuA	15	4,6	30,6
Nicht TuA	34	10,4	69,4
Nicht verstorben	277	85,0	/
Gesamt	326	100,0	/

Tab. 13: Tumor related death; TuA = Tumorassoziert verstorben

3.2 Patientenkollektiv: Speziell

3.2.1 LK-Befall in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Bei dem Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Lokalisation untersuchten wir zuerst mögliche Zusammenhänge zwischen der Metastasierungsrate und der Lage des Tumors auf der Ober- oder Unterlippe. Hierbei zeigte sich, dass von den 30 Patienten, deren Tumor auf der Oberlippe lokalisiert war, 2 eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase entwickelten. Dies entspricht 6%. Bei 296 Patienten war der Tumor an der Unterlippe lokalisiert. In dieser Gruppe konnte bei 24 von ihnen eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt werden, was 8,8% entspricht. Obwohl sich somit eine höhere Metastasierungsrate in der letztgenannten Gruppe beobachten lässt, ist diese dennoch nicht statistisch signifikant ($p=0,563$).

Weiterhin unterschieden sich die Patienten in der Lage des Tumors auf der jeweiligen Lippe. Hierbei entwickelten bei einem unilateralen Befall 13 von 240 Patienten eine Metastase (5,4%), bei einem bilateralen Befall hingegen 13 von 86 (15,1%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist somit signifikant ($p=0,006$). Patienten mit einem bilateralen Tumorbefall der Lippe zeigten eine höhere Metastasierungsrate.

Zuletzt konnte unterschieden werden, ob das Karzinom medial oder lateral auf der jeweiligen Lippe gelegen war. Hierbei wiesen 170 Patienten eine mediale Lage auf und 155 eine laterale. Bei der erstgenannten Gruppe entwickelten 15 Patienten (8,8%) eine Lymphknotenmetastase, in der zweiten Gruppe waren 10 Patienten (6,5%) betroffen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,278$).

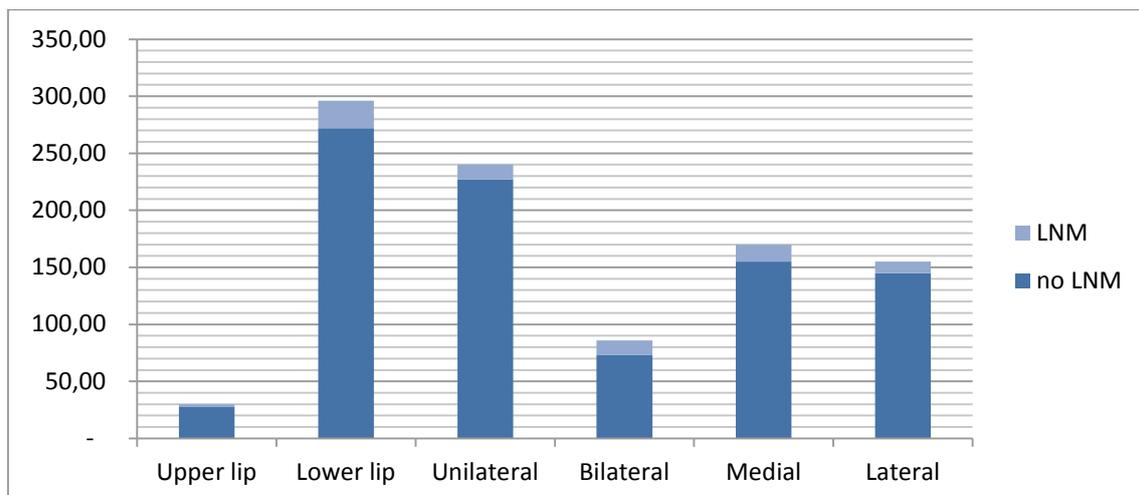


Abb. 6: LK-Befall in Abhängigkeit von der Lokalisation

3.2.2 LK-Befall in Abhängigkeit von TD und Grading

Der Differenzierungsgrad eines Tumors konnte in allen 326 Fällen ermittelt werden. Dementsprechend war es auch möglich, alle Lymphknotenmetastasen einem bestimmten Grading zuzuordnen. Hierbei konnten Unterschiede festgestellt werden. Während von 234 gut differenzierten Tumoren (G1) vier lymphogen metastasierten, zeigte sich bei den 80 als gut bis mäßig differenzierten Tumoren (G2) bereits in 15 Fällen eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase. Zwölf Tumore wurden als mäßig bis schlecht differenziert (G3) beschrieben. In dieser Gruppe kam es bei sieben Patienten zu einer Metastasierung in die Halslymphknoten. Man kann also zusammenfassend feststellen, dass die Metastasierungshäufigkeit mit voranschreitendem Entdifferenzierungsgrad statistisch hochsignifikant zunahm ($p < 0,001$).

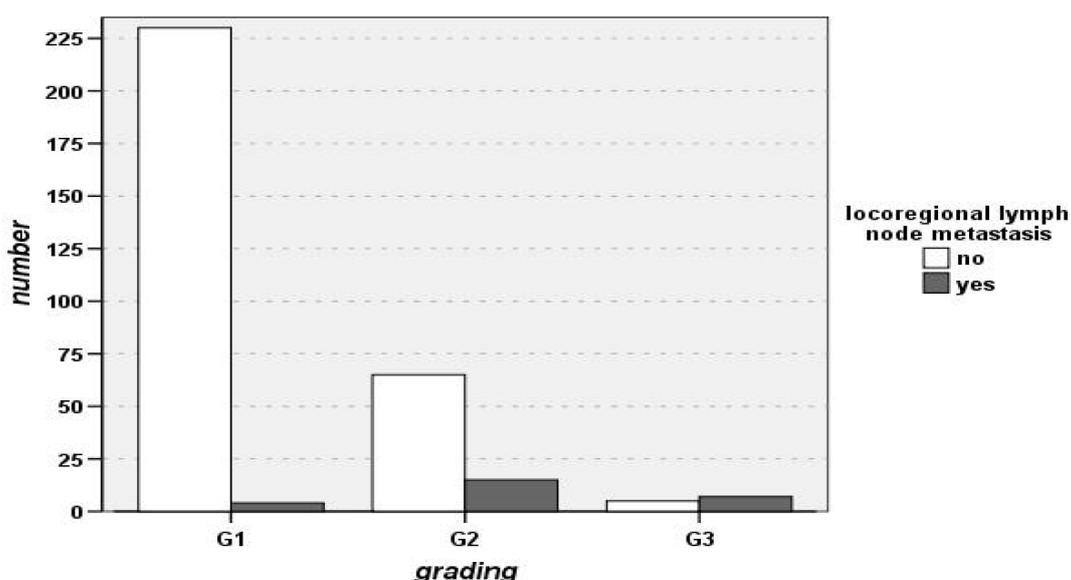


Abb. 7: LK-Befall in Abhängigkeit vom Grading

Auch das Vorliegen der jeweiligen Tumordicke zählte zu den Mindestkriterien für die Aufnahme eines Patienten in die Studie. Demnach war bei allen Lymphknotenmetastasen die Dicke des Ursprungstumors bekannt. Da aufgrund der breiten Streuung der Messwerte keine Gruppen gleicher Tumordicke gebildet wurden, konnten diese auch nicht hinsichtlich ihrer Metastasierungsrate verglichen werden. Es wird jedoch deutlich, dass die Metastasierungshäufigkeit mit steigender Tumordicke zunahm bzw. Patienten mit einer

lokoregionären Lymphknotenmetastase eine größere durchschnittliche Tumordicke aufwiesen (s. Abb. 8). Dieser Unterschied war statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$).

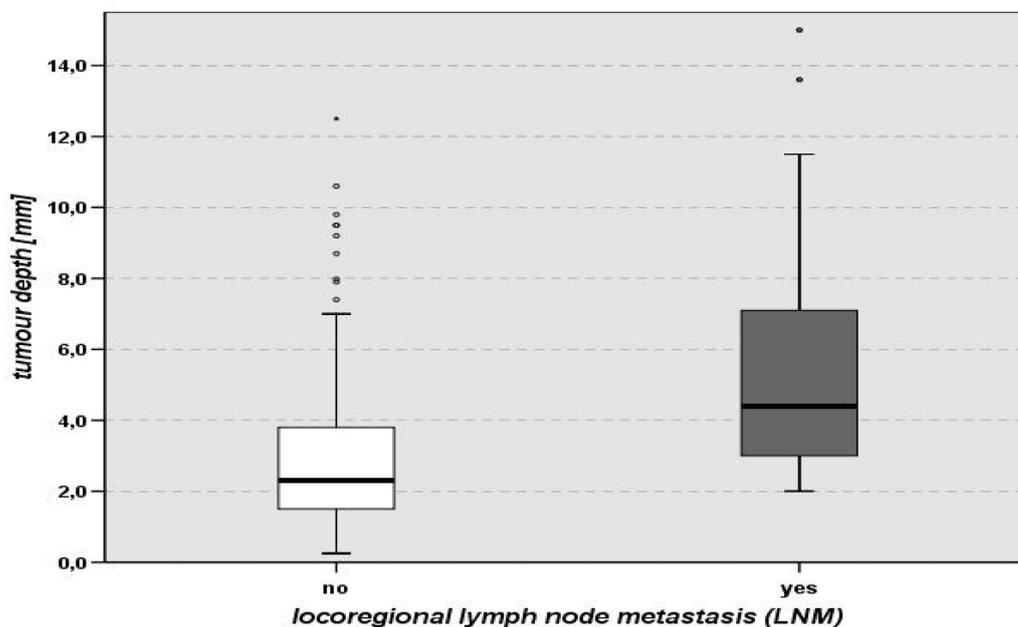


Abb. 8: LK-Befall in Abhängigkeit von der Tumordicke

3.2.3 LK-Befall in Abhängigkeit von TNM und Staging

Die Einordnung des Tumors nach der TNM-Klassifikation konnte in nahezu 100% der Fälle erfolgen. Lediglich für einen einzigen Patienten (0,3%) fehlte die Information für die Zuweisung zu einem pT-Stadium.

In Bezug auf die Metastasierungsrate in lokoregionäre Lymphknoten zeigte sich eine Zunahme der Metastasenhäufigkeit von pT1 nach pT3. Von 246 als pT1 eingeordneten Tumoren entwickelten 9 eine Lymphknotenmetastase, von den 43 als pT2 eingeordneten Tumoren zeigten 7 eine Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten. Bei den 23 Karzinomen, die der Kategorie pT3 zugewiesen werden konnten, wurden bereits 8 von einer Lymphknotenmetastase begleitet, was grob einer Verdopplung der Metastasierungsrate im Vergleich zu jener bei pT2 entspricht. Von den 13 Tumoren der Kategorie pT4 zeigte sich eine lokoregionäre Metastasierung in 2 Fällen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Häufigkeit der Entwicklung einer Lymphknotenmetastase bei Tumoren der Kategorie pT3 prozentual am höchsten war ($p < 0,001$), gefolgt von Tumoren der Kategorie pT2, pT4 und pT1. Patienten mit

Karzinomen, die der Kategorie pT1 zugeordnet werden konnten, zeigten die geringste Metastasierungsrate. Die 9 in dieser Gruppe festgestellten Metastasen bildeten jedoch ein Drittel aller festgestellten Metastasen. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Metastasierungshäufigkeit und der Kategorie des eingeordneten Tumors lässt sich nur von pT1 nach pT3 feststellen ($p < 0,001$).

Weiterhin wird deutlich, dass sich die Zuordnung der Tumore zu einem pT-Stadium in Bezug auf die jeweiligen prozentualen Anteile innerhalb der LNM- und der Kontrollgruppe statistisch signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0,001$).

	LKM	No LKM	Gesamt	Anteil mit LKM
(p)T1	9	237	246	3,7%
(p)T2	7	36	43	16,3%
(p)T3	8	15	23	34,8%
(p)T4	2	11	13	15,4%
Gesamt	26	299	325	8%

Tab. 14: LK-Befall in Abhängigkeit vom T-Stadium, LKM = Lymphknotenmetastase

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch bei Betrachtung der Metastasierungsrate in Abhängigkeit von der Zuordnung des Karzinoms zu einem pN-Stadium. Von den 326 vorliegenden Tumoren konnten 308 als pN0, 10 als pN1 und 8 als pN2 klassifiziert werden.

Trotz initialer pN0-Bewertung von 308 Tumoren wurden rund 40% (10) aller Lymphknotenmetastasen in dieser Gruppe gefunden, was dort einem relativen Anteil von 3,3% entspricht. Diese 10 Lymphknotenmetastasen bilden also zwar einen verhältnismäßig kleinen Anteil, gemessen an der Gesamtzahl der Tumore dieser Gruppe, stellen jedoch mit 40% beinahe die Hälfte aller Metastasen.

Eine weitere Klassifikation der Lippenkarzinome erfolgte durch ihre Zuteilung zu einem AJCC-Stadium. Es wurden die Stadien 1 bis 4 unterschieden und in diesen vier Gruppen erneut die Verteilung der lokoregionären Lymphknotenmetastasen untersucht. Hierbei zeigt sich, dass von 221 Tumoren, die dem AJCC-Stadium 1 zugewiesen werden konnten, 5 (2,1%) eine solche Metastase entwickelten. Dem AJCC-Stadium 2 wurden 79 Karzinome zugeordnet, von denen ebenfalls 5 (15,8%) lymphogen metastasierten. 19 Karzinome wurden dem AJCC-Stadium 3 zugeordnet. Es fanden sich hier 12 Metastasen (63,2%).

Dem AJCC-Stadium 4 konnten schließlich 6 Tumore zugeordnet werden, von denen 4 (66,7%) Lymphknotenmetastasen entwickelten.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Metastasierungsrate mit Zuordnung des Lippenkarzinomes zu einem höheren AJCC-Stadium zunimmt. Diese Zunahme ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Für alle in diesem Abschnitt behandelten Variablen bedeutet dies, dass eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase bei jenen Patienten am häufigsten auftrat, deren Karzinome als pT3 oder AJCC-Stadium 4 klassifiziert wurden.

3.2.4 LK-Befall in Abhängigkeit von der Therapieform

3.2.4.1 Neck dissection und Dissection time

Wie bereits in Kapitel 3.1.6 erläutert, erhielten die Patienten entweder keine Neck dissection, eine suprahyoidal ipsilaterale, suprahyoidal bilaterale, komplett ipsilaterale oder komplett bilaterale Halslymphknotenausräumung. Die Entscheidung erfolgte dabei nach Einstufung des Patienten als *High-* oder *Low-risk* anhand des bisherigen Behandlungskonzeptes der Fachklinik Hornheide.

So wurden 206 Patienten als *Low-risk* eingestuft und erhielten folglich keine selektive Neck dissection. Dennoch zeigte sich dort eine Metastasierung des Tumors in die lokoregionären Lymphknoten in 3 Fällen (1,5%).

Bei 120 Patienten hingegen wurde eine Neck dissection durchgeführt. Hiervon erfolgte diese 102 Mal gemeinsam mit der Tumorexzision, wobei es sich in 11 Fällen um eine therapeutische und in 91 Fällen um eine prophylaktische Neck dissection handelte. Innerhalb der 91 Patienten mit prophylaktischer Neck dissection konnte dabei 1 weitere Lymphknotenmetastase entdeckt werden.

In 18 Fällen erfolgte die Neck dissection zeitlich verzögert nach der Tumorexzision. Hierbei handelte es sich bei 6 Patienten um einen therapeutischen und bei 12 Patienten um einen selektiven Eingriff. Innerhalb aller zeitverzögerten selektiven Eingriffe konnten nochmals 5 Metastasen entfernt werden.

Insgesamt machten so 17 Metastasen den Einsatz einer therapeutischen Neck dissection notwendig und 6 LKM konnten mithilfe einer selektiven Neck dissection entfernt werden. Hierbei wurden 5 dieser Metastasen bei zeitlich verzögerten selektiven Eingriffen sichtbar. Es wird also deutlich, dass bei der verzögerten Ausräumung eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Lymphknotenmetastasen vorlag ($p < 0,001$).

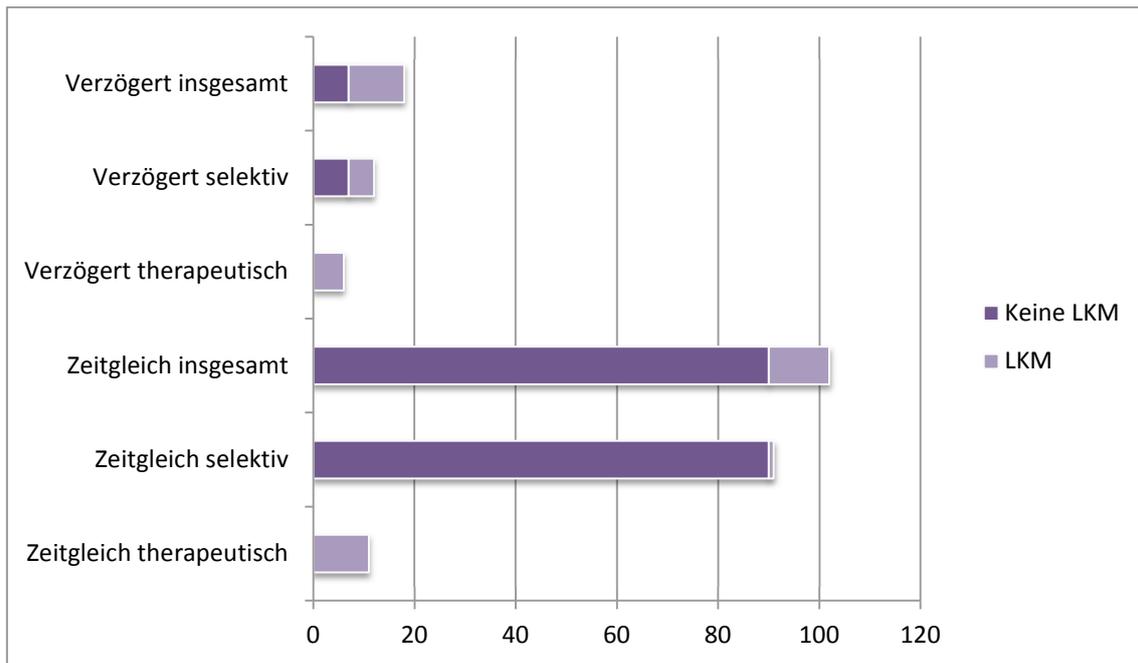


Abb. 9: Verteilung therapeutische und selektive ND; LKM innerhalb der ND

3.2.4.2 Resektionsränder und Sicherheitsabstand

Alle Tumore wurden operativ entfernt, wobei in jeder Operation die Ränder des Resektates mittels Schnellschnittdiagnostik auf Tumorfreiheit untersucht wurden. Obwohl so in 324 Fällen eine R0- Resektion erreicht werden konnte, zeigten doch 25 Patienten (11,2%) hier das Auftreten einer lokoregionären Lymphknotenmetastase. In 2 Fällen wurde der Tumor R1 reseziert. In dieser Gruppe wurde 1 (50%) Lymphknotenmetastase auffällig. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,153$).

Der eingehaltene Sicherheitsabstand konnte nicht in einer ausreichenden Zahl von Fällen ermittelt werden und wurde deshalb nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

3.2.5 LK-Befall und Lokalrezidive

Insgesamt konnte ein Lokalrezidiv bei 25 Patienten diagnostiziert werden, wobei 7 (28%) dieser Patienten darüber hinaus eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase entwickelten. In 301 Fällen trat kein Lokalrezidiv auf. Dennoch wurden auch in dieser Gruppe 19 (6,3%) Lymphknotenmetastasen entdeckt. Obwohl demnach Rezidivfreiheit nicht vor dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen bewahrt, ist die Metastasierungsrate bei Patienten mit einem Lokalrezidiv statistisch signifikant erhöht ($p=0,002$). Eine solche Metastase trat hier mehr als vier Mal häufiger auf.

3.2.6 LK-Befall und Fernmetastasen

Im gesamten Patientenkollektiv waren 4 Patienten von einer Fernmetastase betroffen. Jeder dieser Patienten wies darüber hinaus eine oder mehrere Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten auf. Von den restlichen 322 Patienten konnte eine solche Lymphknotenmetastase in 22 Fällen nachgewiesen werden. Dies bedeutet also, dass alle Patienten mit einer Fernmetastase auch mindestens eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase aufwiesen ($p < 0,001$), jedoch nicht alle Patienten mit einer solchen Metastase auch eine Fernmetastase entwickelten. Der Großteil (91,7%) der Patienten, die von einer Lymphknotenmetastase betroffen waren, zeigte keine Fernmetastasen.

3.2.7 LK-Befall und Überleben/TuA

Im beobachteten Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2011 verstarben 49 Patienten (15,0%). Bei 12 (24%) von ihnen lag neben dem Karzinom der Lippe auch eine Lymphknotenmetastase vor. Von den überlebenden 277 Patienten erhielten 14 (5,1%) die Diagnose solch einer Metastase. Anders kann man sagen, dass von 300 Patienten ohne Lymphknotenmetastase 37 (12,3%) verstarben, während dies bei den 26 Patienten mit Lymphknotenmetastase 12 (46,2%) Personen betraf. Es zeigt sich also eine statistisch signifikant niedrigere Überlebensrate bei Patienten, die eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase aufwiesen ($p < 0,001$).

Dies wird durch die Kaplan-Meier-Analyse bestätigt. Es zeigt sich hier ein statistisch signifikant ($p < 0,001$) schlechteres Outcome in der LNM-Gruppe, wobei die mittlere Überlebenszeit dort 41,1 Monate (95% Konfidenzintervall (KI) 28,3 – 53,9 Monate) beträgt, bei einer 3-Jahres-Überlebensrate von 49% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 35%. Zum Vergleich beträgt die mittlere Überlebenszeit der Kontrollgruppe 93,2 Monate (KI 84,7 – 101,8 Monate), die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei 82%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 72%.

Auch bei Betrachtung des tumorassoziierten Versterbens (TuA) in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Lymphknotenmetastase lassen sich deutliche Tendenzen erkennen. Während 12 (80%) der 15 tumorassoziiert Verstorbenen eine Lymphknotenmetastase aufwiesen, waren alle 34 nicht tumorassoziiert verstorbenen Patienten metastasenfrei. So lag nicht bei allen tumorassoziiert Verstorbenen eine Metastase vor, aber niemand mit Lymphknotenmetastase verstarb nicht tumorassoziiert.

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass sich das Vorliegen einer LKM sowohl auf die Gesamtüberlebensrate als auch auf das tumorassoziierte Versterben ungünstig auswirkt.

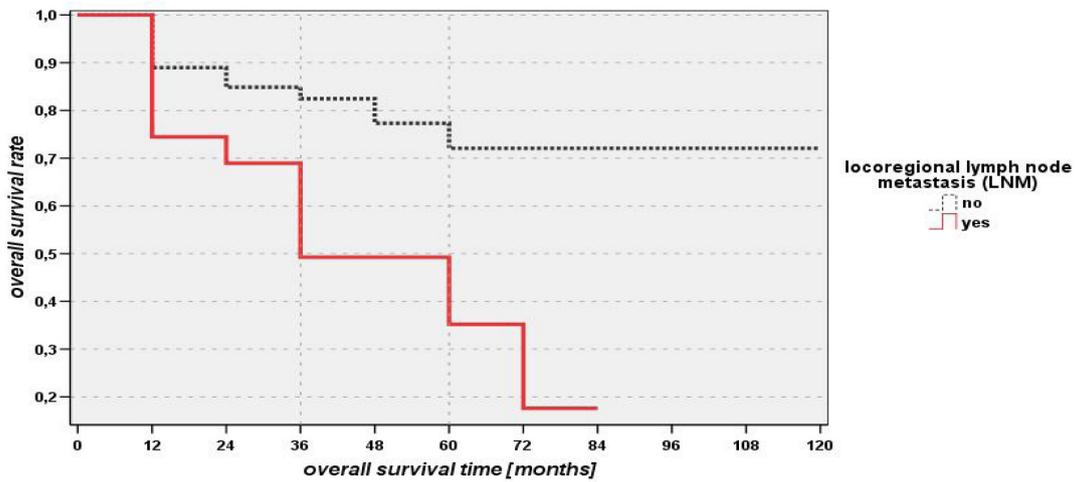


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve

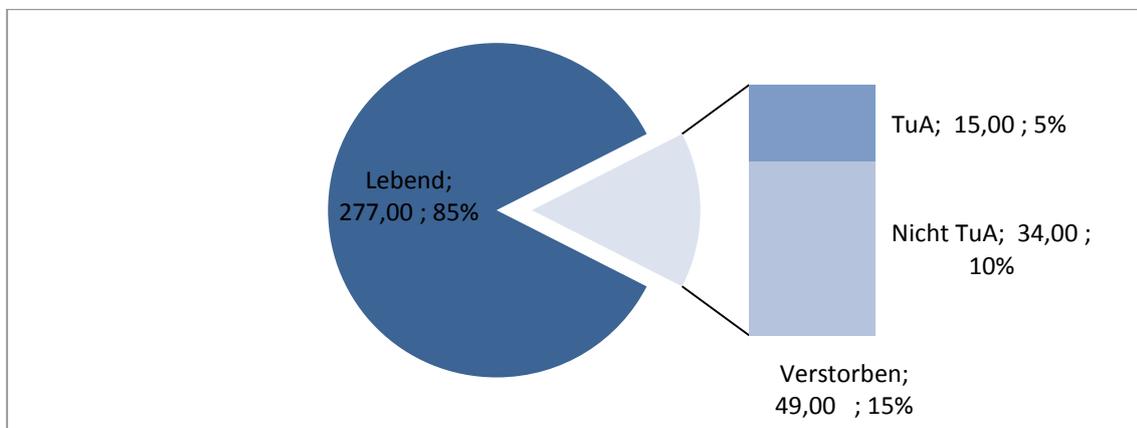


Abb. 11: Survival status

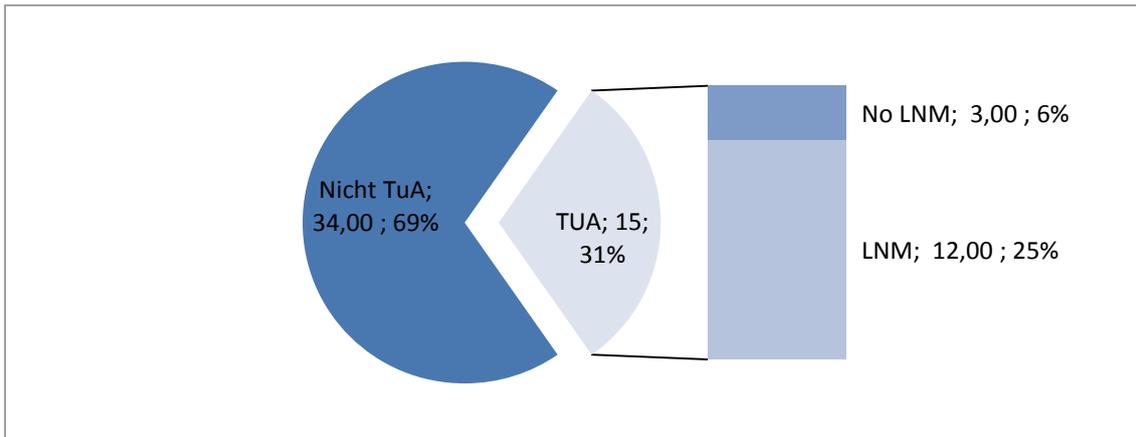


Abb. 12: TuA und LNM

3.2.8 LK-Befall bei $TD > 2\text{mm}$ und $G > 2$

Um mögliche Risikofaktoren bzw. Prognosefaktoren für die Entwicklung einer lokoregionären Lymphknotenmetastase besser beurteilen zu können, wurde eine Untergruppe (*SLND recommended*) gebildet, welche alle Patienten beinhaltet, die eine Tumordicke von 2mm oder größer und eine Tumorklassifikation von G2 oder schlechter aufwiesen. Diese Variablen hatten sich als mit einer höheren Metastasierungsrate assoziiert gezeigt (s. Kapitel 3.2.3). Zum Vergleich wurde eine weitere Untergruppe mit Patienten mit Tumordicke kleiner 2mm und G1, G2 oder G3 gebildet und mit *SLND not recommended* bezeichnet.

Es zeigte sich, dass 248 Patienten der letzteren Gruppe zugeordnet werden konnten, von denen bei 4 (1,6%) das Auftreten einer lokoregionären Lymphknotenmetastase beobachtet wurde. Bei den 78 Patienten, die entsprechend der ersten Gruppe zugeordnet wurden, war eine solche Metastase bereits in 22 (28,2%) Fällen zu beobachten. Dies bedeutet eine Häufigkeitssteigerung im Vergleich zur ersten Gruppe um nahezu das 18-fache oder anders: 84,6% aller Lymphknotenmetastasen betrafen Patienten der wie oben definierten Risikogruppe.

Somit wird deutlich, dass die Kombination aus einer Tumordicke von $\geq 2\text{mm}$ und einem Grading des Tumors von G2 oder schlechter eine signifikant erhöhte Metastasierungsrate zur Folge hat.

3.2.9 Ergebnisse der Regressionsanalyse

Um die Ergebnisse aus 3.2.9 zu verifizieren bzw. alle für die Patienten erhobenen Parameter hinsichtlich ihres prognostischen Wertes für das Auftreten einer lokoregionären Lymphknotenmetastase zu untersuchen, wurde die binäre logistische Regressionsanalyse angewandt, mit deren Hilfe sich Zusammenhänge zwischen einer Vielzahl an Variablen untersuchen lassen.

Es bestätigte sich hierbei, dass lediglich die Lage des Primärtumors, die Tumordicke und das histopathologische Grading für die Vorhersage des Auftretens einer Lymphknotenmetastase relevant sind. Im Modell konnten so 93,3% korrekte Vorhersagen diesbezüglich getroffen werden. Die Berechnung nach Nagelkerkes R-Quadrat ergab dabei einen guten Wert von 0,582, d.h. eine Korrelation der Werte von 58,2%

Um die Bedeutung der ermittelten prädiktiven Faktoren zu bestimmen, wurde darüber hinaus Exp(B) errechnet, welcher die Odds Ratio bezüglich des Auftretens eines Ereignisses multipliziert. Alle drei Faktoren zeigten hierbei einen Wert >1, d.h. sie zeigten eine positive Korrelation für das Auftreten einer LKM und können so als prognostische Faktoren bezeichnet werden.

Faktor	Signifikanz (p-Wert)	Regression Koeffizient B	Exp(B)	95%CI of Exp(B)
LocSide	(0,030)*	1,094	2,986	1,115-7,998
Grading	(<0,001)***	2,097	8,146	3,696-17,955
TD	(0,003)**	0,236	1,266	1,085-1,487

Tab. 15: Binäre logistische Regressionsanalyse (Prädiktive Faktoren)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001;

3.2.10 Prognosemodelle

Die Parameter Tumordicke und Grading hatten sich sowohl in der orientierenden Gruppenuntersuchung (*SLND recommended / SLND not recommended*), als auch im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse als deutlich prognostisch relevant für das Auftreten einer Lymphknotenmetastase gezeigt. Um nun konkrete Prognosemodelle daraus ableiten zu können, wurden zunächst nochmals alle Fälle der LNM-Gruppe hinsichtlich der Tumordicke und des Gradings analysiert.

Es zeigte sich, dass nur 4 Metastasen bei G1 Tumoren aufgetreten waren. Die Tumordicken lagen bei 3,1 mm, 3,2 mm, 5,3 mm und 7,1 mm. Alle anderen Metastasen konnten G2 und G3 Tumoren zugeordnet werden. Die Tumordicken reichten hier von 2,1 mm bis 15,0 mm. Mithilfe des *Youden-Index* und der *ROC-Analyse* konnten für das jeweilige Grading ein *Cutpoint (cut-off)*-Wert für die entsprechende Tumordicke errechnet werden. Dieser lag für G1 bei 3,05 mm, für G2 bei 2,3 mm und für G3 bei 2,1 mm.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurden schließlich drei Prognosemodelle entwickelt (PM-A, PM-B, PM-C), welche unter Berücksichtigung der Tumordicke und des Gradings eine Empfehlung für die Durchführung einer prophylaktischen/selektiven Lymphknoten Dissektion (SLND/Neck dissection) geben sollten. Ziel hierbei war die Testung der diagnostischen Relevanz bzw. Effizienz der ermittelten Prognosefaktoren.

PM-A, welches zwischen dem Grading und einer Tumordicke $>/< 2$ mm unterschied, konnte dabei 22 LKM richtig erfassen, 4 Patienten mit LKM wären nicht operiert worden. Die Sensitivität, Spezifität und der negative Vorhersagewert betragen für PM-A 84,6%, 81,3% und 98,4%. In PM-B wurden neben dem Grading Tumordicken von $>/< 5$ und 2mm berücksichtigt. Dort wurden 24 LKM erfasst und 2 übersehen. Die Sensitivität, Spezifität und der negative Vorhersagewert betragen für PM-B 92,3%, 74,3% und 99,1%. Die Odds Ratio bezüglich des Auftretens einer LKM betrug in PM-A 23,9 (CI 7,9 – 72,3) von *SLND* (hohes Risiko) zu *No SLND* (geringes Risiko) und 34,8 (CI 8,0 – 150,4) in PM-B. Das bedeutet, PM-B war in der Lage, Patienten zu identifizieren und so der *SLND*-Gruppe zuzuordnen, die ein rund 35 Mal höheres Risiko aufwiesen, eine LKM zu entwickeln als Patienten der *No SLND*-Gruppe.

In PM-C betragen die Sensitivität, Spezifität und der negative Vorhersagewert 100%, 58,7% und 100%. Dort wären alle Patienten mit LKM auch einer SLND zugeführt worden. Allerdings wurden dort mit 124 Stück auch die meisten überflüssigen Neck dissections durchgeführt. Bei PM-A etwa traf dies nur auf 44 Operationen zu, bei PM-B auf 65.

Modell	Empfehlung	LNM		Total	Sens.	Spez.
		Nein (n)	Ja (n)			
PM-A						
G1,G2,G3; TD < 2mm	No SLND	256	4	260	84,6%	81,3%
G2, G3; TD > 2mm	SLND	44	22	66		
PM-B						
G1: TD<5mm G2, G3: TD<2mm	No SLND	235	2	237	92,3%	74,3%
G1: TD>5mm G2,G3: TD>2,5mm	SLND	65	24	89		
PM-C						
G1: TD<3mm G2,G3: TD<2mm	No SLND	192	0	192	100%	58,7%
G1: TD>3mm G2,G3: TD>2mm	SLND	108	26	134		

Tab. 16: Prognosemodelle; Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität

4. DISKUSSION

4.1 Allgemein

4.1.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten aus 10 Jahren und 11 Monaten. Alle Daten stammen von Patienten, die in diesem Zeitraum in der Fachklinik Hornheide in Münster behandelt wurden.

Die Fachklinik Hornheide zählt in der Region, neben dem Universitätsklinikum Münster (UKM), zu den einzigen ausgewiesenen Hauttumor-Zentren. Dies lässt ein entsprechend großes Einzugsgebiet vermuten, was sich auch in den Fallzahlen niederschlägt. Bei einer Einwohnerzahl Münsters von 296.536 Menschen (5) im Jahr 2012 und einer je nach Studie stark variierenden Inzidenz des Lippen-PEC von rund 2 – 12 Erkrankungen pro 100.000 pro Jahr (60,87) ergeben sich für Münster für den beobachteten Zeitraum in der Theorie rund 66 – 390 Neuerkrankungen. 326 Patienten werden in dieser Studie beschrieben. Wenn man nun bedenkt, dass nur rein chirurgisch behandelte und noch anderweitig vorselektierte Patienten in die Studie aufgenommen wurden und dass in Münster neben dem UKM und der Fachklinik Hornheide noch mehr als fünf weitere Krankenhäuser als Anlaufstellen für Patienten zur Verfügung stehen – die Menge der niedergelassenen Hautärzte nicht mitbedacht – so ist die Zahl der Patienten in der Fachklinik Hornheide und damit die Fallzahl in dieser Studie für den Zeitraum doch verhältnismäßig hoch. Auch kann man vermuten, dass sie hoch genug ist, um einen repräsentativen Querschnitt der münsteraner Bevölkerung darzustellen.

Trotz allem muss man jedoch bedenken, dass lediglich 26 Patienten eine Metastase aufwiesen, 300 hingegen nicht. Die Größenunterschiede innerhalb der beiden Gruppen sind somit enorm.

Obwohl dies für die Auswertung der Ergebnisse aufgrund der exakten Anwendung der statistischen Methoden nicht relevant ist und die wesentlichen Parameter sich zusätzlich durch eine statistische Signifikanz auszeichnen, ihre Bedeutsamkeit also trotz der geringen Fallzahlen angenommen werden kann, so sind doch Studien mit höheren Fallzahlen in der Metastasengruppe wünschenswert, da die statistische Aussagekraft mit steigender Gruppengröße zunimmt. Weitere bzw. größer angelegte Studien sollten die Ergebnisse

deshalb untermauern. Bei der niedrigen Inzidenz und der geringen Metastasierungsrate des PEC der Lippe wäre in diesem Zusammenhang möglicherweise eine Multicenter-Studie zielführend.

Neben der geringen Metastasenanzahl kann auch die Art der Studie an sich Mängel begründen. So sind retrospektive Analysen häufig mit dem Problem konfrontiert, dass nicht alle Patientenakten dem gleichen Muster entsprechen. Daten können fehlen oder lückenhaft sein. Auch in der vorliegenden Studie waren nicht alle Daten für alle Patienten gleichermaßen aus den Unterlagen ersichtlich. Die Einschlusskriterien beinhalteten jedoch, dass zumindest Tumordicke und Grading als für diese Arbeit besonders relevante Parameter für alle Patienten bekannt sein mussten. Darüber hinaus nur vereinzelt fehlende Daten wie (p)T oder das AJCC-Stadium, die jeweils in einem Fall unbekannt blieben, konnten aus der Statistik herausgerechnet werden und waren somit ohne Einfluss auf die Gesamtergebnisse. Fehlten jedoch größere Datenmengen, so musste der entsprechende Parameter vollkommen aus der statistischen Auswertung herausgenommen werden. In der vorliegenden Studie betraf dies den Faktor Sicherheits-abstand, der in fast der Hälfte der Fälle nicht ermittelt werden konnte.

Weiterhin fiel erst im Nachhinein auf, dass bereits bei der Datenerhebung hätte unterschieden werden müssen, ob es sich bei Neck dissections um selektive oder therapeutische Eingriffe handelte und weiterhin, dass bei verzögerten Eingriffen der Grund der Verzögerung hätte eruiert werden müssen. Die Durchsicht der Patientenunterlagen erfolgte jedoch unter der Annahme, dass die Art des Eingriffes aus den jeweiligen Daten für Tumorerstdiagnose und LKM-Diagnose abzuleiten sei. Dies war jedoch später problematisch, da auch zeitverzögerte Eingriffe stattfanden, die nicht immer erkennen ließen, ob es sich um einen geplant verzögerten selektiven Eingriff handelte oder ob zufällig eine LKM kurz nach Tumorexzision bemerkt wurde, der Patient jedoch gar nicht für einen selektiven Eingriff vorgesehen war. Insgesamt war es so im Einzelfall mitunter schwierig, zwischen therapeutischen und selektiven Neck dissections zu unterscheiden.

Um nun die Aussagekraft der gewonnenen Daten zu verbessern, wurden alle Metastasen „per Hand“ aussortiert, bei denen die Diagnosedaten für den Tumor und die LKM in Kombination mit dem Datum der Neck dissection eine sichere Zuteilung zum Charakter der Neck dissection (selektiv/therapeutisch) erlaubten. Im Vergleich mit der

Gesamtverteilung der Neck dissections innerhalb der Gruppen verzögert/nicht verzögert und der Gesamtverteilung der LKM innerhalb dieser Neck dissection-Gruppen konnten so Rückschlüsse gezogen werden, welche Metastasen wann (zeitgleich/verzögert) durch welche Form des Eingriffs (selektiv/therapeutisch) entdeckt worden waren.

Insgesamt scheint diese Art des Vorgehens fehleranfällig, wobei erst durch eine erneute Erhebung der diesbezüglichen Daten von allen 326 Patienten das Ausmaß des etwaig entstandenen Fehlers exakt anzugeben wäre. Da die Akten eine Neuerhebung der Daten aufgrund ihrer Lückenhaftigkeit jedoch gar nicht zulassen, bleibt nur, auf einen möglichen Fehler und die vorsichtige Interpretation der Ergebnisse zu verweisen.

Da die Verteilung der gefundenen Metastasen innerhalb der selektiven Neck dissections jedoch lediglich für die Bewertung des Behandlungskonzeptes der Fachklinik Hornheide und seinen Vergleich mit PM-B von Bedeutung ist, nicht aber für die Identifizierung von Risikofaktoren, kann man feststellen, dass ein möglicherweise vorliegender Fehler für die Entwicklung des vorliegenden Prognosemodells nur von geringem Interesse ist. Ein Vergleich der beiden Modelle ist erschwert, bleibt jedoch auch anhand anderer Merkmale und unter Vorbehalt anhand der auf oben genanntem Wege ermittelten Daten möglich.

Aus dem Aspekt, dass die Patienten im Beobachtungszeitraum nicht unter dem Gesichtspunkt einer späteren Studienteilnahme untersucht wurden, können allerdings noch weitere Unregelmäßigkeiten in der Datenerhebung resultieren. So kann man vermuten, dass die Untersuchungen nicht einem standardisierten Ablauf folgten, sondern z.B. die Messung der Tumordicke innerhalb der elf Jahre bspw. aufgrund von Personalwechsel oder methodischen Änderungen unterschiedlich erfolgte. Hieraus resultierende Datenfehler oder -unterschiede lassen sich im Nachhinein kaum feststellen und auch kaum mehr beheben. Die Bedeutung der möglichen Fehler explizit in dieser Studie bleibt jedoch abzuwägen.

Nicht zuletzt erwähnt sei noch der Reader-Bias. Die Veröffentlichungen zum Thema „PEC der Lippe“ und die dort präsentierten Ergebnisse stellen eine sehr heterogene Gruppe dar. Aufgrund der Unüberschaubarkeit der Studienmenge im Detail ist es mir trotz größter Sorgfalt nicht möglich, alle bisher vorhandene Literatur zum Thema zu lesen. Die hier angeführten Referenzen bleiben deshalb immer eine Auswahl. Und selbst innerhalb der Auswahl ist es nicht immer möglich, die Vielzahl der unterschiedlichen Ergebnisse, z.B. bezüglich Inzidenzen, Metastasierungsraten, Risikofaktoren etc. zu vereinen. Vielmehr werden Schwankungen im Sinne einer subjektiv als mehrheitlich empfundenen Tendenz

nivelliert. Es obliegt deshalb dem kritischen Leser, vergleichende Daten aus der Literatur nicht als absolut zu betrachten, sondern vielmehr als Zusammenfassung. Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Präsentation der eigenen Ergebnisse und der daraus resultierenden Erkenntnis.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorliegende Studie eine ausreichende Fallzahl aufweist und alle studienimmanenten Datenlücken sofern möglich durch exakte Statistik ausgeglichen wurden. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, kann der Performance-Bias und die daraus resultierende Abweichung jedoch nicht exakt bestimmt werden, aufgrund der eindeutigen Signifikanz der relevanten Ergebnisse bleibt seine Bedeutung in dieser Studie allerdings fraglich.

Für die Zukunft sind in jedem Falle weitere Studien mit höheren Fallzahlen in der Metastasengruppe wünschenswert. Prospektive randomisierte Kontrollstudien können dabei den Evidenzgrad erhöhen. Um höchstmögliche Fallzahlen zu erreichen, wäre eine Kooperation der verschiedenen Kliniken bzw. Hauttumor-Zentren im Rahmen einer Multicenter-Studie sinnvoll.

Abschließend möchte ich, wie oben bereits erwähnt, nochmals darauf hinweisen, dass mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr großen Unterschiede innerhalb der Arztbriefe und Berichte hinsichtlich ihrer Qualität, Aussagekraft und Übersichtlichkeit aufgefallen sind. Aus diesem Grund möchte ich die Entwicklung und Einführung standardisierter Protokolle in der Tumorbehandlung vorschlagen, die ein schnelles und lückenloses Eintragen aller (noch zu definierenden) wesentlichen Tumorparameter ermöglichen. Dies könnte nicht nur das unterschiedliche Vorgehen innerhalb der einzelnen Abteilungen vereinheitlichen, die Kommunikation erleichtern und dem Verlust bzw. Untergang wichtiger Daten vorbeugen, sondern auch die Erstellung retrospektiver Arbeiten erleichtern, deren Genauigkeit bzw. Aussagewert erhöhen und so letzten Endes die Forschung verbessern.

Patientenkollektiv

Das PEC der Lippe ist eine Erkrankung, die typischerweise bei älteren Männern heller Hautfarbe auftritt (14,49,87), Frauen sind eher selten betroffen. In der Literatur lassen sich darüber hinaus jedoch auch relativ unterschiedliche Beschreibungen der Geschlechter-

verteilung finden. Während manche Arbeiten eine Rate von männlich zu weiblich von 9:1 über 13:1 bis hin zu 30:1 darstellen (8,11,79), berichten andere deutlich abweichend von einem Verhältnis innerhalb der Erkrankten von 2:1 bis 3:1 (m/f), wobei insbesondere bei T3/T4-Tumoren Männer deutlich häufiger betroffen seien (14,55). Auch in der vorliegenden Studie wurde die überwiegende Mehrzahl der 326 untersuchten Tumore bei männlichen Patienten festgestellt. Nur 28,5% der Erkrankten waren weiblich. Damit liegt auch hier ein m/f – Verhältnis von rund 2:1 vor. Dass manche Studien einen höheren Anteil an erkrankten Männern feststellten, kann möglicherweise damit zusammenhängen, dass diese Arbeiten aus dem südlichen Raum stammen, wo neben anderen Lebensbedingungen und Gewohnheiten auch andere klimatische Bedingungen herrschen. Obwohl also bspw. die Sonneneinstrahlung in der Literatur nicht zweifelsfrei als mit einem erhöhten PEC-Risiko assoziiert beschrieben wird, so kann dieser deutliche Unterschied doch auf die Bedeutung äußerer Faktoren für die Tumorentstehung hinweisen. Dies ist jedoch spekulativ, ein genauer Grund lässt sich nicht eruieren.

Das Alter bei Erstdiagnose lag bei uns für beide Geschlechter im Mittel bei 70,5 Jahren. Auch dies stimmt mit Angaben aus bisherigen Studien überein. Der Erkrankungsspeak wird dort zwischen der sechsten und siebten Dekade beschrieben bzw. der Krankheitsbeginn zwischen Mitte Fünfzig und Mitte Siebzig (14,71,82,87). Man kann auch hier also feststellen, dass unsere Studie diesbezüglich einen repräsentativen Querschnitt abbildet.

Der Aspekt, dass hellhäutige Männer häufiger betroffen sind als dunklere Hauttypen (34,87), wurde in der vorliegenden Arbeit nicht unterschieden bzw. untersucht, da er ebenso wie Verhaltensweisen der Patienten, z.B. Sonnenbaden, Rauchen, Alkoholkonsum etc., nicht aus den Unterlagen hervorging.

4.1.2 Tumormerkmale

4.1.2.1 Lokalisation, TNM, Staging, TD, Grading

Lokalisation

Wie oben bereits beschrieben, steht u.a. die Sonneneinstrahlung in Verdacht, die Karzinogenese zu begünstigen. Obwohl dies nicht eindeutig erwiesen ist, zeigt sich doch, dass das PEC der Haut im Allgemeinen häufig auf sonnenexponierten Arealen entsteht. In Bezug auf die Lippen wird seine Lage vermehrt auf der Unterlippe beschrieben, wobei die Häufigkeit mit 60 bis über 90% angegeben wird (14,34,64,71,82). Auch in unserer Studie waren 90,8% der Tumore dort zu finden. Die Tumore waren zu zwei Dritteln unilateral

gelegen, d.h. ohne Überschreitung der Mittellinie. Rund 26% waren bilateral gelegen. In der Literatur wird eine uni- oder bi-laterale Ausdehnung kaum unterschieden, dafür häufig, ob auch die Lippenkommissur betroffen ist (8,64,104,116). Wie ich später noch ausführlicher darstelle, zeigte sich eine bilaterale Tumorausbreitung mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert (64). Für weitere Studien wäre eine diesbezügliche Charakterisierung des Tumors folglich wünschenswert. Die Beteiligung der Kommissur hingegen wurde in unserer Studie nicht detaillierter berücksichtigt. In der Literatur finden sich hierzu Werte von 0,7% über 2% bis zu 15% der beschriebenen Tumore (8,71,104, 121). Dabei gilt die Mitbeteiligung der Kommissur teilweise als Faktor für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko (64).

TNM, Staging

Aufgrund der guten Sichtbarkeit der Lippen und ihrer exponierten Lage werden Lippenkarzinome meist früh erkannt (14), die Tumorgöße ist häufig noch entsprechend gering. In anderen Arbeiten konnten so rund 75 – 93% der Tumore als T1 klassifiziert werden (11,38,104). Auch in der vorliegenden Studie wurden 75,7% der Patienten dieser Gruppe zugeordnet. Die 79 nicht als T1 klassifizierte verbleibenden Tumore verteilten sich auf die übrigen T-Stadien, wobei T1 und T2 jedoch insgesamt 88,9% darstellten. Nur 4% der Tumore gehörten zur Kategorie T4. Andere Autoren berichten hier von Werten von 1,1 - 12% für T4 (38,68) und 81% für T1/T2 (68). Obwohl sich unsere Ergebnisse demnach etwa im Mittel bewegen, zeigten sich im Vergleich zu manchen anderen Studien recht viele T1/T2-Tumore und weniger T4-Tumore.

Da die T-Klassifikation den Tumor nach Größe unterteilt und die Größe des Tumors v.a. vom Zeitpunkt der Diagnose abhängt, sind neben methodischen Fehlern insbesondere die diagnostische Fertigkeit des Arztes und der Zeitpunkt des Arztbesuches bzw. das Augenmerk des Patienten und sein früher Wunsch nach Behandlung die Parameter mit dem größten Einfluss auf die Verteilung der Tumore innerhalb der T-Stadien. Dies kann natürlich innerhalb der Studien variieren und zu abweichenden Ergebnissen führen. Für die vorliegende Arbeit ist es jedoch nicht von Bedeutung, wie viele Tumore einem bestimmten Stadium zugeordnet werden, sondern vielmehr, welche Auswirkung diese Zuordnung hat in Hinblick auf Metastasierung und N0-Management. Allerdings bestätigte sich auch hier die in der Literatur klar erkennbare Tendenz, dass das PEC der Lippe häufig als T1 und T2 klassifiziert werden kann und T3/T4-Tumore verhältnismäßig seltener vorzufinden sind.

Obwohl allerdings so viele Tumore als T1 klassifiziert werden konnten, gehörten nicht alle dieser Patienten auch dem AJCC-Stadium I an. In der Literatur wird teilweise beschrieben, dass T1-Tumore nicht metastasieren (14,104). Wir mussten jedoch 9 der T1 – Tumore als AJCC-Stadium III bzw. IVa klassifizieren, d.h. die Patienten wiesen also eine oder mehrere Metastasen auf. Dies entspricht 3,7%. Allerdings gibt es auch Autoren, die uns in diesen Ergebnissen bestätigen. Die Metastasenanzahl in der T1 – Gruppe wird hier zwischen 0,6 - 11% beschrieben (11,38,47,112). Wie ich später noch weiter besprechen werde, kann man also an dieser Stelle bereits vermuten, dass die T-Klassifikation alleine möglicherweise nicht ausreicht, um eine sichere Aussage hinsichtlich des Metastasierungsrisikos und somit eine Entscheidung bezüglich des N0 - Managements zu treffen.

Die Zahl der Patienten, die als N0 eingestuft werden, ist dabei meist recht hoch. Das PEC der Lippe wird in der Literatur als mit einer geringen Metastasierungsrate einhergehend beschrieben (8,38,121) und auch bei uns wurden initial 94,5% der Patienten als N0 und 100% der Patienten als M0 klassifiziert.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass von 308 N0 klassifizierten Patienten 10 eine Metastase entwickelten, wohingegen 2 der 8 als N2 eingestuften Patienten keine LKM aufwiesen. Obwohl natürlich bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen von LKM ((c)N2) eine Neck dissection erfolgen sollte, zeigt sich grundsätzlich jedoch hier erneut, dass das initiale Staging offensichtlich nicht ausreicht, um zuverlässige Aussagen hinsichtlich des Lymphknotenbefalls zu treffen. Auch andere Autoren (38,121) beschreiben, dass eine cervikale Lymphadenopathie nicht zwingend auch ein Beweis für das Vorliegen einer LKM sei. Deshalb sind weitere Ansatzpunkte, wie etwa Prognosemodelle notwendig, um sowohl Overtreatment, als auch fehlende Behandlung bei Therapiebedarf zu minimieren.

Tumordicke

Obwohl das Lippen-PEC häufig bereits sehr früh erkannt wird, zeigte sich bei der vorliegenden Studie eine relativ breite Streuung der festgestellten Tumordicken von 0,3 – 15,0 mm. Im Mittel betrug die Tumordicke jedoch 3,0 mm +/- 2,2mm. Ähnliche Werte lassen sich auch in anderen Studien feststellen. So beschreibt bspw. Geraud et al.(55) eine Verteilung der Tumordicken von 32,4% als < 2mm und 61,8% als 2 – 6mm. Nur 0,6% der Tumore seien > 6mm gewesen. Bei de Visscher et al. (38) weist der Großteil der Patienten (46,2%) hingegen gerade Tumore von 6-10mm Größe auf. Tumore von 1-5mm Größe

sind dort nur zu 8,7% in der Patientengruppe vertreten. Gründe hierfür können vielfältig sein und z.B. in der Unterschiedlichkeit der Patienten bezüglich ihres Interesses für Veränderungen des Körpers liegen. Da das Lippenkarzinom in der Regel indolent ist, kann ein Arztbesuch bei geringer Compliance über lange Zeit vermieden werden. Auch könne Tumore eher endophytisch wachsen und so später auffällig werden. Bspw. berichtet de Visscher et al. über 75,6% endophytisches Wachstum (38). Dennoch muss man feststellen, dass – obwohl es aus gesellschaftswissenschaftlicher Sicht möglicherweise sehr spannend sein könnte, nach den Ursachen zu forschen – es für die durchgeführte Studie kaum relevant ist, wie groß die Tumore der hier beschriebenen Patienten waren oder wie sich dies bei anderen Arbeiten zeigte. Entscheidend ist vielmehr, welche prognostische Bedeutung die Tumorgröße in Hinblick auf Metastasierung und Outcome hat und wie sich dies auf die weitere Therapie auswirkt. Darauf werde ich im Kapitel 4.2.2 noch näher eingehen.

Grading

Innerhalb der Plattenepithelkarzinome sind verschiedene histologische Formen bekannt, die sich typischerweise im Grad der histologischen Differenzierung unterscheiden. Obwohl in der hier vorgestellten Studie keine Unterscheidung hinsichtlich des vorliegenden Subtyps getroffen wurde, so waren doch gut differenzierte Karzinome deutlich in der Überzahl. Möglicherweise kann hier ein Zusammenhang dazu bestehen, dass viele Karzinome in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Andererseits ist es auch denkbar, dass die histologische Form der Tumore und ihre maximale (Ent-) Differenzierung bereits zu Beginn der Entwicklung festgelegt ist und gut differenzierte Tumore schlichtweg häufiger vorkommen. Dies kann hier jedoch nicht abschließend beantwortet werden.

Nichtsdestotrotz waren 71,8% der Tumore in dieser Studie als G1 klassifiziert. G1 und G2 Tumore stellten zusammen 96,3% der Gesamttumore. Ähnliche Werte finden sich auch in anderen Studien. Dort wird eine gute Differenzierung der Tumore (G1) in 65 - 71% der Fälle beschrieben. 75 - 93% der Tumore wurden auch dort nicht als G3 klassifiziert (8,11,19,38).

4.1.2.2 Neck dissection, SA, Resektionsränder

Neck dissection

Laut dem (früheren) Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide wurden alle Patienten mit klinisch metastasenfremen Lymphknoten (N0) einer selektiven Neck dissection unterzogen, sobald die Tumorgröße 2mm überschritt. Hierbei kam zunächst eine suprahyoidale Neck dissection der Level Ia, Ib und II nach Robbins (100) zum Einsatz, die bei Überschreitung der Lippenmitte durch den Tumor bilateral durchgeführt wurde. Bei positiver Kontrolle auf Metastasen im Rahmen der histopathologischen Aufbereitung der entnommenen LK wurde die Neck dissection komplettiert durch Erweiterung um die Level III und IV.

In der Literatur wird inzwischen, anders als das bisherige Vorgehen in der Fachklinik Hornheide, mehrheitlich die supraomohyoidale Neck dissection mit Ausräumung der Level I – III als selektive Maßnahme empfohlen (27,28,60,74,101). Während sich also das Therapiekonzept der Fachklinik auf die Feststellung stützte, dass Metastasen des (unteren) Lippenkarzinoms vorwiegend im Level I zu finden seien (60,116,121) und Level II bereits deutlich seltener betroffen sei (121), wird in aktuellen Studien ergänzt, dass die lymphatische Drainage der Lippen in die Level I bis III erfolge und dort auch überall eine LKM entstehen können (107,108). Die supraomohyoidale Neck dissection sei deshalb die Methode der Wahl für selektive Eingriffe und könne darüber hinaus auch als therapeutische Option bei Metastasen im Level I Anwendung finden (60). Diese Erkenntnisse wurden bei der Erstellung des neuen Behandlungskonzeptes der Fachklinik Hornheide berücksichtigt und das Vorgehen diesbezüglich entsprechend geändert (s. Kap. 4.2.3.3).

Übereinstimmung besteht hinsichtlich der Annahme, dass die Mittellinie überschreitende Tumore zu beiden Seiten hin metastasieren können und dementsprechend auch eine beidseitige Neck dissection stattfinden müsse (27,95,121). Zitsch et al. (121) bemerkt darüber hinaus, dass eine kontralaterale Metastasierung bereits für Tumore häufig sei, die im mittleren Lippendrittel gelegen seien, die Mittellinie also nicht zwingend überschritten. Dieser Umstand konnten hier noch nicht klinisch festgestellt werden, er wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch auch nicht untersucht. In der Fachklinik Hornheide erfolgt die beidseitige Neck dissection erst nach Überschreitung der Mittellinie, wobei die Entscheidung jeweils individuell anhand des klinischen Bildes gestellt wird.

Sicherheitsabstand, Resektionsränder

Der bei Tumorexzision vorgenommene Sicherheitsabstand war leider in vielen Fällen in der Patientenakte nicht ausreichend dokumentiert und daher für die statistische Analyse nicht verwertbar. Insgesamt zeigte sich jedoch bei den ermittelten Werten eine beträchtliche Spanne der eingehaltenen Abstände von 0,3 – 13mm. Der Mittelwert betrug dabei rund 3,0mm. Andere Studien berichten hier von 3 – 10mm (22,65,79,88,116). Daraus kann man zwei Dinge ableiten:

Einerseits wird deutlich, dass über den einzuhaltenden Sicherheitsabstand keine Einigkeit besteht. Darüber hinaus zeigt sich jedoch weiterhin, dass Tumore mit ähnlichem klinischen Bild offensichtlich unter der Oberfläche eine vollkommen verschiedene Ausdehnung aufweisen können. So wurden viele der Sicherheitsabstände in dieser Studie dem histopathologischen Protokoll entnommen. Wenn man nun bedenkt, dass in der Fachklinik Hornheide grundsätzlich ein klinischer Sicherheitsabstand von 5 – 10mm üblich ist, wird anhand der beträchtlichen Spanne der Werte für den tatsächlich histologisch vorliegenden Sicherheitsabstand deutlich, dass die Ausdehnung des Tumors von außen offensichtlich häufig nur schwer eingeschätzt werden kann. Dies sollte bei der Tumorentfernung in Hinblick auf eine R0-Resektion bedacht werden.

Trotz der großen Spanne hinsichtlich des eingehaltenen Sicherheitsabstandes konnten 99,4% aller Tumore in dieser Studie R0 reseziert werden und lediglich 2 Patienten zeigten einen unvollständig entfernten Tumor (R1). Dies liegt an dem Konzept der Fachklinik Hornheide, grundsätzlich den Schnittrandbereich des Resektates intraoperativ per Schnellschnittdiagnostik und histologischer Untersuchung auf Tumorfreiheit hin überprüfen zu lassen. Ist der Randbereich noch mit Tumorzellen infiltriert, so erfolgt eine Nachresektion, solange bis die histologische Untersuchung eine Tumorfreiheit bestätigt. Eine Nachresektion erfolgt auch, sollte sich die R1-Resektion erst postoperativ herausstellen. Die Exzidate sind dabei zur besseren Orientierung jeweils mit Fadenmarkierungen zu versehen.

Obwohl auch in der Literatur tumorenhaltende (positive) Resektionsränder z.T. als mit einem schlechteren Überlebensstatus assoziiert gelten (8,16,70,84,109) oder das Auftreten von lokalen Rezidiven begünstigen sollen (38), gibt es Studien, die den Einsatz von Schnellschnittdiagnostik nur bedingt befürworten. So räumt Gerber et al. (56) zwar

ebenfalls die Notwendigkeit tumorfreier Schnittländer ein, hält jedoch die diagnostische Aussagekraft der Schnellschnittdiagnostik für zweifelhaft. Auch histologisch als tumorfrei geltende Schnittländer könnten später doch noch Tumorzellen enthalten, so dass eine grundlegende Anwendung dieser Methode nicht zu empfehlen sei. Auch Salgarelli et al. (104) empfehlen, eine intraoperative Randkontrolle nicht per se durchzuführen, sondern nur bei Tumoren > 1cm.

Dennoch stellt sich die grundsätzliche intraoperative Schnellschnittdiagnostik im klinischen Alltag der Fachklinik Hornheide als empfehlenswert dar. Es mag zwar sein, dass Tumorzellen übersehen werden können und das Resektat falsch negativ als R0 deklariert wird, allerdings kann bei R1-Resektion direkt eine Nachexzision erfolgen und so eine größere Wahrscheinlichkeit für Tumorfreiheit erreicht werden. Diese Möglichkeit ist nicht gegeben, wenn keine Schnellschnittdiagnostik durchgeführt wird. Auch in der Literatur wird die histologische Überprüfung der Schnittländer aus diesen Gründen mehrheitlich empfohlen (59,88,102,102).

Dabei sind verschiedene Schnittführungen bekannt. Einige Autoren empfehlen in diesem Zusammenhang die Durchführung der – auch 3D-Histologie genannten – *Moh's mikrografisch kontrollierten Chirurgie*, bei der der Tumor mit einer Schnittführung im 45°-Winkel kegelförmig exziiert und auf besondere Weise aufbereitet wird (67,88,91). Sie könne insbesondere bei *High-risk*-Tumoren die Metastasen- und Rezidivrate signifikant senken (65). Die Aufbereitung ist jedoch sehr aufwendig, teuer und fehleranfällig, sodass häufig auch eines der anderen zahlreichen Verfahren zum Einsatz kommt.

Um Fehler generell der Gefrierschnitt-Technik zu minimieren, könne auch eine zusätzliche postoperative Untersuchung an formalinfixierten Präparaten erfolgen (88).

4.1.2.3 Rezidive, LKM

Rezidive

Insgesamt war die Anzahl der Lokalrezidive in der vorliegenden Studie relativ gering. Nur 25 Patienten oder 7,7% der Gesamtpatientengruppe waren davon betroffen. In der Mehrheit handelte es sich um ein einzelnes Rezidiv, fünf Patienten wiesen 2 bzw. 3 Rezidive auf.

Damit liegen die Rezidivraten im Mittel der von anderen Autoren berichteten Werte von 4-15% (8,38,116). Rowe et al. (102) hingegen beschreibt eine höhere Rezidivrate von 17,3%

mit einem Anstieg auf 23,3% im Verlauf des Follow-up. Dieser Anstieg zeigte sich hier jedoch nicht.

Das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs soll durch verschiedene Faktoren begünstigt werden. So berichten manche Autoren u.a. von non-in-sano – Resektion (38) oder Tumorgröße > 2cm (102) oder größerer Tumorgröße und -dicke allgemein (38,65). Diese Effekte wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht näher untersucht, da das Studienziel die Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten von LKM, nicht von Rezidiven beinhaltete.

Allerdings muss man feststellen, dass Rezidive in der durchgeführten Studie verhältnismäßig häufiger in der LNM-, als in der Kontrollgruppe auftraten und auch verhältnismäßig mehr Patienten mit Rezidiv eine LKM aufwiesen. Obwohl die BLR also Rezidive nicht als wesentliche prognostische Faktoren auswies, war ihr Vorkommen doch mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verknüpft. Dabei ist jedoch fraglich, wie sich Lokalrezidive und LKM gegenseitig beeinflussen. Ob also LKM Rezidive begünstigen oder ob dies eher umgekehrt der Fall ist.

So zeigte sich bspw. eine Non-in-sano – Resektion nicht signifikant mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert, soll aber eine erhöhte Rezidivneigung zur Folge haben (s.o.). Die Tumorgröße hingegen erwies sich in der vorliegenden Arbeit als prognostisch relevanter Parameter für das Auftreten von LKM und wird in der Literatur auch als für die Rezidivrate bedeutend beschrieben. Allerdings zeigte sich dort eine erhöhte Rezidivneigung erst bei Tumoren >2cm Durchmesser (102). In unserer Studie lag der Schwerpunkt jedoch auf der Tumordicke (prognostischer Cut-off-Wert bereits für Tumore ab 2mm Dicke). Ein direkter Zusammenhang lässt sich also anhand dieser Vergleiche nicht feststellen.

Andererseits zeigte sich, dass von den 7 Patienten, die ein Rezidiv und eine LKM aufwiesen, 3 zuerst die Metastase entwickelten und bei 4 Metastase und Rezidiv gleichzeitig diagnostiziert wurden. In keinem Fall wurde jedoch zuerst das Rezidiv und dann die LKM beobachtet. Dies würde also gegen Rezidive als Risikofaktoren für LKM, sondern vielmehr für LKM als Risikofaktoren für Rezidive sprechen.

Abschließend reichen jedoch weder die untersuchten Studien noch die eigenen Ergebnisse aus, um diese Frage abschließend zu beantworten. Da LKM und Rezidive jedoch in ihrem

Auftreten miteinander verknüpft zu sein scheinen, könnte dies zu klären Gegenstand oder Nebeneffekt weiterer Studien sein.

LKM

Ähnlich den in der Literatur veröffentlichten Metastasierungsraten von 5,4 – 15 bzw. 20% (8,38,47,68,121) zeigte sich auch in der vorliegenden Studie eine Lymphknotenmetastase in 8% der Fälle. Von diesen Patienten wiesen 65,4% 1 und 92,3% 1 – 4 LKM auf. Jeweils ein Patient entwickelte 12 und 14 LKM. In anderen Studien wird darüber hinaus das Auftreten von Spätmetastasen beschrieben, die sich in 3-13% in der Zeit nach der initialen Behandlung manifestieren sollen (8,8,33). Diese Unterscheidung wurde hier nicht getroffen. Allerdings sind in der Berechnung alle auftretenden Metastasen im Follow-up-Zeitraum enthalten, d.h. Spätmetastasen sind bereits eingeschlossen. Somit konnte sich für unser Patientengut die oft beschriebene niedrige Metastasierungsrate bestätigen.

4.1.2.4 Überleben, Tumor related death

In der Literatur wird die Prognose des PEC der Lippe im Allgemeinen als verhältnismäßig günstig beschrieben mit 5-Jahres-Überlebensraten von 78–95% (38,38,68,116,121). Auch in der vorliegenden Studie überlebten im Beobachtungszeitraum 85% der Patienten, 49 Erkrankte verstarben. Allerdings konnten nur ein Drittel der Todesfälle auf den Tumor als Todesursache zurückgeführt werden. 34 Patienten verstarben aus anderen Gründen.

Innerhalb der durch den Tumor verstorbenen Patienten zeigte sich der enorme Effekt des Vorliegens einer Lymphknotenmetastase auf das Überleben, von dem auch zahlreiche andere Autoren berichten. So wiesen 12 der 15 durch den Tumor verstorbenen Patienten eine Metastase auf, d.h. das Vorkommen einer Metastase verringerte die 5-Jahres-Überlebensrate auf 35%. Andere Autoren berichten hier von einem Absinken der Überlebensrate auf 25 – 60%(12,33,34,116,121).

Doch nicht immer zeigt sich dieser Effekt so drastisch. So berichtet Vukadinovic et al. (116) von einer im Patientenkollektiv initial bereits verhältnismäßig hohen Metastasenanzahl von rund 22%, dennoch verstarben dort nur 2,2% aller Patienten tumorassoziiert. In der vorliegenden Studie verstarben doppelt so viele Patienten tumorassoziiert (4,6%) bei weniger als halb so vielen Metastasen. Zitsch et al. (8) hingegen berichtet von 7,2% tumorassoziiert Verstorbenen bei einem positiven Lymphknotenbefund

in 15,3% aller Fälle (Gesamtkollektiv). Die Lymphknotenmetastase nimmt somit in allen Fällen Einfluss auf das Überleben, aber nicht immer im exakt gleichen Ausmaß. Man kann demnach schlussfolgern bzw. darauf hinweisen, dass vermutlich noch mehr Faktoren außer der LKM die Prognose beeinflussen oder dass der Einfluss der LKM wiederum von anderen Faktoren beeinflusst werden kann. Kurz, die Lymphknotenmetastase bleibt Teil eines großen Puzzles, von dem bereits viele weitere Teile ebenfalls bekannt sind, das jedoch noch lange nicht zusammengesetzt ist.

Insgesamt bestätigte sich aber die LKM, unabhängig von weiteren einflussnehmenden Faktoren, als Merkmal mit der größten prognostischen Bedeutung. Dies wird nahezu einheitlich auch in zahlreichen anderen Studien beschrieben (38,121).

4.2 Speziell

4.2.1 Risikofaktoren für LK-Befall

4.2.1.1 Mit erhöhtem Risiko assoziiert

Mithilfe der statistischen Analyse ließ sich die Verteilung der im Kapitel 2.2 für den Patienten oder den Tumor beschriebenen Merkmale auf die LNM- und die Kontrollgruppe feststellen. Hierbei wurden signifikante Unterschiede deutlich, die insbesondere die Ausdehnung des Tumors auf der Lippe (uni-/bilateral), die Verteilung innerhalb der T- und der AJCC-Stadien, das Grading, die Tumordicke, den Zeitpunkt der Neck dissection, das Auftreten eines Lokalrezidives oder das Vorliegen einer Fernmetastase betrafen.

Diese Fülle der hier als signifikant unterschiedlich identifizierten Merkmale spiegelt sich auch in anderen Studien wider. Insgesamt muss man zwar unterscheiden zwischen der Suche nach Risikofaktoren, die selbst eine schlechtere Prognose bedingen sollen und der für die hier untersuchte Fragestellung relevanten Suche nach Risikofaktoren, die in Verdacht stehen, das Auftreten einer Lymphknotenmetastase zu begünstigen und so das Outcome zu verschlechtern, dennoch aber ist das gewonnene Bild breit gestreut und uneinheitlich. Beide Varianten werden dabei kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend werden nahezu alle den Tumor betreffenden Parameter wie Tumorgöße, Tumordicke, T- und AJCC-Stadium, Grading, Lage an der Kommissur, Lage auf der Oberlippe, bilaterale Lage, Lokalrezidiv, mitotische Aktivität oder perineurale oder vaskuläre Invasion als Zeichen des biologischen Verhaltens mit einem prognostischen Aussagewert oder generellem Einfluss auf das Tumorverhalten in Verbindung gebracht (8,19,23,24,33,37,51,64,65,104,121). Dies wird durch die vorliegende Arbeit jedoch nicht uneingeschränkt bestätigt. Denn obwohl sich in der Literatur damit auch jene Parameter wiederfinden lassen, die sich hier zwischen der LNM- und der Kontrollgruppe signifikant unterschieden, konnten mithilfe der binären logistischen Regressionsanalyse nur die Ausdehnung des Tumors auf der Lippe und insbesondere auch die Tumordicke und das histopathologische Grading ($p < 0,001$) als wesentliche prognostische Faktoren für das Auftreten von LKM identifiziert werden. Alle anderen o.g. Merkmale stellten zwar Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen, nicht aber Hauptprognosefaktoren dar.

So werden bspw. Lokalrezidive in der Literatur mit einem erhöhten LKM-Risiko in Verbindung gebracht (8,121) und auch hier konnten sie verhältnismäßig signifikant häufiger in der LNM-Gruppe diagnostiziert werden. Dennoch muss man sagen, dass 72% der Patienten mit LKM kein Lokalrezidiv aufwiesen und 73% der Lokalrezidive in der

Kontrollgruppe auftraten. Der prognostische Aussagewert dieses Merkmals kann folglich nicht als ausreichend eingestuft werden.

Allerdings fiel auf, dass Risikofaktoren sich hinsichtlich ihres prognostischen Aussagewertes unterschieden, wenn sie entweder für sich alleine genommen betrachtet oder mithilfe der BLR mit anderen Faktoren kombiniert wurden.

So erreichte etwa einer der Hauptprognosefaktoren, der Parameter Ausdehnung des Tumors auf der Lippe (uni -/bilateral), während der Auswertung für sich alleine genommen keine ausreichende Aussagekraft. Die Unterschiede innerhalb der LNM- und der Kontrollgruppe waren zwar signifikant, jedoch sogar schwächer signifikant als für den oben beschriebenen Parameter Lokalrezidiv ($p = 0,009$ vs. $0,002$). Mithilfe der Kombination von Tumordicke, Tumorausbreitung und Grading ließ sich jedoch ein Modell entwickeln, das eine allgemeine Treffgenauigkeit von 93,3% bei der Vorhersage von hohem oder niedrigem Metastasierungsrisiko erreichte.

Obwohl also die Ausbreitung des Tumors im endgültigen Prognosemodell nicht mehr berücksichtigt wurde, könnte doch die Veränderung innerhalb der prognostischen Relevanz des einzelnen Faktors möglicherweise auf die Notwendigkeit eines grundsätzlich anderen Vorgehens bei der Erhebung und Bewertung von Risikofaktoren hindeuten. Ohne Kombination der Merkmale etwa, schien z.B. das Auftreten eines Lokalrezidives prognostisch bedeutsamer, da es sich statistisch signifikanter als die Tumorausdehnung zeigte. Nachdem die einzelnen Parameter jedoch durch die BLR miteinander in Bezug gesetzt wurden, konnte diese Vermutung relativiert werden.

Gleiches gilt auch bspw. für die Tumordicke und die Zuordnung zu einem AJCC-Stadium. Beide Merkmale waren zunächst statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$), allerdings wurde hier die Tumordicke anhand der BLR als bedeutsamer identifiziert. In diesem Zusammenhang berichtet auch De Visscher et al. (38) darüber, dass das Zusammenwirken von Faktoren noch wenig erforscht sei und man von dem Einfluss eines Parameters als unabhängige Variable nicht auf sein Verhalten in Kombination mit anderen Merkmalen rückschließen könne. Diese Aussage kann anhand der oben beschriebenen Ergebnisse unterstützt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass von allen ermittelten Risikofaktoren insbesondere Tumordicke und Grading als besonders prognostisch relevant bewertet werden konnten

und sich dieses Ergebnis tendenziell auch in der Literatur bestätigt wiederfindet (8,33,38,45, 102,121).

Man muss jedoch darauf hinweisen, dass die Vergleichbarkeit der hier präsentierten Studie mit anderen Arbeiten eingeschränkt ist, da viele Autoren sich auf generelle Aussagen bzgl. eines Merkmals beschränken, konkrete Angaben jedoch häufig fehlen. So werden die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Cut-off-Werte für die Tumordicke von 2, 3 oder 5mm, kombiniert mit dem entsprechenden Grading, in dieser Form in keiner anderen Studie genannt. Einerseits, weil schlicht die Kombination von Risikofaktoren in keiner anderen Studie praktiziert wird (102) und andererseits, weil die Werte abweichen und für die Tumordicke bspw. 4mm, 6mm oder 2cm betragen (38,65,102,105,121). Auch muss man feststellen, dass im Grunde so viele verschiedene Faktoren als Risikofaktoren bewertet werden und die Studienlage so uneinheitlich ist, dass die Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit der Literatur keinen hohen Stellenwert mehr hat (s. Kap. 4.2.1.2).

Um der „Inflation“ der Risikofaktoren entgegenzuwirken, empfiehlt sich für die Zukunft auch für andere Studien die Kombination mehrerer Merkmale und eine daraus resultierende Verdichtung der Information. Mit der BLR steht hier jedem Autor ein effizientes Werkzeug zur Verfügung. Obwohl dies lediglich eine statistische Berechnung ist und das Zusammenwirken einzelner Faktoren auf einer biologischen Ebene damit nicht unbedingt näher erforscht wird, könnte es so möglicherweise gelingen, die Vielzahl der postulierten Risikofaktoren zu reduzieren bzw. sie neu zu gewichten. Da generell noch wenig bekannt ist, wie einzelne Tumorparameter bzw. Risikofaktoren zusammenwirken (38), könnte diese Methode einen ersten Schritt zum besseren Verständnis oder zum Aufzeigen effizienterer Ansatzpunkte darstellen.

Darüber hinaus könnte ein anwendungsorientierteres Vorgehen bei der Studierendurchführung das Aufkommen verwässernder allgemeiner Aussagen vermindern, die Vergleichbarkeit innerhalb der Arbeiten fördern, ebenfalls Lücken oder Ansatzpunkte für weitere Studien offenbaren und so die Forschung effizienter gestalten, deren Ziel es ja letztlich sein sollte, aus den wissenschaftlichen Untersuchungen auch Konsequenzen für den Alltag ableiten zu können.

4.2.1.2 Nicht mit erhöhtem Risiko assoziiert

Als nicht prognostisch relevant und auch nicht statistisch signifikant different innerhalb der LNM- und der Kontrollgruppe erwiesen sich das Alter des Patienten, Geschlecht, Lage des Tumors auf der Ober- oder Unterlippe, Lage des Tumors lateral oder medial, R1-Resektion, minimaler Sicherheitsabstand und die Anzahl der Lokalrezidive.

Für das Alter des Patienten, die Lage des Tumors und das Geschlecht wurde dies zwar mehrheitlich in anderen Studien bestätigt (51,121), jedoch beschrieb ein Autor das Alter als doch bedeutend, u.a. da es auf die Therapieentscheidung Einfluss nehme (103). Auch die R1-Resektion und die Lage des Tumors auf der Oberlippe wurden teilweise als relevant für das Auftreten von LKM bzw. für ein schlechteres Outcome beschrieben (8,16,38,56). Dieser Effekt zeigte sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht. Dementgegen beschrieb ein Autor das Grading als nicht relevant für LKM (58). Dies konnte sich hier ebenfalls nicht bestätigen.

Grundsätzlich ließ sich erneut feststellen, dass es schwierig ist, die eigenen Studienergebnisse anhand eines Vergleiches mit der Literatur zu bewerten. So beschrieb eine Studie (65) bspw. einen fehlenden relevanten Zusammenhang zwischen Grading und Metastasierungsrate, obwohl sich dieser Parameter in der vorliegenden Studie und auch in anderen Arbeiten (s.o.) als besonders signifikant erwiesen hatte. Die Autorin berichtet, dass ohnehin der Großteil aller Karzinome G1 – G2 differenziert sei und deshalb andere Faktoren von höherer Bedeutung seien. Dem kann man anhand der in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse nicht zustimmen. Auch die Tumordicke wurde in Studien z.T. als nicht signifikant für das Auftreten von LKM beschrieben (68,116). Unsere Ergebnisse waren hier jedoch genau gegenteilig. Es lassen sich also für nahezu alle Tumorparameter, insbesondere auch für die hier identifizierten Hauptrisikofaktoren, Berichte über fehlenden oder über signifikanten prognostischen Wert finden. Die Gesamtaussagekraft eines Vergleiches ist folglich mangelhaft.

Allerdings könnte, wie bereits oben erläutert, möglicherweise die isolierte Betrachtung der einzelnen Parameter für eine Fehlgewichtung Risikofaktor/kein Risikofaktor verantwortlich sein. So wurde die Tumordicke isoliert betrachtet und nicht in Zusammenhang mit anderen Faktoren. Ebenso das Grading in der o.g. Studie. Außerdem beschreibt die Autorin das Karzinom der Lippe nicht isoliert, sondern in der Gesamtheit aller Hauttumore der Kopf-Hals-Region. Dies könnte auch ein Hinweis darauf sein, dass

Lippenkarzinome eine eigene Krankheitsform darstellen und isoliert betrachtet werden müssen. Grundsätzlich sind jedoch noch viele Dinge ungeklärt.

4.2.2 Tumordicke und TNM-Klassifikation

Bei der Literaturdurchsicht wurde deutlich, dass die Diskussion um ein suffizientes Erkennen von Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko auch eine Debatte um die Gültigkeit der TNM-Klassifikation ausgelöst hat.

So berichten manche Autoren, dass das Risiko für LKM mit höherem T-Stadium steige und deshalb T3/T4-Tumore zusätzliche selektive Maßnahmen, z.B. SLND erforderten, wohingegen T1/T2-Tumore grundsätzlich mit einer so niedrigen Metastasierungsrate einhergingen, dass hier keinerlei selektive Eingriffe notwendig seien. Die T-Klassifikation erlaube dabei so zuverlässige Aussagen über das Risiko für LKM, dass dies für die Einstufung eines Patienten ausreichend sei.

Im Gegensatz dazu bezweifeln manche Studien diese Darstellung und erachten die T-Klassifikation nicht als ausreichend für eine suffiziente Einstufung der Patienten(19,68). Und so konnten auch in den vorliegenden Ergebnissen zwar eine erhöhte Metastasierungsrate bei höherem T-Stadium festgestellt werden, dennoch zeigte sich aber mehr als die Hälfte aller Metastasen bei T1- oder T2-Tumoren. Wir bestätigen daher die Zweifel anderer Autoren und teilen die Meinung, dass das T-Stadium in der bisherigen Form nicht zur Risikoeinschätzung ausreicht.

Trotzdem soll die Klassifikation nicht abgeschafft werden. Vielmehr ist die Anregung gegeben, sie um weitere Parameter zu ergänzen und so aussagekräftiger zu machen (19,23,24,42,68). So ist für die Zuordnung zu einem T-Stadium insbesondere die Tumorgroße, nicht aber die Invasionstiefe von Bedeutung. Letztere erwies sich in der vorliegenden Arbeit jedoch als deutlich relevanter für die Prognose und auch die z.T. schlechte Vorhersagekraft der Klassifikation spricht dafür, dass die rein horizontale Tumorgroße für die Metastasierungsrate möglicherweise nicht in entscheidendem Maße ausschlaggebend ist (113). Dass auch kleinere Tumore eine große Invasionstiefe aufweisen können (den Parameter Grading nicht mit betrachtet), könnte in diesem Zusammenhang erklären, warum sich auch im T1/T2-Stadium Metastasen finden lassen. Die T-Klassifikation scheint also den prognostischen Wert eines Merkmals eher zu verwischen, als ihn klarer herauszustellen.

Um dies zu ändern, empfehlen Autoren inzwischen vermehrt, die Invasionstiefe und aber auch andere Merkmale eines Tumors bei der Einteilung der T-Stadien zu berücksichtigen. Ein Vorschlag von Breuninger et al. etwa (23,24) beinhaltet dabei eine Unterteilung jedes T-Stadiums in jeweils drei gleiche Unterkategorien mit zunehmender Invasionstiefe und Ausbreitung des Tumors. Hierdurch würde die Prognoseeinschätzung vor allem durch die Unterkategorie bedingt und durch das jeweilige T-Stadium lediglich modulierend ergänzt (s. Tab. 6). Beeinflusst durch die Begrenzung des Tumors auf die Dermis oder die Invasion der Subkutis werden dabei Karzinome $< 2\text{mm}$ als *No risk* bewertet, Tumore mit Invasionstiefen von $2 - 6\text{mm}$ als *Medium risk* und Tumore $> 6\text{mm}$ als *High risk*. Gleiche Werte berichten auch Brantsch et al. (19). Dort werden jedoch zusätzlich Angaben zum Immunstatus, sowie eine Unterscheidung zwischen desmoplastischen und nicht desmoplastischen Plattenepithelkarzinomen empfohlen.

Auch in der vorliegenden Studie werden Karzinome mit einer Invasionstiefe von $< 2\text{mm}$ als *No risk* bewertet, die keinen selektiven Eingriff erfordern. Entgegen der obigen Ausführungen konnten aber auch Tumore von $2 - 5\text{mm}$ Größe als *No Risk* eingestuft werden, sofern sie sich als gut differenziert (G1) darstellten. Darüber hinaus wurde keine Abstufung hinsichtlich des Metastasierungsrisikos getroffen, sondern ein generell erhöhtes LKM-Risiko bereits für Tumore ab 2mm Tiefe (bzw. ab 5mm für G1-Tumore) ausgesprochen.

Trotz aller Unstimmigkeiten bezüglich der genauen Umsetzung einer Erweiterung der T-Klassifikation, scheinen sich die Zweifel an diesem System als zuverlässiges Instrument zur Prognosebestimmung und Entscheidungsfindung zu verdichten. Da jedoch auch die Debatte um allgemeine Risikofaktoren für LKM längst nicht abgeschlossen ist, scheint es, dass dieser Erweiterungsprozess nicht in naher Zukunft beendet sein wird.

Dennoch sind die ersten Ansätze bereits vielversprechend. So stimmen Brantsch et al., Breuninger et al. und die hier präsentierten Ergebnisse darin überein, Tumore $< 2\text{mm}$ als *No risk* zu bewerten. Weiterhin gelingt es den Autoren, Abstufungen hinsichtlich des Metastasierungsrisikos anhand der Invasionstiefe zu treffen und es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Invasionstiefe in ihrer prognostischen Aussagekraft nochmals vom Grading beeinflusst werden kann. Brantsch et al. konnte darüber hinaus Immunsuppression und desmoplastischen Karzinomtyp als weitere Risikofaktoren identifizieren. Möglicherweise könnte es durch die Kombination *all* dieser Faktoren in zukünftigen

Studien gelingen, die Erweiterung der T-Klassifikation so zu präzisieren, dass sie als Prognoseinstrument wieder neue Bedeutung gewinnt.

4.2.3 Prognosemodelle

4.2.3.1 Vergleich der einzelnen Modelle

Mithilfe der BLR konnten Risikofaktoren extrahiert und darüber hinaus die für die vorliegenden Ergebnisse gültige Merkmalskombinationen mit der höchstmöglichen prognostischen Aussagekraft für das Auftreten von LKM identifiziert werden. Die relevanten Parameter Tumordicke und Grading ließen sich dabei zu Prognosemodellen verschiedener Ausführung kombinieren (s. Kap. 3.2.11). Die drei entwickelten Modelle unterschieden sich insbesondere hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und des Negativen Prädiktiven Wertes (NPV).

Modell A (PM-A) wies von allen Modellen die niedrigste Sensitivität auf (84,6%) und 4 Patienten wären dort fälschlicherweise der Gruppe *No SLND* zugeordnet worden, d.h. sie hätten keine prophylaktische Neck dissection erhalten, obwohl sie Metastasen aufwiesen. Entsprechend gering ist vergleichsweise auch der NPV, obwohl er mit 98,4% im Allgemeinen ein gutes Ergebnis darstellt. Allerdings ist in diesem Modell die Spezifität am höchsten (81,3%), d.h. dort hätten die wenigsten Neck dissections überflüssigerweise stattgefunden. Dennoch muss aber feststellen, dass trotzdem rund 72% der Operation nicht indiziert gewesen wären.

PM-B weist hinsichtlich dieses Merkmals einen schlechteren Wert auf als PM-A. Die Spezifität ist nochmals geringer und beträgt 74,3%. In dieser Gruppe wären folglich 65 Neck dissections unnötigerweise durchgeführt worden, was 76% aller Operationen entspricht. Die Sensitivität und der NPV sind in diesem Modell allerdings höher als in PM-A und betragen 92,3% bzw. 99,1%. Nur 2 Patienten wären dort fälschlicherweise der Gruppe *No SLND* zugeordnet worden.

Modell PM-C weist von allen Modellen die höchste Sensitivität und den höchsten Negativen Prädiktiven Wert auf. Alle Patienten, die später eine LKM aufwiesen, wären der Hochrisikogruppe zugeordnet und mit einer SLND behandelt worden. Allerdings wären dort auch die meisten überflüssigen prophylaktischen Neck dissections durchgeführt worden, 108 Operationen oder 56,25% der Gesamteingriffe. Die Spezifität ist mit 58,7% entsprechend geringer als bei den anderen Modellen.

Da Neck dissections einen relativ großen Eingriff darstellen, der nicht nur bei komorbiden Patienten mit einem gewissen zusätzlichen Risiko einhergeht, von personellem, finanziellem und technischem Aufwand, längerer Hospitalisierung etc. ganz abgesehen, muss die Zahl dieser Operationen möglichst reduziert werden. Tests müssen gesunde/*low-risk* Patienten möglichst zuverlässig als gesund erkennen, die Spezifität also möglichst hoch sein. Dennoch sollen Patienten mit LKM zuverlässig identifiziert werden, die Sensitivität eines Prognosemodells also entsprechend ebenfalls hoch sein.

PM-B scheint hier für beide Punkte den besten Kompromiss zu bieten, da es nicht nur für die Verringerung unnötiger Neck dissections *oder* die Identifizierung aller *SLND*-Patienten geeignet ist, sondern von allen Modellen die Kombination *beider* Parameter am besten berücksichtigen kann. Die Zahl überflüssiger Neck dissections kann so auf einen zumindest vorerst akzeptablen Wert gesenkt werden, ebenso wie das Risiko für unerkannte Metastasen. Dieses beträgt in PM-B nur noch 0,9%.

Beim Vergleich der Modelle wird deutlich, dass Sensitivität und NPV auf Kosten der Spezifität zunehmen und umgekehrt. D.h., es wäre mit den entwickelten Prognosemodellen nur möglich ist, alle Patienten mit LKM zu identifizieren, wenn man eine verhältnismäßig große Zahl an unnötig durchgeführten Neck dissections in Kauf nimmt. Oder aber man muss die Zahl der Operationen senken, kann dafür aber nicht alle LKM feststellen.

Obwohl die Prognosemodelle bzw. PM-B also zwar einen Fortschritt gegenüber dem bisherigen Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide und in mancher Hinsicht auch gegenüber den Leitlinien oder bisherigen Publikationen darstellen (s. Kap. 4.2.3.2/ 4.2.3.3), sollte es doch Ziel kommender Studien sein, weitere Tumorcharakteristika mit Einfluss auf die Metastasierung zu identifizieren und konkret zu beschreiben, um so die Prognosemodelle noch weiter zu präzisieren und höhere Werte für NPV *und* Spezifität erreichen zu können (höhere Aussagekraft für LKM und Neck dissection *kombiniert*).

4.2.3.2 Vergleich PM-B und bisheriges Behandlungskonzept

Die hohe Zahl unnötigerweise durchgeführter Neck dissections ist ein Problem, welches bei der Frage um das N0-Management häufig anzutreffen ist. Bisherige Behandlungskonzepte waren nicht in der Lage, das Auftreten von LKM so präzise vorherzusagen, dass Neck dissections kaum oder etwa gar nicht auch bei eigentlich metastasenfremden Patienten

durchgeführt wurden. Ziel dieser Studie war folglich nicht nur die Identifikation von Risikofaktoren für LKM, sondern auch die Reduktion der überflüssig durchgeführten Eingriffe durch ein verbessertes Prognosemodell. Im Vergleich zum bisherigen Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide zeigte sich dies positiv.

So wurden laut der Aktenauswertung 120 Neck dissections durchgeführt, was bei 23 LKM eine Anzahl von 97 „unnötigen“ Operationen bedeutet. 3 LKM wurden nicht durch eine Neck dissection entfernt. Unabhängig von anderen Aspekten kann man hier zunächst feststellen, dass durch die Anwendung von PM-B die Zahl der Neck dissections um 1/5 auf 77 überflüssige Eingriffe gesenkt werden kann. PM-B weist also eine höhere Spezifität auf als das bisherige Behandlungskonzept.

Weiterhin kann man feststellen, dass bereits 11 Patienten initial eine Metastase aufwiesen, d.h. als N1 eingestuft wurden. Folglich hätten 15 Patienten anhand des Risikoprofils als *High-risk* eingestuft und mit einer selektiven Neck dissection behandelt werden müssen. Es zeigt sich jedoch, dass nur 6 Patienten durch das Behandlungskonzept erfasst wurden, von denen 5 erst zeitlich verzögert behandelt wurden. 3 Patienten erhielten keine Neck dissection, obwohl sie eine verdeckte Metastase aufwiesen und 6 Patienten wurden erst dann operiert, als die LKM im Krankheitsverlauf klinisch evident und eine therapeutische Neck dissection damit notwendig wurde. Insgesamt konnten also nur 6 der 15 Patienten mit okkulten Metastasen anhand des Risikoprofils ermittelt werden bzw. 9 der 15 Patienten wurden *nichtermittelt*.

In PM-B werden nur 2 Patienten fälschlicherweise der *No SLND*-Gruppe zugeordnet. Es zeigt sich hier folglich deutlich, dass das Prognosemodell besser als das vorherige zur Identifizierung von Hochrisikopatienten geeignet ist. Dies hätte auch in mehr Fällen ermöglicht, Tumorsektion und Neck dissection zeitgleich durchzuführen, was unseren Erkenntnissen nach mit einer besseren Prognose einherging.

Dennoch sei erneut darauf verwiesen, dass die Anzahl der durchgeführten selektiven und therapeutischen Neck dissections, das Metastasenvorkommen pro Operationsvorgehen und damit auch die Wirksamkeit des bisherigen Behandlungskonzeptes nur durch Rückschlüsse aus den wenigen diesbezüglich vollständig bekannten Daten ermittelt wurde. Idealerweise hätte von allen Patienten der (c)N-Status vorliegen müssen, warum und ob eine selektive Neck dissection durchgeführt wurde, der (p)N-Status und ob im weiteren

Krankheitsverlauf Metastasen auftraten. Dies ging aus den Patientenunterlagen jedoch in den meisten Fällen nicht hervor.

Insgesamt kann man aber ohne Zweifel feststellen, dass durch das neue Prognosemodell die Zahl der unnötig durchgeführten Neck dissections allgemein gesenkt werden kann, was bereits auf eine besseren Unterscheidungsfähigkeit (Spezifität) hinsichtlich SLND notwendig/nicht notwendig hinweist und den Fortschritt gegenüber dem bisherigen Behandlungskonzept deutlich macht.

4.2.3.3 Vergleich PM-B und N0-Management in der Literatur

Vor dem Hintergrund, dass nach der vorliegenden Studie im N0-Management des PEC der Lippe eine selektive Neck dissection für eine ausgewählte Gruppe von Patienten mit bestimmten Tumormerkmalen empfehlenswert ist, werden bei Sichtung der Literatur zu diesem Thema drei Hauptprobleme deutlich:

Zum Ersten besteht überhaupt keine Einigkeit darüber, ob Neck dissections die geeignete Behandlungsform im N0-Management darstellten, ob andere Methoden nicht besser geeignet seien oder ob das N0-Management an sich überhaupt grundsätzlich notwendig sei. Zum Zweiten befürworten manche Autoren die Durchführung von Neck dissections, diskutieren jedoch, ob diese allgemein für alle oder nur für Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko sinnvoll seien.

Und zum Dritten besteht innerhalb der Studien, die ebenfalls eine selektive Neck dissection nur in ausgewählten Fällen empfehlen, keine Einigkeit darüber, welche Merkmale dabei die *High-risk* – Variante eines Tumors charakterisieren. Vielmehr sind für nahezu alle gängigen Tumorparameter sowohl bestärkende als auch entkräftende Studien hinsichtlich des jeweiligen prognostischen Aussagewertes vorhanden. Risikofaktoren werden dabei bisher nahezu grundsätzlich isoliert betrachtet, über gemeinsame Wirkweisen ist noch wenig bekannt.

Wenn wir nun die hier präsentierten Ergebnisse im Vergleich zur Literatur betrachten, muss man einräumen, dass auch PM-B nicht in der Lage ist, alle offenen Fragen zu klären oder allen Diskussionen ein Ende zu bereiten.

So kann z.B. keine Aussage darüber getroffen werden, ob selektive Neck dissections zweifelsfrei das richtige Vorgehen im N0-Management darstellen oder ob nicht doch weniger invasive Eingriffe, wie etwa die UGFNA oder SLNB die Neck dissection als

Standardprozedur in Zukunft ablösen werden. In PM-B zeigte sich jedoch, dass durch den Einsatz der selektiven Neck dissection bei definierten Tumormerkmalen 24 Metastasen hätten entdeckt werden können, die z.B. bei einem „Wait-and-see“ – Behandlungsansatz (12,26,47,68,116) vermutlich erst zu einem späteren Zeitpunkt bemerkt worden wären und so ggf. die Prognose des Patienten verschlechtert hätten. In den vorliegenden Ergebnissen war diesbezüglich eine verspätete Neck dissection, d.h. eine Entfernung der Lymphknoten nicht gleichzeitig mit der Tumorexzision, mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet. Darüber hinaus berichtet McGregor et al. (47) von der Notwendigkeit eines aggressiven Vorgehens und der Durchführung radikaler Neck dissections, sollte sich dann im Beobachtungszeitraum eine Metastase zeigen. Mit dem Einsatz selektiver Neck dissections kann hier eine schonendere schrittweise Behandlung des Patienten erfolgen, die sich zunächst auf die Level I – III beschränkt.

Insgesamt sehen wir PM-B also als Fortschritt gegenüber einer abwartenden Haltung. Ob dies durch ein anderes Vorgehen (SLNB etc.) auch erreicht werden kann, muss an dieser Stelle unbeantwortet bleiben.

Weiterhin zeigt sich, dass PM-B auch einen Fortschritt gegenüber jenen Therapiekonzepten darstellt, die eine Neck dissection grundsätzlich für alle Patienten empfehlen (26). In der vorliegenden Studie wurde die verhältnismäßig geringe Metastasierungsrate des Lippen-PEC bestätigt, sodass eine generelle Neck dissection bei allen Patienten deutlich als Overtreatment eingeschätzt werden muss. Vielmehr gelingt es mit PM-B, die Zahl der unnötig durchgeführten Neck dissections weiter zu senken und so operationsbedingte Schwierigkeiten und Unannehmlichkeiten für den Patienten, aber auch Kosten etc. für die Klinik bzw. das Gesundheitssystem zu reduzieren.

Bezüglich der Identifizierung von Risikofaktoren und *High-risk* – Tumoren scheint PM-B ebenfalls vorteilhaft gegenüber den bisherigen Angaben aus der Literatur. Dies kann vor allem darauf zurückgeführt werden, dass bei der Entwicklung von PM-B, im Gegensatz zu anderen Studien, Risikofaktoren miteinander kombiniert wurden und so ein höherer Informationsgehalt erzielt werden konnte, was sich auch in den Eigenschaften des Prognosemodells widerspiegelt (Odds Ratio SLND/No SLND = 34,8). So kann nun z.B. auch für gut differenzierte Karzinome eine Neck dissection empfohlen werden, falls die Tumore durch eine entsprechende Invasionstiefe als *high-risk/SLND* zu klassifizieren sind.

Genauso wie nun deutlich wird, dass auch kleinere Tumore, die bisher aufgrund der geringen Größe als *low-risk* bewertet wurden, bei schlechterem Grading eine selektive Neck dissection notwendig machen können. Rowe et al. und De Visscher et al. beschreiben eine selektive Neck dissection beispielsweise erst für Tumore ab einer Größe von 6mm (38,102), Zitsch et al. (8,121) sogar erst bei 3cm bzw. 2cm bei rekurrenten Tumoren. Hier in dieser Studie beträgt die mittlere Tumordicke in der Metastasengruppe jedoch nur rund 4,5mm. Das heißt, diese Patienten wären in den o.g. Studien nicht der *SLND*-Gruppe zugeordnet worden, sondern die Metastasen hätten sich erst, prognostisch ungünstig, im Verlauf gezeigt. Mit PM-B hingegen, das eine *SLND* bereits für Tumore ab 2,5mm empfiehlt (in Abhängigkeit vom Grading), hätte die Identifizierung der *high-risk*-Patienten somit zumindest für unsere Patienten zuverlässiger funktioniert.

Weiterhin beobachtet Rowe et al., dass schlechter differenzierte Tumore häufiger metastasierten, aber trotzdem der Großteil der Metastasen in der Gruppe der gut differenzierten Karzinome zu finden sei, da diese auch mehrheitlich vorkämen. Das Grading sei folglich von Bedeutung, könne jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Zitsch et al. hingegen trifft diese Unterscheidung nicht und beschreibt schlechteres Grading allgemein mit als Grund für einen „aggressiven Behandlungsansatz“. Auch hier zeigt sich der Vorteil von PM-B. Da das Grading im Verhältnis zur Tumordicke berücksichtigt wird, kann erkannt werden, wann auch besser differenzierte Karzinome eine selektive Neck dissection notwendig machen, wann aber auch schlechter differenzierte Karzinome keinen Eingriff erfordern ($TD < 2,5\text{mm}$).

Allerdings muss man einräumen, dass in PM-B keine Aussage zu G4-Tumoren getroffen wird, da diese in unserer Studie nicht auftraten. Das Prognosemodell stellt demnach nur für die Behandlung von G1 bis G3-Tumoren eine Verbesserung gegenüber der oben beschriebenen Literatur dar.

Manche Autoren sehen weiterhin vor allem die Zuordnung zu einem T- oder AJCC-Stadium als Indikator für die Notwendigkeit einer selektiven Neck dissection. Gleiches empfiehlt auch die Leitlinie des NCCN (3). Diese Problematik wurde bereits in Kapitel 4.2.2 erläutert und beinhaltet zusammenfassend, dass die T- und die AJCC-Klassifikation als prognostisches Instrument nicht ausreichend geeignet sind, da sie sich an der horizontalen Tumorgöße, nicht aber an der anscheinend relevanteren Invasionstiefe

orientieren. PM-B ist vom T- und AJCC-Stadium unabhängig, was sich insofern als Vorteil erweist.

Darüber hinaus gibt es sehr viele Studien, die generelle Vermutungen bezüglich des Einflusses eines Risikofaktors verkünden, daraus jedoch keine Konsequenzen für den konkreten Alltag des Behandlers ziehen (8,16,19,23,24,33,37,51,56,64,65,68,104). Obwohl diese Studien sicherlich eine gute Forschungsbasis darstellen, muss man doch feststellen, dass für die Hilfe bei konkreten Therapieentscheidungen praxisnahe Studien, und damit auch PM-B, von größerem Nutzen zu sein scheinen. Dies mag jedoch sicherlich auch eine Meinungsfrage sein. Allerdings sei im Speziellen noch einmal auf die Leitlinien der DDG/DKG und der ESMO hingewiesen. Da Leitlinien im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen explizit zur Handlungsempfehlung verfasst werden, könnte man dort genaue Anweisungen zur Entscheidungsfindung erwarten. Die Autoren machen jedoch zum Teil gar keine und zum Teil nur unspezifizierte Angaben zum Vorgehen im N0-Fall. Diesen Umstand muss man als verbesserungswürdig und so PM-B diesbezüglich im Vergleich zu den Leitlinien als vorteilhaft betrachten.

Insgesamt zeigte sich, dass PM-B insbesondere aufgrund der Kombination von Risikofaktoren eine Neuerung im Vergleich zur bisherigen Literatur darstellt und dass das Modell von allen bisherigen Veröffentlichungen am besten geeignet war, in der Patientengruppe dieser Studie eine zuverlässige Unterscheidung hinsichtlich eines hohen oder niedrigen Metastasierungsrisikos bzw. hinsichtlich der Notwendigkeit einer selektiven Neck dissection zu treffen. Man muss diesbezüglich zwar einräumen, dass PM-B auch anhand dieses Patientenkollektivs entwickelt wurde und eine suffiziente Unterscheidung von *SLND* und *No SLND* innerhalb dieser Patienten deshalb auch zu erwarten war. Dennoch aber sind die Ergebnisse grundsätzlich zufriedenstellend und erlauben die Hoffnung, dass das Prognosemodell PM-B in jedem Falle mit der ihm eigenen Kombination von Risikofaktoren und der daraus resultierenden Ableitung von Handlungsempfehlungen einen interessanten Forschungsansatz aufgezeigt hat, der möglicherweise auch andere Kollegen zu einem anwendungsorientierten Vorgehen motiviert. Darüber hinaus bleibt abzuwarten, ob sich der prognostische Wert von PM-B in prospektiven Studien beweisen kann und so eine gezieltere Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lippe möglich wird.

4.2.4 Handlungsempfehlung

Durch die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit konnte das Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide überarbeitet werden. Insgesamt empfehlen wir, bei gegebener Diagnose und abgeschlossenem Staging, nun folgendes Vorgehen:

- ✓ Radikale Tumorentfernung, dabei intraoperative Kontrolle des Resektates auf Tumorfreiheit im Schnittrandbereich mittels Schnellschnittverfahren und pathohistologischer Untersuchung; ggf. Nachresektion bis R0
- ✓ Plastische Defektdeckung in derselben Sitzung (one-stage)
- ✓ Selektive Neck dissection, supraomohyoidal (Level I – III) bei Tumoren:
 - G1, TD > 5mm ODER G2/G3, TD > 2,5mm
- ✓ Bei bilateraler Lage des Tumors auch bilaterale Neck dissection (s. Kap. 4.1.2.2)
- ✓ Primäre Neck dissection (selektiv/therapeutisch), d.h. Durchführung am Tag der Tumorexzision

4.3 Ausblick

Obwohl die Tumorforschung seit vielen Jahren damit bemüht ist, das individuelle Metastasierungsrisiko anhand einer Vielzahl untersuchter Faktoren immer besser vorherzusagen, ist es nach wie vor nicht möglich zu erklären, warum Tumore mit ähnlichen Merkmalen in manchen Fällen metastasieren und in manchen Fällen nicht (81).

In diesem Zusammenhang sehr vielversprechend erscheinen Studien, die den Tumor anhand genetischer Merkmale und zellbiologischer Vorgänge untersuchen (84). So könnte es eventuell in der Zukunft möglich sein, das Verhalten eines Tumors nicht nur anhand seiner Merkmale zu beschreiben bzw. in gewissen Grenzen vorherzusagen, sondern ein grundlegendes Verständnis für Karzinome zu entwickeln. Dies könnte einen Meilenstein in der Behandlung von Tumoren bedeuten.

Dennoch sind auch in diesen Studien die Ergebnisse breit gestreut. Die biologischen Unterschiede innerhalb der Patienten und die biologischen Unterschiede innerhalb der Tumore führen zu einer Vielzahl an Kombinationen möglicher Einflüsse, die nur schwer auseinander zu dividieren sind (84).

Einer der ersten molekularen Marker, der in Zusammenhang mit Karzinomen untersucht wurde, ist das in den 1970er Jahren entdeckte Protein p53. Veränderungen des „p53 – Netzwerkes“ sind in menschlichen Neoplasien häufig anzutreffen und sollen etwa die Metastasierungsrate und u.a. damit auch die Prognose beeinflussen (81). Weiterhin wurde ein grundsätzlicher Zusammenhang beobachtet zwischen dem Vorliegen von tumorspezifischen p53 Mutationen in Schnitträndern oder Lymphknoten und dem Auftreten von Rezidiven (20). Dies könnte die Schnellschnittdiagnostik erweitern und zusätzliche Aussagen darüber erlauben, ob für den einzelnen Patienten weitere therapeutische Maßnahmen notwendig sind.

Gerade also die Häufigkeit der Veränderungen in p53 bei Tumorpatienten soll seine Wichtigkeit widerspiegeln und die Hoffnung verdeutlichen, dass ein Verständnis dieses Netzwerkes auch ein deutliches Vorankommen im Verständnis von Karzinomen bedeute. Obwohl p53 damit zu den meist erforschten Merkmalen zählt, ist seine Rolle jedoch noch nicht abschließend geklärt, da immer wieder auch Studien veröffentlicht werden, die p53 keine signifikante Bedeutung für Prognose und Outcome zuschreiben.

Weiterhin erforscht wird auch das antiapoptotische Protein Bcl-2, welches Teil des Zellregulationsapparates ist. Sein Einfluss scheint jedoch in Abhängigkeit von der Tumoralisation zu variieren. So soll es z.B. bei Brustkrebspatienten mit einer schlechteren

Prognose einhergehen, bei Blasen- oder Prostatakarzinomen die Prognose hingegen begünstigen. Für PEC des Kopf-Hals-Bereiches wiederum soll es gar keine Relevanz aufweisen (81). Lado Lako et al. (80) allerdings berichten von einer verringerten Bcl-2 Expression in Tumorzellen der Mundhöhle im Gegensatz zu normalen Epithelzellen und folgern, dass die Unterdrückung der Bcl-2 Expression möglicherweise einen frühen Schritt der Karzinogenese darstelle. Popovic et al. (97) konnten weiterhin feststellen, dass Tumore mit einer verhältnismäßig geringeren Bcl-2 Expression eine bessere Prognose aufwiesen als Tumore, die das Protein verhältnismäßig häufiger aufwiesen. Die Diskussion um den Einfluss von Bcl-2 scheint folglich noch nicht abgeschlossen.

Darüber hinaus berichtet Dos Santos et al. (39) von einer Überexpression von *Human N-myc downstream regulated gene 1* (NDRG1) in Tumorzellen der Mundhöhle, wobei ein niedrigerer Anstieg von NDRG1 mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sei. Das Gen könne also als Metastase-Suppressor-Gen eine wichtige Rolle bei der prognostischen Einstufung eines Tumors geben.

Auch HIF-1 alpha (Hypoxie-induzierter Faktor 1 alpha) und der Glucosetransporter 1 (GLUT 1) werden als relevant für die Prognose beschrieben. So soll eine Überexpression beider Faktoren gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko für ein tumorassoziiertes Versterben einhergehen (44).

Diese Ausführungen gelten jedoch allesamt für Tumore der Mundhöhle. Da orale Karzinome sich jedoch in mancher Hinsicht von PEC der Lippe unterscheiden, ist fraglich, ob man diese Ergebnisse übertragen kann.

Weiterer Ansatzpunkt in der Tumorthherapie ist der Epidermal growth factor (EGFR), dessen Überexpression ebenfalls mit einem schlechteren Outcome einherging (75). Der monoklonale EGFR-Antikörper *Cetuximab* wird seit 2003 in der Behandlung von Kolorektalkarzinomen und fortgeschrittenen PEC des Kopf-Hals-Bereiches eingesetzt.

Ebenfalls einen Therapieansatz könnte auch die Behandlung von Tumorpatienten mit Cyclooxygenasehemmern (COX-Hemmer) bzw. Cyclooxygenase-2 (COX 2)-Hemmern darstellen. So zeigte sich die COX-2 bei Patienten mit PEC des Kopf-Hals-Bereiches deutlich erhöht (29). Auch hier müsste jedoch zunächst untersucht werden, ob das PEC der Lippe diesbezüglich mit anderen Kopf-Hals-Tumoren zu vergleichen ist.

Neben den bereits genannten Merkmalen wurden noch viele weitere Parameter z.B. mit Karzinogenese, Tumorverhalten, Metastasierungsrate oder Prognose in Verbindung gebracht. So konnten weitere Autoren u.a. folgenden Merkmalen eine Bedeutung in der Tumorforschung zuschreiben: Survivin-Expression (78), Chromosomenabberation (53), andere chromosomale Auffälligkeiten (69), Matrix Metalloproteinasen (117), Cyclin D1 (81,110), Claudin-1 (36) oder p27 (81).

Zusammenfassend muss man feststellen, dass sich auch auf molekularer Ebene die Suche nach Risikofaktoren für LKM bereits sehr heterogen darstellt. Außerdem haben die beschriebenen Marker den Nachteil, dass sie nicht sofort erhoben werden können, sondern zunächst spezielle histologische Aufbereitung und Technik erfordern. Weitere Forschung ist also notwendig. Um jedoch nicht in ähnlichen Unmengen an Literatur für Risikofaktoren zu versinken, wie dies für die nicht molekularen Merkmale Realität ist, scheint an dieser Stelle das in der Literatur oft geforderte hypothesenorientierte Vorgehen sinnvoll (81). Weiterhin könnte es sich auch hier bewähren, Risikofaktoren kombiniert zu betrachten. So zeigten sich manche molekulare Merkmale bspw. mit schlechterem Grading oder größerer Tumordicke assoziiert (78), die in unseren Ergebnissen wiederum selbst als prognostische Parameter relevant waren. Eine „Multimarker“-Strategie könnte hier das Vorankommen erleichtern.

Insgesamt scheint jedoch schlüssig, dass die Untersuchung von Merkmalen auf der molekularen Ebene den nächsten logischen Schritt in der Tumorforschung darstellt und zu einem besseren Verständnis von Karzinomen und so einer effektiveren Therapie beitragen wird.

4.4 Offene Fragestellungen/Probleme

Insgesamt sind bei der Bearbeitung des Dissertationsthemas mehrere offene Fragestellungen und Probleme deutlich geworden. Damit diese gegebenenfalls in weiteren Studien berücksichtigt werden können, möchte ich sie im Folgenden nochmals zusammengefasst auflisten. Da ich nicht alle Probleme wiedergeben kann und in der Forschung sicherlich immer offene Fragen vorliegen werden, möchte ich mich hier auf jene Themen beschränken, die entweder besonders häufig auch in der Literatur als problematisch angesehen wurden oder die ich aufgrund persönlicher Erfahrung als besonders relevant empfand.

Grundsätzlich kann man zwischen themenbezogenen und durchführungsbezogenen Problemen/offenen Fragen unterscheiden:

Durchführungsbezogen:

- Ist PM-B aufgrund des retrospektiven Studiencharakters fehlerhaft?
 - *Das Modell muss sich in prospektiven Studien bewähren. Dafür wäre wünschenswert, dass es auch in anderen Kliniken Anwendung findet.*
 - Weiterhin kann man überlegen, PM-B rechnerisch auf die Ergebnisse aus anderen Studien anzuwenden.*
- Studien mit mehr Patienten in der LKM-Gruppe sind notwendig.
 - *Die Durchführung von Multicenterstudien ist empfehlenswert, da die Inzidenz von LKM generell eher gering ist.*
- Bessere Dokumentation innerhalb der Patientenakten ist wünschenswert.
 - *Die Entwicklung eines Tumorprotokolls, das alle (noch zu definierenden) wesentlichen Tumorparameter enthält und schnell auszufüllen ist, kann die Erstellung retrospektiver Arbeiten erleichtern und so auch die Forschung verbessern.*
- Bessere Vergleichbarkeit innerhalb der Studien ist wünschenswert.
 - *Durch die Einführung standardisierter Protokolle für möglichst viele Bereiche aus Klinik, Diagnostik und Forschung könnten Studien vergleichbarer werden, Daten übertragbarer und die einzelnen Wissenschaftler quasi zu einer großen Forschungsgemeinschaft zusammenwachsen.*
- Leitlinien sind notwendig.
 - *In bisherigen Leitlinien wird das N0-Management nicht in ausreichendem Maße thematisiert.*

Themenbezogen:

- Zählt das PEC der Lippe zu den Hauttumoren des Kopfes, zu den PEC der Mundhöhle oder stellt es eine eigenständige Erkrankung dar (Berücksichtigung auch innerhalb der Klassifikationen)?
 - *Nach Durchsicht der Literatur und der eigenen Ergebnisse scheint eine isolierte Betrachtung sinnvoll.*
- Ist die T-Klassifikation noch zeitgemäß?
 - *Die Tumorbreite allein scheint für eine suffiziente Einschätzung der Prognose und damit die Wahl einer adäquaten Therapie nicht ausreichend. Neuere Forschungserkenntnisse sollten bei einer Überarbeitung der Klassifikation berücksichtigt werden.*
- Welche Therapieform ist für das N0-Management am besten geeignet (Neck dissection, SLNB, UGFNA o.a.)?
 - *In der Fachklinik Hornheide konnten mit der selektiven Neck dissection gute Erfahrungen gemacht werden. Die abschließende Beantwortung dieser Frage kann an dieser Stelle jedoch nicht erfolgen.*
- Wann sollten selektive Maßnahmen durchgeführt werden?
 - *Eine Behandlung empfiehlt sich laut PM-B für alle Hochrisikopatienten.*
- Wie kann es gelingen, die Menge der postulierten Risikofaktoren zu reduzieren und so mehr Aussagewert zu erhalten?
 - *Durch die Untersuchung von Merkmalskombinationen bzw. die Kombination von Risikofaktoren kann eine Verdichtung des Informationsgehaltes erreicht werden. Möglicherweise kann man so zumindest einige Faktoren als nicht besonders relevant ausschließen.*
- Risikofaktoren sind oft nur allgemein beschrieben.
 - *Die Untersuchung von Risikofaktoren sollte nach Möglichkeit stets mit der Ableitung einer konkreten Konsequenz für den Alltag verbunden werden. Auch könnte so der Informationsgehalt der Veröffentlichungen insgesamt steigen und Lücken, Widersprüche oder Ansatzpunkte wären ggf. eher ersichtlich.*

5. Zusammenfassung

Tumore der Lippen zählen im Allgemeinen eher zu den selteneren Tumorformen, stellen jedoch von allen Malignomen im Kopf-Hals-Region eines der häufigsten Krankheitsbilder dar. Besonders häufig handelt es sich bei diesen Tumoren um Plattenepithelkarzinome (8,14,34,71).

Obwohl die Ätiopathogenese noch nicht vollends geklärt ist und viele Faktoren in Verdacht stehen, die Karzinogenese zu begünstigen, so u.a. Sonneneinstrahlung, Tabakkonsum, Virusinfektion, genetische Faktoren etc., sind es insbesondere ältere Männer heller Hautfarbe, die klassischerweise erkranken. Die Unterlippe ist signifikant häufiger betroffen. Das Lippenkarzinom zeigt einen meist wenig aggressiven Krankheitsverlauf. Es wächst langsam und zeigt gute 5-Jahres-Überlebensraten von 85 – 99% (12,73,82). Dies ändert sich jedoch, wenn Patienten eine Lymphknotenmetastase aufweisen. Obwohl die Metastasierungsraten mit 3 – 29% verhältnismäßig gering sind, hat das Auftreten einer Metastase verheerende Folgen für die Prognose und bedingt eine Verminderung der Überlebensrate auf 25 – 50% (8,33,60,104,116,121). Die Lymphknotenmetastase gilt folglich einheitlich als wichtigster prognostischer Faktor. Aus diesem Grund ist es wesentliche Bemühung der Behandler, das Vorkommen einer Metastase nicht nur adäquat zu diagnostizieren, sondern okkulte Metastasen nach Möglichkeit durch selektive Maßnahmen zu vermeiden. Der Umgang mit Patienten, die zum Behandlungszeitpunkt keine LKM aufweisen, wird dabei als N0-Management bezeichnet.

Das N0-Management wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Neben der Frage, welche Art der Behandlung gegebenenfalls durchgeführt werden sollte (selektive Neck dissection, UGFNA, SLNB, „Wait-and-see“ etc.), ist außerdem strittig, welche Patienten überhaupt für prophylaktische Maßnahmen infrage kommen. Grundsätzlich kann man zwar feststellen, dass die Autoren mehrheitlich darin übereinstimmen, zwischen Patienten mit hohem und Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko zu unterscheiden, vollkommen offen ist bisher allerdings, welche Faktoren in welchem Ausmaß ein erhöhtes Risiko charakterisieren. So werden nahezu alle den Tumor definierenden Parameter (Tumordicke, Grading, T-/AJCC-Stadium, Lage auf Oberlippe oder an Kommissur, biologisches Verhalten, R1-Resektion, Lokalrezidiv etc.) für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko beschrieben. Dabei sind die Studien nicht nur selten ähnlich, sie geben auch kaum konkrete

Handlungsanweisungen für die Entscheidungsfindung im N0-Fall. Selbst in bisher veröffentlichten Leitlinien ist dieses Thema nicht hinreichend bearbeitet.

In der Fachklinik Hornheide beinhaltete das N0-Management bisher eine selektive Neck dissection der Level I – II (suprahyoidal) bei allen Patienten, die eine Tumordicke von mehr als 2mm aufwiesen. Obwohl die Spezifität, Sensitivität und der Negative Prädiktive Wert für dieses Vorgehen aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht hinreichend ermittelt werden konnten, zeigt sich doch, dass das Outcome mit 85% Überlebensrate am Ende des Follow-up im Mittel der von anderen Autoren berichteten Werte lag. Die Effizienz des Behandlungskonzepts entsprach folglich in etwa dem Durchschnitt. Dennoch wurden rund 78% der Operationen „überflüssigerweise“ durchgeführt, da der Patient sich (nach der histologischen Untersuchung der Exzidate) als (p)N0 darstellte.

Ziel der vorliegenden Studie war demnach, durch die Analyse von 326 Patientendaten nicht nur selbst Risikofaktoren für das Auftreten von LKM zu identifizieren, sondern darüber hinaus diese Faktoren so zu beschreiben, dass sich daraus eine konkrete Handlungsanweisung für das N0-Management ableiten ließ. Dadurch sollten nicht nur Patienten mit hohem Risiko für LKM zuverlässiger erkannt, sondern insbesondere auch die Zahl der überflüssigerweise durchgeführten Neck dissections reduziert werden. Hierzu wurden, entgegen dem Vorgehen in bisherigen Studien, Risikofaktoren in der Kombination miteinander untersucht.

Es zeigte sich, dass von allen Parametern insbesondere Tumordicke (= Invasionstiefe) und histologisches Grading des Tumors am besten geeignet waren, prognostische Aussagen bezüglich des Metastasierungsrisiko zu treffen. Diese Merkmale stellten sich hinsichtlich ihrer Verteilung/Ausprägung innerhalb der LNM- und der Kontrollgruppe als signifikant unterschiedlich dar und erlaubten durch eine genaue Untersuchung der Verteilungsunterschiede mittels statistischer Verfahren die Ermittlung von Cut-off-Werten für ein erhöhtes LNM-Risiko. So konnten drei Prognosemodelle entwickelt werden, die Tumordicke und Grading jeweils in verschiedenen Varianten miteinander kombinierten. Die Qualität der Modelle wurde anschließend anhand von Spezifität, Sensitivität und Negativem Prädiktiven Wert überprüft.

Beim Vergleich der Modelle wurde deutlich, dass Negativer Prädiktiver Wert und Sensitivität auf Kosten der Spezifität zunahmen, d.h. eine konsequente Reduktion der unnötigen

Neck dissections zwangsläufig mit einer erhöhten Zahl an fälschlicherweise der *No SLND*-Gruppe (geringes Metastasenrisiko) zugeordneten Patienten einherging und umgekehrt. Prognosemodell B (PM-B) jedoch zeigte diesbezüglich einen guten Kompromiss bei einer reduzierten Anzahl überflüssiger Neck dissections und einer reduzierten Anzahl falsch der *No SLND*-Gruppe zugeordneten Patienten.

Insgesamt war die Aussagekraft dieses Modells mit einem Negativen Prädiktiven Wert von 99,1% sehr gut, d.h. das Risiko für das Vorliegen okkulten Metastasen betrug noch 0,9%. Das Modell war in der Lage, Patienten mit deutlich höherem Metastasenrisiko zuverlässig zu identifizieren (Odds Ratio = 34,8) und zeigte sich entsprechend auch im Vergleich mit dem bisherigen Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide überlegen. Insbesondere konnte so die Zahl der unnötigen Neck dissections gesenkt werden.

Im Vergleich zur vorhandenen Literatur scheint PM-B insofern vorteilhaft, als dass das Modell eine klare Handlungsanweisung ausspricht und sich nicht nur verhältnismäßig vage auf einen Faktor an sich beruft. Tumordicke und Grading stellen dabei einfach zu erhebende und im Diagnose- und Stagingprozess ohnehin ermittelte Parameter dar. Auch ist PM-B von der T-Klassifikation unabhängig, auf die sich bspw. die NCCN-Guideline beruft und die aufgrund ihrer nicht zuverlässigen Einschätzung des Metastasierungsrisikos zur Zeit vermehrt in die Kritik gerät.

Die Entwicklung von PM-B bedeutet also nicht nur eine Verbesserung des Behandlungskonzepts der Fachklinik Hornheide, sondern das Modell scheint sich darüber hinaus bereits durch seinen konkreten Aussagewert und die Kombination von Risikofaktoren von der momentanen Literatur abzuheben.

Dennoch macht der retrospektive Charakter der Studie eine Überprüfung der Ergebnisse in weiteren Studien notwendig und wünschenswert. Aufgrund der geringen Inzidenz des PEC der Lippe und der LKM wäre hierfür gegebenenfalls eine Multicenter-Studie sinnvoll. Weiterhin könnte die Erforschung anderer Tumormerkmale und deren Einfluss auf die Entstehung von LKM möglicherweise erlauben, das Metastasierungsrisiko noch genauer einzuschätzen und so die Zahl der unnötig durchgeführten Neck dissections weiter zu reduzieren. Vielversprechend scheint in diesem Zusammenhang z.B. Forschung, die sich auf genetische Aspekte des Tumors, Bcl-2 – Expression etc. bezieht.

Abschließend sei noch erwähnt, dass die selektive Neck dissection sich in der Fachklinik Hornheide bisher auf die Level I – II beschränkte. Bei Sichtung der Literatur fiel auf, dass

die meisten Autoren inzwischen eine Neck dissection (selektiv) der Level I – III empfehlen. Obwohl diese Frage noch nicht vollkommen abgeschlossen geklärt zu sein scheint, reichten die Hinweise in der Literatur aus, das Verfahren diesbezüglich umzustellen.

Entsprechend unserer Ergebnisse empfehlen wir nun folgendes Vorgehen:

- ✓ Radikale Tumorentfernung, dabei intraoperative Kontrolle des Resektates auf Tumorfreiheit im Schnitttrandbereich mittels Schnellschnittverfahren und histologischer Untersuchung; ggf. Nachresektion bis R0
- ✓ Plastische Defektdeckung in derselben Sitzung (one-stage)
- ✓ Selektive Neck dissection, supraomohyoidal (Level I – III) bei Tumoren:
 - G1, TD > 5mm
 - G2/G3, TD > 2,5mm
- ✓ Bei bilateraler Lage des Tumors auch bilaterale Neck dissection
- ✓ Primäre Neck dissection (selektiv/therapeutisch), d.h. Durchführung am Tag der Tumorexzision

Wie hoffen, dass sich das Behandlungskonzept in weiteren Studien bewähren und so zu einer Verbesserung von Behandlung und Prognose bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lippe beitragen kann.

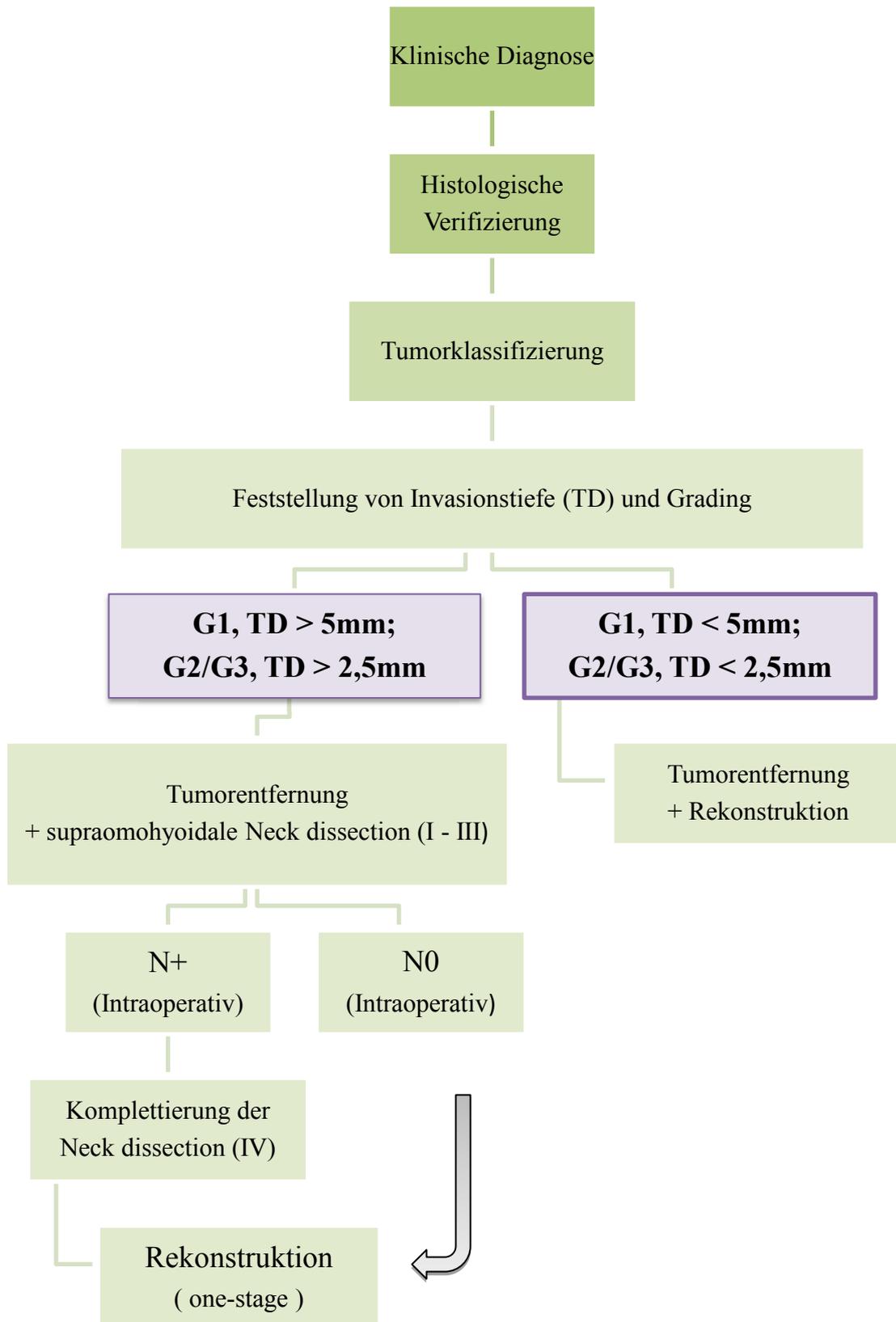


Abb. 13: Neues Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide für das PEC der Lippe (ab 2012)

6. Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	NCCN Practical Clinical Guidelines: Carcinoma of the Lip T1/T2	S. 27
Abb. 2	NCCN Practical Clinical Guidelines: Carcinoma of the Lip: T3/T4	S. 28
Abb. 3	Bisheriges Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide für das PEC der Lippe (bis 2012)	S. 34
Abb. 4	Lage des Tumors auf der Lippe	S. 42
Abb. 5	Die 6 Level und 6 Sublevel nach Robbins	S. 45
Abb. 6	LK-Befall in Abhängigkeit von der Lokalisation	S. 48
Abb. 7	LK-Befall in Abhängigkeit vom Grading	S. 49
Abb. 8	LK-Befall in Abhängigkeit von der Tumordicke	S. 50
Abb. 9	Verteilung therapeutische und selektive ND; LKM innerhalb der ND	S. 53
Abb. 10	Kaplan-Meier-Kurve	S. 55
Abb. 11	Survival Status	S. 55
Abb. 12	TuA und LNM	S. 56
Abb. 13	Neues Behandlungskonzept der Fachklinik Hornheide für das PEC der Lippe (ab 2012)	S. 97

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Auszug aus der ICD-10	S. 17
Tab. 2	(p)TNM-Klassifikation	S. 19
Tab. 3	Grading	S. 20
Tab. 4	Staging	S. 21
Tab. 5	R-Klassifikation	S. 21
Tab. 6	Vorschlag zur Erweiterung der T – Klassifikation	S. 29
Tab. 7	Erhobene Daten und Verschlüsselung	S. 38
Tab. 8	LOC Side/LOC Position	S. 41
Tab. 9	LOC Lip	S. 42
Tab. 10	(p)TNM-Verteilung	S. 43
Tab.11	Dissection time	S. 45
Tab. 12	Neck dissection	S. 45
Tab. 13	Tumor related death	S. 47
Tab. 14	LK-Befall in Abhängigkeit vom T-Stadium	S. 51
Tab. 15	Binäre logistische Regressionsanalyse (Prädiktive Faktoren)	S. 57
Tab. 16	Prognosemodelle	S. 59

6.3 Literaturverzeichnis

- (1) WHO World Health Organization (2010) ICD-10 Version:2010. Online im Internet: URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C00-C97> [Abrufdatum: 13.11.2013]
- (2) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF (2011) Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen, C44.x. Online im Internet: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0411_S1_Aktinische_Keratose_2012-01.pdf [Abrufdatum: 01.12.2013]
- (3) The Oral Cancer Foundation, Hill BR (2011) NCCN Practical Guidelines in Oncology; Head and Neck Cancers. Online im Internet: URL: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf> [Abrufdatum: 22.01.2014]
- (4) Katalinic A, Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. (2012) Krebsneuerkrankungen(Inzidenz), altersstandardisierte Rate C00-C97 Krebs gesamt ohne sonstige Tumoren der Haut (C44), incl. D09.0 und D41.4 . Online im Internet: URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php [Abrufdatum: 05.11.2013]
- (5) Amt für Stadtentwicklung, Stadtplanung, Verkehrsplanung (2013) Münster im Spiegel der Zahlen; http://www.muenster.de/stadt/stadtplanung/pdf/Faltblatt_Muenster_im_Spiegel_2013.pdf. Online im Internet: URL: 4000 [Abrufdatum: 05.02.2014]
- (6) Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2014) Plattenepithelkarzinom der Haut einschließlich des Unterlippenrotes und der Augenlider (Spinaliom, Stachelzellkarzinom). Online im Internet: URL: <http://www.derma.de/de/daten/leitlinien/leitlinien/plattenepithelkarzinom/> [Abrufdatum: 23.01.2014]
- (7) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF (2014) Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Diagnostik und Therapie des Lippenkarzinoms. Online im Internet: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-103.html> [Abrufdatum: 24.01.2014]
- (8) 3rd ZR, FAU PC, FAU RG, Rea JL (1207) Outcome analysis for lip carcinoma. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery JID - 8508176
- (9) Aarstad H, Aarstad A, Heimdal J, Olofsson J (2005) Mood, anxiety and sense of humor in head and neck cancer patients in relation to disease stage, prognosis and quality of life. Acta oto-laryngologica JID - 0370354 125 (5): 557-565

- (10) Anderson D (1971) Cause and prevention of lip cancer. *J Can Dent Assoc* (37): 138-142
- (11) Antoniadis DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G (1995) Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate—I. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 31 (5): 333-339
- (12) Baker SR (1113) Current management of cancer of the lip. *Oncology* (Williston Park, N.Y.) JID - 8712059
- (13) Bankfalvi A, Piffko J, Joos U (2006) *Klinische Oralpathologie*. MIB GmbH, Münster, Münster, 1. Aufl.
- (14) Batista AC, Costa NL, Oton-Leite AF, Mendonça EF, Alencar RdCG, Silva TA (2010) Distinctive clinical and microscopic features of squamous cell carcinoma of oral cavity and lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 109 (3): e74-e79
- (15) Bettendorf O, Piffkò J, Bänkfalvi A (2004) Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol.* 40 (2): 110-119
- (16) Binahmed A, FAU NR, Abdoh AA (0422) The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral oncology* JID - 9709118
- (17) Blomqvist G FAU - Hirsch,,J.M., FAU HJ, Alberius P (1011) Association between development of lower lip cancer and tobacco habits. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* JID - 8206428
- (18) Borgemeester MC, van den Brekel MW FAU,- van Tinteren, van Tinteren H FAU - Smeele, Ludi,E., FAU SL, FAU PF, van Velthuysen ML FAU - Balm, Alfons,J.M., et al. (0113) Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically N0 neck: factors influencing its accuracy. *Head & neck* JID - 8902541
- (19) Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology* 9 (8): 713-720
- (20) Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, et al. (1995) Molecular Assessment of Histopathological Staging in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N.Engl.J.Med.* 332 (7): 429-435
- (21) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2005) *Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider*. Online im Internet: URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinie_spinaliom_ado_2005.pdf
[Abrufdatum: 01.12.2013]

- (22) Breuninger H (0918) Various aspects of the surgical therapy of cancer of the lower lip]. Zeitschrift für Hautkrankheiten JID - 0367576
- (23) Breuninger H, Langer,B., Rassner,G (1988) Untersuchungen zur Prognosebestimmung des spinözellulären Karzinoms der Haut und Unterlippe anhand des TNM-Systems und zusätzlicher Parameter. Der Hausarzt (39): 430-434
- (24) Breuninger H, Hawlitschek E (1995) Das Mikro staging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen - Lichtmikroskopisch erfaßte Prognosefaktoren. In: Das Mikro staging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen - Lichtmikroskopisch erfaßte Prognosefaktoren. Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie. Springer Verlag, Deutschland, S. 110-115
- (25) Breuninger H, Bootz F, Hauschild A, Kortmann R, Wolff K, Stockfleth E, et al. (2008) Short German guidelines: Squamous cell carcinoma. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 6: S5-S8
- (26) Bucur AF, Stefanescu L (0416) Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery JID - 8704309
- (27) Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ (1988) Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg. 10 (3): 160-167
- (28) Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, et al. (1999) Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: Patterns of regional failure. Head Neck 21 (6): 499-505
- (29) Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, et al. (1999) Cyclooxygenase-2 Expression Is Up-Regulated in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Cancer Research 59 (5): 991-994
- (30) Choi P, Chen C (2005) Genetic expression profiles and biologic pathway alterations in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 104 (6): 1113-1128
- (31) Chone CT, FAU MR, Etchehebere EF, Camargo EF, Altemani A FAU - Crespo, Agricio,N., Crespo AN (0113) Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. Acta oto-laryngologica JID - 0370354
- (32) Clemmesen J (0218) Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. V. Trends and risks. Denmark 1943--72. Acta pathologica et microbiologica Scandinavica.Supplement JID - 8211440
- (33) Cruse CW, Radocha RF (0114) Squamous cell carcinoma of the lip. Plastic and reconstructive surgery JID - 1306050
- (34) Czerninski RF, Zini A FAU - Sgan-Cohen,,H.D., Sgan-Cohen HD (0628) Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970-2006. The British journal of dermatology JID - 0004041

- (35) Dardanoni LF, Gafa LF, Paterno RF, Pavone G (1109) A case-control study on lip cancer risk factors in Ragusa (Sicily). *International journal of cancer*. Journal international du cancer JID - 0042124
- (36) de Aquino AR, de Carvalho CH, Nonaka CF, Freitas RD, de Souza LB, Pinto LP (2012) Immunoexpression of Claudin-1 and Nm23-H1 in Metastatic and Nonmetastatic Lower Lip Squamous-cell Carcinoma. *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol*.
- (37) de Visscher JGAM, Schaapveldb M, Grond AJK, van der Waal I (1999) Relationship of tumor thickness in punch biopsy and subsequent surgical specimens in stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 88 (2): 141-144
- (38) de Visscher JGAM, van den Elsaker K, Grond AJK, van der Wal JE, van der Waal I (1998) Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: Evaluation of long-term results and prognostic factors—A retrospective analysis of 184 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 56 (7): 814-820
- (39) Dos Santos M FAU - da, Cunha Mercante, da Cunha Mercante AF, FAU NF, FAU LA, de Carvalho MF, Gazito D FAU - Lopez, Rossana, Veronica Mendoza, et al. (0404) Prognostic significance of NDRG1 expression in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Molecular biology reports* JID - 0403234
- (40) Enstrom JE (0129) Cancer mortality among Mormons in California during 1968--75. *Journal of the National Cancer Institute* JID - 7503089
- (41) Essig HF, Warraich RF, Zulfiqar GF, Rana MF, FAU EA, FAU GN, et al. (0523) Assessment of cervical lymph node metastasis for therapeutic decision-making in squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a prospective clinical analysis. *World journal of surgical oncology* JID - 101170544
- (42) Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. (2011) A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J.Am.Acad.Dermatol.* 64 (6): 1051-1059
- (43) FAU CJ, Porter KF, Mallin K FAU - Hoffman, Henry,T., FAU HH, FAU WR, FAU AK, et al. (0805) National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head & neck* JID - 8902541
- (44) FAU EA, FAU LM, Schutze AF, Taubert HF, Schubert JF, Bilkenroth U (1019) Coexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha and glucose transporter-1 is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Histopathology* JID - 7704136
- (45) FAU EA, FAU LM, Dempf RF, Schubert JF, Bilkenroth U (1028) Prognostic factors for oral squamous cell carcinoma]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* JID - 16140410R

- (46) FAU LJ, Gardner K FAU - Gress,,R.E., Gress RE (0602) Cancer incidence among Mormons and non-Mormons in Utah (United States) 1971-85. Cancer causes & control : CCC JID - 9100846
- (47) FAU MG, FAU DN, Hay JH (0604) Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip. American journal of surgery JID - 0370473
- (48) FAU US, Rana MF, Wegener GF, FAU GN, Eckardt AM (0123) Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. Head & neck oncology JID - 101479704
- (49) Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer 127 (12): 2893-2917
- (50) Frerich B, Förster M, Schiefke F, Wittekind C, Hemprich A, Sabri O (2007) Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinomas of the lips and the oral cavity? A single center experience. J.Surg.Oncol. 95 (2): 97-105
- (51) Frierson HF Jr FAU - Cooper,,P.H., Cooper PH (0513) Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. Human pathology JID - 9421547
- (52) Fritsch PO (2004) Maligne Tumoren der Epidermis: Plattenepithelkarzinome. In: Fritsch PO (Hrsg) Dermatologie, Venerologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, Deutschland, 2. Aufl., S. 593-607
- (53) Füzesi L, Braun S, Gunawan B, Schmitz HJ, Mittermayer C (1994) Cytogenetic findings in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Int.J.Oral Maxillofac.Surg. 23 (3): 153-155
- (54) Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. (2008) Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. International Journal of Cancer 122 (1): 155-164
- (55) Geraud CF, Koenen WF, Neumayr LF, Doobe GF, Schmieder AF, Weiss CF, et al. (0921) Lip cancer: retrospective analysis of 181 cases. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG JID - 101164708
- (56) Gerber S, Gengler C FAU - Gratz, Klaus,W., FAU GK, Kruse AL (0611) The impact of frozen sections on final surgical margins in squamous cell carcinoma of the oral cavity and lips: a retrospective analysis over an 11 years period. Head & neck oncology JID - 101479704
- (57) Gitt H, Bernt H, Fröhlich M, et al. (1989) Multizentrische retrospektive Studie zum Lippen- und Mundhöhlenkarzinom. Untersuchung zur Rolle von Mehrfachmalignomen. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 13 (6): 472-476

- (58) Golubovic M, Asanin BF, Jelovac DF, Petrovic MF, Antunovic M (0420) Correlation between disease progression and histopathologic criterions of the lip squamous cell carcinoma]. Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review JID - 21530700R
- (59) Gooris PJ, Vermey B FAU - de Visscher, Jan, G.A.M., de Visscher JG FAU - Roodenburg, Jan, L.N., Roodenburg JL (0904) Frozen section examination of the margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons JID - 8206428
- (60) Gooris PJJ, Vermey A, de Visscher JGAM, Burlage FR, Roodenburg JLN (2002) Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip. Head Neck 24 (7): 678-683
- (61) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. (2002) Part II, Head and Neck Sites. In: Greene, Frederick L. et al, American Joint Committee on Cancer (Hrsg) AJCC. Springer, United States of America, 6. Aufl., S. 17-21
- (62) Gregoire V, Lefebvre J-, Licitra L, Felip E (2010) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 21 (5): 184-186
- (63) Grunert N (2010) EGFR und HER2/neu Expression im oralen Plattenepithelkarzinom
[zugl. Dissertation]. Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster (Westf.)
- (64) Guilherme Vartanian J, Lopes Carvalho A, José de Araújo Filho M, Hattori Junior M, Magrin J, Paulo Kowalski L (2004) Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. Oral Oncol. 40 (2): 223-227
- (65) Hawrot A, Alam M, Ratner D (2003) Squamous cell carcinoma. Curr.Probl.Dermatol. 15 (3): 91-133
- (66) Heenan P, Elder D, Sobin L (1996) WHO International Histological Classification of Tumors. Springer Berlin, 2. Aufl.
- (67) Holmkvist KA, Roenigk RK (0702) Squamous cell carcinoma of the lip treated with Mohs micrographic surgery: outcome at 5 years. Journal of the American Academy of Dermatology JID - 7907132
- (68) Hosal IN, Önerci M, Kaya S, Turan E (1992) Squamous cell carcinoma of the lower lip. Am.J.Otolaryngol. 13 (6): 363-365
- (69) Jin Y, Mertens F (1993) Chromosome abnormalities in oral squamous cell carcinomas. European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology 29 (4): 257-263

- (70) Jones AS, Bin Hanafi ZF, Nadapalan V FAU - Roland,,N.J., FAU RN, Kinsella A FAU - Helliwell,,T.R., Helliwell TR (0822) Do positive resection margins after ablative surgery for head and neck cancer adversely affect prognosis? A study of 352 patients with recurrent carcinoma following radiotherapy treated by salvage surgery. *British journal of cancer* JID - 0370635
- (71) Jovanovic A, FAU SE, FAU KP, FAU SG, van der Waal I (0826) Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in The Netherlands; an epidemiological study of 740 patients. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* JID - 8704309
- (72) Keller A (1970) Cellular types, survival, race, nativity, occupation, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancer. *Am J Epidemiol* 91 (5): 486-499
- (73) Khalil HH, Elaffandi AH, Afifi A, Alsayed Y, Mahboub T, El-Refaie KM (2008) Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) in management of N0 stage T1–T2 lip cancer as a “Same Day” procedure. *Oral Oncol.* 44 (6): 608-612
- (74) Kowalski LP, Magrin J, Waksman G, et al (1993) Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors: Survival results in 212 cases. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 119 (9): 958-963
- (75) Laimer K, Spizzo G, Gastl G, Obrist P, Brunhuber T, Fong D, et al. (2007) High EGFR expression predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A TMA-based immunohistochemical analysis. *Oral Oncol.* 43 (2): 193-198
- (76) Leischner H (2010) *Basics Onkologie*. Elsevier GmbH, München, 2. Aufl.
- (77) Lindqvist C (0901) Risk factors in lip cancer: a questionnaire survey. *American journal of epidemiology* JID - 7910653
- (78) Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Mignogna MD, Marigliò A, Salvatore G, et al. (2001) Expression of the Apoptosis Inhibitor Survivin in Aggressive Squamous Cell Carcinoma. *Exp.Mol.Pathol.* 70 (3): 249-254
- (79) López AC, Ruiz PC, Campo FJR, Gonzalez FD (2000) Reconstruction of lower lip defects after tumor excision: An aesthetic and functional evaluation. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 123 (3): 317-323
- (80) Loro LL, Vintermyr OK, Liavaag PG, Jonsson R, Johannessen AC (1999) Oral squamous cell carcinoma is associated with decreased bcl-2/bax expression ratio and increased apoptosis. *Hum.Pathol.* 30 (9): 1097-1105
- (81) Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, et al. (2006) Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: Promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck* 28 (3): 256-269

- (82) Luna-Ortiz KF, Guemes-Meza AF, Villavicencio-Valencia VF, Mosqueda-Taylor A (0301) Lip cancer experience in Mexico. An 11-year retrospective study. Oral oncology JID - 9709118
- (83) Martorell-Calatayud A FAU,- Sanmartin Jimenez, Sanmartin Jimenez O FAU,- Cruz Mojarrieta, Cruz Mojarrieta J FAU,- Guillen Barona, Guillen Barona C (0603) Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. Actas dermo-sifiliograficas JID - 0373062
- (84) Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A (2006) Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 102 (1): 67-76
- (85) Metelmann H, Kaduk W (2007) Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. In: Horch H (Hrsg) Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, Deutschland, Bd. 10, 4. Aufl., S. 670-743
- (86) Moll I (2005) Maligne Tumoren und Paraneoplasien. In: Moll I (Hrsg) Duale Reihe Dermatologie. Georg Thieme Verlag KG, Deutschland, 6. Aufl., S. 306
- (87) Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D (1999) The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. Oral Dis. 5 (3): 185-195
- (88) Motley R, Kersey P, Lawrence C (2003) Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. Br.J.Plast.Surg. 56 (2): 85-91
- (89) Najim M, Cross S, Gebiski V, Palme CE, Morgan GJ, Veness MJ (2012) Early-stage squamous cell carcinoma of the lip: The Australian experience and the benefits of radiotherapy in improving outcome in high-risk patients after resection. Head Neck
- (90) Onuigbo WI (1027) Lip lesions in Nigerian Igbos. International journal of oral surgery JID - 0334641
- (91) O'Quinn RP, Stasko T (1004) Repair of the lower lip after Mohs micrographic surgery. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery et al.] JID - 9504371
- (92) Parkin D, Muir C, Whelan S, Gao Y, Ferlay J, Powell J (1992) Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ. 120: 45-173
- (93) Petrovich ZF, Kuisk HF, Tobochnik N FAU - Hittle,,R.E., FAU HR, Barton RF, Jose L (0523) Carcinoma of the lip. Archives of otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960) JID - 0376526
- (94) Pfeiffer JF, Wiech TF, Maier W FAU - Ridder, Gerd,J., FAU RG, Laszig RF, Birkenhager R (0223) Head and neck cancer in young adults and nonsmokers: study of cancer susceptibility by genome-wide high-density SNP microarray mapping. Acta otolaryngologica JID - 0370354

(95) Pitman KT, Johnson JT, Myers EN (1997) Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 123 (9): 917-922

(96) Pogoda J, Preston-Martin J (1996) Solar radiation, lip protection, and lip cancer in Los Angeles County women (California, United States). Cancer causes control 7 (4): 458-463

(97) POPOVIĆ B, JEKIĆ B, NOVAKOVIĆ I, LUKOVIĆ LJ, TEPAVIĆ Z, JURIĆ V, et al. (2007) Bcl-2 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1095 (1): 19-25

(98) Pukkala E FAU - Soderholm, A.L., FAU SA, Lindqvist C (1026) Cancers of the lip and oropharynx in different social and occupational groups in Finland. European journal of cancer. Part B, Oral oncology JID - 9214373

(99) Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. (2007) Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: Case series and review of the literature. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 33 (3): 364-369

(100) Robbins K, Clayman G, Levine PA, et al (2002) Neck dissection classification update: Revisions proposed by the American head and neck society and the American academy of otolaryngology–head and neck surgery. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 128 (7): 751-758

(101) Robbins K, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW (1991) Standardizing neck dissection terminology: Official report of the academy's committee for head and neck surgery and oncology. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 117 (6): 601-605

(102) Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr. CL (1992) 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 (6): 976-990

(103) Sadat FF, Wienke AF, Dunst JF, Kuhnt T (0224) Survival of patients with head and neck cancer. Impact of physical status and comorbidities. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ...et al JID - 8603469 (1439-099)

(104) Salgarelli AC, Sartorelli F, Cangiano A, Pagani R, Collini M (2009) Surgical Treatment of Lip Cancer: Our Experience With 106 Cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67 (4): 840-845

(105) Samarasinghe V, Madan V, Lear JT (2011) Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. Expert Rev Anticancer Ther 11 (5): 763-769

(106) Schwenzer N, Ehrenfeld M (2011) Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Georg Thieme Verlag KG, Deutschland, 4. Aufl.

- (107) Shah JP, FAU CF, Poddar AK (0726) The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer JID* - 0374236 (0008-543; 0008-543)
- (108) Shah JP (1109) Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery JID* - 9002937
- (109) Sutton DN, FAU BJ, FAU RS, FAU VE, Woolgar JA (0610) The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery JID* - 8605826
- (110) Thomas GR, Nadiminti H, Regalado J (2005) Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int.J.Exp.Pathol.* 86 (6): 347-363
- (111) van den Brekel MW, FAU CJ, FAU SH, FAU LW, Valk J FAU - van, der Waal, van der Waal I FAU - Snow,,G.B., et al. (0809) Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology JID* - 0401260
- (112) Vanderlei JpDm, Pereira-Filho FJF, da Cruz FA, de Mello FLV, Kruschewsky LdS, de Freitas LCC, et al. (2013) Management of neck metastases in T2N0 lip squamous cell carcinoma. *Am.J.Otolaryngol.* 34 (2): 103-106
- (113) Veness MJ (2008) Time to rethink TNM staging in cutaneous SCC. *The Lancet Oncology* 9 (8): 702-703
- (114) Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA (2012) Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An.Bras.Dermatol.* 87 (1): 105-114
- (115) Visscher JGAMd, Waal Ivd (1998) Etiology of cancer of the lip: A review. *Int.J.Oral Maxillofac.Surg.* 27 (3): 199-203
- (116) Vukadinovic M, Jezdic Z, Petrovic M, Medenica LM, Lens M (2007) Surgical Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lip: Analysis of a 10-Year Experience in 223 Patients. *J.Oral Maxillofac.Surg.* Bd 65 (4): 675-679
- (117) Wiegand S FAU - Dunne, Anja,A., FAU DA, FAU MH, Mandic RF, Barth P FAU - Davis, Ronald,K., FAU DR, et al. (0822) Metaanalysis of the significance of matrix metalloproteinases for lymph node disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer JID* - 0374236 (0008-543; 0008-543)
- (118) Wittekind C, Meyer H (2010) TNM Klassifikation maligner Tumore; siebente Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 7. Aufl.

(119) Yuspa SH (1994) The Pathogenesis of Squamous Cell Cancer: Lessons Learned from Studies of Skin Carcinogenesis—Thirty-third G. H. A. Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Research* 54 (5): 1178-1189

(120) Zini A, Czerninski R, Sgan-Cohen HD (2010) Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 39 (4): 299-305

(121) Zitsch RP, Lee BW, Smith RB (1999) Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck* 21 (5): 447-453

7. LEBENSLAUF

8. Danksagung

Mein ganz persönlicher Dank gilt insbesondere Herrn Dr. Dr. Kai Wermker, nicht nur für die Überlassung des Dissertationsthemas, sondern viel mehr noch für seine hervorragende Betreuung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Trotz seines hohen beruflichen Pensums war er für meine Fragen und Anliegen stets erreichbar. Für seine wissenschaftliche Kompetenz, seine konstruktive Kritik und motivierende Unterstützung möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Klein für die Unterstützung des Promotionsvorhabens, die problemlose Kommunikation und die schnelle Durchsicht meiner Arbeit.

Außerdem danke ich Frau Brandt und Frau Lucius aus der Abteilung für MKG – Chirurgie der Fachklinik Hornheide für die Bereitstellung des Zugangs zu den Patientendaten und den immer freundlichen Kontakt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken.

Sie erst haben mir das Studium ermöglicht und mich bis heute stetig und auf viele verschiedene Arten unterstützt. Aus diesem Grund möchte ich ihnen diese Arbeit widmen.

Danke!